

133

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "TACUBA"
I.S.S.S.T.E.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE VIGILANCIA
CITOLÓGICA-COLPOSCÓPIA VERSUS TRATAMIENTO
CON ELECTROCIRUGÍA EN PACIENTES PORTADORAS
DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. BERENICE DEL ROCÍO RAMOS MARTÍNEZ



ISSSTE

ASESOR
DR. RAÚL MÉNDEZ SOTO
JEFE DE LA CLÍNICA DE DISPLASIA

MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA EN EL MEN
1

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

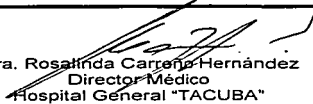
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

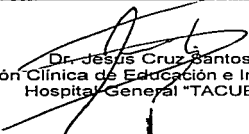
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

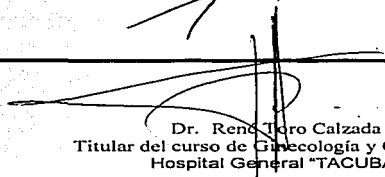
HOSPITAL GENERAL TACUBA
ISSSTE



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE VIGILANCIA CITOLÓGICA-COLPOSCÓPICA
VERSUS TRATAMIENTO CON ELECTROCIURÍA EN PACIENTES
PORTADORAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)


Dra. Rosalinda Carreón Hernández
Director Médico
Hospital General "TACUBA"


Dr. Jesús Cruz Santos
Jefe Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud
Hospital General "TACUBA"


Dr. René Toro Calzada
Titular del curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital General "TACUBA"

TESIS CON
FALLA DE CENSO


Dr. Raúl Méndez Soto
Jefe de la Clínica de Displasia
Hospital General "TACUBA"

I. S. S. S. T. E.
COORDINACIÓN DE
ENFERMEDADES E INVESTIGACIÓN

* 001 10 1111 *

HOSPITAL GENERAL TACUBA

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser la luz y guía de mi vida

*A mis padres, por ser mis mejores maestros ante la vida
y porque gracias a sus exigencias, comprensión, apoyo y amor he
logrado alcanzar esta meta.*

*A mis hermanos, por sus consejos, cariño, comprensión
y ayuda ante las situaciones adversas.*

*A mi esposo, quien me ha apoyado y tolerado mis desvelos,
sin cuyo amor y comprensión no hubiera sido posible lograr esta meta.*

*A esa persona, que desafortunadamente ya no está
conmigo pero que siempre confío y se preocupo por mí,
en donde quiera que se encuentre.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Al Dr. Raúl Méndez Soto
por su valiosa orientación en la realización de esta tesis.*

Se declara a la Dirección General de Particulares de la
UNAM o difundida en formato electrónico e impresa al
autoridad de mi trabajo profesional.

Nombre: Berenice de Rocio
Ramos Martínez

Fecha: 13/10/03

Firma: PA

INDICE

GENERALIDADES (Epizootia).....	1
TEORÍA DE LA PATOGENICIDAD	3
ONCEGÉNESIS	4
a) Crecimiento celular NI y AN.....	6
• Ciclo Celular	7
• Reloj Molecular	9
• El punto R	10
b) Oncogénesis y antioncogénesis	11
c) Función de los genes oncosupresores	13
HISTORIA NATURAL DEL VPH	17
INFECCIÓN DEL VPH	20
DIFERENTES NOMENCLATURAS EN CITOLOGÍA CERVICAL	21
RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE ANTE EL VPH	30
ELECTROCIRUGÍA	36
a) Antecedentes Históricos	36
b) Efecto biológico de la diotimocuogulación	36
c) Indicaciones	38
d) Ventajas	38
e) Complicaciones	38
f) Efectos colaterales de la conización	39
g) Técnico de la cotización	39
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE VIGILANCIA CITOLÓGICA COLPOSCÓPICA VERSUS TRATAMIENTO CON ELECTROCIRUGÍA EN PACIENTES PORTADORAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)	
RESUMEN	44
INTRODUCCIÓN	46
• Objetivos	49
• Hipótesis	49

2 TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS	50
RESULTADOS	53
DISCUSIÓN	55
CONCLUSIÓN	56
ANEXOS	57
BIBLIOGRAFÍA	62

5

TESIS CON
FALLA DE CUBRIMIENTO

GENERALIDADES

Los papilomavirus (VP) son pequeños virus de DNA de la familia Papovaviridae que infectan una gran variedad de vertebrados incluyendo al hombre. Contiene una doble cadena DNA y aproximadamente 8000 pares de bases de longitud, mide 50 nm de diámetro, carecen de membrana, y su cápside tiene forma icosaédrica compuesta por 72 capsómeros. (1) Figura 1.

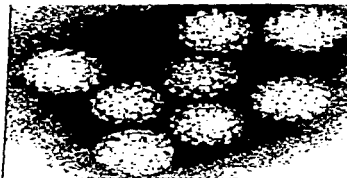
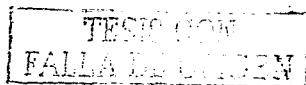


Figura 1. Microscopia electrónica del Papilomavirus Humano

A pesar de su amplia distribución, muestra un alto grado de tropismo celular, es decir únicamente infectan epitelios secos (piel) y mucosas (orales y genitales) induciendo la formación de lesiones benignas (verrugas o papilomas), y en asociación con ciertos cofactores pueden producir carcinomas.

Zur Hausen H. en 1976 fue el primero en relacionar y estudiar el Papilomavirus Humano (VPH) y su aparición en la carcinogénesis, posteriormente diversos estudios clínicos, epidemiológicos y moleculares lo establecen como el principal agente etiológico del cáncer cervicouterino (CaCu). Recientemente se ha demostrado que más del 95% de las mujeres con carcinoma cervical están infectadas con algún tipo de VPH. (2)

Las lesiones que inducen el VPH pueden ser clínicas, subclínicas y latentes. Clínicas cuando se evidencian por observación directa, subclínica cuando lo hacen con el uso del colposcopio (o de una lente de aumento) después de la aplicación, prolongada, de ácido acético al 5%, y latente cuando se presentan medidas técnicas de hibridación del DNA en individuos con tejidos clínicamente e histológicamente normales.

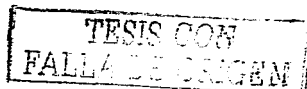


Las que tienen expresión clínica benigna pueden ser lesiones verrucosas y son causadas por virus de bajo riesgo, principalmente por los tipos 6, 11, 42, 43, y 44. las lesiones malignas pueden expresarse clínicamente con un CaCu, los virus de alto riesgo más frecuentemente involucrados son el 16, 18, 45, y 56, pero también pueden ser ocasionadas por virus de riesgo intermedio como el 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 65 y 66.

Existe evidencia clínica epidemiológica y experimental de que los VPH de riesgo intermedio y alto son los responsables del 91% de los casos de CaCu. Esta neoplasia ocupa el primer lugar entre las causas de mortalidad por cáncer en México. Los estados que muestran mayor tasa de mortalidad por 100,000 mujeres de 25 años y más son: Colima 42.3%, Morelos 38.4%, Nayarit 35.2%, Tamaulipas 34.1%, Veracruz 33.8% y Yucatán 31.5%. Nuestro país tiene la mayor tasa ajustada de mortalidad por 100 mil en el mundo (14.7%) y el segundo por Chile, Costa Rica, Panamá, Venezuela y Polonia. (3)

Epizootia

La vía de transmisión del Papiloma virus Humano (VPH) epiteliales es de persona a persona con contacto directo a áreas de la piel contaminadas. Los VPH genitales se transmiten básicamente por vía sexual, el 2% de las mujeres en edad fértil tienen infección por VPH y la prevalencia en mujeres sexualmente activas algunas veces excede el 30-40%, aunque se han sugerido otro tipo de vías como el instrumental y ropa contaminada. Además se ha reportado la transmisión vertical (2.8%): transplacentaria y a través del canal de parto en mujeres portadoras del virus produciendo papilomas laríngeos en sus hijos. (4)



TEORIAS DE PATOGENICIDAD VPH

- Unión e interiorización en células eucarióticas, que en relación con el sistema de histocompatibilidad mayor identifica algunas proteínas de la superficie celular que ayudan a su expresión y a la penetración viral.
- Interacción de diferentes moléculas proteicas llamadas E1, E2 y péptidos E6 y E7 del VPH 16 con la interleucina 6 y su receptor soluble que regula la integración y actividad viral *in vitro*.
- La expresión genética es regulada por la proteína C cinasa que modifica el ácido ribonucleico según se ha demostrado en el caso del VPH 31b.
- En caso de neoplasias, la relación de los VPH y los sistemas de subpoblaciones de linfocitos se ha estudiado, para conocer su posible papel en la patogenia.
- Las funciones y características de los anticuerpos, las interleucinas 1 alfa y factor de necrosis tumoral alfa se han investigado *in vitro* y se han observado que regulan la expresión y proliferación de las células infectadas así como la producción de oncogenes.
- La integración del genoma humano de los VPH y la modificación de las transcriptasas, entre zonas enzimas son alteradas y se aduce que son la explicación de la producción de neoplasias malignas. (8)

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

ONCOGENESIS

Inicialmente los oncogenes (griego: onkos=masa o tumor) fueron identificados en virus capaces de inducir tumores en animales o transformar células *in vitro*. Muchos de estos virus poseen genomas basados en RNA y pertenecen a la familia de los "retrovirus" los cuales se replican a través de la síntesis intermediarias del DNA en las células infectadas. Los oncogenes portados por dichos virus poseen alta gemología con genes muy similares en las células animales (protoncongenes). La observación inicial que implicaba la correlación entre virus y cáncer la hizo Rous en 1910 cuando demostró que un agente filtrable (virus) era capaz de inducir cáncer en aves. Fue luego de 56 años cuando su trabajo fue reconocido con el premio Nobel. Desde entonces se han encontrado muchos retrovirus responsables de la transformación maligna de muchas especies, incluso en mamíferos, sin embargo no muy frecuentes en humanos.

Por lo general la identificación de oncogenes, hasta el momento, se ha hecho utilizando un procedimiento experimental llamado transferencia genética. De manera breve, este procesamiento se basa en la transfección de DNA proveniente de células malignas a células normales. En condiciones de cultivo *in vitro*, las células normales crecen en una sola capa sin tocarse la una con la otra. Al adquirir el fenotipo maligno, comienza a crecer una encima de la otra formando cúmulos de células en cultivo. Se puede recuperar el material genético transferido e identificar los genes responsables de los cambios malignos y de esta manera aislar potenciales oncogenes.

Hoy en día se conocen un gran número de protoncogenes. Su participación en términos de control de crecimiento celular es complejo y puede involucrar la interacción con muchos otros protoncogenes.

Se puede clasificar de acuerdo a su localización y función en:

- Factores de crecimiento. Moléculas que actúan a través de receptores y promueven la división celular. Su expresión en tejidos donde normalmente no ejercen una función es un buen ejemplo de la activación de un oncogen.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Receptores de factores de crecimiento. Proteínas localizadas en la membrana celular con actividad tirosina-quinasa capaces de unir los factores de crecimiento y transducir señales mitogénicas dentro de las células promoviendo división celular. Cambios estructurales en estas proteínas pueden estimular el desarrollo de tumores.

- Kinasas. Proteínas encargadas de la activación de la función de otras proteínas asociadas por medio de fosforilación (Ej. El grupo de cinasas del citoplasma: serina y treonina quinasa). Cambios estructurales pueden afectar la función normal de estas proteínas y modificar la cascada de señales intracelular.

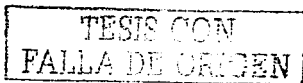
- Transductores de señales. Moléculas encargadas de transferir información dentro de la célula. Modificación de estas moléculas (estructura, localización o cantidad) determina un fallo en la transmisión normal de las señales que determinan la función celular.

- Proteínas nucleares y factores transcripcionales. Moléculas encargadas de la regulación de expresión genética.

El producto normal de los protooncogenes puede ser alterado por muchas vías y generar pérdida en el control de los mecanismos que gobiernan la actividad normal de la célula y transformarla en células cancerosas. Estas alteraciones a nivel molecular las podemos resumir en:

- Alteraciones cromosómicas
- Amplificación genéticas
- Mutaciones puntuales
- Inserción viral

Para entender como es que los oncogenes y protooncogenes actúan es necesario conocer el crecimiento celular normal y anormal para tener las bases fisiológicas y bioquímicas que expliquen el funcionamiento de los distintos genes implicados en tumorigénesis.



Crecimiento celular normal y anormal

Dado que el cáncer involucra una proliferación no controlada de células, todo estudio sobre su naturaleza, forzosamente debe conducir a los mecanismos que modulan la proliferación celular.

Un hecho característico de los eucariotas superiores es que los organismos tienen un tiempo de vida definido. Esta propiedad se extiende a las células somáticas individuales, cuyo crecimiento y división están rigurosamente controlados. Las células cancerosas, constituyen variantes que han perdido su control usual de crecimiento.

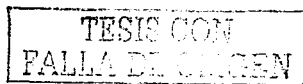
Cuando se cultivan *in vitro* células de un vertebrado, ellas se dividen en un cierto número de veces y luego entran en un estado senescente en el que el crecimiento se detiene. Aquí ocurre lo que se conoce como "crisis", durante la cual la mayoría de las células mueren. Las células que sobreviven han adquirido la capacidad de dividirse indefinidamente, por un cambio en sus propiedades que se conoce como **inmortalización**. Este proceso difiere en algunos aspectos una de otra especie: las células de ratón entran en crisis luego de unas 12 divisiones, las humanas lo hacen luego de 40; la emergencia de la crisis es excepcional en las células humanas y solamente algunos tipos celulares lo logran.

Las células inmortalizadas constituyen lo que se conoce como "línea celular establecida no tumorigénica". Comparten con las células primarias que les dieron origen una serie de propiedades relacionadas con su crecimiento: dependencia de un anclaje (necesitan de una superficie firme), dependencia del suero (requieren los factores de crecimiento que este contiene), la inhibición densidad-dependiente (las células se dividen hasta una cierta densidad en que se detienen probablemente por procesos relacionados con el contacto entre células) y organización de citoesqueleto (las células son planas, se extienden sobre la superficie de crecimiento y generan una malla de fibras contráctiles constituida de filamentos de actina).

La consecuencia de estas propiedades, es el crecimiento en una mono-capa celular sobre un sustrato.

Estas propiedades proporcionan una aproximación a lo que ocurre por el control *in vivo*. Es solamente una aproximación, porque estas células casi siempre sufren cambios de complemento cromosómico, es decir son aneuploides.

Además, las células inmortalizadas pueden continuar sufriendo cambios, que en general les confieren ventajas para su supervivencia. En ese proceso van perdiendo las propiedades arriba descritas, ocurriendo lo que se conoce como transformación.



Empiezan a hacer independientes del anclaje, pierden la inhibición por contacto, se redondean y crecen apiladas en masas (focos). Tienen las mismas características que las que se obtienen en cultivos de células tumorales. Cuando células transformadas se inyectan a animales de laboratorio pueden originar tumores sólidos. Un cambio adicional que les confiere el carácter totalmente tumorigénico, es la adquisición de la capacidad de desprenderse de la masa celular originada y migrar, dando lugar a la formación de nuevos focos (metástasis).

