



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**“TABAQUISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCION
POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CLINICA DE DISPLASIAS”**

TRABAJO DE INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA

PRESENTADO POR
DRA. CLARA MONICA CANSECO CRUZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS
DR. SALVADOR GARCIA ARTEAGA

2009



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.

TABAQUISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCION POR VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN
POBLACION QUE ACUDE A CLINICA DE DISPLASIAS

Dra. Clara Mónica Canseco Cruz

Vo.Bo.
Dr. Martín Guillermo Pérez Santiago

Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Vo.Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

TABAQUISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCION POR VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN
POBLACION QUE ACUDE A CLINICA DE DISPLASIAS

Dra. Clara Mónica Canseco Cruz

Vo.Bo.

Dr. Salvador García Arteaga
Jefe de Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc

DEDICATORIAS

A Dios por permitirme cumplir esta meta.

A mis padres José Antonio y María Enriqueta, por su amor, su apoyo incondicional, por creer en mí y por el gran esfuerzo que realizaron para verme alcanzar esta meta.

A mi abuelita Clarita por su paciencia, su cariño y sus bendiciones.

A Franco y a nuestro hijo que viene en camino, por su apoyo y comprensión, pero sobre todo por darle un nuevo sentido a mi vida.

A mi hermano José Antonio, a Claudia y la pequeña Marijose por confiar en mí y dejarme compartir ese momento tan importante en su vida.

A mis abuelitos José, Clara y Gustavo (qepd) y a mis tíos por su apoyo.

A mis compañeros y amigos Gabriela, Cecille, Jounnet, Yoana, Rosa, Irma, Isis, Aimee y Edwin por compartir los buenos y malos momentos y hacer de nuestra residencia una etapa inolvidable.

A mis maestros por transmitirme pacientemente sus conocimientos y por brindarme su amistad.

A todas las pacientes que de una u otra forma contribuyeron a mi formación profesional y que me enseñaron a comprender el lado humano de nuestra profesión.

Al Dr. Salvador García Arteaga y a la Dra. Carolina Salinas Oviedo por su amistad y por su valiosa contribución en la realización de este trabajo.

INDICE

RESUMEN

I.	INTRODUCCION	1
II.	MATERIAL Y METODOS	16
III.	RESULTADOS	20
IV.	DISCUSION	24
V.	CONCLUSIONES	26
VI.	RECOMENDACIONES	28
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29

ANEXOS

RESUMEN

OBJETIVO. El objetivo de nuestro estudio es el demostrar que el tabaquismo es un factor de riesgo para la infección por virus del papiloma humano y la aparición de neoplasia intraepitelial cervical.

MATERIAL Y METODOS. Se realizo un estudio de casos y controles en 1141 pacientes que acudieron por primera vez a la clínica de displasias, analizándose principalmente la presencia de tabaquismo activo y secundariamente del resto de factores descritos como de riesgo, concomitante con infección por virus de papiloma humano o bien la presencia de neoplasia intraepitelial cervical en cualquiera de sus grados corroborado por estudio histopatológico. Todas las pacientes contaron con resultados de papanicolaou, colposcopia y en caso necesario el histopatológico. El análisis estadístico se realizo con medidas de tendencia central, razón de momios y correlación de Pearson.

RESULTADOS. Se encontraron un total de 194 pacientes con tabaquismo, de las cuales 65 de ellas cursaron con IVPH o NIC, calculándose un OR de 1.5 y un RR de 1.32. Del resto de los factores únicamente el inicio de vida sexual activa antes de los 18 años fue estadísticamente significativo. Se encontró una débil correlación entre los resultados de papanicolaou y biopsia.

CONCLUSIONES. El tabaquismo es un factor de riesgo para la neoplasia intraepitelial cervical y la infección por virus de papiloma humano.

PALABRAS CLAVE. Factor de riesgo, Infección por virus de papiloma humano, Neoplasia Intraepitelial cervical.

I.- INTRODUCCION

En la mujer mexicana, la neoplasia ginecológica más frecuente es la intraepitelial cervical y el cáncer cérvico-uterino una de las principales causas de muerte en México. (1)

En 1997 se registró una tasa de mortalidad de 5.27 por cada 100,000 habitantes, cifra que se incrementa cada vez más ya que de acuerdo con lo reportado recientemente en el año 2002 se reportaron 4,323 muertes en la República Mexicana, correspondientes a una tasa de 8.4 en toda la República.

Según estos informes, los estados con mayor índice demográfico son el Estado de México con 462 muertes en ese año y tasa del 10.2; el estado de Veracruz con 445 muertes y tasa del 15.6 y en tercer lugar el Distrito Federal con 345 muertes y tasa del 8.4.(1)

Aunque el cáncer cérvico-uterino se relaciona con un amplio rango de edad, la mayor incidencia se ubica en mujeres entre los 50 y 60 años de edad. En el grupo de los 30 a 44 años es la tercera causa de muerte y una de las diez primeras en cualquier grupo de edad hasta los 64 años. (2,3)

La neoplasia intraepitelial cervical es una lesión morfológicamente definida que se asocia con el desarrollo de cáncer cervicouterino y que se clasifica convencionalmente de acuerdo a la severidad de la anormalidad histológica y el

desorden de la arquitectura epitelial. También está bien establecido que la infección por el virus papiloma humano es importante en el desarrollo de la neoplasia. (3)

Las lesiones de la neoplasia intraepitelial cervical ocurren en mujeres jóvenes menores de 40 años, con vida sexual activa y con múltiples factores de riesgo. Entre éstos, los más estudiados y que tienen trascendencia en el surgimiento de este padecimiento son: tabaquismo, nivel socio-económico bajo, múltiples compañeros sexuales, inicio temprano de la vida sexual activa y multiparidad. (2, 3,4)

Así mismo, se ha encontrado una relación muy estrecha entre la neoplasia intraepitelial cervical y las infecciones virales del cuello uterino, como el virus del herpes genital tipo II (VHG-2) y la infección por VPH, implicado en la patogenia de la región ano genital (3)

La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos de HPV, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en el continuo de los grados de lesión. Entre éstos tenemos: tabaquismo, polimorfismo del HLA o del gen p53, uso de anticonceptivos orales, paridad, otras ETS, y déficit nutricionales. (4,5)

El tabaquismo es un factor de riesgo para la neoplasia intraepitelial cervical. Este ha estado también asociado con la presencia del VPH en cérvix de pacientes de diversos estudios clínicos. Además existen otros factores de riesgo para la neoplasia intraepitelial cervical como el comportamiento sexual, demostrándose sin embargo que estos son solo factores secundarios y que el tabaquismo es independiente de estos. (4)

