



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“CONCORDANCIA ENTRE DOS MÉTODOS DE DETECCIÓN PARA V.P.H. EN
CÉRVIX (COLPOSCOPIA Y CITOLOGÍA DE BASE LÍQUIDA) TOMANDO
COMO PARÁMETRO DE REFERENCIA LA PCR EN HOSPITAL CENTRAL SUR
DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX”

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO ANATOMO-PATÓLOGO

PRESENTA:

DR. CÈSAR MAURICIO ROJAS MARURI



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES QUE GRACIAS A ELLOS HE PODIDO REALIZARME COMO PROFESIONAL

A MI ESPOSA PAOLA POR CAMINAR JUNTO CONMIGO ESTE LARGO CAMINO DENTRO DE LA MEDICINA Y ESTAR A MI LADO.

A MIS HERMANAS POR HABER ESTADO CONMIGO EN LOS MOMENTOS EN QUE LAS LLEGUE A NECESITAR.

A MIS MAESTROS: DRA. RIVERA, DRA. VICUÑA. DRA. BERUMEN Y DR. PASQUEL POR HABERME ENSEÑADO EL CAMINO DE LA PATOLOGÍA.

A LA DRA. NORMA SALGADO POR SU TIEMPO Y APOYO INCONDICIONAL.

A LA CITOTECNOLOGA MA. CONCEPCIÓN AGUILAR POR SU APOYO E INTERÉS PRESTADO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A LA DRA. MA. ELIZABETH ACEVEDO POR SU COOLABORACIÓN .

ÍNDICE

INTRODUCCIÒN-----	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	17
JUSTIFICACIÒN-----	17
OBJETIVOS-----	17
HIPOTESIS-----	18
TIPO DE ESTUDIO-----	18
MATERIAL Y MÈTODOS-----	18
CRITERIO DE INCLUSION-----	19
CRITERIOS DE EXCLUSION-----	19
CRITERIOS DE ELIMINACION-----	20
MÉTODOS DE SELECCIÒN DE LA MUESTRA-----	20
RECURSOS HUMANOS-----	20
RECURSOS MATERIALES-----	21
ANALISIS ESTADISTICO-----	21
DEFINICION DE VARIABLES-----	22
RESULTADOS-----	23-29
DISCUSIÒN-----	30-32
CONCLUSIONES-----	34
BIBLIOGRAFIA-----	35-37

INTRODUCCION

El cáncer cérvico uterino continúa siendo un problema importante de salud pública en el mundo, principalmente en los países en desarrollo. En México, este tipo de cáncer es de las primeras causas de muerte por neoplasias malignas entre las mujeres de 25 a 64 años. En el 2005, la tasa media nacional de mortalidad fue del 15.46 por 100,000 mujeres de 25 años y más, que corresponde a 4,247 defunciones. El 84% ocurrieron en mujeres con escolaridad primaria o menos y predominantemente en edad productiva. ¹ En los últimos años se realizaron investigaciones que han permitido el avance, en el conocimiento de la etiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer cérvico uterino, que han impactado en el decremento de las tasas de mortalidad por esta patología. En 1990 la tasa fue de 24.97 y para el 2005 fue de 15.46 por 100,000 mujeres de 25 años y más la disminución fue de 9.51 puntos. **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano, o papilomavirus humano(HPV, por sus siglas en inglés) constituye un grupo de más de 80 tipos de virus. Se llaman papilomavirus porque ciertos tipos pueden causar verrugas, o papilomas, que son tumores benignos. En los últimos años se ha determinado que la infección con el virus del papiloma humano es la principal causa de cáncer de cuello del útero y de neoplasia cervical intraepitelial.50 de los 100 tipos de VPH que han sido descritos, se han encontrado en mucosa anogenital.¹⁶

Uno de los avances más significativos ha sido la identificación de la etiología del cáncer cérvico uterino, al esclarecer el papel que juega en el desarrollo de las lesiones intraepiteliales el Virus de Papiloma Humano (VPH), ya que se ha detectado hasta en el 99.7% de los carcinomas cervicales². Los profesores Harold zur Hausen y Lutz Gissman descubrieron entre 1981 y 1984 los VPHs asociados a neoplasias genitales: los tipos 6 y 11 asociados a neoplasias benignas, como el condiloma acuminado y los tipos 16 y 18 asociados al cáncer cervical.

Con estos descubrimientos se inició el estudio intenso de los VPHs a nivel mundial y su asociación con esta enfermedad³. En México, los casos de cáncer invasor se encuentran más frecuentemente relacionados con infecciones provocadas por estos dos tipos.

Lazcano Ponce y col. reportan en un estudio realizado en la ciudad de México que el riesgo de enfermedad para cáncer cervicouterino se incrementó hasta 7 veces en mujeres con VPH 16-18 positivo. 4

Frías Mendivil concluye en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en México que la infección por VPH fue el factor más importante para el desarrollo de NIC. El inicio de vida sexual activa temprana estuvo asociado a la presencia de VPH, lo que favorece al desarrollo de estas lesiones. Así mismo, se señala la importancia de la identificación de VPH de alto riesgo en mujeres con NIC con un estrecho seguimiento y tratamiento oportuno.⁵

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La causa subyacente primaria del cáncer cervicouterino es el virus del papiloma humano (VPH), una infección de transmisión sexual común. No obstante, es importante reconocer que menos de 5% de las mujeres infectadas por el VPH contraerá cáncer cervicouterino si no tienen acceso al tratamiento. Ciertos subtipos genéticos del VPH están asociados más estrechamente con el cáncer cervicouterino y la infección persistente por el VPH tiende a progresar con mayor frecuencia a la displasia de grado alto y al cáncer. El consumo de tabaco puede influir si una mujer con displasia tiene tendencia a desarrollar un cáncer cervicouterino. La inmunosupresión, en especial la relacionada con la infección por VIH, también es un factor predisponente. Algunos factores hormonales, como el parto a edad temprana, el uso de anticonceptivos hormonales y los partos numerosos también influyen. La mayoría de los demás factores que se consideran asociados al cáncer cervicouterino, como la edad en que se tiene la primera relación sexual el número de parejas sexuales, muy probablemente sean indicadores de exposición al VPH más que factores de riesgo propiamente dichos.⁶

METODOS DE DETECCION Y PREVENCION

Los esfuerzos de prevención del cáncer cérvico uterino en todo el mundo se han centrado en el tamizaje de las mujeres en situación de riesgo de contraer la enfermedad, empleando las pruebas de Papanicolaou y el tratamiento de las lesiones precancerosas. El procedimiento de tamizaje mediante la prueba de Papanicolaou se desarrolló en los años treinta y se le dio el nombre de su inventor el Dr. George Papanicolaou.

