

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**División de Estudios de Postgrado e Investigación**  
**HOSPITAL REGIONAL "PRIMERO DE OCTUBRE"**

**INCIDENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO EN MUJERES EN EDAD FERTIL EN EL  
HOSPITAL REGIONAL  
"PRIMERO DE OCTUBRE"**

**TESIS DE POSGRADO  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**Dra. Jessica Elena Pérez Paz**

**ASESOR DE TESIS**

**DR: HERNÁNDEZ SÁNCHEZ JOSÉ BACILIO**



**ISSSTE**

**MEXICO, D.F.**

**FEBRERO 2004**



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.

*Hernandez Sanchez  
José B.*

DR: HERNANDEZ SANCHEZ JOSE BACILIO

ASESOR DE TESIS

INCIDENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN  
MUJERES EN EDAD FERTIL EN EL HOSPITAL REGIONAL  
"PRIMERO DE OCTUBRE"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
PRESENTA:

DRA: PEREZ PAZ JESSICA ELENA

AUTORIZACIONES

DR: ALVARADO GAY FRANCISCO JAVIER  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR: GERARDO DE JESUS OJEDA VALES  
CORDINADOR DE CAPACITACION, DESARROLLO E  
INVESTIGACION



M en C. J. VICENTE ROSAS BARRIENTOS  
JEFE DE INVESTIGACION

I.S.S.S.T.E.  
SUBDIRECCION MEDICA

15 ABR 2004

COORDINACION DE CAPACITACION  
DESARROLLO E INVESTIGACION

## DEDICATORIAS

Gracias a Dios por haberme guiado e iluminado con su luz y colocarme en esta profesión tan bella.

Gracias a mis padres Fidel Pérez y Blanca Rosa Paz por haberme ayudado y guiado en todo momento y que han sacrificado todo por la felicidad y éxito, y de sus hijas y todo lo que soy se los debo a ellos.

A mis hermanas Dulce María y Fátima por contar con ellas en todo momento.

Gracias a mi esposo Pedro Cureño B. por su amor y comprensión.

Gracias a mi tío Jorge R. Paz por ser siempre como un hermano.

Gracias a mis suegros Pedro Cureño O. Y Victoria Baeza por su apoyo moral.

Gracias a mis profesores que sin su guía y sus conocimientos transmitidos no hubiera sido posible llegar al fin de mi carrera; sobre todo al Dr. Alvarado Gay que ha sido un ejemplo a seguir por su calidad humana.

A la Dra. García Chacón por sus consejos.

Al Dr. Rosas por su tiempo y paciencia.

Gracias a todas las personas que colaboran en el Hospital Primero de Octubre por su gran calidad humana.

# INDICE

## MARCO CONCEPTUAL

Antecedentes.....	1
Generalidades.....	2
Características histológicas en la infección por VPH.....	3
Infección por VPH y su relación con estados neoplásicos cervicales.....	4
Tratamiento de la infección por VPH.....	6
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	11
METODOLOGIA.....	12
Tipo de investigación.....	12
Población, lugar y tiempo.....	12
Definición del universo.....	12
Tamaño de la muestra.....	12
Proceso.....	12
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Criterios de eliminación.....	13
Graficas y cuadros de resultados.....	14
Conclusiones.....	16
Discusiones.....	17
Bibliografía.....	18

## RESUMEN

En México el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte. Se sabe que aproximadamente el 30% de las neoplasias malignas en la mujer mexicana pertenecen al carcinoma cervicouterino.

Se realizó un estudio transversal en el Hospital Regional Primero de Octubre en un periodo del 01/01/00 al 30/10/03.

De 500 citologías realizadas en este estudio se encontraron evidencia de 150 casos de VPH y 74 fueron en mujeres en edad fértil.

El grupo etareo con más frecuencia de infección por VPH fue de 30 a 34 años, con un total de 47 casos de un total de 150.

La asociación más frecuente de infección por VPH con otras enfermedades de transmisión sexual fue con clamidia Tracomatis en un 10.8 %.

Se reportaron 8 casos de displasia.

Cinco de displasia leve, dos de moderada y uno severa, la frecuencia encontrada fue de 10.8%, con una incidencia mayor en la tercera década.

## SUMMARY:

In Mexico Cancer is the 2<sup>nd</sup> cause of death.

It is known that 30% of malignant neoplasias in Mexican women belong to cervicouter cancer.

A transversal study was relized at the hospital Primero de Octubre from January of 2000 to October of 2003 with 500 cytologies.

From this 500 cytologies, there was evidence of HPV in 150, 74 of this in woman within fertyle age.

The group with more frecuency of HPV was that of woman between 30-34 years old with a total of 47.

The most frecuente sexually transmited infection asociated to HPV was clamydian Tracomatis infection with 10.8%.