El tabaquismo es de particular interés como cofactor del HPV por varias razones entre ellas la plausibilidad biológica, incluyendo la observación de derivados carcinógenos de la nicotina como la cotinina en moco cervical (que van a alterar los niveles de cito quinas en el cérvix así como la inmunidad celular a este nivel), la consistente y estrecha asociación de tabaquismo y NIC III y el potencial de modificar los hábitos de las fumadoras (5, 6, 7, 8)

La infección por HPV clínica y subclínica es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común actualmente. La infección asintomática del cuello uterino por HPV se detecta en el 5 a 40% de las mujeres en edad reproductiva. (5)

El VPH pertenece al grupo papovaviridae, en el que están varios virus que infectan tanto a los animales como al hombre, produciendo lesiones neoplásicas. (5)

Los VPH son partículas de 45 a 55 nanómetros, tienen 72 capsómeros y pertenecen al grupo A, tienen un DNA de doble hélice de tipo circular. (5)

Hasta la fecha se han descrito más de 100 genotipos de VPH. La clasificación de estos virus se basa en la estructura molecular de DNA y no en sus características antigénicas. (5)

La International Agency for Research on Cancer de la OMS los clasifica como “carcinogénicos” (tipos 16 y 18), “probablemente carcinogénicos” (tipos 31 y 33), y “posiblemente carcinogénicos” (otros excepto 6 y 11).

A pesar de las múltiples especies de V.P.H. y la diversidad de lesiones que inducen, todos comparten ciertos criterios histológicos idénticos como son:

- 1) Inducen proliferación de las células de la base del epitelio.
- 2) Estimulan la proliferación de las células parabasales,
- 3) desencadenan maduración desordenada del epitelio, produciendo lo que se conoce como displasia coilocítica. (5,6)

Las alteraciones inducidas por el VPH se inician en la base del epitelio, aunque tempranamente los virus no son detectados con el microscopio de luz o microscopio electrónico, ya que la replicación del DNA viral ocurre en la célula basal proliferante y las proteínas estructurales de la cápside del virus son detectadas en etapas posteriores de la maduración epitelial. (5, 6 ,7)

Es por esto que la proliferación de las células de la base se debe a la expresión temprana del material genético viral que produce síntesis de DNA, desencadenando un efecto de proliferación celular. El mecanismo exacto de inducción no se conoce aún. (7)

Después de la proliferación de las células de la capa parabasal, las células comienzan a diferenciarse con cambios de coloración citoplasmática, eosinofílica, indicando la síntesis de queratina. (7)

Es en esta etapa cuando ocurre la expresión de un gen viral tardío que induce la síntesis de proteína de la cápside viral, los cuales son detectados empleando el método de inmunoperoxidasa contra las proteínas de la cápside del virus. (7)

Estudios han demostrado que en la medida que madura el epitelio escamoso, la membrana citoplasmática se vuelve permeable debido al desarrollo de una capa proteica protectora formada de una sustancia denominada involucrina; en esta etapa se conoce como diferenciación terminal, que representa el estadio final de la diferenciación escamosa.(7,8)

El epitelio escamoso normal de la piel y del tracto genital tiene involucrina comenzando en la capa de células parabasales y va aumentando en concentración hacia las capas superiores. (8)

La involucrina está ausente en la capa basal, lo que sugiere que existe una relación inversa muy estrecha entre la síntesis de DNA viral y la expresión de la involucrina.

La determinación histoquímica de la involucrina es un marcador muy útil para diferenciar el epitelio no neoplásico. (8)

Hay también una íntima relación entre la involucrina y la expresión de las proteínas de la cápside viral. (8)

Si se compara lo que ocurre en las displasias cervicales y la localización de las proteínas del VPH en las diferentes células escamosas diferenciadas, se observa que la distribución de la involucrina es anormal, hallazgo característico de las displasias, donde todo el espesor del epitelio, incluyendo la capa basal es positiva. (8,9)

Esto sugiere que el V.P.H. al infectar la célula produce un desacoplamiento entre la síntesis del DNA normal y la diferenciación celular que se traduce en la expresión de involucrina en todo el espesor del epitelio.

La expresión de la involucrina en el epitelio escamoso es el resultado de una infección permisiva de las células escamosas para el VPH. (8,9)

Toda la información hasta ahora acumulada apoya que el VPH juega un papel muy importante en las lesiones precancerosas y carcinoma invasor del cérvix, aunque el mecanismo exacto por el cual son inducidas aún no se conoce.(8,9)

Algunas lesiones premalignas pueden regresar espontáneamente indicando que otros factores o cofactores son necesarios para inducir el cáncer de cérvix, entre los cuales se han sugerido: genéticos, ambientales e inmunológicos.

Agentes carcinogénicos, físicos y químicos actuando sobre el papiloma pueden inducir cáncer como ocurre en algunos animales. (9)

El sistema inmunológico juega un papel importante en el desarrollo de las lesiones inducidas por el VPH, los estudios serológicos indican que los niveles de anticuerpos Ig G permanecen elevados varios meses después de la infección, pero no protegen contra la reinfección.(9)

Para entender el papel que puede jugar el V.P.H. en las lesiones pre-malignas y malignas del cérvix, es necesario revisar la epidemiología, biología y patogenia de las lesiones producidas por VPH a la luz de los descubrimientos recientes.

En base a lo que ahora conocemos de la biología de estas infecciones se ha visto que la displasia leve (NIC I) regresa a la normalidad, en cambio la displasia moderada, severa y carcinoma in situ (NICII, III) permanecen inalterables o progresan.(9,10)

El comportamiento de la lesión temprana no puede ser predicho en forma particular utilizando únicamente los estudios citológicos o histológicos. Hasta ahora todos los estudios realizados en las lesiones pre-malignas del cérvix han adolecido de limitaciones o provocado interpretaciones erróneas de hallazgos, (10)

Se ha intentado aplicar estudios utilizando el contenido de DNA o hibridación molecular para predecir el comportamiento de estas lesiones; habiéndose encontrado que las células con displasia leve, (NIC I), son diploides o poliploides y tienden a regresar espontáneamente; rara vez persisten o evolucionan a formas más graves, en cambio la displasia moderada, severa y carcinoma in situ (NIC II, III) son aneuploides, los cuales tienen tendencia a persistir o progresar convirtiéndose en formas infiltrativas de carcinoma del cuello uterino.(10)

La displasia leve puede regresar por acción del sistema inmunológico, mecanismo por ahora desconocido.