Las acciones de tamizaje en CaCu están constituidas fundamentalmente por una herramienta básica llamada citología cervical; se trata de un método diagnóstico que permite el examen microscópico directo de las características de las células, del epitelio del cervix y del canal endocervical, utilizando una técnica de tinción conocida como técnica de Papanicolaou.

Este método permite realizar un diagnóstico citológico de probable lesión cervical, que es emitido por el citotecnólogo o el patólogo; este diagnóstico incluye desde la ausencia de lesión, pasando por los cambios inflamatorios no patológicos y todo el espectro de displasias leve, moderada y severa, el cáncer in situ y el cáncer invasor. Es importante recalcar que cualquier hallazgo de patología en la citología cervical debe ser confirmado mediante estudio colposcópico y biopsia dirigida⁷

La citología cervical consiste en tomar una muestra de las células que se descaman del cuello uterino en la zona de transformación.

El objetivo principal de la técnica de Papanicolaou es detectar células con alteraciones que indiquen cambios malignos. La importancia de realizarse la citología (Papanicolaou) radica en la enorme posibilidad de detectar de manera temprana lesiones precursoras (displasia leve, moderada o severa) antes de que evolucionen a cáncer, para ser atendidas o para que reciban tratamiento oportuno, de esta forma estaríamos previniendo el desarrollo de casos de cáncer, tomando en cuenta los lapsos de tiempo de evolución que presentan.

El resultado citológico que no supone cambio alguno en las células cervicales es el negativo. Uno de los resultados citológicos más frecuentes es el negativo con proceso inflamatorio, que indica que no existen cambios en las células que sean compatibles con

alguna de las lesiones precursoras, sino que muestran respuesta del epitelio a inflamación y a cambios regenerativos completamente normales en mujeres con vida sexual activa.

Actualmente se reportan los resultados de la citología cervical de acuerdo a la clasificación de Bethesda mencionada en la norma oficial para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer Cérvico Uterino.

En el sistema de Bethesda las condiciones precancerosas son divididas en lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) de bajo grado y de alto grado. Las células escamosas son delgadas, planas y se encuentran en el tejido que forma la superficie de la piel, en el revestimiento del conducto superior de los tractos respiratorios y digestivos, y en la vagina y la parte exterior del cuello del útero. Otros términos que se utilizan para describir estas células son neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y displasia. Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (displasias leves) son una condición común, especialmente en las mujeres jóvenes.

La mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado vuelven a la normalidad pasado unos meses o unos pocos años. Pero otras veces, las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado pueden convertirse en lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y deben ser tratadas.⁸ Figura 1

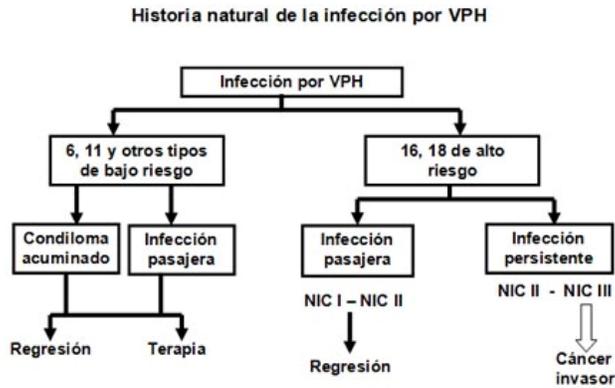


Fig.1

La citología exfoliativa convencional ha demostrado durante muchos años, en particular en los países desarrollados, ser un muy buen método en el tamizaje de la población general, para el diagnóstico oportuno de lesiones intraepiteliales escamosas (LIE), carcinoma invasor¹ o ambos. En los países en vías de desarrollo no ocurre lo mismo porque, si bien esta metodología tiene alta especificidad, su sensibilidad es baja debido al gran número de falso negativos, por errores de muestreo y toma o de fijación inadecuada de la muestra.

La detección del cáncer de cérvix con técnica de Papanicolaou es el programa de mejor relación costo-beneficio aunque existe un 15% a 25% de falsos negativos para la detección de displasia.⁸

Debido a estas deficiencias se han implementado nuevas técnicas, en especial la denominada citología en monocapa o en base líquida, que permite la fijación inmediata de las muestras, la preparación de un extendido de las células en monocapa uniforme y la eliminación de componentes que pueden obstaculizar la visualización del frotis, así como la conservación del material para realizar estudios simultáneos o posteriores de biología molecular, en especial para el diagnóstico de secuencias de ADN del virus de papiloma humano de “alto” riesgo (VPH-AR).⁹

Un aspecto fundamental es la detección de lesiones intraepiteliales antes de que evolucionen a cáncer o detectar éste en una etapa temprana (in situ).

Otro de los avances revelantes ha sido el desarrollo de vacunas profilácticas específicas para los tipos de virus de alto riesgo.

COLPOSCOPIA

Procedimiento exploratorio instrumentado estereoscópico, en el que se emplea un aparato con sistemas ópticos de aumento, a través del cual se puede observar el tracto genital inferior y ano, visualizándose las condiciones de su epitelio y al cual se le pueden aplicar distintas sustancias como solución fisiológica, ácido acético diluido, yodo Lugol u otras con fines de orientación diagnóstica.

Se considera colposcopía no satisfactoria, cuando no se puede visualizar la unión escamo-columnar o los límites de la lesión en el cuello uterino.