There were 8 cases of displasia reported, 5 with mild, 2 moderated and 1 severe displasia . That is 10.8% more incidence at the third decade of life.

INCIDENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES EN  
EDAD FERTIL EN EL HOSPITAL REGIONAL "PRIMERO DE OCTUBRE"

## MARCO CONCEPTUAL

### ANTECEDENTES

.Las verrugas genitales se reconocen desde hace seis siglos y Celsius las describió en el año 25 a. C. A pesar de su descripción temprana y la antigua relación entre los condilomas y el aparato reproductor femenino .Walesch observo en 1917 que al inocular un extracto de condiloma a individuos voluntarios, la enfermedad se producía entre los seis a ocho meses; Será en 1923 demostró que el condiloma tenía un origen viral, al utilizar inóculos de material filtrado. (13)

La etiología viral se demostró en 1949 por la observación de partículas en el tejido verrugoso mediante el microscopio electrónico. La transmisión sexual de las verrugas genitales se confirmó en 1954, aunque la etiología viral común de las verrugas cutáneas y genitales oscureció en concepto de las verrugas genitales como enfermedad de transmisión sexual. (3,6)

Los virus considerados en épocas pasadas como curiosidades biológicas. Actualmente se ha convertido en estudios predilectos de los oncólogos, infectólogos, epidemiólogos, ginecólogos, etc., son conglomerados de RNA o de DNA, rodeados de una cápside que lleva proteínas.

Como elementos intracelulares obligados, solo pueden duplicarse o reproducirse dentro de .una célula huésped que les brinda energía y los elementos necesarios para su multiplicación. (13)

De esa manera, las etapas indispensables para su supervivencia son las siguientes:

Unión a la célula huésped por receptores de la membrana plasmática.

1. Penetración en la célula con expulsión de la cápside.
2. Transporte del material genético virósico al sitio adecuado dentro de la célula huésped.
3. Síntesis por la célula huésped de los componentes virósicos requeridos.
4. Reunión de estos componentes.
5. Liberación de viriones maduros en infecciones productivas

La célula huésped brinda los medios y el DNA o RNA virósicos dirigen la síntesis de los componentes del virus.(1, 4, 6)

Dicha célula puede evolucionar de la siguiente manera:

1. Muerte celular con replicación rápida del virus.
2. La célula bloque la multiplicación del virus, pero modifica su sistema por incorporar parte del genoma de DNA del virus al genoma celular, frenándose la replicación viral.

Entre estas dos situaciones quedan las infecciones por virus lentos, que exigen meses o años para madurar completamente.

Los virus de acuerdo a sus constituyentes se derivan en virus DNA y virus RNA; en ambos grupos existen gran cantidad de tipos oncógenos para diversas células in Vitro y para determinadas especies in vivo. (4, 12)

Los virus de DNA oncogénico esta distribuidos en cuatro familias, algunas de ellas firmemente involucradas en la génesis de canceres humanos; estos grupos son:

1. Grupo Papovavirus
2. Grupo Adenovirus
3. Grupo Herpes virus
4. Grupo de la hepatitis B y Poxvirus.

## VIRUS DEL PAPILOMA

### Generalidades

Los papilomavirus humanos son miembros de una gran familia de virus conocida como Papovaviridae, la cual incluye otros virus DNA oncogénicos, el virus simiano 40 (SV-40), así como el virus del polioma. Todos los virus de este grupo son virus tumorales DNA. Si bien tienen distintas secuencias de bases en su DNA y distintos antígenos capsulares, aparentemente producen neoplasias por mecanismos similares. Los papilomavirus constan de una molécula de DNA de cadena doble fuertemente enrollada, circular, cuyos genomas tienen una longitud aproximada de 8000 pares de bases. El virión completo consta de un núcleo de DNA y de una cápside proteica que mide alrededor de 45 a 55 nm de diámetro. La cápside tiene simetría icosaédrica. Los papilomavirus se encuentran distribuidos en todo el reino animal e infectan no solo a los seres humanos sino también al ganado vacuno, los conejos, los perros, los ciervos, los monos y los pájaros. Los virus son altamente específicos de especie. (6)

El papilomavirus humano es un microorganismo exclusivamente epiteliotrópico que produce alteraciones en las estructuras de sostén solo como un efecto secundario relacionado con la infección del epitelio. El HPV infecta virtualmente todos los epitelios superficiales, incluidas la piel y las mucosas. Los epitelios infectados se caracterizan por la proliferación del epitelio en el sitio de la infección, por diferentes grados de engrosamiento epitelial y por la papilomatosis. Se sabe que en la mayoría de las especies animales las lesiones producidas por papilomavirus se asocian con neoplasia. (6)

Muchos de los tipos de HPV descubiertos recientemente se asocian con cáncer cervical y con precursores de cáncer del tracto anogenital masculino y femenino.