El estudio de los mecanismos normales de control y de los eventos que conducen escalonadamente a la pérdida de los mismos, resultan entonces cruciales para el conocimiento de la génesis del cáncer.

Recientemente, el desarrollo de los métodos de DNA recombinante, ha permitido identificar un grupo de genes que intervienen en la **regulación de la proliferación celular normal** y su alteración (mutación) en los tejidos tumorales.

a.- El ciclo celular

A pesar de las diferencias entre procariotas y eucariotas, existen numerosos puntos en común entre la división celular de ambos tipos de células.

- Debe ocurrir la duplicación del DNA
- Debe separarse el DNA "original" de su "replica"
- Deben separarse las dos células "hijas" (Citocinesis) con lo que finaliza la división celular.

Estos procesos básicos deben ocurrir en ambos tipos de células.

A continuación se resumen los hechos que acontecen en las células eucariotas.

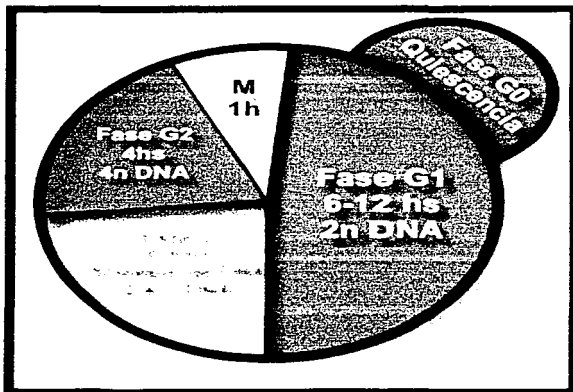
El ciclo celular eucariota engloba las siguientes secuencias:

- Crecimiento
- Replicación del DNA
- Mitosis
- Nuevo proceso de crecimiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Comenzando a partir de la citocinesis la célula hija resulta pequeña y posee un bajo contenido de ATP resultante del gasto experimentado del ciclo anterior. La acumulación del ATP necesario y el incremento de tamaño acontece durante el intervalo (en inglés: gap) G1 de la interfase, la parte más larga del ciclo celular. Cuando adquiere el tamaño suficiente y el ATP necesario comienza la fase S, la célula sintetiza DNA, destinadas a dos células que se originan del proceso. Dado que el proceso de síntesis consume una gran cantidad de energía la célula entra nuevamente en un proceso de crecimiento y adquisición de ATP la fase G2. La energía adquirida durante la fase G2 se utiliza para el proceso de mitosis.

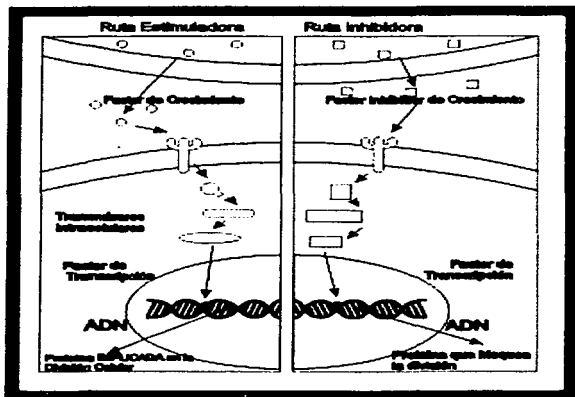
Figura 1. Ciclo celular



Factores ambientales tales como cambios de temperatura y el pH, disminución de los niveles de nutrientes llevan a la disminución de velocidad de división celular. Cuando las células detienen su división generalmente lo hacen en una fase tardía de la G1 denominado el punto R (por restricción).

Las células normales se reproducen en respuesta a una "cascada" de señales que les envían los factores de crecimiento externo y detienen su división en respuesta a factores inhibidores que, obviamente, actúan también por medio de una cascada de señales. (Fig. 2)

Figura 2. Estímulos externos



Reloj molecular

Basados en las investigaciones realizadas en huevos de anfibios los investigadores imaginaron la existencia de un "reloj central de bioquímico" u oscilador que "instruye" a los núcleos acerca de las funciones a cumplir para controlar las fases de división.

El "reloj", formado por un conjunto de proteínas nucleares que interactúan entre sí, integra los mensajes provenientes de las cascadas estimuladoras e inhibitoras y, si prevalece la cascada estimuladora, pone en marcha el programa de división celular.

Para programar estos sucesos el "reloj del ciclo celular" se vale de diversas moléculas proteicas. Los dos "engranajes" moleculares de este reloj son:

- Las ciclinas
- Las quinasas (CDK)

Estos "engranajes" se asocian entre sí e inician los "movimientos" que llevan a iniciar los diferentes estadios del ciclo celular. Por ejemplo en la *G1 temprana* las ciclinas del tipo D se unen a la CDK4 o CDK6 y el complejo resultante "libera" el freno que impedía la progresión hacia la *G1 tardía* y, por lo tanto el pase a la fase S (el complejo cíclica D – CDK4 / 6 desarma un potente inhibidor de la progresión del ciclo: el formado por la proteína pRB y los factores de transcripción inactivos).

La progresión del ciclo depende en gran medida de que se alcancen niveles elevados de ciclinas, a saber en la siguiente secuencia:

1. Cíclica D
2. Cíclica E
3. Cíclica A
4. Cíclica B

El punto R

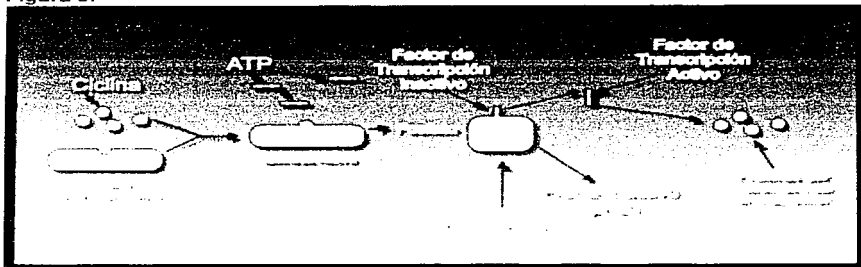
Un instante crucial del ciclo es el que ocurre en el punto R (por restrictivo) de la fase G1 momento en el cual la célula decide si debe o no avanzar en la prosecución del ciclo. La "llave" de este paso es un conmutador molecular que pasa de "apagado" a "encendido".

La figura 3 muestra la forma en que ocurre esta conmutación:

- Las ciclinas D y E aumentan su nivel
- A medida que sube el nivel de las ciclinas, las mismas se combinan con quinasas dependientes de ciclinas (es decir enzimas fosforilantes cuya actividad depende de los niveles de ciclinas)
- Las quinasas activas transfieren fosfatos del ATP a la proteína pRB (el "freno" del ciclo celular).
- Si el pRB no está fosforilada "secuestra" (es decir permanece unida) a otras proteínas claves para la prosecución del ciclo: los factores de transcripción, en otras palabras, mantienen la llave en "apagado".

- Cuando el complejo **cíclica-quinasa** añade suficientes fosfatos a la pRb, la misma libera los **factores de transcripción** que actúan sobre los genes.
- Los **genes** estimulados producen proteínas necesarias para que avance el ciclo celular.

Figura 3.



b.- Oncogenes y antiocogenes

Básicamente se ha identificado dos grandes grupos de genes ocogénicos: los **oncogenes** y los genes supresores del tumor o **anti-oncogenes**.

Los **oncogenes**, son mutaciones de genes estimuladores normales de la proliferación celular (**proto-oncogenes**). La mutación tiene como consecuencia un **exceso de función** del gen que empieza a producir señales interrumpidas que obligan a la célula a dividirse. Ocurre en uno de los alelos en una **célula**

somática, y es dominante respecto del alelo normal. Toda la progenie derivada de esta célula iniciará una transformación tumoral. El tumor así originado es monoclonal y usualmente esporádico.

Este tipo de mutaciones ocurre espontáneamente durante la vida y se necesita más de un evento mutacional para que se produzca la transformación tumoral de una célula, por lo que la probabilidad de padecer un tumor de este origen aumenta con la edad. Un mismo oncogen puede causar tumor en distintos tejidos, aunque existe cierta relación entre tipo de tumor y oncogén.

Los anti-oncogenes, tienen también una actividad reguladora de la proliferación celular, pero son reguladores negativos (supresores). Se expresan en tejidos en diferenciación como los embrionarios o los epitelios, que están en permanente renovación. La alteración de su función está claramente relacionada con algunos tumores de la infancia. El primer gen de este tipo descubierto fue el de retinoblastoma (gen Rb1). (9)

Es la ausencia de función de ambos alelos lo que desencadena el desarrollo tumoral. Por lo tanto a nivel celular se comportan como recesivos respecto del alelo normal.

Estas mutaciones ocurren por separado, por un considerable intervalo de tiempo entre ambas. Si las dos mutaciones ocurren en una célula somática, se desarrollará en un tumor único y el caso será esporádico.

Si la primera mutación tiene lugar en una célula germinal, todas las células de este individuo estarán marcadas por ella desde su concepción.

El alelo normal puede alterarse (segunda mutación) en más de una célula y ocurrir la aparición de tumores múltiples.

Una segunda consecuencia de la mutación germinal es que ella puede ser transmitida a la descendencia del afectado como rasgo autonómico dominante de predisposición a desarrollar tumores. La segunda mutación no siempre ocurre, por lo que algunos portadores no llegan a padecer tumor (penetrancia incompleta).

El proceso de transformación maligna no es el resultado de una única mutación, sino el de una suma de eventos, que van confiriendo a la progenie de una célula ganancia de función en el sentido de crecimiento incontrolado e independiente del organismo al que pertenece.

El p53 es otro gen supresor, cuya función se está descubriendo. Se lo han encontrado alterado en un gran número de tumores esporádicos, pero también se ha hallado una mutación germinal del gen en el síndrome de Li-Fraumeni. Los portadores de la mutación germinal en este síndrome, tienen predisposición a padecer ciertos tumores, generalmente a una edad más temprana que lo esperado para el tipo de tumor (aunque pueden aparecer a cualquier edad).

Una interesante observación, es la que se hizo en carcinomas de cérvix y de endometrio. Allí se vio que existían dos grupos bien definidos: uno que tenía alteraciones estructurales en el gen y otro en que se detectó la presencia de papilomavirus (VPH).

La proteína E6 de VPH, actuaría inactivando la proteína p53, al unirse en forma estable con ella. Esto pone en evidencia la existencia de otros mecanismos en el proceso de oncogénesis, que no se relacionan directamente con el gen sino con su producto.

c.- Función de los genes onco-supresores

Los dos primeros genes onco-supresores que se conocieron Rb y p53, resultaron tener un papel fundamental, el primero de la regulación del ciclo celular y el segundo, como agente de seguridad contra los errores en la replicación del DNA.

La figura 5 puede verse el ciclo celular con sus fases. La fase S o de síntesis corresponde a la replicación del DNA y la fase M, a la mitosis. Entre estas dos fases hay dos fases G (de Growth, crecimiento en inglés). La fase G1 precede a S y la G2 a M.

Los límites de G1 y S, y entre G2 y M son "controles de ruta" que no pueden ser atravesados, si la fase previa no se ha completado adecuadamente. Durante la fase G1, la célula se prepara para la replicación del DNA, que requiere una notable cantidad de elementos, desde las enzimas de la biosíntesis de los nucleótidos hasta el DNA polimerasas. El programa de la fase M se inicia durante la G2, sintetizándose tubulina, necesaria para la formación del huso.

Es importante señalar que en el ciclo hay puntos de "toma de decisión" por parte de la célula. Por ejemplo una vez que pasa de G1 a S, el ciclo continúa hasta la división celular. También la célula puede decidir no dividirse y permanecer en G0, lo que se conoce como estado de quiescencia.

• Rb1

El transcurso de la célula por el ciclo esta regido por complejos proteicos que tienen en su centro subunidades reguladoras llamadas ciclinas y un miembro de la familia de las "quinasas dependientes de ciclinas" o CDK (que son subunidades catalíticas). Los miembros de la familia de las ciclinas tienen diferente concentración a lo largo del ciclo y cada fase tiene una combinación singular de los miembros de esta familia.

Como nuestro interés se centra en la división celular veremos que ocurre normalmente G0 y en G1 y como ciertas mutaciones de genes supresores y de oncogenes podrían alterar el curso normal, haciendo que la división se descontrola:

1.- En G0 (estado de quiescencia) la proteína RB (proteína nuclear de 105 kd) no esta fosforilada. En este estado RB está fuertemente unida a factores de transcripción como E2F y ABL y no le permiten actuar. E2F es un factor de transcripción que interviene en la expresión de los genes *c-myc* y en el gen del receptor EGF.

2.- En la fase G1, la ciclina D forma un complejo con CDK4, que fosforila RB. Esta fosforilación hacen que se liberen los factores de transcripción de varios genes: ADN polimerasas, *c-myc* (a su vez factor de transcripción), genes de síntesis de ácidos nucleicos y p16 que es un inhibidor de la actividad de la kinasa CDK4 (inhibidor de feedback).

- p53

Las proteínas p53 se encuentran en muy baja concentración en los núcleos de las células normales. Ante la presencia de radiación ultravioleta, radiación X, infección viral y químicos mutagénicos, se produce un aumento notable de su concentración.

Además del daño directo al DNA, la hipoxia es capaz de aumentar la concentración de p53 y activar la proteína. La reacción p53 se produce al romperse la doble cadena del DNA. Puede ser despertada por las enzimas de restricción.

- Actúa como un interruptor de ciclo celular, por lo que se ubica corriente arriba en la red reguladora del ciclo. Cuando se produce la reacción p53 una de las proteínas que queda bajo su control es la RB1. Esto ocurrirá porque p53 activa el gen p21 (Waf1, Cip-1). La proteína p21 es inhibidora universal de las quinasas dependientes de ciclina, por lo que puede inhibir la progresión del ciclo en cualquiera de los puntos críticos, así como participa en la expresión del bax, PIGs, IGF.BP3, Fas, FasL y DR5. (10)
- Puede unirse al factor de replicación del DNA inhibiendo directamente la síntesis de DNA.

- Puede desencadenar la apoptosis o muerte celular programada.
- Regula la expresión del gen trombospondina, el cual es un factor angiogénico que podría disminuir el suplemento vascular en los tumores.
- Induce la expresión de genes relacionados con el control Redox (PIGs) que resultan en producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan daño oxidativo a la mitocondria produciendo apoptosis.

Su función es impedir que DNA dañado complete un ciclo de replicación (que sabemos resulta imprescindible para fijar una mutación en una línea celular). La detención del ciclo da tiempo para permitir la reparación del DNA. Si el daño es de gran magnitud, deriva la célula a la apoptosis.

En forma experimental se ha conseguido ratones con anulación homocigótica de p53. Puede llegar a adultos sin dificultad pero sufre una altísima incidencia de tumores (superior a 70% a los 6 meses).