La colposcopia y el papanicolaou por separado tienen una baja sensibilidad para detectar estos problemas. Por un lado, el Papanicolaou detecta el cáncer cuando este ya está establecido y tiene poca sensibilidad para detectar el VPH. La colposcopia nos ayuda a identificar zonas con alteraciones en el epitelio que son compatibles con el VPH y cáncer, por lo que es conveniente combinar las ventajas de las dos pruebas.

La colposcopia se realiza previa revisión directa, la cual sea sospechosa o realización de Citología convencional que muestre alteraciones.(Tabla 1)

Indicaciones de la colposcopia

Cuello uterino de aspecto sospechoso
Citología que muestra carcinoma invasor
NIC 2 o NIC 3 en la citología
Anomalías de bajo grado (NIC 1) que persisten durante más de 12 a 18 meses en la citología
NIC 1 en la citología
Calidad insatisfactoria persistente en la citología
Infección por papilomavirus humanos oncógenos (VPH)
Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético (IVA)
Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético y lente de aumento (IVAA)
Resultados positivos en la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVL)

Tabla 1

La colposcopia se reporta de la siguiente manera:

1. Sin alteraciones
2. Alteraciones inflamatorias inespecíficas
3. Lesión intraepitelial de bajo grado
4. Lesión intraepitelial de alto grado
5. Lesiones sugestivas de invasión
6. Cáncer invasor
7. Otros hallazgos (condilomas, queratosis, erosión, inflamación, atrofia, deciduosis, pólipo).¹⁰

La colposcopia muestra en la literatura una sensibilidad del 90 % en promedio y una sensibilidad de 70% ,variando esta dependiendo el estudio efectuado.¹⁷

De igual manera, se ha observado una correlación de esta con el estudio histopatológico del 89% en algunas series.¹³

CITOLOGIA DE BASE LIQUIDA

La citología de base líquida (“thin prep” o “autocyte”), consiste en introducir un cepillo colector , con el que se realiza la muestra del cérvix (figura 2), en un tubo con un buffer especial en el cual las células se desprenden y flotan para su posterior filtrado (figura 3), eliminando los contaminantes y permitiendo obtener una muestra mucho más fina, cuyas ventajas refieren que disminuye la tasa de citologías no valorables, mejora la sensibilidad y especificidad, aumenta el ritmo de trabajo del laboratorio así como la utilización del líquido restante para desarrollar otras pruebas como la determinación del VPH.

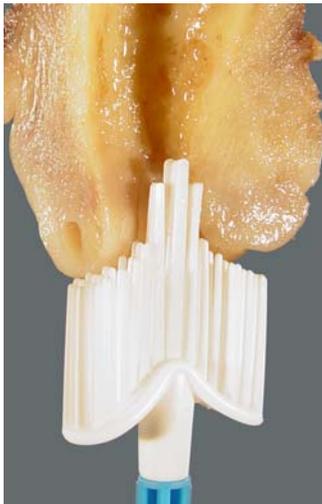


Figura 2.

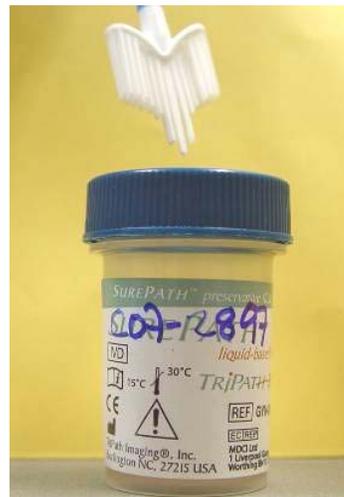


Figura 3

La tinción es igual pero la calidad de su lectura es superior en toda la variedad de lesiones cervicales. Incrementa en un 60 % la detección de lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado comparativamente con el papanicolaou convencional. Figura 4

Por su preparación, la calidad de las laminillas es superior para su lectura y su diagnóstico, disminuyendo los falsos positivos y negativos. Varios estudios clínicos confirman la superioridad de la base líquida al papanicolaou convencional.

La sensibilidad de la citología de base líquida varía entre un 61% y un 95% y la especificidad varía entre un 78% y un 82%.

Las desventajas son un costo mayor y la necesidad de capacitación de personal de salud tanto para la toma de muestras como para el procedimiento.¹¹

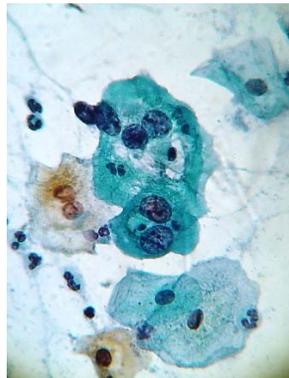


Figura 4

BIOLOGIA MOLECULAR

La NOM oficial mexicana 014 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino, en su modificación del 2007, contempla las pruebas biomoleculares como Captura de Híbridos y PCR, para ser utilizadas como complemento de la citología.¹²

En la PCR se procede primero a la amplificación del ADN vírico; este es un fragmento de unos 450 pb dentro de la región L1 del virus por tratarse de una secuencia que está altamente conservada entre los distintos tipos de VPH. Sin embargo esta región presenta diferentes variaciones como para poder diferenciar cada tipo de virus con sondas específicas. De esta manera, se asegura la especificidad de la detección.

Algunos nuevos sistemas como el CLART (Clinical Array Technology), puede detectar la presencia de los 35 virus de VPH con mayor importancia clínica en distintos tipos de muestras (6,11,16,18,26,31,33,35,39,40,42,43,44,45,51,52,53,54,56,58,59,61,62,66,68,70,71,72,73,81,82,83,84,85 y 89) humanas (frotis, suspensiones celulares y tejido fijado en formol e incluido en parafina).¹⁵

La detección del producto amplificado por PCR se lleva a cabo mediante una nueva plataforma tecnológica, basada en microarreglos de baja densidad: CLART (Clinical Array Technology).