Debido a que ciertos tipos se relacionan de modo muy constante con lesiones cervicales neoplásicas, se dirigió la atención a estos tipos virales específicos en un esfuerzo por comprender mejor su relación con el desarrollo de neoplasias cervicales.

Se han identificado por lo menos 80 tipos de HPV; alrededor de 22 de estos afectan el tracto anogenital masculino y femenino. (3, 5, 9)

Los HPV anogenitales más frecuentes pueden ser divididos en tres grupos según su capacidad de producir neoplasias. El grupo de bajo riesgo oncogénico incluye los tipos 6, 11, 42, 43 y 44.

Los miembros del grupo de bajo riesgo oncogénico se encuentran en los condilomas acuminados, en las lesiones CIN de bajo grado y en los denominados condilomas planos. (6)

Los tipos de HPV de riesgo oncogénico intermedio forman el segundo grupo de tipos anogenitales de HPV. Estos virus pueden encontrarse en lesiones CIN

de alto y de bajo grado, pero se observan en poca frecuencia en el carcinoma invasor. El grupo de riesgo oncogénico intermedio incluyen los tipos 31, 33, 35, 51 y 52. Los tipos de HPV anogenital de alto riesgo oncogénico son los 16, 18, 45 y 56. El HPV 16 se encuentra en más del 70% de las lesiones de alto grado; el restante 30% está causado por otros miembros de grupos con riesgo oncogénico alto o intermedio. (1)

Todos los tipos de HPV que infectan el aparato genital femenino suelen inducir lesiones intraepiteliales escamosas de grado bajo, que son el correlativo morfológico de una infección productiva. En ocasiones, HPV induce una lesión epitelial proliferativa que los patólogos reconocen como una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Debido a que se sabe que estas lesiones son precursoras cito histológicas de cáncer cervical invasor, durante muchos años se ha utilizado ampliamente estudios de detección (cribado o tamizaje) de citología cervical, a fin de identificar a las mujeres con riesgo de cáncer invasor. En múltiples estudios se han demostrado claramente que la infección por HPV es una determinante de riesgo altamente significativo de neoplasia cervical. Más aún, los tipos de HPV que se denominan en conjunto tipos oncogénicos o de alto riesgo, muestran el vínculo más poderoso con cáncer cervical. (1)

## CARACTERÍSTICAS HISTOLOGICAS EN LA INFECCION POR VPH

Las tres lesiones características producidas en el cerviz uterino por VPH son las siguientes:

1. Condiloma acuminado
2. Condiloma plano
3. Condiloma invertido

### Aspectos inmunológicos

Una de las características más notables de las verrugas es la forma como bruscamente pueden iniciar su involución sin tratamiento alguno. Algunos condilomas sufren regresión en 3 a 5 años, sin embargo otros persisten hasta por 10 o 15 años. (2)

Cada columna de virus tiene su propio ciclo reproductor y de replica.

Se ha obtenido IgM específico del virus de la verruga en regresión.

En algunos se han descrito inmunidad de tipo celular.

La frecuencia del papiloma aumenta en pacientes con inmunidad celular disminuida, como es el caso de VPH o linfomas.

Una verruga puede ser producto de la multiplicación de un solo clono celular, sin embargo se comprobó que una verruga puede tener origen multicelular.

Los condilomas rebeldes pueden ser reflejo de un estado fundamental de inmunosupresión. (2)

## INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y SU RELACION CON ESTADOS NEOPLASICOS CERVICALES

No hay duda alguna del papel etiológico del VPH en la génesis del condiloma. Desde el reconocimiento realizado por Meiseis y Cols, en 1977, respecto a la asociación del VPH con condiloma plano y una serie de lesiones consideradas como displasia moderada, se han desencadenado un interés sobre la historia natural de estas lesiones.(1)

A partir de 1980, utilizando tinción de inmunoperoxidasa para antígeno VPH y con técnicas de hibridación del DNA del VPH se ha demostrado en forma general que mas de un 90% de las neoplasias cervicales contienen VPH oncogénico.

Kurgan utilizando técnicas de inmunoperoxidasa encontró la presencia de antígenos de VPH en un 60 a 70% de los casos de displasia leve, 15% de los de displasia moderada, 17% de los de displasia severa,

Y 10% de carcinoma in situ. (1, 8)

La asociación de condiloma y NIC por métodos morfológicos simples como la citología y la histopatología de una frecuencia variable de 26 a 55%.

En el INPER, este porcentaje es del 47%.