La atipia coilocítica ha sido observada en el 70o/o de los casos clasificados como displasia moderada, más aún, las características citológicas de la displasia moderada son similares o iguales a las del condiloma aplanado atípico y al condiloma acuminado de la vulva, lesiones bien conocidas inducidas por VPH. (10,11)

Así los grupos de V.P.H. 6 y 11 se asocian a displasia leve, muy rara vez a lesiones invasivas, en cambio los tipos 16, 18 y 31 son los virus que más frecuentemente están en las displasias severas y carcinoma invasivo, esto indica que el potencial oncológico de las displasias depende del genotipo viral involucrado en la lesión. Se ha encontrado que algunas displasias pueden tener más de un virus papiloma humano. (11)

En las lesiones agresivas los antígenos estructurales del V.P.H. no son encontrados, lo que indica que la transformación maligna elimina o suprime los genes tardíos que codifican para la síntesis de las proteínas capsidares del virus, por lo cual no son ensamblados virus completos.(11)

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales - NIC-I, II y III o carcinoma in situ -CIS-, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. (11,12)

La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 para NIC III.

La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34% explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas

poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria. (12)

Según distintos estudios, la NIC I regresa en cerca del 70% de los casos mostrando en cambio la NIC III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32% .

La NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5.

Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIC I como de bajo grado y a las NIC II y III como de alto grado.(12) La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología.(12,13)

Estos avances han permitido conocer el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y han tenido importantes implicancias en la metodología de screening, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. (13, 14, 15)

La infección por el VPH y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical puede detectarse por:

- a) Visualmente por colposcopia al encontrar vasos anormales y zonas acetoblancas con ácido acético al 5 %,
- b) Por citología al encontrar atípicas y la vacuola peri nuclear característica (coilocitosis), originada por el colapso de la red de citoqueratina citoplásmica observada en células infectadas por el virus
- c) Por detección del DNA viral por técnicas moleculares (PCR y captación de híbridos).
- d) Por estudio histopatológico de biopsia

Pese a su éxito, la citología tiene limitaciones importantes, siendo los falsos negativos la principal (cerca de la mitad de los frotis son falsos negativos); cerca de un tercio de ellos atribuibles a errores en su interpretación y dos tercios a la toma de muestra y preparación de la placa. (13)

El estudio colposcópico ofrece la posibilidad de estudiar *in vivo* el comportamiento biológico del epitelio cervical y proporciona un complemento a la exploración ginecológica principalmente, es decir, la valoración precisa del cuello uterino en una paciente con citología normal o anormal, donde se muestra la distinción entre las imágenes normales y las que caracterizan a las lesiones de bajo y alto grado; asimismo, descarta la existencia de cáncer invasor inicial y permite realizar biopsias dirigidas. (15)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por VPH clínica y subclínica es la enfermedad de transmisión sexual más común actualmente, la cual se relaciona con la aparición de los diferentes grados de neoplasia intraepitelial cervical, que es la lesión precursora de cáncer cervicouterino, la primera causa de muerte femenina en México.

Dado que el tabaquismo ha sido relacionado con ellos de manera independiente al resto de los factores de riesgo se establece la pregunta de investigación:

¿Es el tabaquismo activo un factor de riesgo para la aparición de infección por virus del papiloma humano y de neoplasia intraepitelial cervical en las mujeres que acuden a clínica de displasias del HMI Cuauteppec?

JUSTIFICACION

Uno de los aspectos que más se vinculan con la existencia de neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano es el tabaquismo que como ya se ha mencionado se supone funciona independientemente a los que han sido descritos como factores de riesgo.

Sin embargo, los mecanismos químicos y bioquímicos específicos por los cuales la nicotina y sus metabolitos pudieran contribuir a la aparición de una lesión neoplásica no se encuentran a la fecha debidamente dilucidados. Epidemiológicamente se requieren estrategias para disminuir la morbimortalidad por estas entidades y su consecuencia directa que es el CaCu dado el aumento del hábito del tabaquismo en las mujeres mexicanas, por lo que se considera de suma importancia estudiar este factor que es potencialmente modificable.

HIPOTESIS

H0. El tabaquismo es factor de riesgo para IVPH y NIC en población femenina que acude a la Clínica de Displasias del HMI. Cuauhtepic.

HI. El tabaquismo no es factor de riesgo independiente para IVPH y NIC en población femenina que acude a la Clínica de Displasias del HMI. Cuautepec.

OBJETIVOS

GENERAL

. Demostrar si el tabaquismo es un factor de riesgo para IVPH y NIC en pacientes que acuden a la clínica de displasias

ESPECIFICOS.

. Identificar la relación del tabaquismo con otros factores de riesgo de IVPH y presencia de NIC.

. Determinar si la intensidad del tabaquismo esta en relación directa con el grado de NIC.

. Calcular el riesgo del tabaquismo con relación al resto de los factores de riesgo de IVPH y NIC

. Correlacionar los hallazgos citológicos, clínicos, colposcopicos e histopatológicos.

II. MATERIAL Y METODOS

CARACTERISTICAS METODOLOGICAS DEL ESTUDIO

El presente estudio se considera como un estudio de investigación epidemiológica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio corresponde a un estudio de casos y controles.

DEFINICION DEL UNIVERSO

TIPO DE UNIVERSO

Universo de tipo finito conformado por pacientes de primera vez que acudieron a la Clínica de Displasias del HMI Cuatepec en el periodo comprendido del 01/01/07 al 30/06/08.

CRITERIOS DE INCLUSION

- . Pacientes que acudieron por primera vez a clínica de displasias del HMI Cuatepec desde el 01/01/07 al 30/06/08.
- . De cualquier edad y nivel socioeconómico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- . Pacientes que han recibido tratamientos quirúrgicos previos por NIC o IVPH
- . Pacientes embarazadas

CRITERIOS DE INTERRUPCION

- . No se identifican

CRITERIOS DE ELIMINACION

- . Pacientes con expediente incompleto o que no cuenten con resultado de estudio histopatológico.

DISEÑO DE LA MUESTRA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Censo de pacientes que acudieron a la clínica de displasias del HMI Cuatepec del 01 01 07 al 30 06 08.