El sistema de detección con CLART, se basa en la precipitación de un producto insoluble en aquellas zonas del microarreglo en las que se produce la hibridación de los productos amplificados con las sondas específicas. Durante la PCR, los productos amplificados, se marcan con Biotina. Después de la amplificación, estos productos se

hibridan con sus respectivas sondas específicas que están inmovilizadas en zonas concretas y conocidas del microarreglo, tras lo que se incuba con un conjugado de estreptavidina-peroxidasa.

El conjugado se une a través de la estreptavidina con la biotina presente en los productos amplificados (que a su vez se encuentran unidos a sus sondas específicas) y la actividad peroxidasa provoca la aparición de un producto insoluble en presencia del sustrato o-Dianisidina, que precipita sobre las zonas del microarreglo en las que ocurre la hibridación.¹³

La sensibilidad obtenida combinando la amplificación genómica y la visualización en el microarreglo con este método es tan alta (92 % a 100%), que no es necesario hacer dobles amplificaciones evitando el riesgo de contaminación que estas conlleva.¹⁴

En laboratorios especializados puede lograrse una sensibilidad superior a la de la prueba de captura de híbridos. Sin embargo, en algunos casos las variaciones entre los laboratorios son importantes. La detección del ADN de VPH mediante PCR en un laboratorio especializado es el método de elección para numerosos estudios científicos. La tipificación del HPV tiene un valor predictivo mayor al 98%. Pero, en los casos de lesiones de bajo grado se encuentran frecuentemente subtipos de HPV de alto riesgo lo que disminuye su valor predictivo positivo. Las dos técnicas disponibles (captura de híbridos HC-II y PCR con primers de consenso GP5+/6+) tienen una sensibilidad y especificidad semejantes.¹³

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

Se pretende conocer la concordancia entre dos estudios utilizados para detectar lesiones causadas por el virus del papiloma humano en cérvix uterino, tomando como parámetro de referencia la PCR.

OBJETIVO GENERAL.

Se pretende correlacionar y evaluar la sensibilidad y especificidad, del diagnóstico colposcópico y citológico por base líquida, tomando como Parámetro de referencia el PCR para la detección de VPH en pacientes que acuden a la clínica de displasias, para llevar a cabo programas que utilicen la mejor estrategia de diagnóstico y seguimiento de pacientes con infección del virus del papiloma humano en la población derechohabiente del H.C.S.A.E. de PEMEX.

HIPOTESIS

“Si la citología de base líquida presenta una sensibilidad y especificidad promedio del 90% y la colposcopia una sensibilidad del 90% y una especificidad aproximada del 70% para detección de V.P.H. corroborados por PCR según la literatura, se esperan obtener porcentajes de sensibilidad iguales o parecidos en los mismos estudios realizados en el H.C.S.A.E. de PEMEX Picacho”

JUSTIFICACIÓN

En el H.C.S.A.E. PEMEX Picacho, no se ha realizado estudio alguno, para evaluar la sensibilidad de la colposcopia y de la citología de base líquida, comparado con el Parámetro de Referencia que es el PCR, motivo por el cual es de interés realizar este trabajo para conocer la eficacia de estos estudios. Así mismo en la literatura, existen muy pocos trabajos que correlacionen o evalúen estos tres métodos conjuntamente.

Además de que las muestras procedentes de la clínica de displasias obtenidas durante la colposcopia, se pueden optimizar para realizar diagnóstico citológico de base líquida y estudio de PCR para la tipificación del virus, de esta manera se obtendrá un triple diagnóstico en cada paciente antes de tomar decisiones terapéuticas.

TIPO DE ESTUDIO

El tipo de estudio que se llevara a cabo es de Casos y Controles.

MATERIAL Y METODOS:

Se contará con la colaboración de un Médico Ginecólogo colposcopista de la clínica de displasias, al cual se le proporcionaran cepillos y biales con medio conservador, para realizar la toma de citología en base líquida a las pacientes con lesiones sospechosas para IVPH. Se enviara a citología del servicio de Patología de este hospital, donde se procesara para realizar frotis, efectuándose el diagnóstico citológico. Posteriormente el material sobrante del Bial se canalizara, al laboratorio de biología molecular donde se realizara el diagnóstico y en su caso la tipificación de V.P.H. . Los resultados serán, recabados y evaluados por el médico residente del servicio de patología.

Se incluirán a todas las pacientes de la clínica de displasia que tengan estudio colposcópico con sospecha de V.P.H., con citología de base líquida en patología y estudio de P.C.R. en el laboratorio de biología molecular. El estudio es prospectivo, a partir de Junio del 2007 hasta Junio del 2009.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Pacientes derechohabientes del H.C.S.A.E. PEMEX, que acudan al servicio de clínica de displasias, y que se le sea realizado estudio colposcópico y citología de base líquida.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes mujeres que tengan o hayan tenido vida sexual activa, enviadas al servicio de clínica de displasias con lesión sospechosa para infección por virus del papiloma humano por colposcopia. , y a las que se les haya efectuado citología de base líquida y tipificación para virus de Papiloma humano por PCR.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que no cuenten con citología de base líquida.

Pacientes no derechohabientes de PEMEX.

Paciente con citología convencional

Paciente con biopsia de cérvix, sin citología.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes a las que no se les haya efectuado alguno de los tres estudios durante la realización del trabajo.

Pacientes con estudio de PCR sin amplificar.

Pacientes con colposcopia insatisfactoria o que no se haya podido tener una visualización adecuada.

METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionaran todos los casos, de el área de Citología del servicio de Patología, procedentes de la clínica de displasias de las pacientes mujeres con estudio colposcopico y sospecha de IVPH, con citología de base liquida y estudio de PCR elaborado en el laboratorio de Biología molecular.

RECURSOS HUMANOS

- Médico Ginecólogo-Colposcopista.
- Cito tecnóloga
- Química –Bióloga con doctorado en Biología molecular
- Médico Patólogo
- Médico Residente

RECURSOS MATERIALES

- Colposcopió
- Espejos vaginales
- Cepillos para toma de muestra con cabeza desmontable.
- Biales con medio conservador para Citología Cerviño-Vaginal
- Laminillas
- Centrifuga
- Sistema de vació
- Tinción de Papa Nicolaou
- Medios de montaje (resina)
- Libretas(2), solicitudes y etiquetas
- Microscopio
- Sondas para detección de V.P.H. para P.C.R.