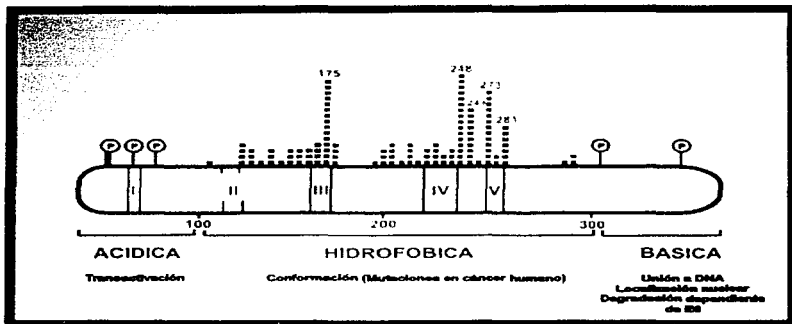
En el cáncer humano p53 se encuentra mutado en 50-55%, de estas mutaciones prevalecen aquellas ubicadas en el dominio de unión al DNA, alterando su función.

La proteína p53 contiene 393 aa, en su tomar latente (que no se une al DNA) se encuentra gracias a la regulación del extremo carboxilo terminal.

P53 se compone de 3 regiones:

- Región amino-terminal, ácida, con región involucrada en la activación de la transcripción.
- Región central, hidrofóbica, se encuentran los dominios más conservados, se localizan las mutaciones. Dominios II al V, codificados por los exones 5 a 8.
- Región carboxilo-terminal, básica, contiene las secuencias de oligomerización y localización nuclear, también interacciona con proteínas de choque térmico, con E6 y proteína TBP (proteína de unión de la caja TATA). (11)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



El polimorfismo común que ocurre en la región amino-ácida de p53 resulta por la presencia de prolina o arginina en la posición 72, que afecta la susceptibilidad de p53 para su degradación por E6 del VPH, siendo más susceptible cuando se encuentra una homocigocidad Arginina, comparada con la población en general, siendo 7 veces más el riesgo de una tumorigénesis asociada. (12) Recientemente se ha descrito otras proteínas homólogas a p53 como son p73 y p63, que son capaces de inducir apoptosis.

- P53 y VPH



La región terminal de p53 contiene sitios donde se une la proteína E6 del VPH, a través de la proteína E6AP. Este complejo (p53-E6AP-E6) promueve la degradación de p53 a través de la vía de la proteólisis dependiente de ubiquitina. Así p53 se inactiva funcionalmente, sin requerir en algunos casos de una mutación. Otra forma de alterar p53 es por sobreexpresión de mdm2

HISTORIA NATURAL DEL VPH

Inoculación

Ocurre por microtraumatismos durante el coito con una persona infectada, el virus penetra probablemente a través de un R-integrina. Los viriones penetran la capa basal y atraviesan la membrana basal. De esta forma el genoma viral se transporta hacia el núcleo de la célula, donde es transcrito y la célula se transforma y se llena de queratina, en la zona superficial el número de viriones es alto y la célula se descama siendo infecciosa.

Se codifican dos clases de proteínas específicas de virus, la transformación de las proteínas induce ciertas funciones en la célula huésped y se activan proteínas reguladoras para controlar la expresión del gen viral.

Incubación

El virus existe como plásmido extracromosómico de autorreplicación, llamado episoma.

Existe una ruptura cromosómica anular el virus como pérdida de parte del filamento (detección cromosómica) e incorporación en los cromosomas humanos (integración).

Se liberan ciertos genes virales (oncogenes virales) para producir dos proteínas tempranas nocivas a las células epiteliales E6 y E7, ambos actúan con proteínas supresoras del tumor bloqueando su función (p53 y pRb respectivamente). Se acompaña eventualmente de amplificación o mutación de oncogenes propios como myc o ras.

Las proteínas reguladoras especificadas por los genes virales tempranos crean un brote inicial de replicación del episoma y producen otros genomas virales, que pasan a células vecinas. Estos plásmidos virales episódicos se replican conforme la célula huésped se divide evitando la dilución del número de copias virales con el tiempo. El periodo de incubación puede variar de 6 a 8 meses, durante los cuales grandes zonas del epitelio anogenital son colonizadas por una infección latente "estable" del VPH.

Expresión Activa

La mayoría de los individuos se mantiene en una infección latente prolongada. La evolución de replicación episómica viral productiva incluye la participación de

permissividad celular, tipo de virus y estado inmunológico del huésped. La expresión viral activa ocasiona crecimiento celular, efectos citopáticos directos de células en maduración y aumento de la velocidad de replicación viral.

La distribución y extensión anatómica de la lesión varían en cada individuo, y producen una amplia variedad de patrones en diferentes pacientes. La proliferación epitelial causa acantosis, hiperchromasia y aumento de mitosis.

Contención por el huésped

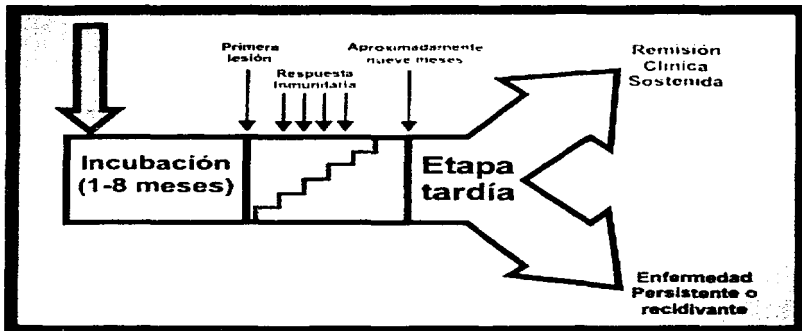
Después de tres meses de la aparición de la primera lesión clínica, o subclínica se inicia una respuesta inmunitaria del huésped, con participación de linfocitos T y B (detección de anticuerpos en pacientes con VPH). Al término de la historia natural describiré como es que el cuerpo reacciona frente a la infección.

Etapa Tardía

Después de la contención con el huésped, pueden pasar aproximadamente 9 meses sin que se expresen lesiones secundarias a la infección. Pasado este tiempo puede seguirse dos caminos: remisión clínica sostenida o enfermedad persistente o recidivante.

Puede que queden infecciones latentes presencia de genomas en células morfológicamente normales: infecciones con expresión mínima, en las que en pacientes con NIC o Ca invasor se detectan 40% DNA para VPH en biopsias de vagina a pesar de histología normal. Pueden aparecer en paredes familiares flecos ocultos "acetobiancos" pequeños, que corresponden a la punta del epitelio paraqueratótico que cubre un capilar intraepitelial prominente. Cambios sutiles y difusos, que se describen como puntilleo inverso, acentuándose con aplicación de lugol. Histológicamente puede tener hiperplasia basal mínima, coilocitosis leve, disqueratosis variable y crecimiento capilar interepitelial prominente.; infecciones bien desarrolladas o infecciones abortivas, en estas ultimas el VPH se distingue por que la expresión tardía se enlaza a los sucesos de diferenciación plana y queratinización. Debido a la limitación para queratinizarse y la falta de producción de viriones, algunas células muestran el tipo abortivo de interacción célula-virus, en la que la afinidad temprana del gen no es contrarrestada por la expresión tardía del mismo, por lo tanto las células continúan dividiéndose. Aparece contenido aneuploide de cromatina en la célula huésped y da una morfología displásica. El número de copias es bajo: 10-20 moléculas de DNA de VPH por célula (replicación viral productiva con 50 a 200 copias por núcleo).

Figura 12. Historia Natural del VPH.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INFECCION VPH

Para que los PV puedan penetrar e iniciar un proceso infeccioso se requiere una continuidad de tejidos, de manera que el virus pueda ponerse en contacto con las células permisivas, que son las *células basales* de los epitelios. Una vez que han infectado las células blanco se inicia la replicación viral en las *células espinoas*.

El ensamble de los viriones se lleva a cabo en estratos superiores de los epitelios cuando las células se han diferenciado (*células granulares*), ya que es un requisito para que este evento la maduración y diferenciación de la célula. Finalmente en las *células escamosas* los viriones son expulsados y pueden iniciar un nuevo ciclo de infección (13). Figura 7.

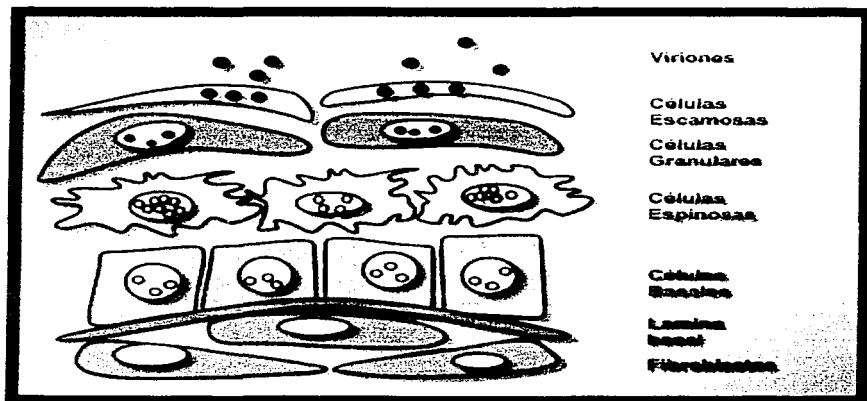


Figura 7. Ciclo de la vida del Papilomavirus Humano

DIFERENTES NOMENCLATURAS EN CITOLOGÍA CERVICAL

La primera nomenclatura descrita en la historia de la Ginecología fue la propuesta por Papanicolaou en 1928, después en 1967 Richart y otros describieron la clasificación que se conoce como neoplasia intraepitelial cervical (NIC). En diciembre de 1988, se reunieron diferentes sociedades de patólogos-ginecólogos y acordaron una nueva nomenclatura conocida como sistema Bethesda.

Clasificación de Papanicolaou

- 1). Sin alteraciones
- 2). Alteraciones inflamatorias (incluyendo al VPH)
- 3). Displasia (todos los grados)
- 4). Carcinoma in situ
- 5). Carcinoma invasor

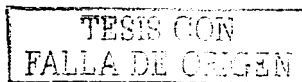
1950 -1960	1970	1980	1990
Normal Metaplasma Atípica Carcinoma in Situ	Normal Meplasia Atípica Displasia Leve Displasia Moderada Displasia Severa Carcinoma in Situ (Reagan, J.W. 1953)	Normal Metaplasia Atípica NIC I NIC II NIC III (Richard, R.M. 1966)	Normal LEI bajo grado LEI alto grado (Bethesda System 1988)

Sistema Bethesda

En este intento por unificar criterios sobre terminología en citología cervical, el National Cancer Institute estableció una reunión de trabajo en Bethesda, Maryland, en 1988. El segundo taller se celebró en abril de 1991, a esa nomenclatura se le designa usualmente "Sistema de Bethesda".

En cuanto al sistema Bethesda para el reporte diagnóstico citológico se reconoce que:

1. Proporciona una efectiva comunicación entre el citológico y el médico.
2. Facilita la correlación Citológica-Histopatológica.
3. Facilita la investigación epidemiológica, biológica y patológica de la enfermedad cervical.
4. Proporciona datos para análisis estadísticos y comparaciones nacionales e internacionales.



El sistema Bethesda introdujo nuevos términos como fueron:

Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado: Que abarca lesiones cervicales del tipo displasia leve o N.I.C. e infección por VPH.

Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado: Que corresponden a displasia moderada, severa y carcinoma in Situ (CIS), como, NIC II, NIC III.

El sistema Bethesda limita el uso del término "**atipia celulares**" a aquellos casos los cuales los hallazgos citológicos son de insignificancia indeterminada. "Atipia" no debe ser usado como un diagnóstico para definir cambios celulares inflamatorios, preneoplásicos o neoplásicos. Para ayudar al clínico en un reporte que incluya la palabra "atípico" debe hacer una recomendación para una evaluación adicional que puede ayudar a determinar la significancia de las células atípicas. Por ejemplo: "Células escamosas atípicas de significancia no determinada (Ascus o Agus), asociada con atrofia la recomendación puede ser "sugerimos administrar estrógenos y repetir la citología.

Conocimientos Clínicos Suficientes:

Toda paciente con citología Cerviño-vaginal anormal exige del clínico un cuidadoso examen ginecológico, encaminado a precisar el diagnóstico. En caso de confirmar una lesión macroscópica "inequívoca" de tumor, el paso a seguir es la biopsia; por el contrario el aspecto del cuello es sano se practicará: *colposcopia* y *biopsia dirigida*.

Si la colposcopia es satisfactoria, es decir, se observa bien la unión escamo-columnar, la lesión no penetra en el canal, no hay estenosis de orificio cervical externo, el cervix es regular y no existe ni atrofia ni inflamación severa; se toma la biopsia muestreando el sitio de mayor representatividad de acuerdo con los criterios colposcópicos para estudios citológicos, además del *legrado endocervical*; sino es satisfactoria por inflamación o atrofia se prescriben tratamiento médico indicado y se cita en un futuro próximo, si corresponde a otras causas se realiza como diagnóstico.

Son considerados criterios colposcópicos de anomalidad después de aplicar el ácido acético:

1. **Epitelio acetoblanco:** Se produce por deshidratación de las células, causando un incremento en el reflejo de la luz de las áreas de densidad nuclear aumentada corresponde a LIC.

2. **Patrones Vasculares:** Referidos a punteado y mosaico. Estos son causados por capilares vistos al final, como señales, tal como llegan más apretados al epitelio de superficie.
3. El mosaico es causado por capilares alineados paralelamente a la superficie del epitelio. Entre más blanca es la lesión más avanzada es la LIC. Los colposcopistas pueden biopsias y clasificarla acertadamente en un 95 – 98%.

Si por el contrario la paciente presenta criterios colposcópicos de invasividad o la lesión se introduce dentro del canal no visualizándose la parte más céfálica, o no se visualiza la unión escamo-columnar recomendamos el *cono Iletz de tipo diagnóstico* que en algunos casos servirá como terapéutico.

Todos los informes con diagnóstico de adeno-ca inSitu, legrado endocervical positivo, microinvasión o falta de correlación entre la citología, colposcopia y biopsia, donde la primera surgiera mayor lesión ameritan *como diagnóstico*.

Lesión Escamosa Intraepitelial Cervical (L. E. I. C.)

Concepto: La Lesión Escamosa Intraepitelial en el cuello uterino varía de un crecimiento anormal mínimo (bajo grado), progresando en espesor hasta llegar a la capa más superficial del epitelio (alto grado). La actividad mitótica está confinada a la capa basal y a las capas celulares por encima de ella sin compromiso del estroma. Coilocitc, discariocitos son más frecuentes en lesiones de bajo grado.

Bajo Grado: Significa lesiones intraepiteliales que afectan solo el tercio inferior del glosor total del epitelio y las alteraciones celulares asociadas al Virus del Papiloma Humano.

Alto Grado: Las alteraciones afectan desde los dos tercios hasta todo el espesor del epitelio. Las anomalías que fundamentalmente comprometen el epitelio que son:

1. Presencia de Coilocitos y Disqueratocitos.
2. Pérdida de estratificación y polaridad.
3. Ausencia de diferenciación y maduración.



4. Alteración en la relación Núcleo-Citoplasma.
5. Alteraciones nucleares (Hiper cromatismo, y distribución anormal de la cromatina).
6. Aumento de mitosis.

Epidemiología: Los factores que se han encontrado asociados con la existencia de lesiones premalignas son:

1. **Inicio de relaciones sexuales a edad temprana:** Se acepta actualmente como factor de riesgo elevado de padecer lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino el inicio de relaciones sexuales antes de los 20 años.
2. **Primer embarazo a edad temprana:** Aparentemente debido a inmadurez de las células del cuello, durante el trauma.
3. **Promiscuidad sexual de alguno de los cónyuges:** El individuo promiscuo está más expuesto a adquirir infecciones de transmisión sexual las que a su vez parecen jugar papel importante en la transformación neoplástica cervical.
4. **Infecciones por Virus del Papiloma Humano:** Existe una asociación causal entre el desarrollo de lesiones intraepiteliales y el Virus del Papiloma Humano.
5. **Cigarrillo:** Existen elevadas concentraciones de Nicotina en moco cervical y disminución de células de Langerhans en tejido cervical en pacientes fumadoras. El antecedente de tabaquismo incrementa el riesgo de infección por V. P. H.

Edad: La prevalencia de las lesiones intraepiteliales ocurren en el grupo de edad entre los 20-40 años con un pico de incidencia a los 30 años de edad.

Etiología: Es desconocida la causa etiológica del cáncer cervical. Parece existir una asociación entre un agente infeccioso transmitido sexualmente que actúa sobre el epitelio metaplásico o zona de transformación, produciendo alteración en la madurez celular del epitelio.

La mujer desde su vía intrauterina presenta constantes modificaciones del epitelio cérvico-vaginal el cual esta conformado por epitelio escamoso y epitelio cilíndrico o columnar; el sitio de unión de estos epitelios es conocido como Unión Escamo-Columnar o Escamo-Cilíndrica. Es en esta unión y en la zona de transformación donde presumiblemente actúan los agentes con potencial carcinogénico dando

origen a la metaplasma atípica, Lesiones Intraepiteliales Cervicales y carcinomas invasivos.

Antes del quinto mes gestacional, la vagina y el exocérnix son cubiertos por epitelio columnar, después de lo cual el epitelio escamoso reemplaza al epitelio columnar en vagina y exocérnix. Durante la adolescencia como en el primer embarazo el epitelio escamoso reemplaza al epitelio columnar vía metaplasma *formándose una nueva unión Escamo-Columnar*, progresivamente más próxima al orificio cervical externo. Esta nueva Unión Escamocolumnar es llamada **zona de transformación**, la que es más susceptible al efecto carcinogénico de los agentes transmitidos sexualmente. Entre estos agentes se han involucrado al Virus del Papiloma Humano (V.P.H.), tricomonas, clamidia y DNA del espermatozoide.

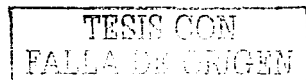
Las observaciones de varios estudios sugieren que después de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) muchos individuos no desarrollan signos clínicos o síntomas, pero guardan el virus por periodos variables. Los cambios morfológicos que ocurren en las células epiteliales durante la infección por el VPH se relacionan con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN-1). Muchas de estas lesiones regresarán espontáneamente pero una pequeña proporción progresará a CIN de alto grado (CIN II-III) y eventualmente a cáncer invasivo. Se ha estimado que se requieren 4 a 5 años para la transición de CIN-1 a CIN111, 9 a 10 años de CIN-111 a carcinoma invasivo subclínico y 4 a 5 años de invasión subclínico a cáncer invasivo sintomático. Los estimados anteriores se basan en datos de estudio de seguimiento y de registros selectos y programas de tamizaje. La existencia de un continuum morfológico de cambios progresivos y consecutivos llevando hasta cáncer cervical invasivo ha cambiado recientemente. Se ha propuesto que CIN-1 y CIN-111 pueden ser dos entidades separadas y que solamente CIN II-III son precursores reales de cáncer cervical.

Virus de Papiloma Humano (V. P. H.): Las infecciones del VPH son clasificadas en:

- Clínica: La infección se evidencia a simple vista, como el condiloma exofítico.
- Subclínica: Evidencia a través del colposcopio.
- Latente: Detectado sólo por técnicas de hibridación molecular.

Asociación entre VPH y neoplasia cervical

Se han caracterizado más de 75 tipos de VPH y cerca de 30 de ellos se saben que infecta el cuello uterino. Algunos de los tipos del VPH que infectan el cérvix (tipos asociados a cáncer o de alto riesgo) se aceptan corrientemente como factor etiológico central para cáncer invasivo y sus lesiones precursoras. Puesto que las

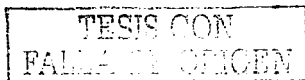


intervenciones deben ser tipo específicas es importante considerar la prevalencia de los tipos del VPH relevantes. Un estudio internacional de tipos de VPH en cáncer cervical en 22 países alrededor del mundo reveló que el VPH 16 es responsable del 54% de los cánceres asociados a tipos de VPH, seguido del VPH 18 (15%), VPH 45 (9%) y VPH 31 (6%). Así los 4 tipos de VPH anteriores son responsables del 84% de todos los cánceres asociados a tipos de VPH y las intervenciones contra los VPH 16 deberán tener un impacto considerable en la reducción del cáncer cervical.

Las evidencias epidemiológicas de la asociación entre el VPH y la neoplasia incluyen un conjunto impresionante y ampliamente consistente de series de casos, estudios de casos y controles y algunos estudios de cohortes que han sido revisados recientemente.

Los datos epidemiológicos disponibles indican que la asociación entre ciertos tipos de VPH y cáncer cervical cumple completamente con los criterios aceptados de causalidad propuestos por Sir Bradford Hill:

- I. Es muy fuerte, con OR superiores a 15 y todos los estudios de casos y controles metodológicamente sólidos utilizaron métodos confiables para la detección de ADN del VPH. La fuerza de la asociación descarta la posibilidad de que se pueda explicar por sesgo, azar o confusión.
- II. Es consistente, asociaciones igualmente fuertes se han encontrado tanto en países de alto como de bajo riesgo para cáncer cervical.
- III. Hay una relación dosis-respuesta entre la carga viral y el riesgo de desarrollar neoplasia cervical.
- IV. Los resultados de unos pocos estudios de cohorte indican que la infección con ciertos tipos de VPH precede el desarrollo de lesiones CIN II-III.
- V. La asociación es específica para ciertos tipos de VPH denominados tipos de VPH de alto riesgo. Además de los 30 tipos de VPH que infectan el cérvix uterino, el VPH 16 aporta la proporción mayor de cáncer cervical, seguido del VPH 18.
- VI. La evidencia epidemiológica está apoyada por un gran número de investigaciones de laboratorio que indican un potencial carcinogénico de los tipos de VPH implicados en la neoplasia cervical.



Estas conclusiones han sido apoyadas por un grupo multidisciplinario internacional reunido recientemente en Lyon para evaluar la carcinogenicidad del VPH.

En humanos la infección ocurre en piel, mucosas, conjuntivas, cavidad oral, laringe, árbol traqueobronquial, esófago, vejiga, ano y tracto genital.

El contagio de la infección genital por VPH se produce mediante el contacto sexual directo o indirecto, por fragmentos de tejido infectado que penetra a través de microabrasiones. Se admite la transmisión mediante fómites como son instrumentos de uso ginecológico o guantes inadecuadamente esterilizados.

El virus penetra en las células del estrato basal expuesto a una serie de microtraumatismos, los viriones pierden su involucro proteico y el genoma viral llega al núcleo de la célula donde se establece en forma episódica. El periodo de incubación varía entre 3 semanas y 8 meses para condiloma, alrededor del 70% de compañeros sexuales de mujeres con VPH y neoplasia intraepitelial son diagnosticados como subclínica. El semen y la uretra actúan como reservorio del virus. La inmunidad celular desempeña un papel fundamental en la defensa contra la infección por VPH. El primer encuentro entre el virus y el sistema inmunológico se produce en el epitelio. La primera línea de defensa del huésped son las células de Langerhans intraepiteliales que desempeñan un papel en la activación de los linfocitos T.

Coilocitosis: El diagnóstico por infección por el virus del papiloma en citologías Cerviño-uterinas sólo debe ser emitido cuando se observa coilocitos o disqueratocitos. El cambio citológico diagnóstico del VPH es la célula coilocítica, cuyas características morfológicas completas se consideran patognomónicas de la infección. Los coilocitos son células superficiales o intermedias con un gran espacio vacío irregular rodeando completamente el núcleo.

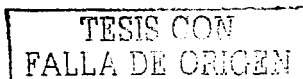
a) Características de coilocitos:

1. Halo Perinuclear amplio irregular.
2. Condensación citoplasmática periférica
3. Agrandamientos, hiperromasia y angulaciones nucleares con o sin multinucleación.

El segundo tipo de célula asociado a la infección son los **disqueratocitos**, pequeñas células queratinizantes con núcleos picnóticos agrupadas en nidos o sabanas.

b) Características de los Disqueratocitos:

1. Acúmulos celulares
2. Núcleos picnóticos.

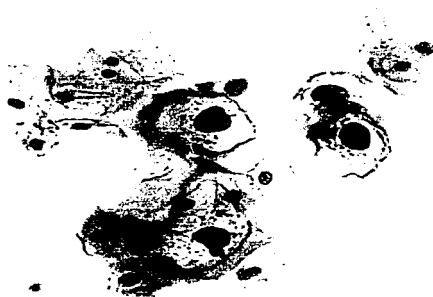


3. Citoplasma acidofilo intenso.

El tercer tipo de célula asociado es la **parabasal**. Difícil de diferenciar de células provenientes de lesiones de alto grado, su apariencia es más de tipo degenerativo que neoplásico.

c) **Características Morfológicas:**

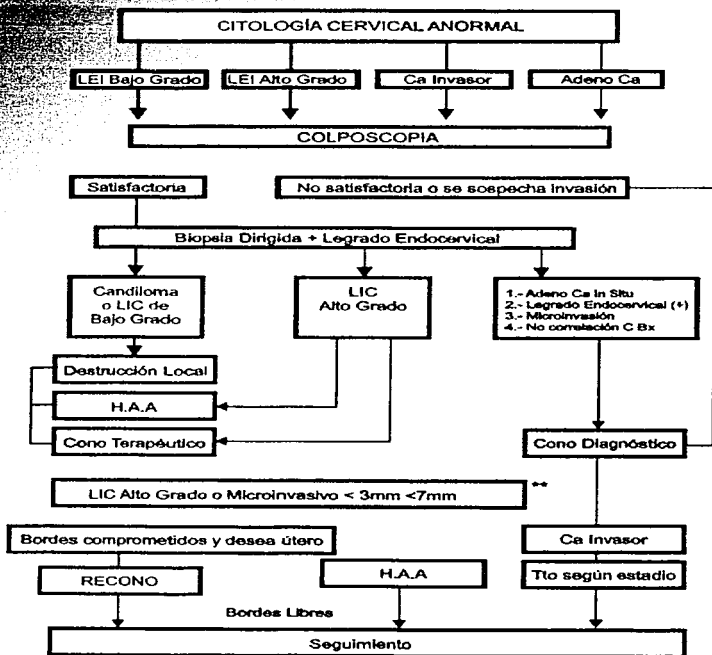
1. Citoplasma denso sucio.
2. Halo perinuclear pequeño.
3. Núcleos atípicos sin angulaciones.



Coilocitos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MANEJO DE LA CITOLOGÍA VAGINAL ANORMAL SIN LESIÓN CLÍNICA APARENTE



* Datos para fines de orientación solo.
 ** Datos según el artículo 1.º del V.º Z.º en extensión.

RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE ANTE EL VPH

Respuesta inmune humoral

Las infecciones virales son primariamente, intracelulares, y los antígenos virales escapan al alcance de los anticuerpos. La respuesta humoral es importante solo para infecciones virales productivas, en las que las partículas virales salen al espacio extracelular por exocitosis o durante la lisis celular por efecto del propio virus o las células citotóxicas del paciente. Sin embargo en el cáncer uterino asociado a VPH, se ha demostrado mediante técnicas de amplificación, utilizando DNA viral en 90% de los casos con Ca invasor vs. 0% de pacientes con VPH sin lesión neoplásica. Lo que podría sugerir que no se encuentran por destrucción celular (necrosis apoptosis), ya que en este caso el DNA estaría degradado, y por lo tanto incapaz de ser amplificado. Apoya de esta forma el hecho de que su producción se debe solo a la presencia de células tumorales y así poder ser un marcador de enfermedad residual o molecular mínima. (16)

En el espacio extracelular las partículas virales son atrapadas por linfocitos B con receptores (anticuerpos de membrana), específicos para algunos epítipo de las proteínas virales. Una vez en el receptor, el antígeno es internalizado por endocitosis y digerido en el lisosoma para producir pequeños péptidos que se unen al las moléculas de clase II, del complejo principal de histocompatibilidad (HLA II). Posteriormente los péptidos son presentados en la superficie celular para ser reconocidos por linfocitos T cooperadores CD 4+ (Tc2). Una vez activados, los linfocitos Tc2 estimulan a los linfocitos B para producir anticuerpos neutralizantes contra las partículas virales, los cuales juegan un papel muy importante para evitar la diseminación de la infección. Las moléculas HLA II están presentes en células del sistema inmune: linfocitos B, linfocitos T activados y células profesionales presentadoras de antígenos (CPA) y algunas células epiteliales especializadas; se componen en dos cadenas, α y β , ambas codificadas en los loci HLA-DR, -DQ o DP. El amplio polimorfismo que presentan esta concentrado en la región de unión de los péptidos, lo cual permite que los diversos alelos reconozcan péptidos diferentes y, con ello, estén asociados a respuestas inmunes diferentes.

En las infecciones no productivas, como serían los casos de los NIC de alto grado (NIC II-III) y el cáncer invasor, solamente se producen proteínas tempranas del virus y no proteínas tardías, por lo que las partículas virales no se presentan en el espacio extracelular, y no se esperaría una respuesta humoral contra los antígenos virales. Sin embargo, en el suero de las pacientes con cáncer cervical frecuentemente se encuentran anticuerpos contra la proteína E7 del VPH 16 o el VPH 18. Igualmente, se han detectado anticuerpos contra las proteínas E2 del VPH 16 y del VPH 18, 11, 12 E4, 13,14 y E6 del VPH 16. Además se ha

encontrado que los títulos de anticuerpos contra las proteínas E2, E6 y E7 aumentan con el estado clínico y varían de acuerdo con la manera en que es tratada la enfermedad. No se sabe como se genera esta respuesta humoral, pero quizá durante la lisis de células cancerosas por linfocitos T citotóxicos, salgan antígenos virales al espacio extracelular. Por otra parte no se conoce cual es el papel de la respuesta inmune humoral en los tumores invasores, es decir si juega un papel en contra del tumor, quizá en colaboración con las células NK (o AN= asesinas naturales) y los macrófagos, o si solamente se presenta como un efecto secundario asociado al desarrollo de la enfermedad.

De cualquier manera, estos datos sugieren que estas proteínas virales son inmunogénicas y que pueden representar blancos para el sistema inmunológico.

Respuesta Inmune Celular

En la respuesta celular participan, por un lado, componentes del sistema inmune y, por otro, las células blanco infectadas por el virus que tratan de evadir el sistema inmune. De éste último los LTC, linfocitos cooperadores (TC), células NK, macrófagos, células presentadoras de antígenos (CPA) y las citocinas producidas por estas células. De las células blanco participan las células del complejo HLA, otras moléculas coestimuladoras en la superficie de la membrana y citocinas secretadas por ellas mismas.

Respuesta inmune efectiva contra células infectadas por el VPH

En las etapas iniciales de la enfermedad, la respuesta inmune es aún efectiva por que las células infectadas por el VPH expresan todavía las moléculas de clase I del HLA. Las moléculas de clase I son proteínas de membrana involucradas en la presentación antigénica y juegan un papel importante en la respuesta inmune antitumoral. Estas moléculas se expresan en todas las células nucleadas y se componen de una cadena pesada polimórfica y la $\beta 2$ -microglobulina. De la cadena pesada existen los tipos A, B, y C, cada una de ellas con múltiples subtipos (alíelos) en la población. Las moléculas HLA I, exponen péptidos virales en la superficie celular permitiendo que las células infectadas sean reconocidas como blancos por los LTC (CD8+), los cuales a su vez son llamados de los capilares vasculares por citocinas secretadas por las células infectadas.

En los queratinocitos infectados, las proteínas virales se encuentran en el citosol mezcladas con las proteínas celulares, y ambas son degradadas en los proteosomas, de modo que se producen pequeños oligopéptidos de 8 a 11 aminoácidos, que posteriormente son transportados al retículo endoplásmico rugoso por las proteínas transportadoras PTA1 y PTA2. Ahí se unen a las

moléculas HLA (complejo mayor de histocompatibilidad CHM en ratones), de clase I para ser transportados a la membrana celular y ser presentados a los LTC los cuales reconocen el complejo CMHI-péptido viral por medio del receptor de células T (RTC) específico para cada epitopo. La partición de los linfocitos Tc1 en la activación de los LTC y otras células inflamatorias es muy importante: secretan interleucina IL-2, que activa a los LTC, e interferón gamma (INF-g), que activa a los microfagos. Los linfocitos Tc1 pueden ser activados por las citocinas liberadas (IL-1) por las células infectadas por el VPH o por las células CPA que presentan péptidos virales en el contexto de moléculas de clase I y II. Las células de Langerhans (CD1+) con sus prolongaciones dendríticas típicas son las APC más potentes dentro del tejido epitelial y se presentan en los dos tercios inferiores del epitelio estratificado del cérvix normal. La activación del LTC y TC requiere también la interacción de moléculas accesorias coestimuladoras entre las células T y las CPA o las células epiteliales. Por ejemplo la molécula de adhesión intracelular de tipo I (MAIC-1), el antígeno de función de linfocitos de tipo 3 (AFL-3) y el CD80 (B7) de las CPA interactúan con las moléculas AFL-1, CD2 y CD 28, respectivamente de las células T. La presentación de antígenos en la ausencia de estas moléculas coestimuladoras puede inducir anergia, con una falla en la inducción de la proliferación y diferenciación de las células T, lo que resulta en una tolerancia al estímulo antigénico.

Además, la generación de una respuesta inmune efectiva depende de la secreción de citocinas específicas que recluten y activen células inmunes en el sitio de la infección. Los queratinocitos humanos secretan constitutivamente muchas citocinas en cultivos celulares. Una de estas linfocinas es la interleucina 1 (IL-1), la cual induce una amplia variedad de reacciones inflamatorias e inmunológicas, tal como la producción de IL-2 por las células TC. Los mismos queratinocitos son autoestimulados por la IL-1, para proliferar, sintetizar y secretar otras linfocinas incluyendo IL-6, IL-8, el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (FEC-GM), y el factor necrosis tumoral (FNT-a). Cada una de estas moléculas promueve reacciones inflamatorias o inmunológicas por mecanismos específicos. El FNT-a y la IL-1 ejercen además, una acción antiviral por medio de la represión de la expresión de los genes virales.

Una vez activados, los TLC proliferan, se diferencian y participan en la lisis de las células blanco por tres caminos diferentes:

- a) Secretan perforinas y otras proteínas que perforan la membrana celular.
- b) Liberan sustancias que inducen la muerte celular programada (apoptosis)
- c) Liberan citocinas como el INF-g, el FNT y la leucorregulina (LR) que limitan la actividad viral dentro de las células y atraen macrófagos y otros fagocitos que pueden destruir a la célula. El INF-g y la LR inhiben la expresión de los genes virales y

estimulan la expresión de las moléculas de clase I del complejo HLA en los queratinocitos humanos, lo que permite una mejor presentación de los antígenos virales y con ello una respuesta inmune aumentada. La LR también aumenta la transcripción de las moléculas del CMH y la sensibilidad de las células epiteliales cervicales inmortalizadas por el VPH16 para ser destruidas por las células NK activadas por linfocinas LAK.

Es probable que los macrófagos y las células NK representen uno de los primeros mecanismos celulares para eliminar y controlar células tumorales infectadas por el VPH. Las células NK pueden, espontáneamente, matar *in vitro* células infectadas por el virus y células tumorales sin previa sensibilización, por un proceso llamado muerte natural. Las células NK y los linfocitos citotóxicos CD8+, restringidos estos últimos a moléculas CMH clase I, lisan sus blancos celulares por mecanismos similares pero por estímulos distintos; mientras que la molécula CMH clase I en la célula blanco son importantes en la presentación del antígeno para los LTC, su presencia inhibe el efecto citotóxico de las células NK.

Por el contrario, la actividad citotóxica de las NK se presenta cuando la célula blanco ha perdido la expresión de moléculas CMH clase II también afecta la citotoxicidad de las células NK. Es bien conocido que la expresión de moléculas CMH clase II puede ser aumentada por efecto de INF-g es una variedad de células, y el tratamiento de células blanco con esta citosina incrementa su resistencia a las lisis por células NK; la susceptibilidad puede ser recuperada con el tratamiento con anticuerpos dirigidos para moléculas CMH clase II. Sin embargo, el mecanismo por el cual estas moléculas regulan la actividad de las células NK no ha sido definido. Los macrófagos son importantes mediadores celulares potenciales de la inmunidad anti-tumoral. Por ejemplo, se ha demostrado que las células NIH-3T3 transfectadas con el oncogen E7 del VPH 16 muestran una susceptibilidad a la histólisis por macrófagos murinos activados, los cuales efectúan su acción destructora por contacto directo con la célula blanco. Quizá esto sea un de los mecanismos por los cuales el INF-g ejerce su acción sobre las células tumorales, Ya que es el factor activador de macrófagos más potente que se conoce.

Respuesta Inmune Deficiente contra células tumorales infectadas por el VPH

La ineficiencia del sistema inmune para combatir el tumor puede estar asociada a múltiples fallas de los componentes del sistema inmune o de las células blanco las cuales se van acumulando durante la evolución de la enfermedad. En los pacientes no inmunodeficientes, las alteraciones locales del sistema inmune son inducidas, inicialmente por el VPH y las células tumorales. Las células blanco en etapas avanzadas utilizan cuando menos tres caminos diferentes para evadir la respuesta inmune:

- a) La modulación de la expresión de moléculas del CMH.
- b) La modulación de otras moléculas de unión de la superficie celular.
- c) La modulación de la secreción de citocinas celulares. Estos cambios inducen una depleción localizadas de células inmunocompetentes y una disminución de su capacidad de respuesta a las linfocinas reguladoras, lo cual pudiera contribuir a la progresión tumoral de las NIC avanzadas.

Moléculas de complejo principal de histocompatibilidad. La expresión de moléculas de clase I o la beta-2 microglobulina en los queratinocitos cervicales está disminuida ligeramente en los condilomas, importantemente en las lesiones premalignas y es muy heterogénea o está ausente en 75% de los carcinomas invasores. La disminución de la expresión de las moléculas de clase I ocurre en un nivel postranscripcional directamente o por la pérdida de la proteína transportadora PTA-1, la cual es esencial para el transporte de los péptidos inmunogénicos hacia el retículo endoplásmico. La disminución de las moléculas CMH clase I en la superficie celular es un mecanismo de escape por el cual el VPH evita ser reconocido por los LTC. Un mecanismo alternativo para evadir la presentación por moléculas HLA I es la adquisición de mutaciones en los epítos restringidos a LTC, como es el caso de una variante de la proteína E6, que no es reconocida por los LTC de individuos con el alelo HLS-B7+. La expresión de las moléculas CMH clase II normalmente está restringida a células inmunocompetentes y células CPA (células presentadoras de antígenos). Sin embargo, estas moléculas se expresan de manera focal o uniforme en los Queratinocitos cervicales, en el 50% de las NIC de alto grado y el 87% de los cánceres cervicales. No se conoce la influencia de las moléculas de la clase II en la evolución de las lesiones, pero en todo caso los queratinocitos que las expresan podrían interactuar con linfocitos TC o inhibir la actividad de las células NK. Por otra parte, se ha encontrado correlación entre algunos alelos de moléculas de la clase II y el cáncer cervical. Por ejemplo, las mujeres con el alelo HLA-DQw3 tiene un riesgo mayor de desarrollar cáncer de cérvix y los pacientes transplantados de riñón con el alelo HLA-DR7, para desarrollar cáncer de piel asociado al VPH 8.

Citocinas producidas por los queratinocitos cervicales neoplásicos. En forma similar a los queratinocitos normales, en la línea celular no tumorigénica SK-v derivada de una NIC y que contiene el VPH 16, se expresan y secretan constitutivamente la IL-6 y el FNT- α . Este último ejerce en forma autócrina un efecto antiproliferativo, el cual al parecer se debe a la represión de la expresión de los oncogenes virales. Igualmente el factor de crecimiento transformante beta (FCT- B), es que es muy parecido funcionalmente al FNT- α , también se expresa en los queratinocitos humanos e inhibe en forma autócrina su crecimiento. En contraste los queratinocitos cervicales inmortalizados con el VPH 16 o 18 y las líneas celulares derivadas de carcinomas cervicales presentan una expresión

disminuida de citocinas y no responde a la inhibición del ICT-B. Estos datos sugieren que la secreción continúa de

Citocinas por los queratinocitos cervicales es parte de un mecanismo de inmunoprotección de IL-6 y el FNT-a en las células infectadas por el VPH 16 pudiera presentar un mecanismo de autocontrol para prevenir el crecimiento neoplásico. Por otra parte, es un estudio realizado en México se encontró que en la mayoría de los cánceres del cuello uterino explorados, había transcritos (por RT-PCR) y que la proteína (por inmunohistoquímica) de la interleucina IL-10 estaba presente en las células tumorales. Esto sugiere que la respuesta celular tipo Tc1 puede estar inhibida, lo cual facilita el desarrollo del tumor.

Linfocitos T citotóxicos. Las lesiones benignas, premalignas y malignas inducidas por el VPH están infiltradas con linfocitos T principalmente CD8+. Sin embargo hay evidencias que indican que estos linfocitos están muy poco activados. Por ejemplo, en estudios realizados con inmunohistoquímica, se observa que los tejidos de tumores cervicales tienen muy pocos linfocitos T con receptores para IL-2. Además los linfocitos infiltrantes se caracterizan por la pérdida de la expresión de enzimas y, en ensayos de citotoxicidad *in vitro*, son solo activos después de la generación de clones de células T, estos datos sugieren fuertemente que los LTC no han sido activados adecuadamente contra antígenos específicos del tumor.

Células de Langerthans. La densidad de las células de Langerthans esta muy reducida en los condilomas y las NICs, especialmente en la de alto grado. Además se distribuyen en todo el grosor del epitelio, y muchas de ellas se observan morfológicamente alteradas, presentan dendritas acortadas y en menor número. Es posible que el epitelio infectado por el VPH no sea un medio favorable para las células de Langerthans. La disminución y alteración morfológica de estas células pudieran resultar en una presentación antigénica local inefectiva y en consecuencia causar una deficiencia inmunológica local, lo que favorecería una infección persistente por el VPH.

Células NK o AN. En la mayoría de las lesiones pre y cancerosas inducidas por el VPH, las células de NK están presentes en cantidades limitadas, su actividad está disminuida y tiene una respuesta restringida a las citocinas inmunoestimuladoras. En contraste, la actividad de las células NK obtenidas de la circulación de estas pacientes permanece normal. Por otra parte, las células neoplásicas de los carcinomas invasores y los queratinocitocis inmortalizados por el VPH 16 son resistentes a las células NK, lo cual parece estar relacionado con un factor secretado por las células tumorales, o quizá con la expresión de moléculas de clase II que inhiben la actividad de las NK.

El sistema inmune es nuestra defensa más importante ante una infección por papilomavirus, toda la condición que lo deprime puede alterar la respuesta eficiente del organismo y permite progresión en su historia natural

ELECTROCIRUGÍA

ANTECEDENTES HISTÓRICOS:

La diaterma quirúrgica, tiene varios nombres, en Europa se denomina asa diatérmica, en E.E.U.U y en Inglaterra en la actualidad se llama LEEP (acrónimo del inglés Loop Electrosurgical Escisión Procedure).

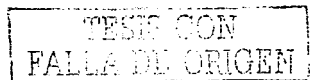
El asa diatérmica fue introducida en Francia en los primeros años de la década de 1940 por Palmer, para la escisión de pólipos cervicales. Después fue ampliamente utilizada por Ocupes y por Cartier para tomar muestras de la transformación atípica, en lugar de la biopsia. Por tanto la indicación inicial del asa diatérmica era la de un método diagnóstico. Hacia fines de la década de 1980 Boulanger y col y Prendville y Cullimore utilizaron el asa diatérmica como método terapéutico del NIC. El asa diatérmica, por lo tanto, se transformó de un método diagnóstico en un método terapéutico. (5)

EFECTO BIOLÓGICO DE LA DIATERMOCOAGULACIÓN:

La diatermocoagulación es un medio físico de destrucción de los tejidos. Se basa en el principio , enunciado por Joule en 1843 y ampliamente utilizados en electrotécnica, según el cual la corriente eléctrica, al atravesar un objeto electroconductor, experimenta una pérdida de intensidad y desarrolla calor. La cantidad de calor desarrollada depende de diferentes factores: es menor si la sustancia atravesada es buena conductora, es inversamente proporcional a la amplitud del punto del objeto atravesado y, dentro de ciertos límites, proporcional a la cantidad de corriente, a su tensión y a la duración de su paso, además, el nivel de temperatura alcanzado depende también de la posibilidad de dispersión en el espacio circundante.

Dado que los tejidos del organismo humano son conductores discretos, si se los hace atravesar por una corriente eléctrica se desarrolla en ellos calor, en mayor medida en las partes atravesadas cuya sección es más restringida.

EFECTO BIOLÓGICO: De esta manera en el tejido se genera calor, que provoca un daño proporcional a la temperatura alcanzada. El daño se divide en tres niveles biológicos, que corresponden topográficamente a tres fases superpuestas: el daño térmico que se verifica entre 45°C y 55°C aproximadamente, la necrosis térmica se produce entre 55°C y 99°C, y la vaporización la cual se produce cuando la temperatura supera los 100°C y se caracteriza por la transformación de vapor de agua de toda el agua contenida en el tejido.



La diatermocoagulación encuentra su indicación en la eliminación bajo observación de un tejido, obteniendo al mismo tiempo una buena hemostasia y una cicatrización que mantenga en cuanto sea posible la función del órgano sobre la cual se realiza. A este respecto conviene determinar correctamente la extensión, la profundidad y el efecto biológico, y recordar que estos tres parámetros no deben ser influidos por la naturaleza de la patología sobre la cual se interviene, sino por su topografía.

Extensión: debe ser tal que siempre alcance al tejido sano, estos márgenes no son solo los periféricos sino también los centrales, esto es, hacia la endocervix, donde es necesario llegar, sobretodo la circunferencia del canal, hasta el epitelio mucipano, dado que la regeneración epitelial parte siempre de las células que se encuentran en los bordes, si sobre éstos se encuentran células patológicas, a partir de ellas se regenerará un epitelio con características análogas.

Profundidad: el principio, arraigado en muchos ginecólogos, según el cual la profundidad debe estar dictada por la gravedad del proceso, es absolutamente erróneo. El concepto correcto es que la profundidad debe ser calibrada sólo en función de espesor de las estructuras epiteliales.

Efecto Biológico: es importante no provocar una fibrosis cicatrizal ya que tiene un efecto negativo sobre el órgano como sería, atrofia de la mucosa con la consiguiente fragilidad y estenosis del orificio cervical externo cuando el suceso es periorificial. Sin embargo, también el uso sistemático de las Potencias elevadas expone no raras veces ha algunos incidentes, como episodios hemorrágicos inmediatos por la abertura directa de arteriolas en las cuales la sangre circula libremente por no haber producido una hemostasia adecuada de sus paredes.

El asa diatérmica es un instrumento ablactivo constituido por un electrodo activo, de diferente perfil, con filamento metálico cuyo espesor no debe ser superior a 2/10 de mm, que se utiliza para la función de corte coagulante con emisión de corriente alterna de alta frecuencia, regulada en la medida apropiada. La coagulación se produce por un aumento de la temperatura comprendido entre los 57 y 99°C, el corte se realiza con un electrodo activo de fino calibre. Con la regulación oportuna de la emisión de alta frecuencia se podrá combinar con la función de corte puro con la de la coagulación. (6)

Las asas de la nueva generación tiene diferentes diámetros (1x1 cm, 2x1 cm) y tallos de longitud variable 5.5 cm, 8 cm y 12 cm. La diferencia de la antigua asa diamétrica y en el nuevo LEEP consiste en el hecho de que los generadores determinan un flujo de ondas de radio de alta frecuencia (500 kHz y los 0.4 MHz). El electrodo activo se calienta pero no produce corriente y la extirpación de tejido se hace por corte y coagulación, de manera análoga a la del láser.

INDICACIONES

La primer indicación para LEEP fue limitada a lesiones cervicales en las cuales la lesión no se metiera al canal, sin embargo su uso se difundió hasta incluir lesiones que incluso se extendieran al canal endocervical, así como otras lesiones tales como pacientes con curetaje endocervical positivo para displasia y discrepancia de más de 2 grados entre la citología cervicovaginal y los hallazgos histopatológicos. (7)

VENTAJAS

Requiere un material simple y poco costoso (20 veces menos que el Láser), es un método rápido por lo general menos de 10 minutos, y simple, de modo que se puede hacer un tratamiento ambulatorio, con anestesia local, sin necesidad de hospitalización ni interrupción laboral.

Se aprende en poco tiempo y más fácil que la cotización con láser, estando al alcance de un mayor número de profesionales.

La pieza de exéresis puede ser sometida a examen histológico: las lesiones místicas causadas por el asa diatérmica tienen un espesor de de 396 micrones, contra un término de 411 micrones con el láser según Write, la interpretación histológica se realiza sin dificultad en el 98.5% de los casos. (7)

Después de la cicatrización el cuello recupera un aspecto normal, y por lo general se puede hacer un seguimiento colposcópico y citológico eficaz.

COMPLICACIONES

Son poco frecuentes, y por lo general no presentan factores de gravedad.

-Complicaciones perioperatorias

Las únicas complicaciones perioperatorias son los dolores tolerables gracias a infiltración anestésica local, y las eventuales hemorragias, que nunca son abundantes y a veces (sobretudo en las horas 5 y 7 requieren una simple electrocoagulación).

-Complicaciones secundarias

Las hemorragias se han observado con una frecuencia del 3.03% al 4%, pero no se han referido formas graves. La estenosis cervical alcanza una frecuencia de 6.6% por lo general son moderadas y no dificultan los controles ulteriores. No se han constatado formas severas, con retención menstrual. Las implicaciones psicológicas secundarias a la infección por VPH y su asociación con las displasias cervicales, esta basada en situaciones de autoacusación y comportamientos culpables. Los problemas psicosexuales pueden ser importantes también porque involucran a la pareja transformando la sexualidad en una experiencia no agradable, con pérdida de deseo sexual. Las intervenciones quirúrgicas en la

esfera genital parece tener alteraciones en la sexualidad, principalmente las mutilantes. (14)

EFFECTOS COLATERALES DE LA CONIZACIÓN

- Dispareunia
- Estenosis cervical
- Dismenorrea
- Esterilidad
- Aborto
- Parto prematuro
- Actividad sexual reducida
- Alteraciones de la personalidad (depresión, histeria, hipocondría, paranoia).

La frecuencia de las complicaciones tardías después de la cotización, el incremento del número de mujeres portadoras del NIC, el concepto de que el tratamiento del NIC no se basa en la gravedad histológica sino sobre la localización exocervical, exocervical o endocervical han orientado el empleo de tratamientos destructivos o escisionales.

TÉCNICA DE LA CONIZACIÓN

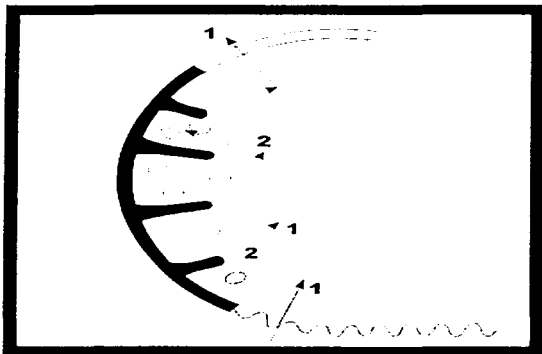
La conización es una técnica diagnóstica y curativa, la cual consiste en la extirpación de un cono de tejido en ápice truncado, cuya circunferencia de base pasa por fuera de la zona yodonegativa con la solución del lugol y cuyas paredes comprenden el canal cervical en buena parte de su altura. La altura del cono es variable según se trate de mujeres en edad fértil o no. En el primer caso, en que la unión escamocilíndrico se encuentra próxima el oficio externo, no es necesario profundizar mucho el cono; en las mujeres menopáusicas, en la que la unión escamocilíndricas es alta, el cono debe ser profundizado casi hasta el orificio interno (2.5 a 3 cm). La altura del cono en la actualidad, se mide por extensión en altura de la lesión. (15)

La técnica quirúrgica consiste en lo siguiente:

1. Bajo efecto anestésico (BPD O BPC), y en posición ginecológica, se visualiza el cuello uterino mediante un espejo vaginal.
2. Se realiza colposcopia con aplicación de ácido acético al 3-5% y después de 15 a 30 segundos, penetra en el epitelio alterado produciendo una coloración blanca delimitando el área a conizar.
3. Se colorea la portio con solución yodoyodurada. De esta manera se delimita aún más la zona yodo negativa que se va a conizar.
4. Mediante el empleo de una asa de 2x1 cm se produce a excidir la lesión, por fuera de la misma en sentido longitudinal o vertical, a una velocidad de 1mm por segundo.

5. Se verifica hemostasia y se procede a la extracción del canal endocervical con asa de 1x1 cm, se verifica la hemostasia, concluyendo el procedimiento.
6. El fragmento cónico se envía al patólogo intacto, con un punto de sutura que se localice a las 12 horas como referencia. La pieza se fija en formol y antes de subdividirlo se definen los márgenes coloreándolos con tinta china indeleble a diferentes solventes y se procede a su estudio.

CONIZACIÓN CERVICAL



Técnica del tratamiento de la displasia por exéresis con el asa diatérmica. Corte sagital del labio anterior al cuello.

La lesión está representada en negro. Ocupa las glándulas. El asa diatérmica se introducirá perpendicularmente a la mucosa glandular, junto a la unión (17) Seguidamente, se desplazará paralelamente a la superficie. Después se retirará perpendicularmente pasando por dentro del epitelio pavimentoso sano. Si fuera necesario, se tomará un fragmento más profundo (18).

EFFECTO DE LA ELECTROCIRUGIA EN EL RESULTADO DEL EMBARAZO SUBSECUENTE

Se ha visto que los métodos no quirúrgicos tienen escasa repercusión sobre el futuro obstétrico de la paciente. La técnica que más consecuencia acarrea es la conización, y particularmente la conización quirúrgica.

Los riesgos teóricos de la conización son:

- Una disminución del moco cervical por destrucción más o menos amplia del epitelio endocervical.
- Una esclerosis cicatrizal causante de estenosis (con la consiguiente dificultad para los controles) o de distocias cervical en el momento del parto.
- Si interesa el orificio interno del cuello, puede dar lugar a una incompetencia ístmico-cervical.
- Riesgo de infección ascendente (salpingitis).
- Estos riesgos teóricos exponen, pues, a la esterilidad cervical o incluso tubárica, a los abortos tardíos, a los partos prematuros o a la distocias cervicales, con el consiguiente aumento del riesgo necesario.

FERTILIDAD: Según Rudigoz cuando no hay variaciones en los demás parámetros, la fertilidad de las mujeres sometidas a una conización es idéntica a la población general. (19)

ABORTOS DEL PRIMER TRIMESTRE: La conización no parece constituir un factor de riesgo suplementario. Para Philippe los abortos espontáneos precoces en 1135 embarazos en conización, alcanzan un índice promedio del 14%, levemente superior al índice de abortos espontáneos de la población general (aproximadamente el 11%).

PARTOS PREMATUROS: También parece aumentar el riesgo de partos prematuros, que estaría en función del tamaño de la conización. En las grandes conizaciones de más de 4ml o más de 2cm de altura el índice de partos prematuros puede alcanzar el 30.4% contra 10% con las pequeñas conizaciones. Alex Ferenczy y cols. determinaron al efecto de la electrocirugía sobre el resultado del embarazo, y encontraron que en una serie de 574 mujeres en edad productiva fueron tratadas con electrocirugía por presentar lesiones ínterpiteliales escamosas de bajo grado y alto grado, determinando la incidencia de embarazo dentro de un periodo de 3 años posteriores en tratamiento, comparado el número de embarazos observado con el número de embarazos esperados en la población del estudio, obteniendo una incidencia de 8.5 por 100 mujeres por año, comparado con 7.4 por 100 mujeres por año de la población general. Es decir 54 mujeres

embarazadas, de las cuales 46 (84%) tuvieron embarazos de término, 3 pacientes presentaron partos prematuros y 5 pacientes pérdidas fetales del primer trimestre. Concluyendo que la encisión electroquirúrgica con una profundidad máxima de 1.5cm y un diámetro de 1.8cm no parece tener efectos adversos en el resultado perinatal. (20)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA VIGILANCIA
CITOLÓGICA-COLPOSCÓPICA VERSUS TRATAMIENTO
CON ELECTROCIRUGÍA EN PACIENTES PORTADORAS
DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

Ramos M B R. Méndez S. R. Estudio comparativo entre vigilancia citológica-colposcópica versus tratamiento con electrocirugía en pacientes portadoras del virus de papiloma humano (VPH). Hospital general "Tacuba" y Hospital S.S.A.

La relación entre VPH con displasia cervical y cáncer cervicouterino ha dado como resultado la generación de diversos métodos diagnósticos que permitan su pronta identificación y su tratamiento inmediato. Esto ha condicionado generalizar el tratamiento con las diferentes alternativas disponibles a toda paciente portadora de VPH. Existen autores que reportan resultados alentadores con el manejo expectante a través de la vigilancia citológica-colposcópica.

Objetivo: Determinar si la vigilancia citológica y colposcópica es suficiente para el manejo de mujeres portadoras de VPH cervical.

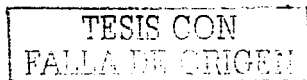
Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, comparativo y retrolectivo. Se incluyeron pacientes portadoras de VPH (confirmado por citología, colposcopia e histología), captadas en la clínica de colposcopia, en el periodo comprendido en agosto de 1996 a agosto del 2001. Se formaron dos grupos de manera aleatorizada: el primero conformado por pacientes que no recibirían tratamiento y el segundo por aquellas sometidas a electrocirugía. Ambos grupos tuvieron seguimiento citológico-colposcópico cada 4 meses y por espacio de dos años. Se determinó el porcentaje de curación y no curación, en cada uno de los grupos, a un año y dos años de iniciado el tratamiento. Se compararon los resultados obtenidos.

El análisis estadístico de los resultados se llevó mediante la prueba de Chi cuadrada, considerándose $p < 0.05$ como significativa.

Resultados: 361 pacientes fueron incluidas en el estudio de las cuales 221 (61%) se manejarán expectantemente, es decir sólo con vigilancia citológica colposcópica y 140 (39%) con electrocirugía. El grupo de edad predominante fue entre 31 y 40 años, representando el 34% de la población estudiada, con una frecuencia del 30% en las del manejo expectante y 40% en el de electrocirugía. El antecedente de dos o más embarazos, se encontró en el 73% de los casos con manejo expectante y el 78% de los de electrocirugía. Asimismo, predominaron las pacientes con un solo compañero sexual hasta un 65% en el manejo expectante u 70% en las tratadas con electrocirugía. El tabaquismo fue similar en ambos grupos, estimándose en un 71%.

Se observó curación en el 91% (201) de los casos con manejo expectante y 90% (120) de los que recibieron electrocirugía como tratamiento en el primer año de seguimiento. Al comparar dichos resultados, se encontró una diferencia significativa con una $p < 0.05$ a favor del manejo expectante. A los dos años de seguimiento, el porcentaje de curación se incrementó en ambos grupos, el 95% (211) para el manejo expectante y 90% (126) para la electrocirugía, sin existir diferencia significativa.

Conclusión: La vigilancia citológica y colposcópica (manejo expectante) es suficiente en pacientes portadoras de lesiones subclínicas de VPH cervical, ya que



ofrece los mismo resultados que la electrocirugía en un periodo de dos años, por lo que constituye una opción en el manejo de VPH.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los papota virus ó papovaviridae. Es causa de las infecciones de transmisión sexual más frecuente en el aparato genital femenino (20-40%). Como todas las enfermedades de transmisión sexual , su mayor incidencia se encuentra en la edad comprendida entre los 20 y 40 años. (21, 22, 23, 24, 25)

Actualmente, se acepta que el VPH es el principal agente etiológico infeccioso asociado al cáncer cervicouterino y ala neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (26).