Zur Hausen demostró por técnicas de hibridación que alrededor del 75% de los carcinomas epidermoides invasores del cerviz contienen genoma del VPH 16 o VPH 18. (1)

En múltiples estudios se ha demostrado claramente que la infección por VPH es un determinante de riesgo altamente significativo de neoplasia cervical. Más aún, los tipos de VPH que se denominan en conjunto tipos oncogénicos o de alto riesgo muestran el vinculo más poderoso con cáncer cervical. Una carga viral alta puede ser otro factor de riesgo de anomalías citológicas de alto riesgo. Entre pacientes remitidas a colposcopia por un frotis cervical displásico, se diagnosticó enfermedad CIN III subyacente en el 90% de aquellas a quienes se detectó una cantidad intermedia o alta de DNA de VPH 16 en células cervicales mediante una reacción en cadena de polimerasa. En otro estudio las mujeres con carga viral alta, definida como la detección de DNA de HPV tanto como por reacción en cadena de polimerasa como el método menos sensible de transferencia de Southern tuvieron un riesgo 13 veces mayor de CIN, comparadas las que resultaron positivas a DNA de VPH en la sola prueba de RCP. (1, 8)

Sin embargo, la influencia de la carga viral en el riesgo de CIN fue menos evidente después de considerar el tipo de papilomavirus humano. Cuando una mujer estaba infectada por un tipo de HPV oncogénico, una carga viral alta solo aumento marginalmente su riesgo de CIN.

Los estudios iniciales encaminados a investigar el sitio de HPV en el cáncer cervical fueron transversales y de casos y testigos. En fecha más reciente, estudios prospectivos examinaron la asociación temporal de la infección por VPH con el desarrollo de CIN de alto grado. Estos estudios confirmaron la asociación de la positividad de DNA de HPV de alto riesgo, con enfermedad cervical progresiva. El estudio prospectivo mayor con el seguimiento mayor se llevo a cabo en los países bajos. Se vigiló cada tres a cuatro meses, mediante

citología , colposcopia y pruebas de detección de tipos de HPV de alto riesgo, a 353 mujeres remitidas al ginecólogo por frotis de Papanicolaou anormales.El tiempo promedio de seguimiento fue de 33 meses. (1, 4, 8)

En 33 pacientes se observó avance clínico, definido como una impresión colposcópica de CIN 3 que incluía tres o más cuadrantes cervicales o un frotis cervical con sospecha de invasión micro invasora. Las 33 mujeres tenían infección persistente con un tipo de VPH de alto riesgo, aunque es posible que no se haya detectado el mismo tipo en cada visita. (1, 4, 8)

No se observó avance clínico en las enfermas negativas respecto a tipos de HPV de alto riesgo.La incidencia anual de avance clínico en mujeres que permanecieron positivas a tipos de HPV de alto riesgo fue de 8% por año.En la ultima visita, se llevó a cabo en todas las pacientes biopsia con guia colposcópica. En las 103 mujeres se estableció un diagnostico histológico final de CIN 3. En el estudio basal, 100 (97.1) de esta enfermas dieron resultados positivo en la prueba de tipos de HPV de alto riesgo y la infección fue persistente en 98 de ellas.En cambio, de aquéllas con resultados negativo respecto a tipos de HPV de alto riesgo en el estudio basal, sólo tres desarrollaron CIN 3 . Las mujeres con infección persistente por tipos de HPV de alto riesgo desde el estudio basal hasta su última visita, tuvieron un riesgo de 327 veces mayor de un diagnostico histológico final de CIN 3 que las pacientes con resultados negativos durante todo el estudio. En esta investigación, no se encontró que los factores de riesgo que según se había publicado contribuyen al desarrollo de CIN 3 , como edad, tabaquismo, edad en el primer coito y número de parejas sexuales, fueran vínculos importantes.

Las características epidemiológicas clínicas, al aspecto histológico y la evolución natural de las enfermedades genitales, depende en gran parte del tipo de DNA de VPH que se descubre dentro de las lesiones, de tal manera que las provocadas teóricamente por VPH 6 y 11, pueden ser consideradas de bajo riesgo en contraste con las producidas por VPH 16 y 18; implican un mayor riesgo para la progresión hacia NIC. (6)

Se ha descubierto DNA de VPH del subtipo 16 y 31 en el carcinoma invasor considerando pues a estos tipos como de alto riesgo.

No es posible diferenciar clínicamente si la infección corresponde a VPH de alto o bajo riesgo, por lo cual de manera practica, todos los casos deben ser considerados como potencial oncogénico.

Parece poco probable que la infección por VPH en forma aislada baste para provocar carcinoma en un huésped inmunocompetente. (1, 6)

Esta inclusión se sugiere por el largo periodo de tiempo entre la infección inicial y la posible invasión maligna, o bien por la regresión espontánea de muchas lesiones primarias.