TIPO DE MUESTREO

No aplica

DETERMINACION DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

- . Infección por virus de papiloma humano:
- . Neoplasia intraepitelial cervical
- . Resultado de Papanicolaou
- . Resultado de colposcopia
- . Resultado histopatológico

VARIABLES INDEPENDIENTES

. Tabaquismo

VARIABLES DE CONTROL

- . Edad
- . Inicio de vida sexual activa
- . Numero de embarazos
- . Numero de parejas sexuales
- . Uso de hormonales

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

FUENTES E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Se recolectaron datos de los expedientes clínicos y se complementó la hoja de registro y revisión de expedientes. (Ver formato anexo)

PROCESAMIENTO ESTADISTICO

- 1.- Recolección de datos
- 2.- Recuento y validación de información
- 3.- Presentación de resultados
- 4.- Descripción y análisis de resultados

PLAN DE TABULACION

Se elaboró base de datos en Excel y SPSS para análisis estadístico y elaboración de apoyos gráficos.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

- . Medidas de tendencia central.
- . Medidas de dispersión
- . Medidas de resumen

ESTADISTICA ANALITICA O INFERENCIAL

- . Razón de momios
- . Correlación de Pearson

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

RIESGO DE LA INVESTIGACION

- . Sin riesgo por tratarse únicamente de revisión de expedientes

III. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 1141 pacientes de primera vez con rango de edad entre los 12 y 66 años con una media de 35.9 años. (Cuadro y grafica I).

El 70% de las estudiadas se encuentran entre los 20 a 45 años.

El 60% de las pacientes inicio vida sexual activa entre los 16 y 20 años con una media de 18, ocupando el segundo lugar aquellas pacientes que la iniciaron antes de los 15 años, con 22%. (Grafica II).

De las 1141 pacientes únicamente 194 (17%) cursan con tabaquismo activo (Grafica III).

En cuanto al uso de hormonales como método de planificación familiar solo el 4.8% (56 pacientes) son usuarias, el 5% usa preservativo y en las 1028 pacientes restantes (90.2%) están incluidas las usuarias de DIU, OTB y las que no utilizan método. (Grafica IV).

Un total de 593 pacientes (52%) han cursado con 3 o más embarazos mientras que el 48% restante refiere tener 2 o menos. (Grafica V).

Un 86.5% de las pacientes refieren haber tenido 2 o menos parejas sexuales mientras que solo 155 (13.5%) acepta haber tenido 3 o mas parejas (Grafica VI).

En cuanto al resultado de Papanicolaou 890 pacientes (78%) cursan con resultado negativo clase II, 102 presentaron alteraciones y 149 (13%) nunca se han realizado este estudio. (Cuadro II)

En colposcopia el 68% (776 pacientes) fue catalogada como cuello normal, mientras que en 365 de ellas se observaron alteraciones por lo que se procedió a la toma de biopsia. (Grafica VII)

De las 365 biopsias tomadas 48% resultaron con IVPH, 95 (26%) con NIC I, 7% con NIC II y 5 (.5%) con NIC III. También se detectaron 2 casos de Cáncer Cervicouterino. Las 62 pacientes restantes fueron reportadas con eversion glandular. (Cuadro III y grafica VIII)

Analizando específicamente a las pacientes con tabaquismo, la máxima incidencia se presentó de los 21 a los 35 años (48%). (Grafica IX)

De las 194 pacientes con tabaquismo 89% curso con papanicolaou negativo clase II, 2% con IVPH y 17% con NIC I. (Grafica X)

En cuanto a la colposcopia en el 38% (74 pacientes) se observó cuello anormal por lo que se sometieron a biopsia. (Grafica XI)

El resultado histopatológico reportó 26 casos de IVPH, 31 casos de NIC I, 4 de NIC II y 4 de NIC III. En 9 pacientes se reportó eversión glandular. (Cuadro IV y gráfica XII).

El tabaquismo es un factor de riesgo para la neoplasia intraepitelial cervical.

Este ha estado también asociado con la presencia del VPH en cérvix de pacientes de diversos estudios clínicos.

Además existen otros factores de riesgo para la neoplasia intraepitelial cervical como el comportamiento sexual, demostrándose sin embargo que estos son solo factores secundarios y que el tabaquismo es independiente de estos.

Se obtuvo un Odds Ratio para tabaquismo de 1.5 y un riesgo relativo de 1.32 lo cual es estadísticamente significativo.

Comparando con el Odds Ratio y riesgo relativo del resto de los factores que se suponen de riesgo, encontramos que solo el inicio de vida sexual activa antes de los 18 años es estadísticamente significativo con un valor de 1.14 y 1.31 respectivamente. (Cuadro V)

Se realizó correlación entre los resultados de papanicolaou e histopatológico subdivididos como IVPH, NIC I, NIC II y NIC III en el total de las pacientes obteniéndose un valor de 0.42 y en las pacientes con tabaquismo obteniéndose un valor de 0.8 (Gráfica XIII). Estadísticamente si existe correlación aunque débil.

También se correlacionaron los resultados de las tres pruebas subdivididos únicamente como resultado normal o anormal. En el total de las pacientes se obtuvo un valor de -0.41 y en las pacientes con tabaquismo se obtuvo un valor de -0.60.

IV. DISCUSION

Uno de los aspectos que más se vinculan con la existencia de neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano es la exposición a tabaco.

El tabaquismo es de particular interés como cofactor del HPV por varias razones entre ellas la plausibilidad biológica, incluyendo la observación de derivados carcinógenos de la nicotina como la cotinina en moco cervical que van a alterar los niveles de citoquinas en el cérvix así como la inmunidad celular a este nivel. Sin embargo hasta la fecha los mecanismos específicos por lo cuales se asocia no están claramente dilucidados.

En nuestro estudio corroboramos que el tabaquismo si es un factor de riesgo en la aparición de infección por virus de papiloma humano y de NIC en sus diferentes grados con un Odds ratio de 1.5, aunque en la literatura se reportan valores que oscilan entre 1.7 y 3.2.

No fue posible determinar la relación entre la intensidad del tabaquismo y el grado de NIC debido a que este dato no apareció en los expedientes revisados.

También llama la atención que al estudiarse el resto de los factores que se suponen de riesgo, únicamente el inicio de vida sexual activa fue estadísticamente significativo.

Los valores de Odds ratio y riesgo relativo del resto de los factores distan de lo reportado en la literatura.

Esto puede tratarse de un sesgo en la información debido a la falta de veracidad por parte de las pacientes al aportar los datos al interrogatorio básicamente debido a su idiosincrasia o a la falta de una relación medico paciente mucho mas estrecha.

La correlación de las diferentes pruebas nos comprueba que la realización de colposcopia concomitante con estudio histopatológico, en caso de alteraciones, es el método mas adecuado para el diagnostico y seguimiento de las lesiones NIC y la infección por virus papiloma humano, ya que el papanicolaou nos aporte una gran proporción de falsos positivos o negativos.

V. CONCLUSIONES

La infección por HPV clínica y subclínica es la enfermedad de transmisión sexual más común actualmente.

La infección asintomática del cuello uterino por HPV se detecta en el 5 a 40% de las mujeres en edad reproductiva.