La frecuencia de la enfermedad varía de acuerdo al método diagnóstico utilizado y el tipo de población examinada, en general se estima una frecuencia entre 3-6% en la población abierta, utilizando métodos de biología molecular varía del 16-30%, si la búsqueda se realiza en mujeres con NIC y cáncer cervical, el VPH se encuentra hasta el 90% de los casos. (27, 28, 29).

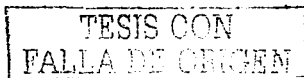
Se han descrito más de 80 genotipos de VPH de los cuales 21 afectan al tracto genital inferior. Por su participación en la génesis del cáncer epidermoide del cerviz, que es un problema de salud pública en México y en muchos otros países, los VPH se han dividido en tres grupos: a) los de alto riesgo: genotipos 16,18,45 y 56; b) los de riesgo intermedio 30,31, 33,35,39,51,52,58 y 66; los de bajo riesgo 6,11, 42,43,44,53,54 y 55. (29, 30, 31).

El genoma del VPH puede dividirse en dos regiones codificadoras y unsegmento no codificador. La región codificadora E ("early" temprana), que representa cerca del 45% del genoma viral , contiene los genes E1-E8 necesarios para la replicación viral y para la transformación celular. Los genes E6-E7 están implicados en la transformación oncogénica del VPH 16 y 18. La región codificadora L ("late" tardía) representa alrededor de 40% del genoma viral, contiene los genes L1 y L2 que codifican para las proteínas estructurales de la cápside viral . La región no codificadora "LCR" ("long control region") representa cerca del 15% del genoma viral e interviene en el control de la expresión de los genes virales. (32).

Se reconocen 3 fases en las infección por VPH: infección, incubación y expresión activa. Después de 9 meses de infección, existen dos grupos de pacientes; 1) los que permanecen en remisión clínica, que pueden presentar infección latente y contagiar y 2) los que presentan recaídas hacia periodos de expresión viral activa. (33).

Las formas del VPH se manifiesta en mujeres son: (29, 33)

- a. Latente: Es totalmente asintomática y la presencia de VPH solo puede demostrarse mediante métodos de biología molecular.
- b. Subclínica: Se hace aparente al aplicar ácido acético al 3 ó 5%.
- c. Clínica : Es visible a simple vista.



La infección por VPH una vez adquirida , es capaz de desaparecer y reaparecer en forma periódica , lo que origina un comportamiento cíclico de la enfermedad que no tiene relación con la terapéutica empleada, o que se dé a pesar de ella, y que depende del equilibrio / desequilibrio entre la cantidad e infectividad del agente y la inmunidad sistémica y local del huésped. (30)

La inmunosupresión es importante en la génesis de la infección por VPH y NIC asociadas. Los siguientes datos respaldan la importancia del déficit inmunológico en la infección por el VPH en pacientes con trasplante renal tratados con inmunosupresores se pone de manifiesto una elevada incidencia de infección por VPH y NIC ; los pacientes con Linfoma de Hodking, linfoma no Hodkiniano u otras neoplasias presentan mayor riesgo de infección por VPH; las verrugas genitales aumentan durante el embarazo, que constituye un intervalo de inmunosupresión .(33)

El tabaquismo tiene un efecto adverso sobre el sistema inmune incrementando el riesgo de VPH y cáncer cervical. (34)

El diagnóstico se establece por citología, colposcopia e histología mediante la demostración de cambios atribuibles directamente al virus. Técnicas como la inmunohistoquímica, microscopia electrónica, presentan limitaciones clínicas debido a su falta de sensibilidad. La tipificación del VPH como medida de salud pública, por el momento, carece de validez debido a los altos costos que representa. (31, 33)

A partir de la aparición del sistema Bethesda en 1998, la infección por VPH se clasificó como parte, la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIGB) que incluye también a la displasia leve ó NIC 1. Esta unificación se basa en que genéticamente, ambas son lesiones diploides ó poliploides que en el 90% de los casos tienen tendencia a regresar espontáneamente, por lo que no requieren de terapéutica , sólo vigilancia. (35)

El tratamiento de la infección por VPH depende de si ésta es clínica ó subclínica, ya que no existe terapia que destruya el VPH intracelular que permanece en forma latente .

Si la infección es subclínica sin asociación a displasias ó condiloma acuminado sin otra patología agregada debe preferirse vigilancia citocolposcópica. En mujeres con lesión cervical clínica, sintomática o no, puede ofrecerse terapéutica destructiva por medios químicos (imiquimod, podofolina, ácido tricloroacético, 5 fluoracilo , interferón) ó físicos (exsición quirúrgica, crioterapia, electrofulguración, asa diatérmica ó vaporización con laser) (29, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40) Debe advertirse el alto número de fracasos que tienen todos los métodos de los que se dispone y que se manifiesta por recurrencias; se curan las lesiones y nola enfermedad. Solo la inmunidad del hospedero es capaz de controlar la replicación viral (29)

En mujeres sin inmunocompromiso, ni inmunodeficiencia, la evolución natural de la infección por VPH, en el 90% de los casos es hacia la curación o la progresión al 10% restante.

El virus de bajo riesgo se elimina en un periodo de 6 meses y el de alto riesgo se elimina en 12 a 18 meses (29)

Nassiel et al. siguieron 555 mujeres con prueba citológica de NIC I. Sólo se trataron a las que progresaron a NIC III. Durante el estudio, 62% de las mujeres se normalizaron, en tanto que el 16% progresaron al NIC II y se trataron subsecuentemente. (41)

Mehilow et al. llevaron a cabo un meta-análisis de estudios que siguieron a mujeres que no se trataron después del diagnóstico citológico anormal. Publicaron que el tanto 47.4% de las enfermas con LEIBG regresaron a la citología normal al transcurso de 2 años, el 20.8% avanzaron al NIC II y III y 0.15% a cáncer. (42)

Ostor llevó a cabo una revisión amplia de 17 estudios publicados que incluyeron 4,504 pacientes. Encontró que sin tratamiento 57% de los NIC I remitieron de manera espontánea; 32% persistieron con NIC I y 11% avanzaron a NIC II, III o cáncer. En total, el índice de progresión a cáncer cervical invasión fue de 0.3%.

Estos estudios demuestran que aunque una proporción de mujeres con LEIBG pueden desarrollar lesiones de alto grado o cáncer invasor, un gran número, sino es que la mayoría, mostraron regresión espontánea de la lesión. El alto índice de regresión ofrece a la paciente la oportunidad de recibir un manejo expectante.

El manejo expectante consiste en el seguimiento cito-colposcópico en pacientes portadoras del VPH con toma de papanicolaou cada 3- 4 meses o colposcopia a los 6 y 12 meses de diagnóstico. (34, 43, 45.)

Hamm realizó un análisis en que comparó mujeres con NIC I que recibieron tratamiento y aquellas sometidas a manejo expectante. Concluyó que el manejo expectante lleva un mejor resultado en el 87% de los pacientes quienes tuvieron resolución espontánea. (44)

Un estudio prospectivo con 89 pacientes con NIC I con seguimiento cito-colpo-histológico realizados cada tres meses en pacientes de la práctica privada, documento reducción espontánea en 75% dentro del primer año de seguimiento. El tiempo promedio de resolución fue de 9 meses. El autor concluyó que el manejo expectante del NIC I es seguro, de bajo costo en una población que permita un seguimiento adecuado. (43)

Dugan realizó una evaluación prospectiva de 220 mujeres con NIC las cuales no recibieron tratamiento sino seguimiento cito-colposcópico. Por biopsia

se confirmó la progresión a NIC II, III, persistencia en 18.6% y regresión en el 62.7%. (31)

La relación entre VPH con displasia cervical y cáncer cervicouterino a dado como resultado la generación de diversos métodos de diagnósticos que permitan su pronta identificación y su tratamiento inmediato.

La literatura reporta consistentemente la existencia de subtipos de virus que son de alto riesgo para generar lesiones displásicas. Una de las principales dificultades respecto a este punto, a sido la accesibilidad por costo de métodos diagnósticos disponibles que permiten obtener el subtipo. Esto va condicionado generalizar el tratamiento con las diferentes alternativas disponibles a toda paciente portadora del VPH. Sin embargo existen autores que reportan resultados alentadores con el manejo expectante, a través de vigilancia cito-colposcópica, encontrando una remisión espontánea a los 12 y 18 meses en un 75-87% independientemente del subtipo.

De acuerdo con lo anterior consideramos importante presentar la experiencia de la clínica de colposcopia del Hospital General Tacuba del ISSSTE y Hospital S.S.A., en el manejo de lesiones subclínicas del VPH cervical, donde los métodos de diagnósticos son limitados para identificar los subtipos y los tratamientos disponibles son de costo elevado.

OBJETIVO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Determinar el porcentaje de curación a 12 y 24 meses en pacientes infectados por VPH a través de la valoración citológica-colposcópica y electrocirugía.
Determinar si la vigilancia citológica y colposcópica es suficiente para el manejo de mujeres y portadoras de lesiones subclínicas del VPH cervical.

HIPÓTESIS

El manejo expectante de mujeres infectadas por VPH a nivel cervical no presenta diferencia en el porcentaje de curación a 1 y 2 años comparado con mujeres que reciben tratamiento con electrocirugía.

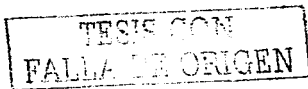
MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de cohorte retrospectivo, comparativo y retrolectivo. De agosto de 1996 a agosto del 2001. Se capturaron a todas aquellas mujeres enviadas a la clínica de colposcopia del Hospital general Tacaba del ISSSTE y Hospital S.S.A. con citología anormal para VPH, con vida sexual activa independientemente de la edad, número de gestas, número de compañeros sexuales, con o sin tabaquismo. Se realizaron estudios complementarios para confirmar diagnóstico de envió. Dichos estudios incluyeron:

1. Colposcopia, es decir, la inspección cervical después de la aplicación de ácido acético al 3%. La colposcopia se consideró satisfactoria siempre y cuando la unión escamocolumnar y lesión cervical por VPH fueran visibles.
2. Toma de biopsia de zonas sugestivas de VPH por colposcopia.
3. Legrado endocervical o cepillado. Consistió en la toma de tejido del conducto endocervical mediante legra o citobrush.

Se incluyeron en el estudio pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

- 1) Correlación citológica, colposcópica e histológica para VPH.
- 2) Legrado endocervical o cepillado negativos.
- 3) Colposcopia satisfactoria.



No se incluyeron en caso de:

- 1) No existir correlación citológico, colposcópica e histológica para VPH.
- 2) Legrado endocervical o cepillado positivos.
- 3) Colposcopia no satisfactoria.
- 4) Tratamiento extrahospitalario previo.
- 5) Embarazo.
- 6) Tratamientos con medios químicos (imiquimod, podofilina, ácido tricloroacético, 5-fluoracilo, interferón) o físicos (excisión quirúrgica, electrofulguración, asa diatérmica, vaporización con Láser).
- 7) Patología que alterará el sistema inmune (lupus eritematoso sistémico, Diabetes Mellitas, Neuropatías, Trasplante renal, Cáncer, HIV, etc.) o estar bajo tratamiento inmunopresor.

Se excluyeron aquellas pacientes que:

- 1) Se negaron a recibir manejo expectante o electrocirugía.
- 2) Abandonaron el seguimiento citológico y colposcópico.
- 3) Durante el seguimiento se embarazaron.

Se formaron 2 grupos de manera aleatoria:

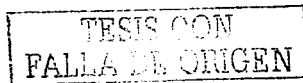
El primero se manejo expectantemente y el segundo, recibió electrocirugía. Ambos grupos tuvieron seguimiento por espacio mínimo de 2 años a través de controles citológicos y colposcópicos cada 4 meses. Se determinó el porcentaje de curación y no curación en ambos grupos a los 12 y 24 meses, se compararon los resultados obtenidos.

Los datos se obtuvieron del Libro del Registro Interno de la Clínica de Colposcopia y de los expedientes clínicos de las pacientes, se procedió al vaciamiento de la información en forma de base de datos utilizando el programa Excel Windows 98.

El análisis estadísticos de los resultados se llevó a cabo mediante la prueba Chi cuadrada, considerándose $p < 0.05$ como significativa.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- a) Independientes.
 - Manejo expectante.



Consiste en el seguimiento psicológico y colposcópico de pacientes portadoras de VPH cada 4 meses.

- Electrocirugía.

Bajo efecto anestésico (BPD O BPC), y en posición ginecológica, se visualiza el cuello uterino mediante un espejo vaginal.

Se realiza colposcopia con aplicación de ácido acético al 3-5% y después de 15 a 30 segundos, penetra en el epitelio alterado produciendo una coloración blanca delimitando el área a conizar.

Se colorea la portio con solución yodoyodurada. De esta manera se delimita aún más la zona yodo negativa que se va a conizar.

Mediante el empleo de una asa de 2x1 cm se produce a excidir la lesión, por fuera de la misma en sentido longitudinal o vertical, a una velocidad de 1mm por segundo.

Se verifica hemostasia y se procede a la extracción del canal endocervical con asa de 1x1 cm, se verifica la hemostasia, concluyendo el procedimiento.

El fragmento cónico se envía al patólogo intacto, con un punto de sutura que se localice a las 12 horas como referencia. La pieza se fija en formol y antes de subdividirlo se definen los márgenes coloreándolos con tinta china indeleble a diferentes solventes y se procede a su estudio.

b) Dependientes.

- Curación

Serán considerados aquellos casos que presenten 3 o más controles citocolposcópicos consecutivos negativos a VPH durante el seguimiento.

- No curación

Se incluyen pacientes que presentan persistencia o recidiva de la infección durante la vigilancia cito-colposcópica.

- Persistencia.

Se considerara en pacientes que presenten durante el seguimiento controles citocolposcópicos al VPH.

- Recidiva.

Se considera cuando posterior a la curación de un año (3 controles citocolposcópicos negativos se presentan positividad).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

En el presente estudio, se incluyeron 361 pacientes de las cuales 221 (61%) recibieron manejo expectante y 140 (39%) electrocirugía. (Gráfica No. 1)

Dentro de las características generales dentro de la población estudiada podemos mencionar: la edad, gestas, número de compañeros sexuales y tabaquismo.

La edad predominante de las pacientes estuvo comprendida entre los 31 y 40 años con una frecuencia del 30% en el manejo expectante y 40% en el grupo con electrocirugía, representando así el 34% de la población general. (Tabla 1)

Se observó que en ambos grupos fue más frecuente el antecedente de 2 o más embarazos, estimándose en el 73 y 78% de los casos. (Tabla 2)

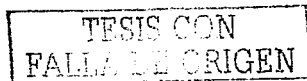
En relación al número de compañeros sexuales, los datos muestran que el mayor número de pacientes tanto en el grupo de manera expectante como de electrocirugía refirieron tener solo una pareja sexual. (Tabla 3)

No hubo diferencias en cuanto al porcentaje de paciente con tabaquismo positivo, siendo en ambos grupos de 71%. (Tabla 4)

Todas las pacientes contaron con 6 controles citocolposcópicos durante el tiempo de seguimiento.