Razonablemente se piensa en la participación de cofactores que en el aparato genital femenino aumentan la potencialidad oncogénica de las lesiones por VPH , en estos cofactores se incluyen el tabaquismo, infección por otros agentes microbianos e inmunosupresión .

Se considera al tabaco un factor de riesgo y se han descubierto metabolitos del mismo en moco cervical, lo cual implica un efecto directo sobre las moléculas en la zona de transformación. (13)

Una infección herpética puede afectar los genes del papiloma virus o genes de control celular pudiendo cambiar la expresión viral.

La frecuencia de los condilomas cervicales y el peligro de desarrollar NIC están aumentados en pacientes jóvenes con inmunodeficiencia y muchas teorías de la oncogénesis por VPH, se basan en datos reunidos de estos pacientes. (13)

Tratamiento de las infecciones por virus del papiloma humano

Se han realizado múltiples tratamientos para lesiones condilomatosas desde su reconocimiento, por tratarse de infecciones virales en su gran mayoría requieren tratamientos radicales.

Terapia Cáustica

El ácido tricloroacético se aplica directamente sobre el tejido verrugoso, es menos doloroso que el podofilino y produce menos reacción en los tejidos vecinos normales, no plantea el problema de absorción general.

El podofilino al 25% en 100% de tintura de Benjuí, se aplica localmente durante un lapso de 6 a 8 hrs. y posteriormente lavarse. (10)

Su efecto es provocar actividad mitótica en la capa de células espinosas de la lesión y al mismo tiempo interrumpir la mitosis.

El podofilino provoca hinchazón celular y aumento de la picnosis nuclear, que al aumentar la actividad mitótica, puede hacer difícil la diferenciación entre lesiones condilomatosas tratadas con podofilino.

La remisión alcanzada es de 21 al 64% después de 9 tratamientos.

Para lograr la curación se necesitaron 20 semanas en solo el 14% de los pacientes tratados por Hage y Larsen. (10)

La absorción general, especialmente durante el embarazo puede ser muy grave, aplicando el podofilino directamente en la vagina puede causar polineuritis, parálisis y paresia. (10)

Imiquimod es un agente tópico desarrollado para el tratamiento de las verrugas genitales y perianales (13)

Causadas por el papilomavirus humano.

Como ocurre con el resto de terapias farmacológicas, imiquimod no erradica los virus ni afecta a la evolución de la infección por VPH.

Incluso tras la desaparición de las verrugas, puede persistir la infección y no son infrecuentes los casos de recidivas.

El nuevo fármaco forma parte de un nuevo grupo de medicamentos denominado modificadores de la respuesta inmunitaria. Carece de efectos antivirales directos, actuando mediante el estímulo de la liberación de interferones y otras citocinas por parte de ciertas poblaciones de leucocitos. La estimulación parece estar mediada por la unión del fármaco con determinados receptores de membrana. (11, 14)

Imiquimod es un análogo nucleósido. Concretamente, se trata de un derivado de tipo imidazoquinolinico. Desde una perspectiva quimiofarmacológica, se trata de un derivado isostérico de la adenosina, donde se ha sustituido el azúcar (ribosa) por un resto isobutilo. (7)

La principal acción farmacológica de imiquimod es la promoción de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, mediante la estimulación de monocitos y macrófagos, para producir la liberación de un conjunto de citocinas, tales como interferón alfa, factor de necrosis tumoral e interleucinas

1, 6 y 8. Estudios muy recientes han observado que es capaz de inducir la liberación de interferón gamma e interleucina 12.

La liberación de este conjunto de interleucinas conduce a un aumento de respuesta inmune mediada por células, similar a la hipersensibilidad de tipo retardado. Desde el punto de vista celular, imiquimod induce la proliferación y diferenciación de linfocitos B, aunque posiblemente de una manera directa, no medida por las citocinas inducidas. (11, 14)

Los ensayos clínicos controlados con placebo han mostrado que imiquimod es eficaz en el tratamiento del condiloma acuminado. En tratamiento de 16 semanas, con aplicaciones tópicas diarias o cada dos días, es capaz de eliminar por completo las verrugas en el 50-55% de los pacientes (frente a un 10% con placebo). La respuesta varía según el sexo, siendo más eficaces en mujeres (60-70%), que en varones (40-45%). (7)

Considerando criterios menos exigentes de eficacia (pacientes con descenso superior al 50% de las áreas afectadas), la respuesta supera el 90% (en mujeres), aunque también lo hace la respuesta al placebo, que alcanza el 45%. El porcentaje de recidivas a largo plazo (9-12 meses) se sitúa en un 13-19%, claramente (14)

por debajo del observado en pacientes tratados con podofilina (más del 35%).

Por lo que se refiere a los efectos adversos, estos consisten mayoritariamente en reacciones locales de tipo irritativo. Son frecuentes (10-70% eritema, picor, erosiones, sensación de quemazón, edema, induración y úlceras cutáneas.