ANALISIS ESTADISTICO

El diseño del estudio es comparativo; el objetivo es establecer las diferencias y evaluar la sensibilidad y especificidad tanto de la citología de base líquida como de la colposcopia, en relación al parámetro de referencia, que en este caso es la PCR.

Se propone utilizar una tabla de contingencia de 2x 2, evaluando la concordancia observada, la concordancia específica, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, así como un análisis estadístico a través de Kappa.

DEFINICIÓN DE VARIABLE

Variable Independiente: Infección por virus del papiloma humano detectado por medio de PCR.

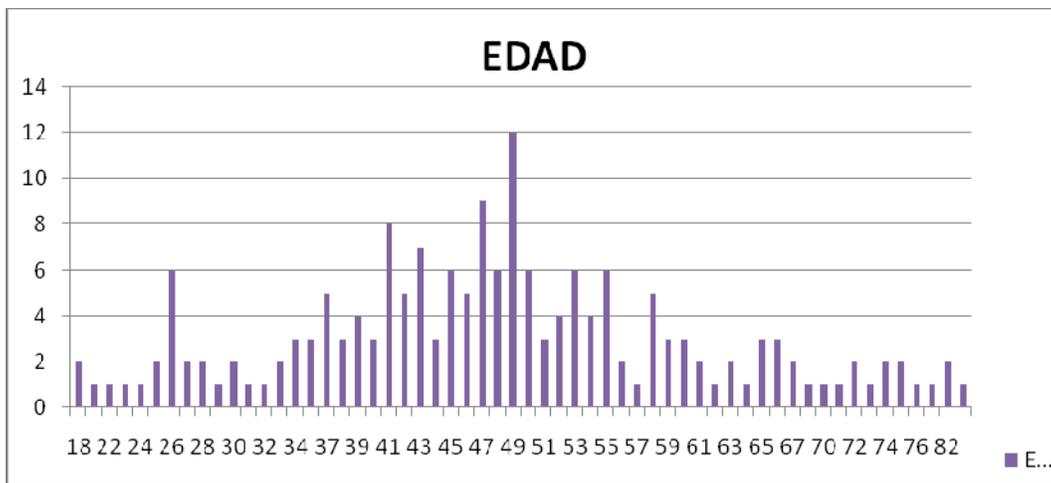
Variable Dependiente: Colposcopia o Citología de base líquida positivas para Infección por virus del papiloma humano.

Variable Cualitativa: Presencia o ausencia de infección por virus del Papiloma Humano.

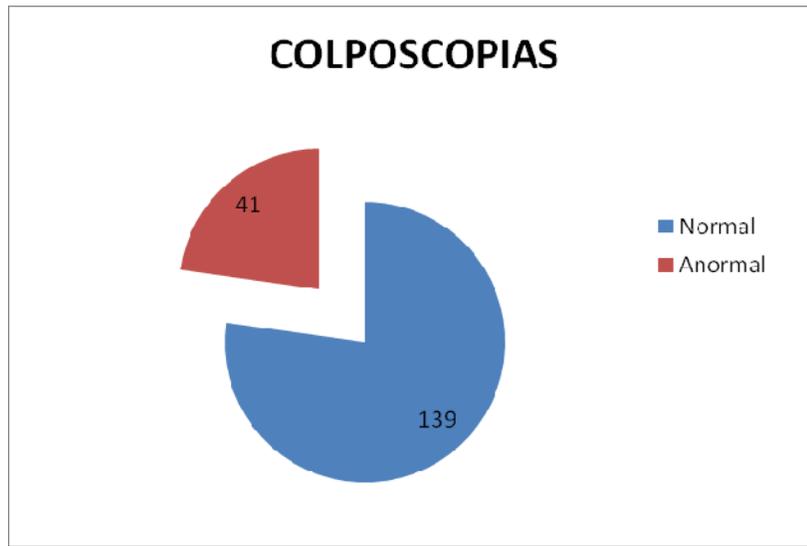
RESULTADOS

Se revisaron 180 pacientes, las que contaban con colposcopia, citología de base líquida y PCR, en los periodos correspondientes a Junio del 2007 a Junio del 2009.

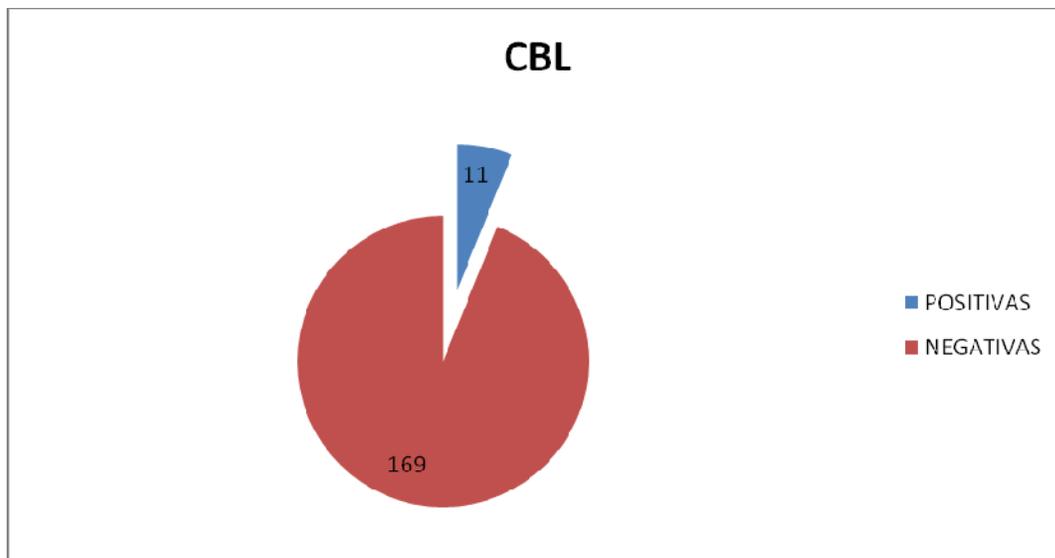
El rango de edad fue de 18 a 94 años, con un promedio de edad de 48 años.



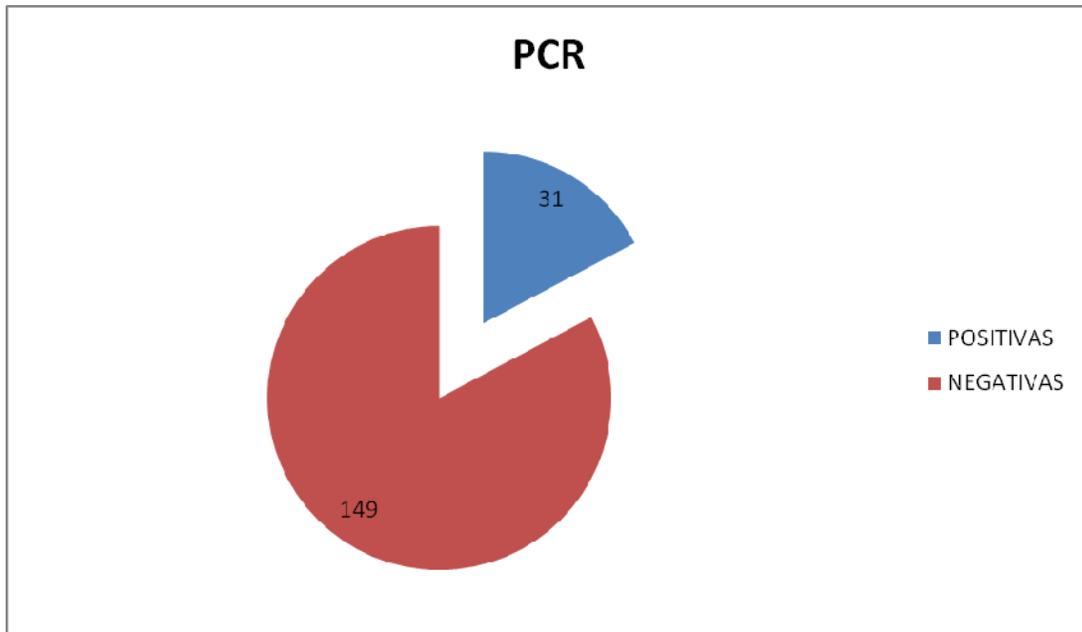
De las 180 colposcopias realizadas, 139 fueron normales, 41 anormales.



De las 180 citologías de Base líquida 11 fueron positivas para infección de virus del papiloma humano / neoplasia 169 fueron negativas para infección y/o neoplasia.

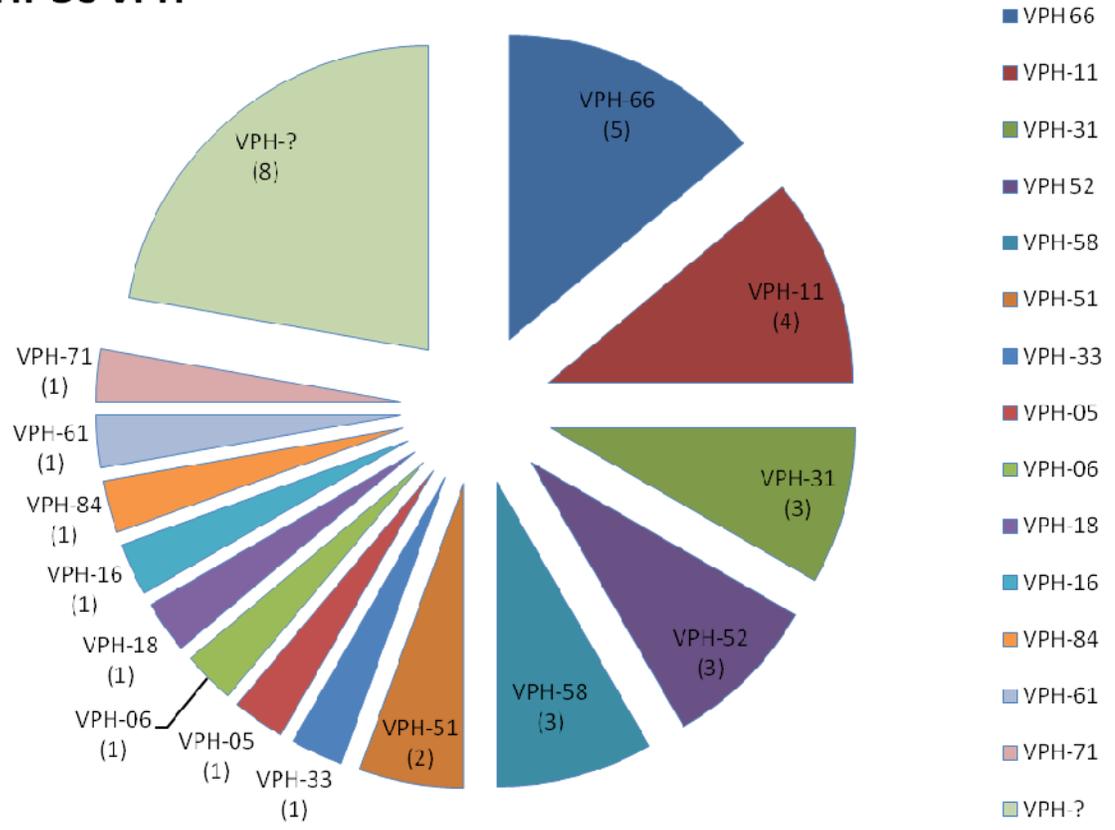


De las 180 pruebas de PCR , resultaron positivas 31 para algún tipo de virus, y 149 fueron negativas para la detección de VPH.

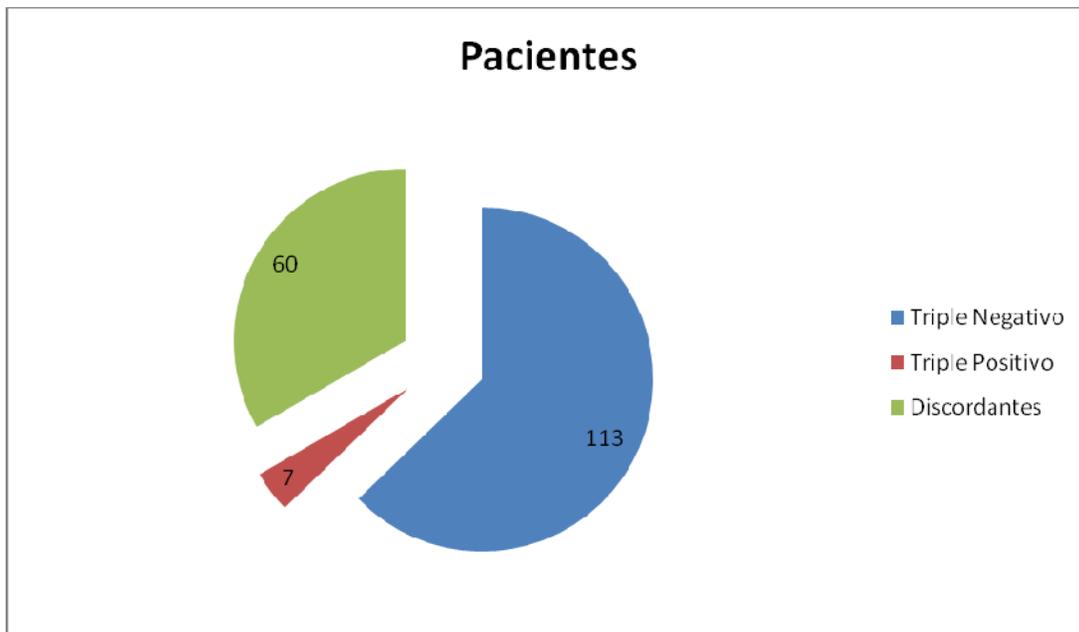


Pruebas de PCR positivas (31 casos) y principales tipos de VPH encontrados.

TIPOS VPH



En 113 pacientes, hubo concordancia en que las tres pruebas resultaran negativas y en 7 pacientes, hubo concordancia en que las tres pruebas resultaran positivas.



EVALUACIÓN DE LA CITOLOGIA DE BASE LIQUIDA

		PCR		TOTAL
		+	-	
CBL	+	9	12	21
	-	22	137	159
		31	149	180

Sensibilidad: 0.29 %

Especificidad: 0.91%

Concordancia observada:

$$A+D / T = 0.81 = 81\%$$

Concordancia esperada:

$$(A1)(B1) + (A2)(B2) / T2 = 0.75 = 75\%$$

Valor predictivo Positivo = Verdaderos positivos / Verdaderos Positivos + Falsos positivos

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = 0.21 = 21\%$$

Valor predictivo Negativo = Verdaderos negativos / Verdaderos negativos + Falsos negativos

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = 0.86 = 86\%$$

$$\text{KAPPA} = CO - CE / 1 - CE = 0.244$$

EVALUACIÓN DE LA COLPOSCOPIA

		PCR		
		+	-	TOTAL
COLP.	+	11	30	41
	-	20	119	139
		31	149	180

Sensibilidad: 0.35 %
Especificidad: 0.79%

Concordancia observada:

$$A+D / T = 0.72 = 72\%$$

Concordancia esperada:

$$(A1)(B1) + (A2)(B2) / T2 = 0.60 = 60\%$$

Valor predictivo Positivo = Verdaderos positivos / Verdaderos Positivos + Falsos positivos

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = 0.18 = 18\%$$

Valor predictivo Negativo = Verdaderos negativos / Verdaderos negativos + Falsos negativos

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = 0.85 = 85\%$$

$$\text{KAPPA} = CO - CE / 1 - CE = 0.30$$

DISCUSION

La colposcopia y la citología, ya sea convencional o de base líquida, han sido los métodos más usados en nuestro sistema de salud en México para la detección de Virus del papiloma humano, sin embargo estos dos métodos no han sido diseñados para detectar el virus como tal, si no los cambios o alteraciones, que se ha visto pueden estar o no estar presentes en la IVPH.

El estudio realizado, muestra que la especificidad, de la colposcopia, y de la citología de base líquida, se encuentran dentro de parámetros comparables a los estudios previamente realizados.

La sensibilidad sin embargo se encuentra en valores bajos, comparados con los estudios a la fecha realizados. Aunque ciertos estudios lleguen a reportar una sensibilidad y especificidad de ambas pruebas por arriba del 90%, hay que recordar que tanto la citología, como la colposcopia, no han sido realizadas para detectar IVPH, como se comento anteriormente, motivo por el cual estos resultados son cuestionables .

Una de las causas que pueden explicar la baja sensibilidad de la citología de base líquida y la colposcopia observadas en este trabajo, es el hecho de que el estudio de PCR es actualmente el parámetro de referencia para la detección de VPH , llegando a detectar una célula infectada con VPH en 50 000 células de una muestra dada , ya sea por uno o por varios tipos del virus (infecciones múltiples).

Aunado a esto, la prueba de PCR con microarreglos (CLART) empleada en este trabajo, aumenta el número de detecciones de IVPH al detectar un mayor número de virus (35) en una sola muestra .

Lo anterior convierte a la PCR con microarreglos ,en la prueba con la más alta sensibilidad actualmente reportada en la literatura , llegando a detectar la infección por VPH , aun sin haber manifestaciones clínicas en la paciente o sin haber alteraciones morfológicas en la colposcopia o en la citología que sugieran la infección .

La PCR , sigue siendo el parámetro de referencia para la detección de IVPH , convirtiéndose en una herramienta de gran ayuda para la detección de aquellas pacientes con VPH de alto riesgo o con infecciones múltiples, lo cual conlleva a una vigilancia más estrecha y a una disminución en la morbi -mortalidad de la mujer mexicana , con la consiguiente disminución en el costo que realizan las instituciones en cuanto días de incapacidad, medicamentos, procedimientos diagnósticos y quirúrgicos , así como días de hospitalización .