Durante el primer año de seguimiento se observó curación en el 91% (201) de los casos manejados expectantemente y en el 86% (120) de los que recibieron electrocirugía.

El resto de la población correspondió a los casos de no curación (persistencia). (Tabla 5, gráfica 2).



A los dos años de estudio, el porcentaje de curación se incrementó en ambos grupos; 95% (211) en el expectante y 90% (120) en el de electrocirugía. Del 5% de los casos con manejo expectante que no presentaron curación, el 3% (7) persistieron con infección y el 2% (3) correspondió a recivida. (Tabla 6, gráfica 6) En relación al 10% de las pacientes con electrocirugía que no curaron el 4% (6) correspondió a persistencia y el 5% (7) a recivida y el 1% a progresión (a NIC II).

Al comparar los resultados de curación en ambos grupos, utilizando la prueba Chi cuadrada, se encontró diferencia significativa a favor del manejo expectante con una $p < 0.05$ durante el primer año de seguimiento, sin embargo, cuando se analizó el porcentaje a los 2 años reiniciado el tratamiento no se encontró diferencia significativa con una $p > 0.05$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos con el presente estudio, las características generales de la población portadora de VPH incluyó edad comprendida entre los 31-40 años, antecedentes de 2 o más embarazos, tabaquismo positivo y la presencia de un compañero sexual como lo reportado por González (29) y Woodman (30); sin existir diferencias significativas entre grupo con manejo expectante y con electrocirugía.

Las lesiones de bajo grado (Infección de Bajo Grado NIC I) en manejo expectante presentaron curación espontánea sin tratamiento en un 95% versus un 90% con electrocirugía en un periodo de dos años de seguimiento, siendo consistentes con los hallazgos reportados en la Literatura de acuerdo a los estudios realizados por Meinkow (24), Soutter y Fletcher (31), entre otros, donde el tiempo de curación de las lesiones se presentó en un periodo comprendido entre 6 meses y 2 años; encontrándose el mayor aprendizaje de curación durante el primer año.

Estos resultados permiten mantener una conducta expectante para este grupo específicamente de mujeres, sin riesgo significativo de progresar en lesiones de alto grado.

Otro punto a destacar, es la accesibilidad en costo del manejo expectante contra electrocirugía, que permitirá un seguimiento más integral en pacientes con dicha patología en donde su lugar de origen no cuenta con este método destructivo local (electrocirugía).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

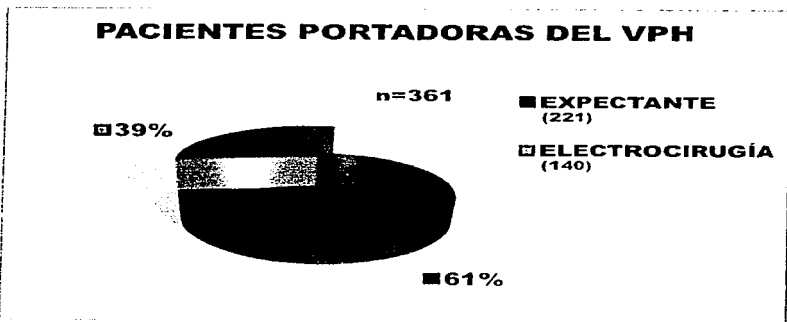
CONCLUSIONES

- Las pacientes portadoras de lesiones subclínicas de VPH cervical presentaron curación a dos años en más de un 90% en forma espontánea, sin necesidad de aplicar tratamiento alguno.
- El grado de curación de las lesiones cervicales por VPH mediante electrocirugía oscilo entre el 86-90% a uno y dos años, respectivamente.
- El grado de curación en pacientes con lesiones subclínicas de VPH cervical, al ser sometidas a manejo expectante o electrocirugía, no mostró significancia a los dos años de iniciado el tratamiento.
- La vigilancia citológica y colposcópica es un método suficiente, accesible y fácil que representa una opción en el manejo de pacientes con lesiones subclínicas con VPH cervical.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

Gráfica 1



TESIS CON
FALLA EN EL ORIGEN

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Tabla 1. EDAD

Grupos de Edad	Expectante		Electrocirugía	
	No. de Casos	%	No. de Casos	%
<20	4	2	1	1
21-30	50	23	41	29
31-40	68	30	55	40
41-50	66	30	37	26
51 o mas	33	15	6	4
TOTAL	221	100	140	100

Tabla 2. EMBARAZOS

	Expectante		Electrocirugía	
	No. de Casos	%	No. de Casos	%
Nuligesta	20	9	7	5
Primigesta	39	18	24	17
Multigesta	162	73	109	78
Total	221	100	140	100

Multigesta: Se incluyen pacientes con 2 o mas embarazos

TESIS CON
 FALSA DE ORIGEN

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Tabla 3. NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES

No. CS	Expectante		Electrocrugía	
	No. de Casos	%	No. de Casos	%
1	144	65	98	70
2 a 4	61	28	39	28
5 o mas	16	7	3	2
Total	221	100	140	100

CS: Compañeros Sexuales

Tabla 4. TABAQUISMO

Tabaquismo	Expectante		Electrocrugía	
	No. de Casos	%	No. de Casos	%
Si	156	71	100	71
No	65	29	40	29
Total	221	100	140	100

TESIS CON
FALLA EN EL ORIGEN

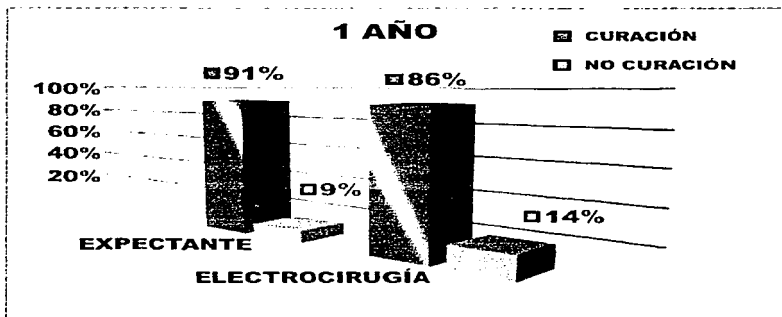
CURACIÓN DE PACIENTES PORTADORAS DE VPH A 1 AÑO DE SEGUIMIENTO

Tabla 5.

CURACIÓN	SI	NO	TOTAL
Expectante	201	20	221
Electrocirugía	120	20	140
Total	321	40	361

Chi cuadrada, $p < 0.05$

Gráfica 2



Chi cuadrada, $p < 0.05$

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

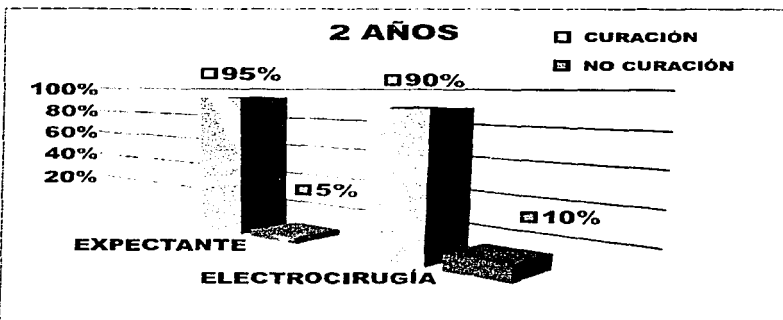
CURACIÓN DE PACIENTES PORTADORAS DE VPH A DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Tabla 6.

CURACIÓN	SI	NO	TOTAL
Expectante	211	10	221
Electrocirugía	126	14*	140
Total	337	24	361

*De este grupo de pacientes, 6 presentaron persistencia de infección VPH, 7 recidiva y 1 progresión a NIC2.
Chi cuadrada, $p > 0.05$

Gráfica 3



Chi cuadrada, $p > 0.0$

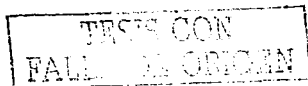
ESTUDIO CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍAS

1. Review, Human Papillomavirus and cervical cancer: where are we now?, 2001, Br. J. Obstet and Gynaecol, December, 108, 1204 – 1213.
2. Torroella-Kouri M, S. Morsberger, A. Carrillo, A. Mohar, A. Meneses, M. Ibarra, RW Daniel, AM Ghaffari, G. Solorza and KV Shah, HPV prevalenc among mexican women with neoplastic and normal cervix, 1998 Gynecol Oncol, 70: 115 – 120 p.p.
3. Zamora – Palma, Infección por VPH en mujeres y hombres mexicanos. Identificación por sistema de captura de híbridos, 2000, Rev. Hosp. Met., 1 (1); 9 – 13 p.p.
4. Watts H., Koutsky L., Colmes K., goldman D., kuypers J., Kiviat N., Galloway D., Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus; results from a prospective cohort study, 1998, Am Obstet Gynecol: 176; 365 – 73 p.p.
5. Prendiville W. Cullimore S.: Large loop excision of the transformation zone. A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. Br. J. Obstet Gynecol. 97: 995, 1990.
6. Bigrigg a, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW. Efficacy and safety of large loop excision of the transformation zone. Lancet 1994; 343:32-34
7. Mark Spitzer y cols. Indications for cone biopsy: Pathologic correlation. Am J. Obstet Gynecol 1998; 78:74-9.
8. Frias Salcedo, Aspectos clínico-epidemiológicos de los papilomavirus humanos, 1997, Rev Sand, Milit, México: Ene-Feb 51 (1): 52-56 p.p.
9. Gariglio P, López Bayghen E, Alvarez-Salas L, Virus y cancer humano: genética molecular del cáncer cervicouterino, 1999, Rev Ins Nat Cancerol (Mex), 45 (3): 170-176 p.p
10. Mendoza-Rodriguez CA, Cerbón MA, El gen supresor de tumores p53: mecanismo de acción en la proliferación y muerte celular, 2001, Rev invest Clin, Mayo-junio, 53(3): 266-273 p.p.
11. Toledo-cuevas M, García –Carrancá A, La proteína p53 y los oncogenes de papilomavirus humanos en la carcinogénesis del cuello uterino, 1996, Rev Inves Clin, Ene-Feb, 48 (12): 59-68 p.p.

12. Storey A, Thomas M, Kalita A, HARwood C, Gardiol D, et al, Role of a p53 polymorphysm in the developot of human papilloma-virus-associated cancer, 1998, Nature, Vol 393: 21,229-234 p.p.
13. Taja-Chayeb L, M Salas-García y M. Salcedo-Vargas 1996. Bases moleculares de la carcinogénesis viral del papiloma y polioma. Salud Publ. Mex.; 38: 47,57 p.p.
14. Whiteley PF, Olah KS. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Experience whit the low-voltaje diathermy loop. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:1272-7
15. Wrigth TC, Gagnon S, Richart RM, Ferenczy A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. Obstet Gynecol 1992; 79: 173-8.
16. Dueñas A, Carrillo A, Fresnedo L, Hinojosa LM, Rojas C, Sanchez Navarro A, Trejo C, Lopez C, Segura C, Lizano M, DNA del virus del papiloma humano en plasma de pacientes con carcinoma cervicouterino: un potencial marcador de enfermedad residual mínima, 1999, Revista del Instituto Nacional de Cancerología, Vol 45, No 4, oct-dic, 203-208 p.p.
17. Cabezas Cruz E. Tratamiento del cáncer cervicouterino en las etapas tempranas. Rev Cubana Obstet Ginecol 1993; 19(2): 114-20.
18. Richard RM. Controversias in the management of Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. Cancer 1993;71:1413-21
19. Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following cinization of the cervix: complications related to the cone size. Am J. Osbtet Gynecol 1980; 136: 14-18
20. Cruickshank ME, Flannely G, Campbell DM, Kitchener HC. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. Br J Obstet Gynecol 1995; 102:467-70
21. De Palo G, Stefanon B, Pilottis S. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. 2da. Edición. Panamericana, 1996; 135-206.
22. Bauer H, Ting Y, Creer C E, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by PCR-base method. JAMA 1991; 265:472.
23. Bauer H M, Hidelsheim A, Schiffman M H, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. Sex Transm Dis 1993;20:274.

24. Okesola A O. Fawole O I. Prevalence of human virus genital infections in sexually transmitted diseases clinic attendees in Ibadan. West Afr J Med 2000; 19(3):195-199.
25. Ley C. Bauer H m. Reingold A. Et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young womwn. J Nat Cancer Inst 1991; 83:997.
26. Melker D W. Hopman E. Van den Brule A J. Et al. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears as determined by the polymerase chain reaction is age depende. Int J Cancer 1993;53:919.
27. Hernández A M Lazcano P E. Berumen-Campos et al. Human papillomavirus 16-18 infection and cervical cancer in Mexico . A case control study. Arch Med Res 1997;28:265-271
28. Toroella K M. Mursberger S. Carrillo T. et al. HPV prevalence among mexican woman with neoplastic and normal cervices. Gynecol Oncol 1988;70:115-120.
29. Ahued A J. Fernández DS. Ginecología y Obstetricia aplicadas, JGH editores. México, 2002.
30. Wieland V. Pfister H. Papillomaviruses in human pathology epidemiology, patogénesis ando oncogenic role. En Grass G E Barraso R. Human papillomavirus infection . A clinical atlas. Ulltein Mosby. Berlin, 1997.
31. Apgar SB. Brotzman G. Spitzer M. Colposcopia: Principios y práctica. Mc Graw Hill Interamericana, México, 2002.
32. Sousa R. Dostatni N. Yaniv Y. Control of papillomavirus gene expresión. Biochimica Biophysica Acta, 1990;1032:19.
33. De Palo G. Chanen W. Dexeus S. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Masson, 2001.
34. Programa para la vigilancia, prevención, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer cervicouterino. Diagnóstico y tratamiento de displasias y cáncer cervicouterino. 1998.
35. Genital Human Papillomavirus infections. ACOG Thecnicak Boletín. 1994;93:472-478.
36. Cox JT Management of woman with cervical cancer precursor lesions. Obstet Gynecol Clin 2002;29
37. Baker EG. Tyring KS. Terapeutic aproaches to papillomavirus infections. Dermatol Clinic 1997;15



38. Pérez LA. Genital HPV: Links to cervical cancer, treatment and prevention. Clin Lab Sci 2001;14(3):183-186.
39. Jabionska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata. Australas J Dermatol 1998;39 suppl ps2-4.
40. Cirisano FD. Management of pre-invasive disease of cervix. Semin Surg Oncol 1999;16(3):222-227.
41. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. Obstet Gynecol 1986;67:665.
42. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions. A meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;92:727-735.
43. Randall KF. Spontaneous resolution rate of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in a private practice population. Am J Obstet Gynecol 1999;181(2),278-282.
44. Hamm RM, Loemker V, Rely K L, et al. A clinical decision analysis of cryotherapy compared with expectant management of cervical dysplasia. J Fam Pract 1998; 47:193-201
45. National Cancer Institute Workshop. The Bethesda system for reporting cervical -vaginal cytological diagnoses. JAMA 1989;262:931-936.

TESTICORNI
FALLA DE ORIGEN