En resumen, imiquimod parece ser un fármaco relativamente eficaz y segura para el tratamiento del condiloma acuminado. Forma parte de un nuevo enfoque terapéutico, basado en la modificación de la respuesta inmunitaria, más que un efecto directo sobre el agente etiológico. (11)

Desgraciadamente, no se dispone de estudios comparativos con otros tratamientos farmacológicos de esta afección, motivo por el cual es difícil, evaluar el nivel de aportación terapéutica del nuevo fármaco.

No obstante, merece la pena destacar el menor porcentaje razonablemente alto de eliminación completa de las áreas afectadas, que resaltan frente a las alternativas poco eficaces muy agresivas. Esto debe redundar a una mejor aceptación del tratamiento por parte del paciente, lo que resulta esencial en terapias

relativamente prolongadas, cómo ésta. (14)

No menos importante son otros aspectos como la facilidad de aplicación del preparado, que contrasta con podofilotoxina o ácido tricloroacético que requieren una aplicación especializada cuando el área genital o anal afectada es relativamente grande. (14)

Quimioterapia.

Alcanzo gran popularidad en la época de los ochentas, con el empleo de 5-Fluoracilo (5-FU).

Principalmente en condilomas intrauretrales y de vejiga, donde no se emplean agentes cáusticos.

El 5-FU bloquea la reacción de metilación del DNA viral.

No provoca estenosis uretral, ni a mostrado señales de absorción general.

Se ha empleado también: metrotexato, tiotepa y bleomicina entre otras.

#### Cirugía.

Para condilomas recurrentes o de gran tamaño se han empleado extirpación, fulguración y electro desecación, se ha empleado criocirugía en lesiones pequeñas, principalmente en cerviz.

También se han utilizado láser en algunos casos recurrentes. La energía del láser se absorbe en la lesión, de manera que no tiene lugar una penetración de tejidos profundos. Básicamente el láser de CO2 se utiliza, unido a un colposcopio. (6)

#### Biopsia.

Empleada en la mayoría de los casos con sospecha de NIC o en caso de displasias en cualquiera de sus grados.

La biopsia es diagnóstico y tratamiento, por lo que se considera tratamiento de elección principalmente en los casos de más riesgo.

Permite a la vez en casos de positividad al cáncer la decisión de realizar histerectomía. (6)

#### Inmunoterapia.

Ofrece los mejores resultados en los casos crónicos recurrentes y en algunos casos de inmunodeficiencias humorales y celulares

Las bases moleculares del CA son ahora extendidas al involucrar la actividad de oncogénesis viral y la inactividad de genes supresores de tumores.

La utilización de las partículas nucleares E6 o E7 de VPH reducen el desarrollo de tumores relacionados con VPH.

En estudios publicados la terapéutica con vacunación en las diferentes variedades del virus del papiloma humano de alto riesgo induce regresión del tumor en animales. (2, 3, 9)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Anteriormente se había admitido que las infecciones por papiloma virus se limitaban a la producción de condilomas en la vulva, ano y parte baja de la vagina, ya que las infecciones cervicales de VPH pasan inadvertidas a la observación clínica.

Los condilomas se han descrito desde los tiempos de Grecia y Roma, en 1977 se reconoce la asociación de VPH con condiloma plano. En 1980 mediante técnicas sofisticadas de diagnóstico, como la Hibridación del DNA viral han permitido encontrar mayor número de casos.

Fue en la época de los setentas cuando se reconoció una incidencia considerable de infección en los resultados de citologías, en algunos Hospitales se reportó de 1 a 2% del total de papanicolaous realizados.

En nuestro Hospital "Primero de Octubre", es a partir de 1990, que se observa la presencia y aumento de casos por VPH, con diagnóstico inicial de reportes citológicos, sin embargo dado que se contaba con una frecuencia real, se lleva a cabo la presencia de esta investigación, para identificar la frecuencia de VPH, en mujeres en edad fértil adscritas a la unidad.

## JUSTIFICACIÓN.

La infección por VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes.

Cuando se presenta es asintomático, y se le halla frecuentemente asociado con el desarrollo de displasia en diversos grados y con NIC.

La enfermedad se reconoce mediante citología exfoliativa, la ampliación diagnóstica se realiza mediante biopsia, colposcopia y otros métodos.

El frotis de papanicolau es un método diagnóstico, económico, sencillo de realizar e incruento, mediante este se identifica las células patognomónicas de VPH.

La población femenina en edad fértil usuaria de los servicios de la clínica de colposcopia va en aumento.

En nuestro Hospital se han incrementado la frecuencia de VPH en los reportes histológicos a partir de los noventa.

También se ha encontrado asociación de NIC y papilomavirus.