La neoplasia intraepitelial cervical es una lesión morfológicamente definida que se asocia con el desarrollo de cáncer cervicouterino y que se clasifica convencionalmente de acuerdo a la severidad de la anormalidad histológica y el desorden de la arquitectura epitelial.

También está bien establecido que la infección por el virus papiloma humano es importante en el desarrollo de la neoplasia.

La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos de HPV, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en el continuo de los grados de lesión.

El tabaquismo es un factor de riesgo para la neoplasia intraepitelial cervical.

Este ha estado también asociado con la presencia del VPH en cérvix de pacientes de diversos estudios clínicos.

Además existen otros factores de riesgo para la neoplasia intraepitelial cervical como el comportamiento sexual, demostrándose sin embargo que estos son solo factores secundarios y que el tabaquismo es independiente de estos.

En base a lo que ahora conocemos de la biología de estas infecciones se ha visto que la displasia leve (NIC I) regresa a la normalidad, en cambio la displasia moderada, severa y carcinoma in situ (NICII, III) permanecen inalterables o progresan.

El comportamiento de la lesión temprana no puede ser predicho en forma particular utilizando únicamente los estudios citológicos.

Hasta ahora todos los estudios realizados en las lesiones pre-malignas del cérvix han adolecido de limitaciones o provocado interpretaciones erróneas de hallazgos, pero con la aparición de la colposcopia y su conjunción con los estudios histopatológicos y citológicos se esta avanzando a pasos agigantados en la detección temprana, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la infección por virus de papiloma humano y la neoplasia intraepitelial cervical.

VI. RECOMENDACIONES

.Realizar jornadas de promoción y realización de colposcopia

.Realizar campañas de información sobre el tabaquismo y el resto de los factores de riesgo, haciendo énfasis en la prevención de la infección por virus papiloma humano y de las lesiones premalignas.

.Reforzar la relación medico paciente, haciendo énfasis en la privacidad, como método para obtener la información más confiable posible.

.Realizar nuevos estudios que complementen o desmientan los ya realizados.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Salazar E, González J, Influencia del uso de hormonales como factor de riesgo para VPH y neoplasia intraepitelial. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:83-89
- 2.-U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S.D.H.H.S., Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health; 2004.
- 3.-Tay S-K, Tay K-J. Passive cigarette smoking is a risk factor for cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004; 93:116 –20. Tran-Thanh D, Provencher D, Kovshik A, Duarte-Franco E, Kessous A, Drovin P. Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:129-34.
- 4.-De Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103:705-9.
- 5.-La Vecchia, C., Franceschi, S., Decadi, A., Fasoli, M., Gentile, A., and Tognoni. G. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Am. J. Epidemiol*... 123: 22-29. 1986.

6.-Sasson, I. M., Haley. N. J., Hoffmann. D., Wynder. E. L., Hellberg. D., and Nilsson, S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix. Smoke constituents in cervical mucus. N. Engl. J. Med., 312: 315-316, 1985.

7.-Center disease control and prevention.treatment guidelines.2002.MMWR 2005; 51(NºRR-6)1:1-82

8.-Franco EL, Franco ED, Ferenczy A: Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001; 164(7).

9.-Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348:518 – 27.

10.-Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking.J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 20 – 8

11.-Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: oled analysis of the IARC multi-centric case-control study. Cancer Causes Control 2003; 14:805 – 14.

12.-Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst 2003; 95:E2.

13.-Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:99 – 106.

14.-De Palo G, Testa R. The International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8:3-5.

15.- Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002; 252:206 –24

ANEXOS

DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE E (forma genérica)	ANÁLISIS/ CONTROL
IVPH	DEPENDIENTE	GRUPO DE VIRUS ADN QUE INFECTAN LA PIEL Y MUCOSAS	CUALITATIVA NOMINAL	SI - NO	HOJA DE REGISTRO DEL EXPEDIENTE CLINICO	PORCENTAJE R. MOMIOS C. PEARSON
RESULTADO DE PAP	DEPENDIENTE	PRUEBA CITOLOGIA, PARA DETECCIÓN DE CELULAS ATIPICAS	CUALITATIVA ORDINAL	NEGATIVO, NIC I, II, III, CIS, CA INVASOR		PORCENTAJE R. MOMIOS C. PEARSON
RESULTADO DE COLPOSCOPIA	DEPENDIENTE	PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LESIONES EN EL TRACTO GENITAL	CUALITATIVA NOMINAL	CUELLO NORMAL O ANORMAL		PORCENTAJE R. MOMIOS C. PEARSON
RESULTADO HISTOPATOLOGICO	DEPENDIENTE	EXTRACCIÓN DE UNA MUESTRA DE TEJIDO DEL CUELLO	CUALITATIVA ORDINAL	NEGATIVO, NIC I, II, III, CIS, CA INVASOR		PORCENTAJE R. MOMIOS C. PEARSON
TABAQUISMO	DEPENDIENTE	DEPENDENCIA O ADICCIÓN AL TABACO	CUANTITATIVA DISCONTINUA	No DE CIGARROS/ DIA Y TIEMPO DE EVOLUCION		PORCENTAJE R. MOMIOS C. PEARSON
EDAD	INDEPENDIENTE			AÑOS CUMPLIDOS		PORCENTAJE R. MOMIOS C. PEARSON
GESTAS	DE CONTROL	TIEMPO TRANSCURRIDO A PARTIR DEL NACIMIENTO DE UN INDIVIDUO	CUANTITATIVA DISCONTINUA	No DE EMBARAZOS		MTC, MD R. MOMIOS
I VSA	DE CONTROL	EMBARAZOS QUE HAN OCURRIDO	CUANTITATIVA DISCONTINUA	EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA		MTC, MD R. MOMIOS
PAREJAS SEXUALES	DE CONTROL	INICIO DE ACTIVIDAD SEXUAL	CUANTITATIVA DISCONTINUA	No DE PAREJAS SEXUALES		MTC, MD R. MOMIOS
USO DE HORMONALES	DE CONTROL	CON QUIEN SOSTIENE RELACIONES SEXUALES	CUANTITATIVA DISCONTINUA	SI - NO		MTC, MD R. MOMIOS
	DE CONTROL	ESTROGENOS/PROGESTANOS EMPLEADOS PARA EVITAR LA CONCEPCIÓN	CUALITATIVA NOMINAL			PORCENTAJE R. MOMIOS

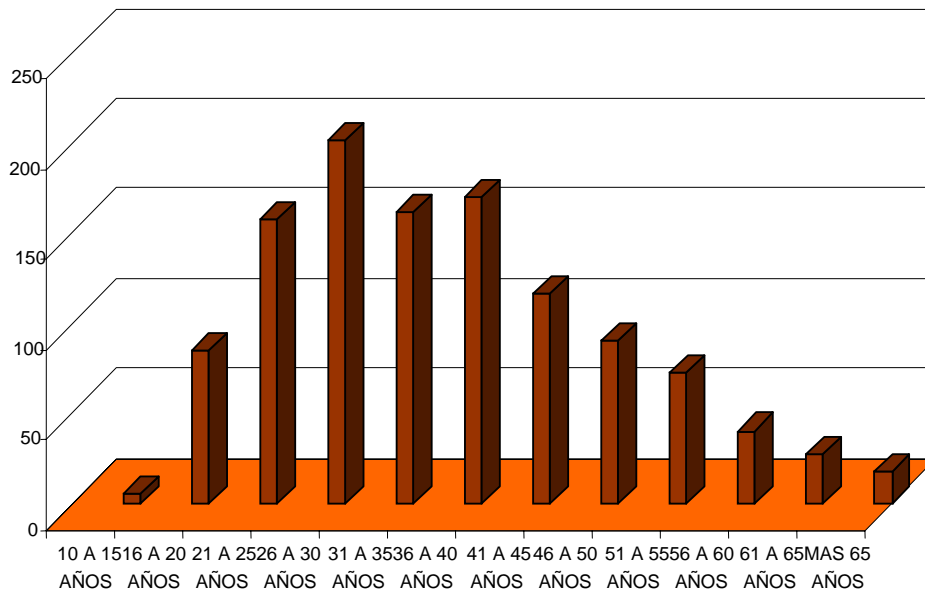
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Abr-08	May-08	Jun-08	Jul-08	Ago-08
Elaboración del protocolo	XXXXX	XXXXX			
Registro del protocolo		XXXXX			
Recolección de datos			XXXX	XXXXX	
Captura y análisis de datos				XXXXX	XXXXX
Elaboración y entrega de informe final					XXXXX

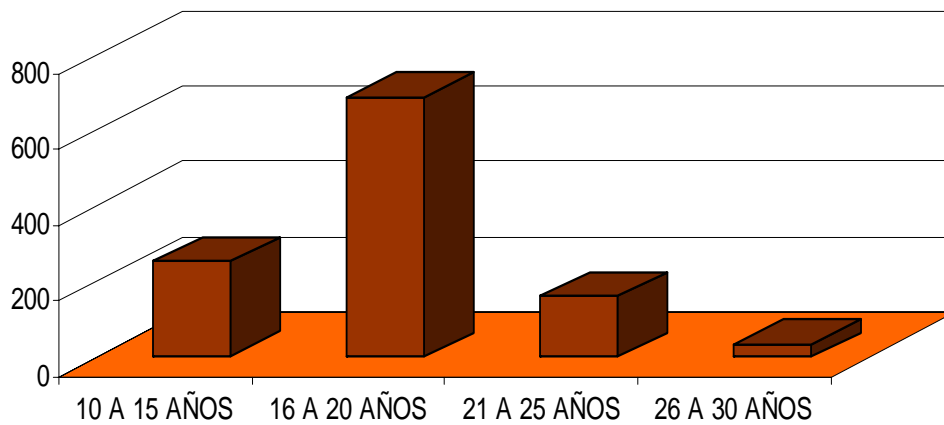
CUADRO I. EDAD DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC.

EDAD EN AÑOS	NUMERO	%
10 A 15 AÑOS	5	0.45
16 A 20 AÑOS	85	7.45
21 A 25 AÑOS	157	13.72
26 A 30 AÑOS	201	17.64
31 A 35 AÑOS	161	14.11
36 A 40 AÑOS	170	14.9
41 A 45 AÑOS	116	10.19
46 A 50 AÑOS	90	7.84
51 A 55 AÑOS	72	6.27
56 A 60 AÑOS	40	3.52
61 A 65 AÑOS	27	2.35
MAS 65 AÑOS	17	1.56
TOTAL	1141	100

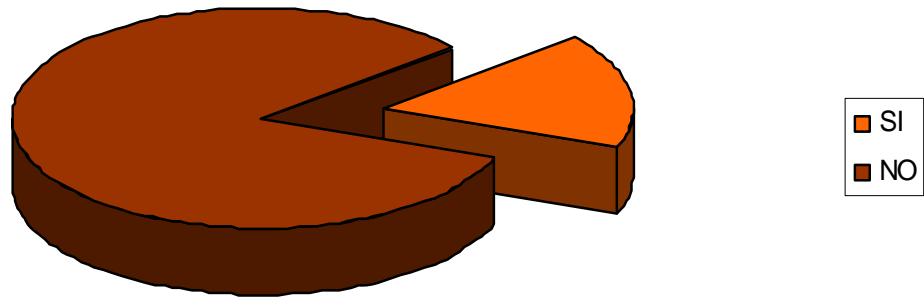
GRAFICA I. EDAD DE PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



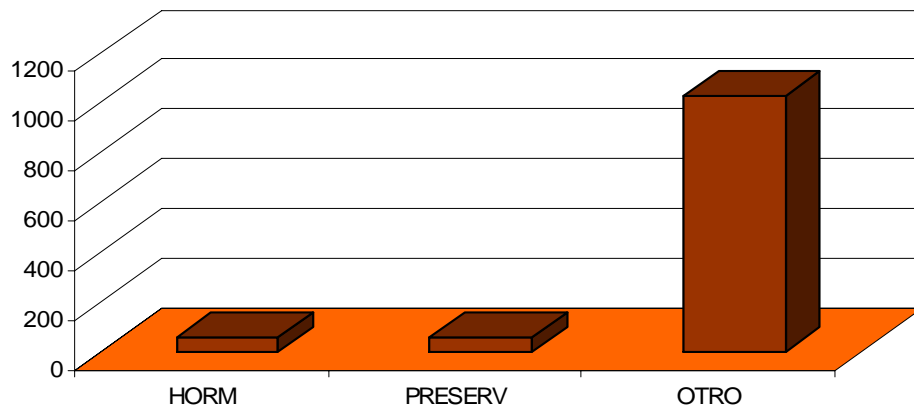
GRAFICA II. EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



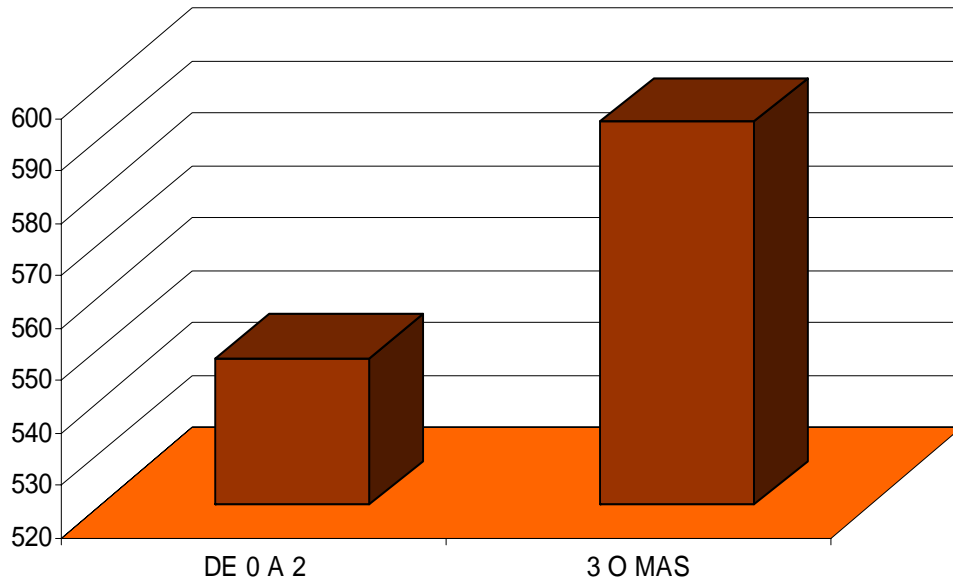
GRAFICA III. PORCENTAJE DE TABAQUISMO EN PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



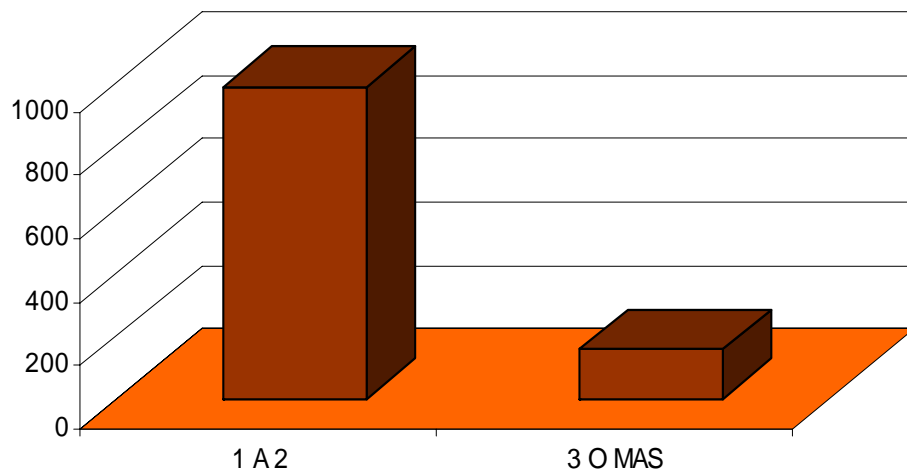
GRAFICA IV. METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR UTILIZADO POR LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



GRAFICA V. NUMERO DE EMBARAZOS DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



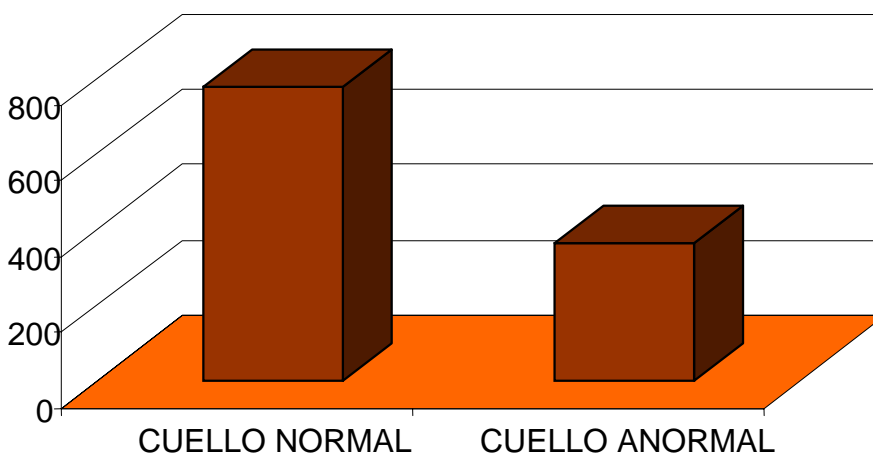
GRAFICA VI. NUMERO DE PAREJAS SEXUALES DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



CUADRO II. RESULTADO DE PAPANICOLAOU DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC

RESULTADO	NUMERO	%
NEG II	890	78
IVPH	22	2
NIC I	71	6.2
NIC II	5	0.5
NIC III	4	0.3
CIS	0	0
CACU	0	0
NO SE REALIZA	149	13
TOTAL	1141	100

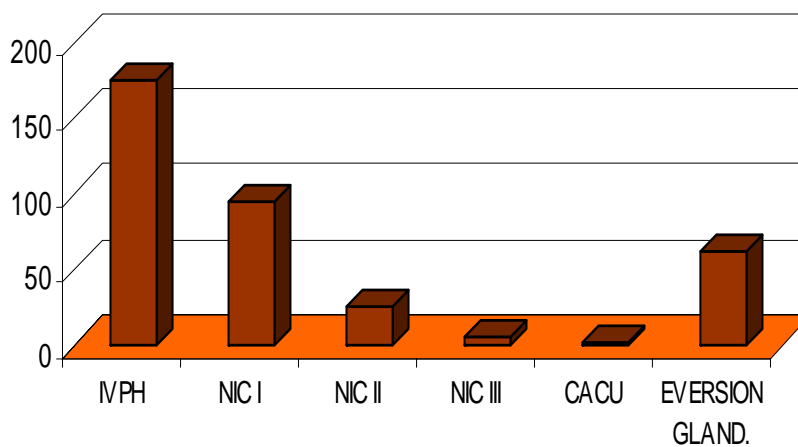
GRAFICA VII. RESULTADO DE COLPOSCOPIA DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



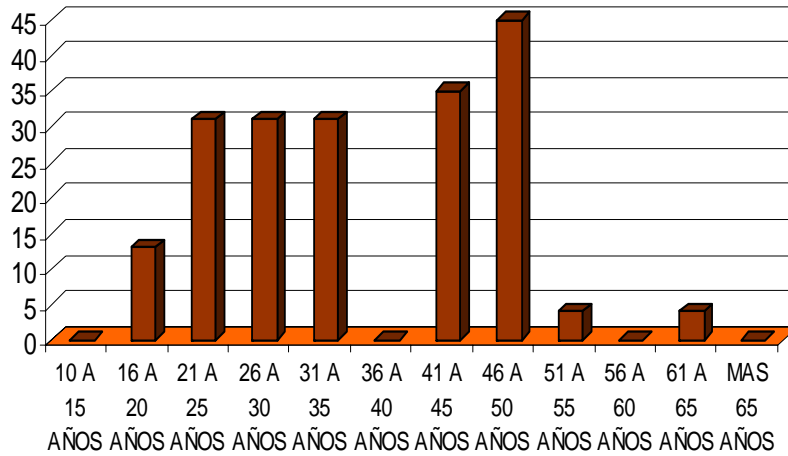
CUADRO III. RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC

RESULTADO	NUMERO	%
NEG	0	0
IVPH	175	48
NIC I	95	26
NIC II	26	7
NIC III	5	1.5
CIS	0	0
CACU	2	0.5
EVERSION GLAND.	62	17
TOTAL	365	100

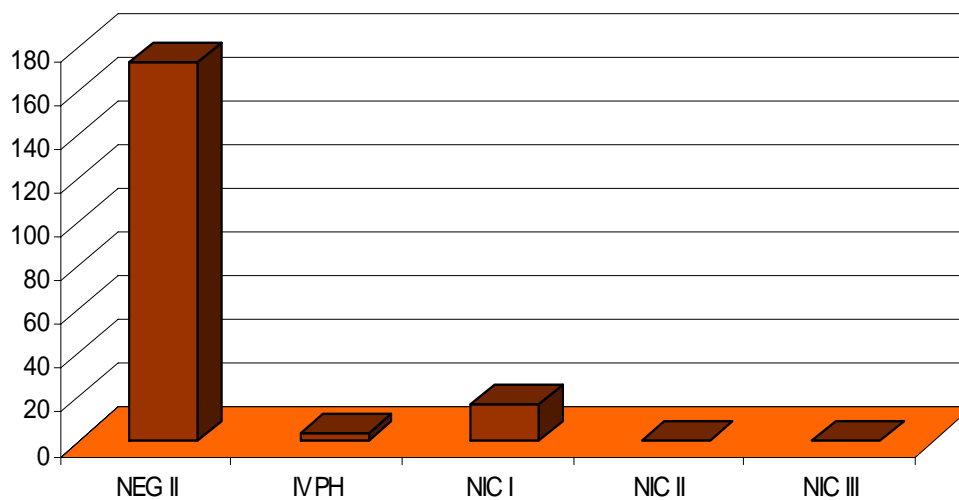
GRAFICA VIII. RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



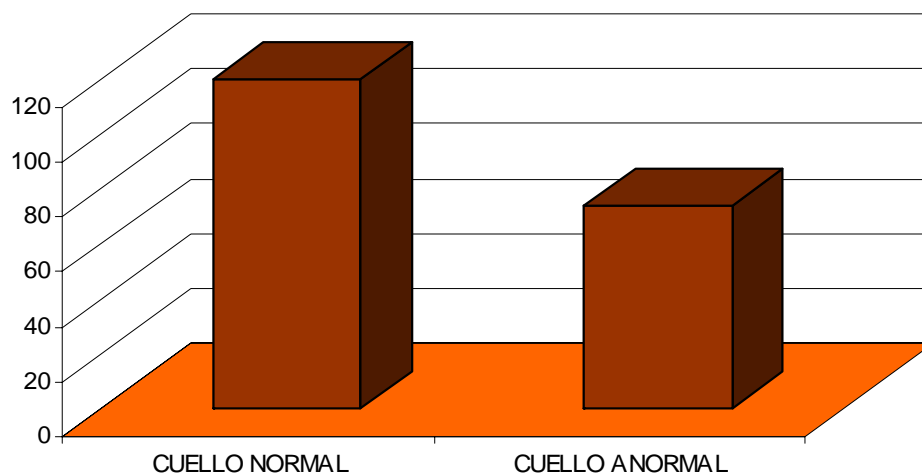
GRAFICA IX. EDAD DE LAS PACIENTES CON TABAQUISMO QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



GRAFICA X. RESULTADO DE PAPANICOLAOU EN PACIENTES CON TABAQUISMO QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



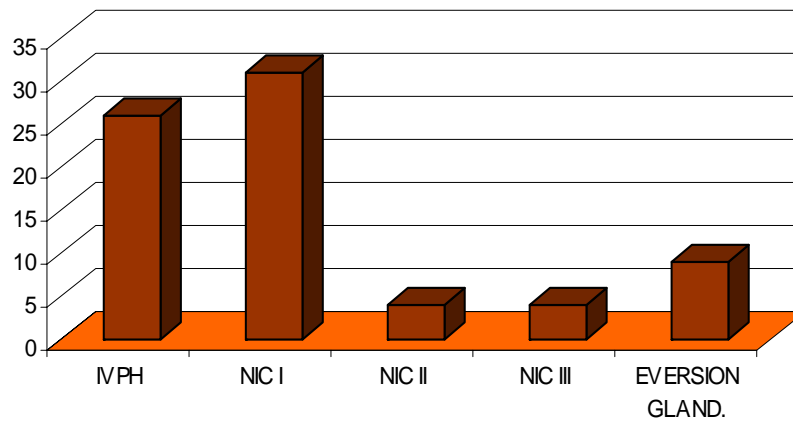
**GRAFICA XI. RESULTADO DE COLPOSCOPIA EN
PACIENTES CON TABAQUISMO QUE ACUDEN A CLINICA
DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC**



**CUADRO IV. RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE LAS PACIENTES QUE
ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC**

RESULTADO	NUMERO	%
NEG	0	0
IVPH	26	35
NIC I	31	42
NIC II	4	5.5
NIC III	4	5.5
CIS	0	0
CACU	0	0
EVERSION GLAND.	9	12
TOTAL	74	100

GRAFICA XII. RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE LAS PACIENTES CON TABAQUISMO QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC



CUADRO V. COMPARACION DE ODDS RATIO Y RIESGO RELATIVO ENTRE LOS DIFERENTES FACTORES DE RIESGO DE LAS PACIENTES QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC

FACTOR	OR	RR
TABAQUISMO	1.5	1.31
INICIO VSA	1.14	1.32
NUM. GESTAS	0.16	0.25
HORMONALES	0.3	0.37
NUM. PAREJAS	0.08	0.34

GRAFICA XIII. CORRELACION DE RESULTADO DE PAPANICOLAOU VS HISTOPATOLOGICO EN LAS PACIENTES CON TABAQUISMO QUE ACUDEN A CLINICA DE DISPLASIAS HMI CUAUTEPEC