Cabe mencionar que es necesaria la realización de los tres métodos diagnósticos aquí evaluados, ya que de esta manera, tendremos más herramientas para detectar desde lesiones claramente visibles por VPH, como aquellas en donde la colposcopia y la citología de base líquida no lleguen a detectar una infección por VPH que este latente en la paciente y que aún no se haya manifestado.

Es necesaria, de igual manera establecer un protocolo específico basado en la NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección y tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer Cervico uterino , para el estudio de las pacientes con sospecha de IVPH dentro de la institución, para la optimización ,adecuado uso de recursos y tratamiento oportuno de las pacientes.

Se propone, que aquellas pacientes que presenten una citología convencional o biopsia con lesión de bajo, alto grado o cáncer, sean canalizadas a clínica de displasias para la realización de una nueva colposcopia, toma de biopsia (en caso de ser necesario), citología de base líquida y envío de material a PCR para identificación y tipificación en caso de estar presente el virus. Figura 5.

Hasta la institucionalización de la vacuna para VPH de alto riesgo y la comprobación de su eficacia, estas tres muestras son el pilar, para el diagnóstico y prevención de IVPH y de el desarrollo del cáncer cervicouterino.

CONCLUSIONES

La colposcopia y la citología de base líquida presentaron una alta especificidad pero baja sensibilidad en el diagnóstico de infección por VPH. Demostrando así que son pruebas que ayudan a la identificación de cambios o alteraciones, que se ha visto pueden ser relacionadas o pueden sugerir IVPH, pero no detectan al virus como tal.

La realización de Citología de Base Líquida, permite el diagnóstico de VPH por PCR ya que se optimiza el material aun en pacientes con colposcopia y citología negativas.

El estudio de PCR sigue siendo el parámetro de referencia en el diagnóstico de IVPH, así como para la tipificación del mismo.

El costo beneficio de la utilización de los tres métodos se justifica, evitando mayor morbilidad por sobre tratamiento, siempre y cuando las pacientes referidas a Clínica de displasias sean referidas adecuadamente.

El VPH puede ser diagnosticado por estudio de PCR en pacientes consideradas sanas.

Necesidad de establecer un programa o protocolo específico para prevención, detección, tratamiento, control y vigilancia de IVPH y del cáncer Cervico uterino adecuado al sistema de salud de PEMEX, basado en la NOM- 014-SSA2-1994 .

BIBLIOGRAFIA

INEGI-CONAPO-SSA

1. Walboomers, J. et. al. "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer Worldwide". *J. Pathol.* 1999; 189:12-19. citado por Berumen Campos, J. "Virus del papiloma humano y cáncer del cuello uterino". *Gac. Med. Mex.* 2006. 142:supl. 2:51-59.
2. Berumen Campos, J. "Virus del papiloma..." op. cit. p. 51.
4. Lazcano Ponce E, Nájera P, Alonso P, Buiatti E, Hernández M. Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cervical en México. I Diagnóstico Situacional. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1996; 42(3):
5. Frías-Mendivil M, Mohar A, Solorza-Luna G, et al. Virus del papiloma humano asociado a lesiones tempranas del cuello uterino *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1999; 45(2): 119-120.
6. Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cervicouterino. 3ª edición. *Path-OPS.* 2002. p7-8
7. Tapia Conyer R, Sarti E, Kuri P, Ruíz-Matus C, Velázquez O, et al. "Cancer cervicouterino". En Roberto Tapia Conyer, editor. *El Manual de Salud Pública.* México: Intersistemas, 2003:pp735-754.
8. Castellanos Morales Martha Rocío. "Cancer Cervico uterino y el VPH. Opciones de detección". *RevFacMed UNAM.* Vol 46. No.2 Marzo-Abril 2003.
9. Sotelo Regil Rita. "Estudio comparativo entre citología cervicouterina convencional y en monocapa" *Gamo* Vol. 4 Num.1. Ene-Feb 2005.
10. Ginecología de novak (13ª ed.) de bereck, jonathan s. y hillard, paula a. y adushi, eli y. mcgraw-hill interamericana de mexico nº edición: 13ª año de edición: 2003.

11. Kailash U, Hedau S, Gopalkrishna V, Katiyar S, Das BC. A simple paper smear method for dry collection, transport and storage of cervical cytological specimens for rapid screening of HPV infection by PCR. *J Med Microbiol* 2002; 51(7): 606-10.
12. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
13. Von. der Meden Alarcón JW, Ruiz Moreno J.A, Garcia León JF. "Cytologic-Colposcopic-Histopathologic correlations in preinvasive cervical lesions and cervical Human Papillomavirus infections" *Ginecol Obstet Mex.* 1995 Sep;63:365-71
14. Flavio L.: "VPH genotyping :are different hybridization methods comparable in detecting high risk infections?" 23rd International papillomavirus conference and clinical Workshop. September 2006 Praga.
15. Callejas-Macias, I.E., Villa ,L.L., Prado, J.C. et al. "Worldwide genomic diversity of the high-risk human papillomavirus types, 31,35,52,58 for close relatives of human papilloma virus type 16. *Journal of virology.* 79, 13630-13640(2005).
16. Bosch, F.X. , Lorincz, A., Muñoz, N., Maijer, C.J.L. and Shah K.V.: "The causal correlation between human papillomavirus and cervical cancer". *J. Clin. Pathol.* 55, 244-265(2002)
17. Aristides Zamudio Andrade. "Evaluación del Papanicolaou y la colposcopia en diagnóstico de la infección d virus del papiloma humano". *Rev FacMed UNAM* vol 44.No. 1. Enero-Febrero 2001.
18. Moscicki, A.B, et al. "Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females". En: *Journal of the American Medical Association.* (2001). 285:2,995-3,002
19. Alliance for Cervical Cancer Prevention. *Prevención del Cáncer Cérvico Uterino. Ficha Descriptiva.* Mayo 2004.

20. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. "Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study". En: Lancet. (March 30, 2002). 359(9312)1093–1101.