Es necesario además valorar la concordancia diagnóstica entre el papanicolau y la colposcopia, ya que existen diferencias entre la toma de la muestra, considerando además a la colposcopia como el estándar de oro.

El estudio permitirá realizar a futuro otras investigaciones para determinar el comportamiento de la enfermedad en las pacientes tratadas.

También se podrá realizar estudios comparativos con otras clínicas o instituciones.

## OBJETIVOS.

### 2.1

#### OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de la infección por VPH, por medio de citología exfoliativa cervico-vaginal; en las mujeres en edad fértil del Hospital Regional "Primero de Octubre".

### 2.2

#### Objetivos Específicos.

2.2.1 Identificar los grupos de edades en que es más frecuente la infección por virus de Papiloma humano.

2.2.2 Identificar la relación existente entre la iniciación de VSA con la frecuencia de la infección.

2.2.3 Identificar la asociación entre VPH, con otras enfermedades de transmisión sexual.

2.2.4 Identificar la asociación de VPH y displasia en diversos grados.

## METODOLOGÍA.

### 3.1 Tipo de investigación.

Según la clasificación de Liliénfel, en la presente investigación se realizó un estudio observacional, descriptivo, abierto y con un corte transversal.

### 3.2 Población, Lugar y Tiempo.

Se estudiaron 500 pacientes en total de estos 150 en edad fértil que acudieron al servicio de colposcopia en un periodo comprendido del 09 03 00 al 30 10 03, todas ellas adscritas al Hospital Regional "Primero de Octubre".

### 3.3 Definición del Universo.

Mujeres en edad fértil adscritas al Hospital Regional "Primero de Octubre".

### 3.4 Tamaño de la muestra.

Las pacientes de esta investigación se obtuvieron mediante un muestreo no probabilístico, intencional, con un total de 500.

### 3.5 Proceso.

3.5.1 Toma de citología exfoliativa cervico- vaginal.

3.5.2 Búsqueda de resultados con infección por VPH.

3.5.3 Organización de datos.

3.5.4 Análisis de resultados, tratamiento específico.

### 3.6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Ser derechohabiente del ISSSTE.
- Mujeres de 25 A 25 años.
- Mujeres con vida sexual activa.
- Mujeres con citología cervicovaginal con VPH.
- Efectuado colposcopia.

### 3.6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Embarazo.
- Mujeres en control de displasia o NIC.
- Padecimientos de cervicovaginitis crónica.
- Enfermedad autoinmune.
- Mujeres con enfermedad crónico degenerativas asociadas.
- Uso de antibiótico local.

### 3.6.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Falta de reporte de evolución.

## RESULTADOS

De un total de 500 mujeres en edad fértil se realizaron 150 citologías que representa un 30% de esta población.

Numero de casos de infección por VPH de acuerdo a grupos etáreos se encontraron los siguientes resultados:

**Cuadro 1. Características de los casos estudiados.**

Característica	Frecuencia (%)
VPH* grupo etáreo (años)	
15 a 19	9 (6)
20 a 24	19 (12.6)
25 a 29	20 (13.3)
30 a 34	47 (31.3)
35 a 39	26 (17.3)
40 a 44	18 (12)
45 a 49	11 (7.3)
Asociación de VPH con otras enfermedades**	
Sin asociación	27(36.4)
Flora bacteriana mixta	20 (27)
<i>Clamidia tracomatis</i>	8 (10)
<i>Trichomona vaginalis</i>	5 (6.8)
Cocoide	14 (18.9)
Asociación de VPH con displasia**	
Con displasia	8 (10.8)
Sin displasia	66 (89.2)
Displasia de acuerdo a grado‡	
Leve	5 (6.7)
Moderada	2 (2.7)
Severa	1 (1.3)

\* VPH: Virus del Papiloma Humano

\*\* Solo se incluyen las mujeres en edad fértil (74)

‡ El porcentaje es relacionado con las 74 pacientes en edad fértil

Como se puede observar en el cuadro 1 el grupo etáreo más afectado fue el de 30 a 34 años. El comportamiento de las infecciones asociadas es el de afectación con flora bacteriana mixta (27%) para las pacientes en edad fértil.

Afortunadamente solo se encontraron 8 pacientes con displasia en todos los casos se remitieron a la clínica de esta patología.

Las edades en las que se presentaron el diferente grado de displasia fueron (se expresa la edad entre los paréntesis): displasia leve (25, 26, 29, 30, 33); displasia moderada (28 y 31); y displasia severa (32)

Se efectuó un análisis de concordancia con los casos que contaban con biopsia (estándar de referencia) y colposcopia (patrón a probar), el resultado de la Kappa simple fue de - 0.001, lo que traduce que la concordancia se debió al azar.

## Conclusiones..

- a. El grado de afectación del VPH es similar a lo reportado por la literatura.
- b. Las edades de presentación son mayores en la tercera década de la vida.
- c. La poca consistencia puede explicarse en que los datos fueron recolectados de libreta de consulta.
- d. Se requiere de mejorar nuestro sistema de recolección de datos para poder tener más número de los mismos y poder establecer decisiones más precisas.

## DISCUSIONES

El grupo etareó donde más frecuencia de infección por VPH se encontró; fue el de 30-34, en comparación con los estudios de referencia, la edad donde mayor frecuencia fue de 20 a 35 años.

La frecuencia de infección observada en este estudio, aumenta en mujeres en edad fértil al igual que el estudio de Astley Cooper

La asociación más frecuente de infección por VPH con otras enfermedades de transmisión sexual fue con flora bacteriana mixta, 20 casos (27.0%) de un total de 74.

Sin embargo también destaca la asociación con *Clamydia trachomatis* y *Trichomona vaginalis*, ambos con 13 casos (17.55%). La misma asociación de infecciones se encontró en las referencias del estudio.

Los casos de infección por VPH asociados a displasia fueron ocho.

Cinco de displasia leve, dos de displasia moderada y uno de displasia severa, la frecuencia encontrada fue de 10.8%, semejante a la reportada por Kurman en los estudios de referencia.

No es posible negar la probabilidad de que las infecciones por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* incrementen el riesgo de que se desarrolle cancer cervical.

Por diversas razones, aún no se define bien la incidencia de infección genital por VPH (la tasa de infecciones nuevas).

Los estudios longitudinales necesarios para derivar una estimación son caros y difíciles de llevar a cabo. Debido a las fluctuaciones a corto plazo a la en la detección de DNA de VPH, no ha podido aclararse la frecuencia apropiada con que deben obtenerse las muestras. Además, en mujeres que ya iniciaron su vida sexual, resulta imposible distinguir con las técnicas moleculares actuales una infección nueva de una recurrencia o de la reactivación de una infección antes latente. Las mejores estimaciones de infección incidente provienen de los estudios mencionados que se llevaron a cabo en New Brunswick, New Jersey y Brasil

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Laurie Barclay, MD. HSV-2 Infection Increase Risk of Invasive Cervical Carcinoma.  
J Natl Cancer Inst 2002; 94 (21): 1592-1593, 1604-1613.
- 2.-Blumenthal PD, Immunization Against Cervical Cancer: Who?, When? Where? MedGenMed 4(4), 2002.
- 3.-Hildesheim A, Han CL, Briton LA, Kurman RJ, Schiller JT  
Obstetrics & Gynecology 90 (5): 748-54, 1998 NOV.
- 4.-Montero JA, Larkin JA, Houston SH, Toney J, Haley J. Examining the Complex Relationship of Human Papillomavirus to Cervical Dysplasia and carcinoma. MedGenMed 1 (2) 1999.
- 5.-Lucia Pérez – Gallego, MD, PhD, Gema Moreno- Bueno. Human Papilloma Virus – 16E6 Variants in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions From HIV- Negative and HIV- Positive Women, American Journal of Clinical Pathology 2001.
- 6.-Matljs H. Brentjens, MD, MS, Kimberly A. Yeong –Yue, MD. Human Papillomavirus: a review  
Departments of Dermatology JAMA 1998 .
- 7.-R. Andrew Moore, Jayne E. Edwards. Imiquimod for the treatment of genital Warts: a quantitative systematic review. BioMed Central 2001.
- 8.-Eduardo L. Franco. Cervical cancer epidemiology, prevention and hte role Of human papillomavirus infection. Cnadian Medical Association Journal 2001.
- 9.-Jim Nuovo , M.D.; Department of Family and Commnity Medicine. University of California . 2001.
- 10.-Von Krongh G, Lacey CJ, Gross G, et al.: European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts.  
Sex Transm Inf 2000, 76: 162-8
- 11.-Stanley MA: Mechanism of action of Imiquimod.  
Papillomavirus Report 1999, 10:23-29
- 12.-Colette Marsan, M.D. illustration of the 2001 Bethesda Classification  
University Paris, France 2002.

- 13.-Sebastian Faro, David E. Soper, Enfermedades infecciosas en la Mujer, Mc Graw Hill 2001.
- 14.-Sephen K. tyring MD. Imiquimod: an inmune response modifier. Journal of the American Academy of Dermatology. Volumen 43 Number 2000.
- 15.-Lennart Kjellberg MD, Goran Wadell Md PhD, Frank Bergman MD PhD etal. Regular disappearance of the human papillomavirus Genome after. Conizacion of cervical dysplasia by carbon dioxido lases America Journal of Obstetrics and Gynecology volume 183, Number 2000.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA