



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

UMAE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI, IMSS



**NIVEL DE LA CARGA VIRAL DEL PAPILOMAVIRUS
HUMANO COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA LA
SOBREVIDA Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON
RADIOTERAPIA SOLA O QUIMIO-RADIOTERAPIA
CONCOMITANTE DE CARCINOMA CERVICOUTERINO EN
ETAPAS CLÍNICAS DE IIB A IIIB.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO

PRESENTA:

HERIBERTO ABRAHAM VALENCIA GONZÁLEZ

EDUCACIÓN CONTINUA: DIPLOMADO EN FARMACIA CLÍNICA

ASESOR: M. en C. DULCE MA. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



JUNIO, 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.

Con cariño y respeto.

A mis padres: Abel Valencia y Tere González.

A mis hermanos: Ángel, Gisela, Briaam y Eduardo.

“Yo te llenaré de bendiciones, multiplicare tu descendencia como a las estrellas del cielo infinito y como a los granos de arena en la orilla del mar... Y en un descendiente tuyo serán benditas todas las naciones de la tierra...”

(Génesis 21, 17 – 18)

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, por permitir y contribuir en mi formación profesional.

A la División de Epidemiología de la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, por todos los servicios y oportunidades brindadas para la fortaleza de mi formación profesional.

A la Dra. Dulce Ma. Hernández Hernández, por su dirección, asesoría y su siempre disponibilidad para resolver mis dudas. Gracias por sus enseñanzas.

A mis padres y hermanos, por la oportunidad de existir, por su sacrificio en algún tiempo incomprensido, sobre todo por la comprensión y la confianza que siempre me tuvieron.

A todos mis amigos, con quienes disfrute de los mejores momentos en mi carrera y con quienes compartí los no tan buenos:

Yurihelem JC, en quien vi cumplido mi más anhelado deseo de toda la vida. Fue un sueño, ¡¡pero fue tan real!!

Alin, Araceli, Belem, Brenda, Blanca, Samuel, Jesús, Jimmy, César; por lo que fue, por lo que es y por lo que a su tiempo logre ser. Gracias.

A mi familia por su apoyo moral y económico.

A mi abuelita Manuela, por su constante bendición y ánimo.

A Alejandra María Zaragoza Barrientos, por su siempre amistad incondicional, por sus consejos, el ánimo y sobre todo por su valiosísima ayuda. “A pesar de la distancia y la adversidad contribuiste en la mayoría de mis decisiones, nunca te olvidare”.

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEORICO	2
A. FACTORES PRONÓSTICOS	2
1. Importancia y utilidad de los factores pronósticos.....	2
B. CÁNCER CERVICOUTERINO	3
1. Factores de riesgo.....	6
2. Diagnóstico	7
3. Clasificación, estadios y sobrevida.....	9
4. Tratamiento	16
a. Principios del tratamiento.....	16
b. Radioterapia	17
1) Teleterapia	17
2) Braquiterapia	18
c. Quimiorradioterapia concomitante	19
1) Cisplatino	20
2) Gemcitabina	21
d. Tratamiento establecido por la normatividad mexicana.....	22
C. CARGA VIRAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	23
1. Definición	23
2. Descripción y clasificación del Virus del Papiloma Humano.....	23
a. VPH de Alto y Bajo riesgo.....	25
3. Proceso oncogénico.....	26
4. Identificación y cuantificación.....	28
a. Captura de híbridos.....	28
b. Reacción en Cadena de la Polimerasa.....	29

II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
III.	OBJETIVOS	33
IV.	HIPÓTESIS	34
V.	METODOLOGÍA	35
	A. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA.....	35
	B. POBLACIÓN	36
	C. VARIABLES	37
	D. DIAGRAMA DE FLUJO.....	39
	E. DISEÑO ESTADÍSTICO.....	40
VI.	RESULTADOS	41
	A. DESCRIPCIÓN DE LAS PACIENTES.....	41
	B. EVALUACIÓN PARA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	42
VII.	DISCUSIÓN	52
VIII.	CONCLUSIONES	55
IX.	ANEXOS	56
X.	REFERENCIAS	60

INTRODUCCIÓN

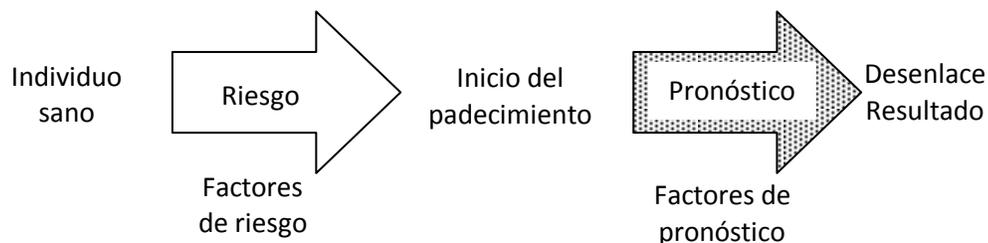
El término cáncer designa el crecimiento maligno, autónomo y desregulado de células, dicho crecimiento da lugar a tumores, que pueden invadir partes adyacentes como distantes del cuerpo, a la par que destruyen tejidos normales compitiendo por los nutrientes y el oxígeno. Este crecimiento celular ubicado en el cuello uterino se denomina cáncer cervicouterino

Dentro del proceso salud – enfermedad existe un complejo conjunto de interrelaciones entre el individuo, los agentes causales y el ambiente. Es por ello que frecuentemente se investigan las condiciones que se asocian con un resultado determinado de la enfermedad, es decir, los factores pronósticos.

El Virus del Papiloma Humano posee un papel importante en la etiología del cáncer cervicouterino, su replicación continua, es decir, el aumento en los niveles de la carga viral, favorece la presencia de Lesiones Intraepiteliales tanto de bajo como de alto grado en el cuello uterino; no obstante, aún se desconoce su efecto sobre la respuesta al tratamiento, el periodo libre de enfermedad o el tiempo de sobrevida de las pacientes.

Este trabajo muestra el papel de la carga viral del Virus del Papiloma Humano como factor pronóstico en la sobrevida y la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino en etapa clínica avanzada. De esta manera, se interviene en el trayecto de la enfermedad en donde se pueden tomar decisiones sobre esquemas terapéuticos.

Una combinación de factores pronósticos puede proporcionar un pronóstico más preciso que cada uno de los mismos factores considerados por separado; sin embargo mientras mayor sea la cantidad de factores pronósticos mayor será la posibilidad de decidir de la mejor manera un esquema de tratamiento.



I. MARCO TEÓRICO

A. FACTORES PRONÓSTICOS

Dentro del campo de la investigación en epidemiología clínica, el estudio del pronóstico y de los factores pronósticos de la enfermedad es de particular relevancia. Emitir un pronóstico significa predecir la probabilidad de que algo ocurra en el futuro; el pronóstico es la predicción del curso futuro de una entidad, según las características de su instalación o evolución inicial.

Un factor pronóstico es una característica que predice el curso clínico de un padecimiento, involucra hechos relativamente frecuentes, así como su relación con la probabilidad de supervivencia; permite al clínico normar conductas terapéuticas, entre otras, decidir la necesidad de proporcionar un tratamiento o no hacerlo.

El conocimiento del pronóstico (en términos de probabilidad) ayuda a seleccionar una estrategia terapéutica para un grupo determinado de enfermos.^{1, 2}

1. Importancia y utilidad de los factores pronósticos

El factor pronóstico debe proporcionar información prospectiva de la evolución del paciente y así poder guiar las decisiones terapéuticas; la identificación de estos factores son de gran interés para la prevención secundaria y terciaria. Actualmente las decisiones clínicas terapéuticas deben seguirse fundamentando en los factores pronósticos clínicos clásicos y patológicos, los factores biológicos y genéticos podrán en un futuro próximo ser unos excelentes factores pronósticos y predictores.

Las características que debe cumplir un factor pronóstico son:

- Método de predicción sencillo
- Ampliamente disponible
- Sensible
- Reproducible en cualquier situación clínica

Los signos y síntomas clínicos en la presentación de una enfermedad pueden servir también como factores pronósticos; otros rasgos que pueden emplearse son los

demográficos (edad, raza, género, etc.) y los resultados de análisis de laboratorio (hematocrito, cuenta celular, etc.)

Para la estimación del pronóstico la variable final como elemento de interés para el estudio puede ser la muerte, la recurrencia del proceso, la invalidez, las complicaciones, etcétera. El cálculo de supervivencia es una manera útil de resumir el pronóstico, la curva de supervivencia puede usarse para determinar mediciones resumidas básicas acerca del pronóstico.^{3,4}

El objetivo es ayudar a definir el pronóstico individual de grupos clínicos, en este caso, el padecimiento sobre el cual se desea conocer un factor pronóstico más, es el cáncer cervicouterino en etapa avanzada.

B. CÁNCER CERVICOUTERINO

El cáncer es un proceso multietápico progresivo en el cual una célula o un grupo pequeño de células experimentan o se someten a cambios metabólicos o de comportamiento, lo que las lleva a proliferar de una manera excesiva y prematura. Estos cambios surgen mediante modificaciones en mecanismos que controlan la vida y proliferación celular, las relaciones con las células vecinas así como la capacidad para escapar del sistema inmune.⁵

El cáncer, un tumor maligno en general, es originado por la pérdida de control del crecimiento y división de las células que puede invadir y destruir estructuras adyacentes propagándose a sitios alejados causando la muerte; el cáncer cervicouterino es un tumor maligno del cuello del útero.⁶ Este tumor maligno, por lo general, se presenta macroscópicamente como una masa irregular; microscópicamente reproducen más o menos la estructura del tejido normal del que procede, pero los rasgos celulares son tanto más atípicos cuanto menos diferenciado es el tumor.⁷

Se ha señalado que el carcinoma cervicouterino (CaCu), se comporta como una enfermedad de transmisión sexual; numerosos estudios han señalado claramente que el

cáncer del cuello uterino tiene un patrón epidemiológico, efectivamente relacionado con el comportamiento sexual de las pacientes.⁸

El carcinoma cervicouterino invasor ocupa el segundo lugar en el mundo de todas las neoplasias en mujer, solo seguido del cáncer de mama. Tan sólo para el año 2002 la OMS reportó una incidencia de 493 243 casos con 273 505 muertes atribuibles a esta enfermedad (Figura 1) y 1 409 265 con prevalencia a 5 años.⁹ Esta neoplasia es un grave problema de salud pública en la mayoría de los países económicamente no desarrollados y específicamente en México (Figura 2), donde ocupa la primera causa de neoplasias en mujeres. La OMS reportó una incidencia de 12 516 casos con 5 777 muertes atribuibles a esta enfermedad y con una prevalencia a 5 años de 35 886 para México en el 2002.

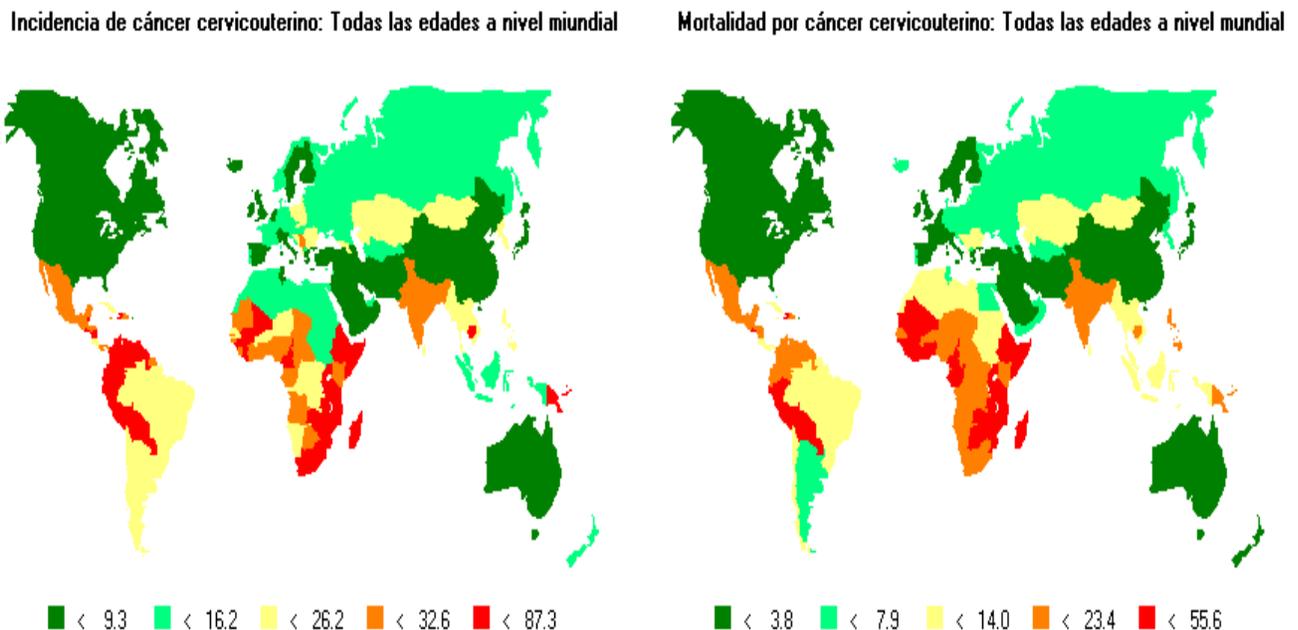


Figura 1. Incidencia y mortalidad de CaCu en el mundo según la OMS. Tasa estandarizada por edad. FUENTE: GLOBOCAN 2002 versión 1.0

En 2006, de cada 100 egresos hospitalarios de mujeres, 20 fueron por cáncer de mama, 13 por cáncer en el cuello del útero y 12 por leucemias. Durante 2007, los tres principales tipos de cáncer que causaron defunciones en las mujeres fueron el de mama (13.8%), cuello del útero (12.1%) e hígado (7.6%).¹⁰

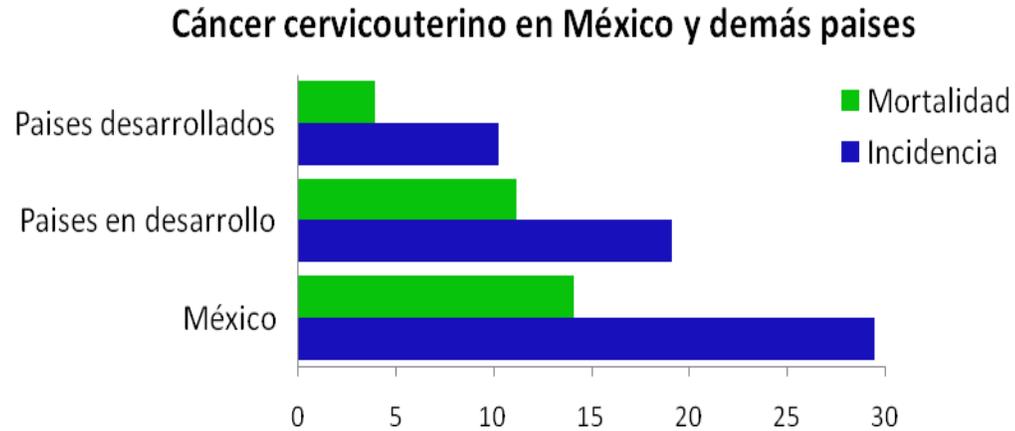


Figura 2. Incidencia y mortalidad por CaCu en México comparadas con las de países en vías de desarrollo y los desarrollados. FUENTE: GLOBOCAN 2002 versión 1.0

La tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino en México sigue siendo una de las más altas del mundo: 19 por 100 000 mujeres de 25 años y más, a pesar de la continua disminución a través del tiempo (Figura 3). Las diferencias en este rubro entre entidades son considerables.¹¹

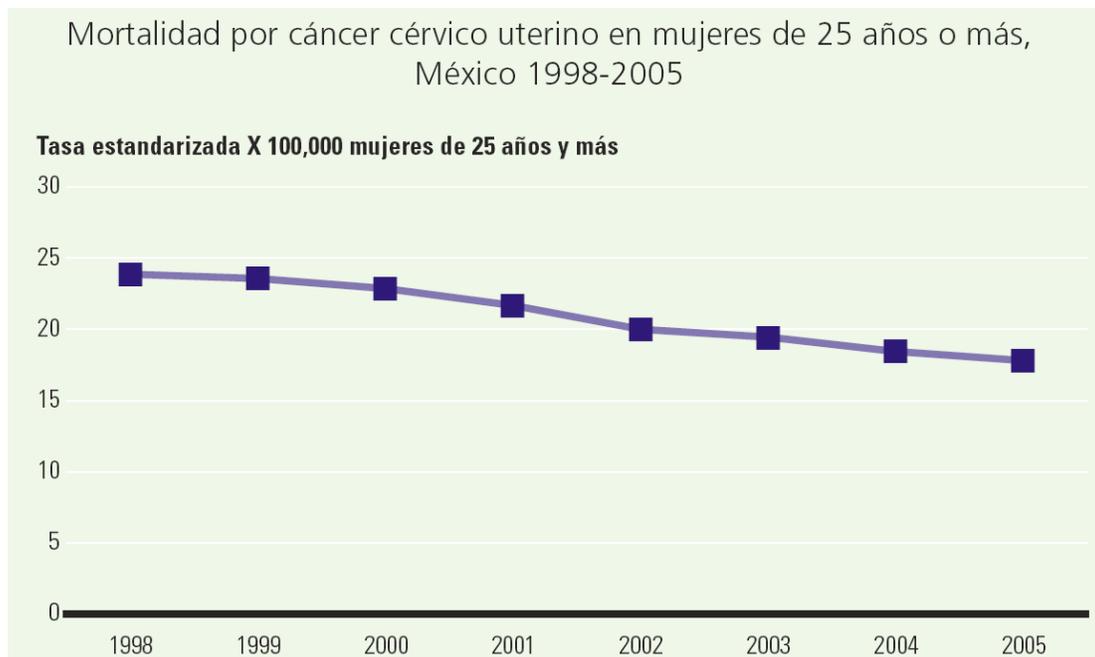


Figura 3. La mortalidad por cáncer cervicouterino se redujo 25% desde 1998 al 2001 y 18% a partir de este último año. La mortalidad ha disminuido lenta pero consistentemente en los últimos 10 años, tomando en cuenta que en 1990 la tasa era de 25. FUENTE: Salud: México 2001 • 2005

1. Factores de riesgo

La Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino manifiesta como factores de riesgo los siguientes⁶:

- Mujeres de 25 a 64 años de edad.
- Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años.
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
- Infección cérvico vaginal por virus del papiloma humano.
- Múltiples parejas sexuales (del hombre y de la mujer).
- Tabaquismo.
- Desnutrición.
- Deficiencia de antioxidantes.
- Pacientes con inmunodeficiencias.
- NUNCA HABERSE PRACTICADO EL ESTUDIO CITOLOGICO.

La literatura incluye también como factores de riesgo la paridad mayor a tres, el nivel socioeconómico asociado a la falta de seguridad social, el uso de métodos anticonceptivos hormonales, infecciones vaginales por otros microorganismos y virus.¹²

Estudios epidemiológicos validados por evidencia molecular señalan que el ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus del papiloma humano está integrado en las células neoplásicas en más de 90% de los carcinomas cervicales, con lo que se puede asegurar, sin lugar a dudas, el papel causal que el VPH tiene en el desarrollo del cáncer genital. Este tipo de estudios también han demostrado la fuerte asociación entre la infección por VPH con el padecimiento de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) 1 a 3 y cáncer cervicouterino (CaCu);^{13,14} igualmente se ha establecido correlación entre la carga viral, el tipo de VPH presente (como 16 o 18 considerados de alto riesgo) y el peligro de iniciar dichos padecimientos^{15,16} como se muestra en la figura 12.

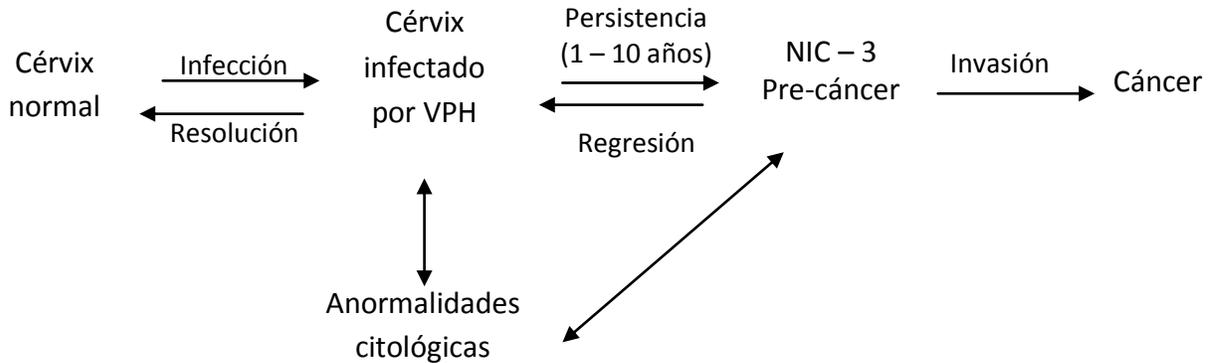


Figura 12. Etapas en la carcinogénesis cervical por infección de VPH. La infección se considera como un puente de transición entre el estado normal y el pre-cáncer. FUENTE: Moscinki AB, 2006

Se considera al VPH como una causa necesaria, pero no suficiente para el desarrollo en la enfermedad, pues se requieren otros cofactores como la exposición al tabaco, la infección por *Chlamydia* y el tipo de antígeno humano linfocitario (HLA), además de factores genéticos, epigénicos, hormonales, inmunológicos entre otros, para que un porcentaje de infecciones persistentes por VPH logre en algún momento progresar y dar lugar al cáncer. Los factores demográficos y obstétricos incrementan también la probabilidad de padecer la enfermedad.^{17, 18}

Aunado a la infección persistente del VPH, el tipo de virus y la carga viral son de gran influencia en la progresión a la malignidad de las lesiones intraepiteliales sufridas a través del tiempo. La presencia de VPH-AR incrementa en 78 veces la probabilidad de presentar cáncer cervicouterino invasor, cuando el tipo es VPH-16 el incremento es mayor comparado con otros tipos de alto riesgo. Se observa una tendencia importante del riesgo al elevarse la carga viral. La mutación en el ADN celular es la clave en el desarrollo del cáncer.^{12, 17}

2. Diagnóstico

Como muchos otros tipos de cáncer, el cervicouterino es una enfermedad curable si se detecta a tiempo. La mejor vía para efectuar diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos es la realización de la prueba de Papanicolaou. Cifras recientes muestran un

avance en el porcentaje de mujeres que se han sometido a esta prueba. La Encuesta Nacional de Salud del 2000 reportó que 33% de las mujeres entre 25 y 64 años de edad se habían sometido a esta prueba en los 12 meses previos a la encuesta, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2005-2006 dicho porcentaje creció a 41.2%. El estado con porcentaje más alto de mujeres con esta prueba es Chiapas, con 51%, y el más bajo es Michoacán, con 34%.¹⁵

Los métodos de tamizaje autorizados por las autoridades de salud en México para la detección oportuna de cáncer del cuello uterino son la citología cervical y la visualización directa con ácido acético, sólo cuando no se cuente con infraestructura para realizar la citología cervical. Las pruebas biomoleculares como Captura de Híbridos y PCR, pueden ser utilizadas como complemento de la citología.

El personal de salud de primer contacto (médicos, enfermeras y técnicos capacitados) ofrecerá a toda mujer entre 25 a 64 años de edad, en especial a aquellas con factores de riesgo, la prueba de detección del cáncer cervicouterino y se le realizará a quien la solicite independientemente de su edad.⁶

Las mujeres con muestra citológica inadecuada para el diagnóstico, deberán ser localizadas en un lapso no mayor a 4 semanas, para repetir la prueba. En mujeres con dos citologías anuales consecutivas con resultado negativo a lesión intraepitelial o cáncer, se realizará la detección cada 3 años. A las mujeres con resultado citológico de lesión intraepitelial o cáncer, se les informará que el resultado no es concluyente y que requieren el diagnóstico confirmatorio, serán enviadas a una clínica de colposcopia. Cuando sean dadas de alta, continuarán con el control citológico establecido.

El diagnóstico presuncional de lesión intraepitelial se puede establecer por citología o colposcopia de cuello uterino y el de cáncer invasor por examen clínico, además de los anteriores. El diagnóstico definitivo se establece únicamente por examen histopatológico. El personal médico establecerá el tratamiento correspondiente en la unidad médica de atención, a aquellas pacientes cuyo resultado citológico reporte la presencia de procesos infecciosos. Posteriormente, después de dos citologías anuales consecutivas negativas a

Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LEIBG), Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LEIAG) o cáncer, el control citológico se realizará cada tres años.

Las pacientes a quienes se les realizó citología cervical, cuyo resultado es LEIBG (infección por VPH, displasia leve o NIC 1); LEIAG (displasia moderada o grave o NIC 2 y 3) o cáncer deben enviarse a una clínica de colposcopia, para realizar estudio colposcópico, según la normatividad nacional (Anexo 1).⁶

3. Clasificación, estadios y sobrevida

La historia natural del cáncer cervicouterino desde su inicio, circunstancia en la cual es completamente curable, provee de un periodo muy valioso de tiempo para poder identificar la enfermedad y ofrecer a las pacientes tratamiento y curación con una excelente calidad de vida (Figura 4). El crecimiento lento y paulatino del cáncer cervicouterino presenta varios periodos:

Primero, desde el carcinoma *in situ* y la evidencia de invasión incipiente del estroma.

Segundo, de la invasión incipiente del estroma al microcarcinoma.

Tercero, entre el microcarcinoma y el cáncer clínicamente manifiesto.

Cuando la invasión ocurre y el cáncer se manifiesta, todavía hay posibilidades de tratamiento y curación, pero los resultados son inciertos y la calidad de vida es diferente a la que se puede ofrecer si el diagnóstico y el tratamiento de la neoplasia se hacen en los periodos iniciales de la enfermedad.²⁰

Los síntomas del carcinoma invasor del cuello uterino son múltiples, pero la hemorragia es el síntoma más común. Pocas pacientes, aproximadamente 10%, señalan dolor y secreción vaginal con mal olor. En estadios más avanzados hay pérdida de peso, debilidad, palidez, edema de miembros inferiores, dolor rectal y hematuria, a veces fiebre y dolor en la región lumbar, síntomas debido a la infección renal.

El aspecto macroscópico de las lesiones variará de acuerdo con lo avanzado de la enfermedad; éstas pueden ser desde úlceras necróticas hasta masas tumorales exofíticas que hacen saliente hacia la vagina.²⁰

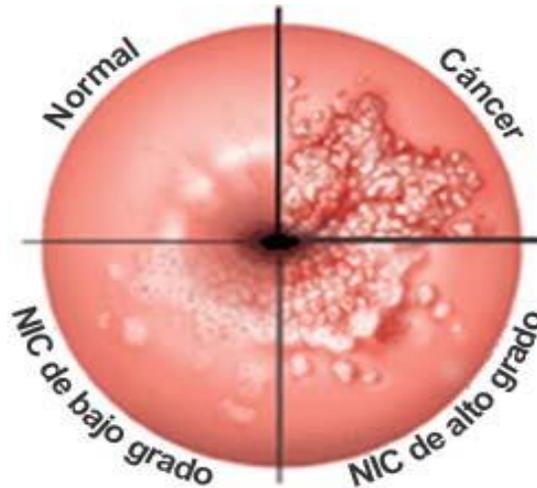


Figura 4. La progresión de las lesiones en el cérvix es lenta y paulatina permitiendo su detección oportuna administrando el tratamiento más adecuado y eficaz.

FUENTE: <http://www.cancerhumano.com>, 2009

Histológicamente hay varios tipos de carcinoma invasor; el más frecuente (90 al 95%) es el carcinoma epidermoide. Sin embargo, se ha señalado que de 20 a 25% de los carcinomas invasores pueden corresponder a diversas variedades de adenocarcinomas. En la población mexicana los tipos histológicos más frecuentes de carcinoma del cuello uterino corresponden en más de 90% al tipo escamoso o epidermoide. A este grupo pertenecen las variedades carcinoma epidermoide queratinizante, carcinoma no queratinizante de células pequeñas y de células grandes.²⁰

La variedad más frecuente es el carcinoma de células grandes, en el orden de 70%, el carcinoma queratinizante con 21%; el carcinoma de células pequeñas y el adenocarcinoma de endocérvix con 4%, otros tipos como el carcinoide y el carcinoma de células claras corresponden al 1%. Además de los datos morfológicos que los separan en grupos, el origen de cada una de las lesiones es diferente. El carcinoma epidermoide

queratinizante se inicia a menudo en la región del epitelio escamoso ectocervical, a diferencia de los otros dos tipos que lo hacen en el interior del canal endocervical; esta subclasificación es importante, ya que varía el pronóstico de la enfermedad.

El adenocarcinoma del endocervix es poco frecuente en México, las cifras pueden variar de 5 a 34%; se ha encontrado que en ciertos lugares a medida que el carcinoma escamoso o epidermoide va disminuyendo, las lesiones neoplásicas con componente glandular se están presentando en mayor número. Por otro lado llama la atención la creciente evidencia de atipias del epitelio glandular endocervical, cambios que se presentan en grupos de mujeres de edad ligeramente mayor que la de mujeres con lesiones precursoras del cáncer en el epitelio escamoso.

El adenocarcinoma *in situ* o el adenocarcinoma invasor coexisten con carcinoma *in situ* del epitelio escamoso. Este fenómeno puede explicarse teniendo en cuenta el papel oncogénico de algunos genomas del virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo de estas neoplasias y, en especial, la acción ejercida por el tipo 18 en el epitelio glandular.²⁰

El carcinoma adenoescamoso es uno de los tipos histológicos de cáncer cervicouterino más infrecuentes, pero no por eso menos importante y potencialmente agresivo. El diagnóstico precoz de este tipo de tumor se ve obstaculizado por la localización endocervical del componente glandular. Los cambios hormonales favorecen la evolución tórpida y el comportamiento agresivo de este tipo de tumor sensible a la acción hormonal. Un diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado y oportuno de esta entidad garantizan una sobrevida y pronóstico favorables.²¹

La clasificación clínica adecuada del cáncer cervicouterino invasor es importante, ya que de ella depende el tratamiento y el pronóstico de las pacientes; la clasificación está establecida por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).²⁰

El panorama general de los estadios relacionados con el tratamiento y el pronóstico, según la FIGO²² es:

Estadio 0: Carcinoma *in situ*, neoplasia intraepitelial cervical de grado III. No se considera cáncer invasor, puesto que la lesión no ha sobrepasado la membrana basal.

Estadio I: Carcinoma limitado al cuello uterino. No se tiene en cuenta la extensión al útero.

IA: Carcinoma microinvasor, estrictamente limitado al cuello uterino. Sólo puede diagnosticarse mediante microscopía; no es clínicamente visible.

IA1: Invasión del estroma, inferior a 3.0 mm de profundidad e inferior a 7.0 mm de extensión superficial. Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~98%.

IA2: Invasión del estroma, superior a 3.0 mm pero inferior a 5.0 mm de profundidad y con extensión superficial de 7.0 mm o menos. Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~95%.

IB: Carcinoma estrictamente limitado al cuello uterino y clínicamente visible; o una lesión microscópica mayor que IA2 (Figura 5).

IB1: Lesión clínicamente visible de 4.0 cm o menos de tamaño en la magnitud mayor. Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~85%.

IB2: Lesión clínicamente visible de más de 4.0 cm de tamaño en la magnitud mayor. Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~75%.

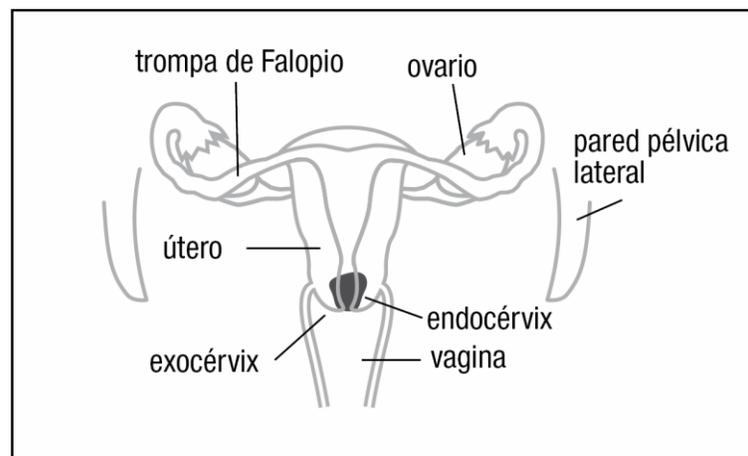


Figura 5. Estadio IB de cáncer cervicouterino.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

Estadio II: Carcinoma extendido fuera del cuello uterino sin llegar a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina.

IIA: Extensión fuera del cuello uterino, incluidos los dos tercios superiores de la vagina, sin afectar a los tejidos que rodean al útero (Figura 6). Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~75%.

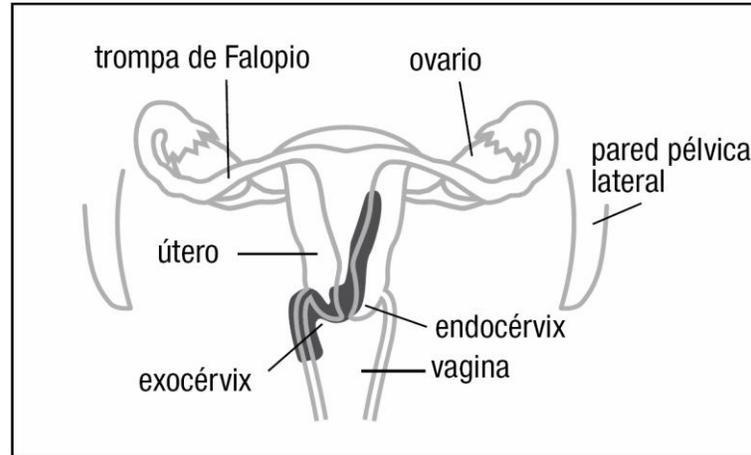


Figura 6. Estadio IIA de cáncer cervicouterino.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

IIB: Extensión fuera del cuello uterino, con invasión de los parametrios, sin llegar a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina (Figura 7). Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~65%.

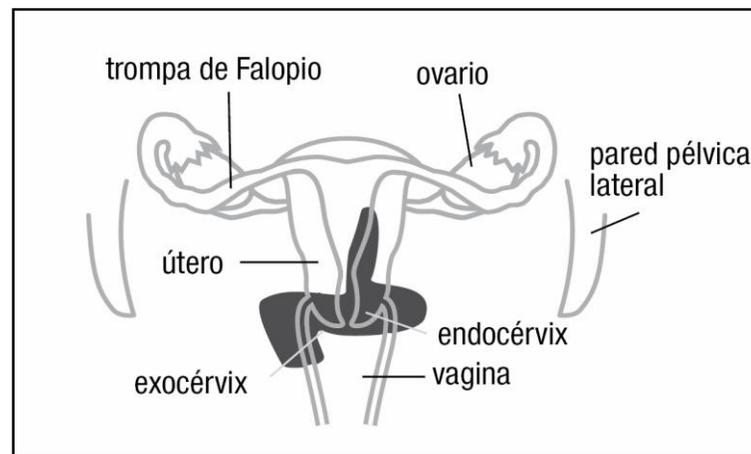


Figura 7. Estadio IIB de cáncer cervicouterino.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

Estadio III: Carcinoma extendido hasta la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina o causante de hidronefrosis o de riñón no funcional.

IIIA: Extensión al tercio inferior de la vagina, sin llegar a la pared pélvica (Figura 8).
Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~30%.

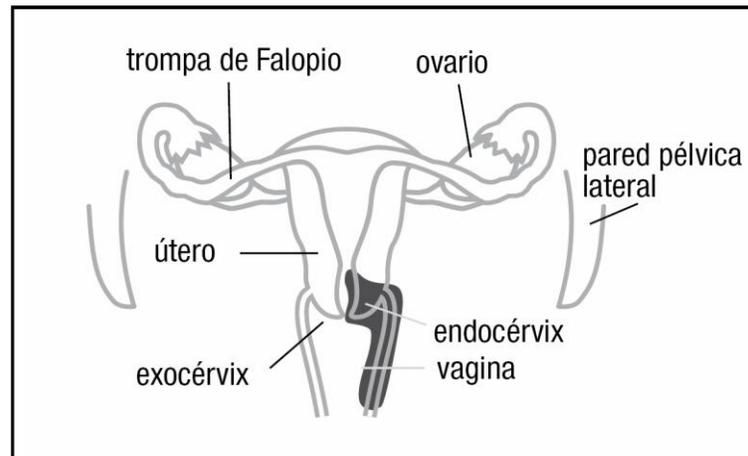


Figura 8. Estadio IIIA de cáncer cervicouterino.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

IIIB: Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis o riñón no funcional (Figura 9).
Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: ~30%.

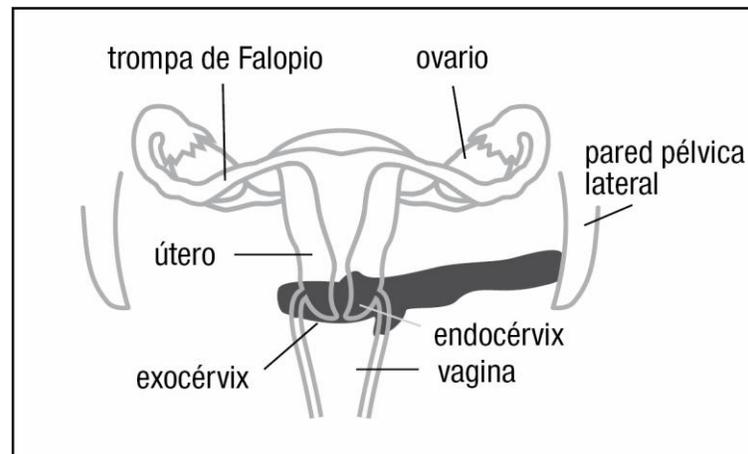


Figura 9. Estadio IIIB de cáncer cervicouterino.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

Estadio IV: Carcinoma extendido.

IVA: Extensión a la mucosa de la vejiga o del recto (Figura 10). Supervivencia de cinco años de con tratamiento óptimo: ~10%

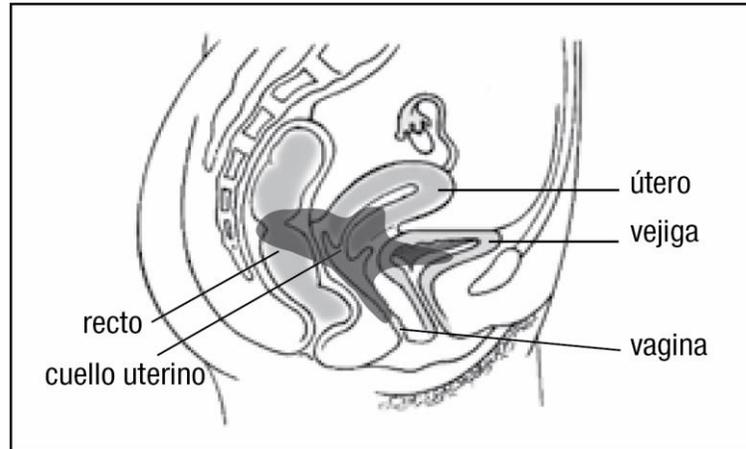


Figura 10. Estadio IVA de cáncer cervicouterino.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

IVB: Diseminación a órganos distantes, tales como ganglios linfáticos extrapelvianos, riñones, huesos, pulmones, hígado y cerebro (Figura 11). Supervivencia de cinco años con tratamiento óptimo: < 5%.

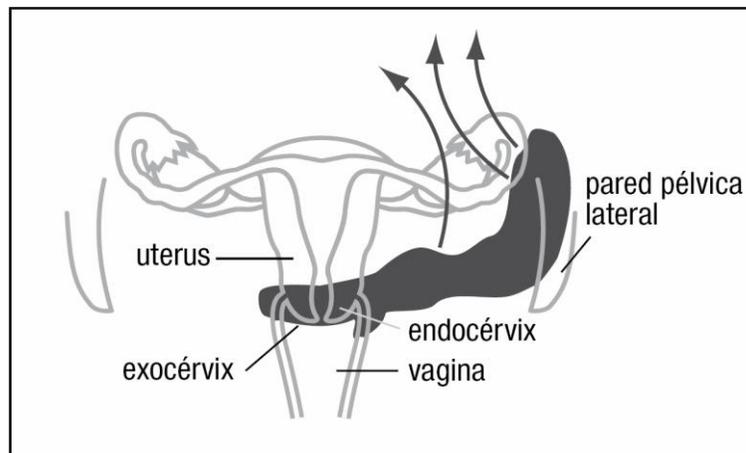


Figura 11. Estadio IVB de cáncer cervicouterino.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

La confirmación histológica del cáncer cervicouterino y la estadificación de la FIGO deben completarse antes de emprender otros estudios y administrar tratamiento.²²

4. Tratamiento²²

La tasa de curación de cáncer cervicouterino invasor, está estrechamente relacionada con el estadio de la enfermedad en el momento en que se realiza el diagnóstico y con la disponibilidad del tratamiento. El cáncer cervicouterino casi siempre es mortal si no se trata.

A causa de su complejidad, el control del cáncer cervicouterino requiere un esfuerzo conjunto y la comunicación entre los dispensadores de atención sanitaria de todos los niveles del sistema de salud.

a. Principios del tratamiento²²

El tratamiento debe adaptarse según lo que mejor convenga a la paciente. Por regla general, deben respetarse las directrices sobre protocolos de tratamiento clínico óptimo que se recomiendan, pero la evaluación general de la paciente y las diferencias en la disponibilidad y la calidad de los servicios de cirugía, radioterapia y oncología médica pueden afectar el tratamiento ofrecido. El cáncer invasor se debe tratar en centros de referencia terciarios, donde se dispone de la competencia y el material necesarios para el tratamiento del mismo. Es posible que se requieran pruebas adicionales, como las que determinan la idoneidad de la paciente para someterse a la anestesia o a cirugía mayor, que podrían afectar la elección del tratamiento.

Para el tratamiento del cáncer cervicouterino existen diferentes modalidades de manejo como los son la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. La utilidad de una o más de estas modalidades, depende de la etapa clínica, enfermedades concomitantes, edad de la paciente, efectos secundarios del tratamiento y necesidades personales.

A diferencia del tratamiento para los estadios tempranos, el esquema terapéutico empleado para los estadios avanzados no siempre garantiza controlar el tumor localmente.

La tasa de supervivencia se expresa como la proporción de mujeres que sobreviven cinco años después de recibir tratamiento, ésta depende tanto del estadio de la enfermedad como del tratamiento ofrecido. En países donde no se dispone de tratamiento o éste no es adecuado, las tasas de supervivencia son significativamente subóptimas.

b. Radioterapia²²

El tratamiento con radiaciones está bien establecido y se considera la piedra angular del manejo en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, la radioterapia desempeña un papel fundamental en el tratamiento de estos tumores malignos invasores del cuello uterino. Se aplica principalmente cuando los tumores son muy voluminosos (estadios IB y IIA hasta IVB) y cuando se observa una amplia afectación de los ganglios linfáticos en la laparotomía (sin histerectomía). Se utiliza también para tratar tumores malignos en pacientes que no pueden tolerar la anestesia general.

En la radioterapia, el tumor se trata con radiación ionizante. La radiación es como un rayo de luz de mayor energía, que se libera conforme el rayo penetra en el tejido, dañando y destruyendo las células cancerosas. Ejerce asimismo un efecto menor sobre las células normales de rápida división en la piel, la vejiga y el intestino grueso, lo cual causa algunos de los síntomas reversibles observados durante el tratamiento e inmediatamente después; la persona que recibe radioterapia no siente dolor en el momento de su administración.

Existen dos grandes grupos de radioterapia, que difieren según la posición de la fuente de radiación con respecto al paciente.

1) Teleterapia, telerradioterapia o radioterapia de haz externo.²² El origen de la radiación es una cabeza blindada, que dispone de una pequeña abertura a través de la cual puede pasar un haz de radiación, este haz es dirigido hacia la zona del cuello uterino afectada de cáncer y a los sitios expuestos a la extensión de la enfermedad (Figura 13). El material radioactivo puede ser cobalto – 60 (⁶⁰Co), o ser un acelerador lineal, que

acelera electrones a altas velocidades hasta que estos chocan contra un objetivo y liberan su energía en forma de radiación.

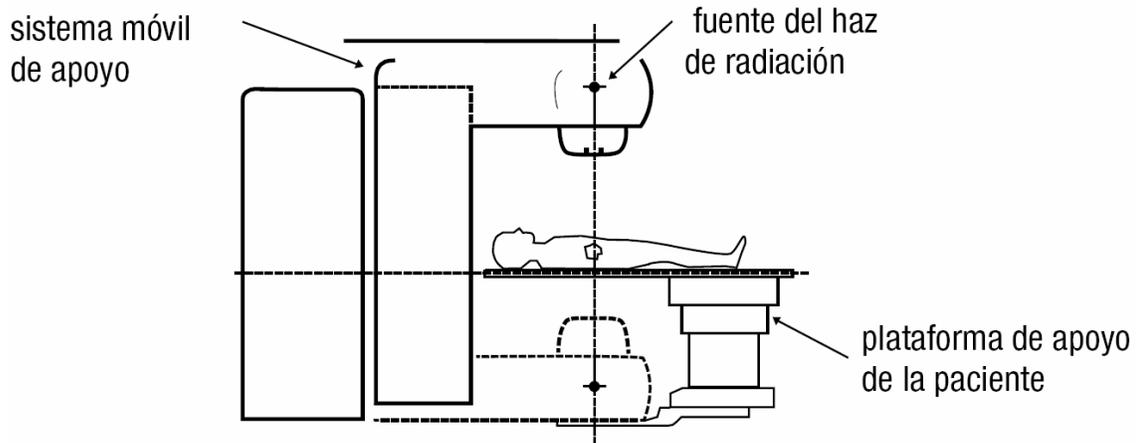


Figura 13. Aplicación de Teleterapia.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

En CaCu, la radiación se libera uniformemente en todo el interior de la pelvis, en sesiones diarias de unos pocos minutos cada una, en general, se utilizan cuatro haces para administrar la dosis diaria total. Las sesiones se administran durante cinco días por semana a lo largo de cinco semanas. Como preparación para este tratamiento se obtiene una imagen de la pelvis mediante simulación o tomografía computarizada, luego se utiliza un equipo de computo para planificar el tratamiento; la dirección de los haces se verifica durante el tratamiento por medio de rayos X.

2) Braquiterapia o braquiritoterapia.²² La fuente de radiación esta en íntimo contacto con el tumor, las fuentes de radiación se coloca en el interior de un aplicador dentro del útero y la cavidad vaginal (braquiterapia intracavitaria). La radiación es dirigida hacia el tejido canceroso localizado en el cuello uterino, el útero, la parte superior de la vagina y el tejido que rodea al cuello uterino (parametrios). Se ha de tener cuidado de evitar la radiación de la vejiga y el recto a fin de preservar su función todo lo posible (Figura 14). El tratamiento lo administra un equipo formado por un radiooncólogo, un físico médico y un técnico en radioterapia.

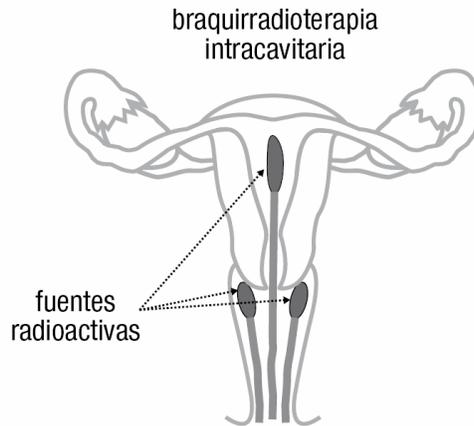


Figura 14. Aplicación de braquiterapia intracavitaria.
FUENTE: Control integral del CaCu, 2007

La radiación es más potente dentro del aplicador y disminuye rápidamente a los pocos centímetros de distancia. La tasa de la dosis es la velocidad de administración de una dosis de radiación en un punto especificado. La braquiterapia puede administrarse con una tasa reducida de dosis (TRD), con una tasa pulsada de dosis (TPD), con una tasa media de dosis (TMD) o con una tasa elevada de dosis (TED). La tasa utilizada determina el tiempo que la paciente estará en aislamiento, así como la dosis total que se aplicará y el número de sesiones que recibirá.

Además de su función curativa, la radiación puede, asimismo, aliviar síntomas, especialmente el dolor óseo y la hemorragia vaginal.

La radioterapia sola es una opción aceptable.²²

c. Quimiorradioterapia concomitante

La quimioterapia no es una modalidad terapéutica primaria del CaCu, pero puede utilizarse a la par que la cirugía o la radiación en el tratamiento de los tumores voluminosos.

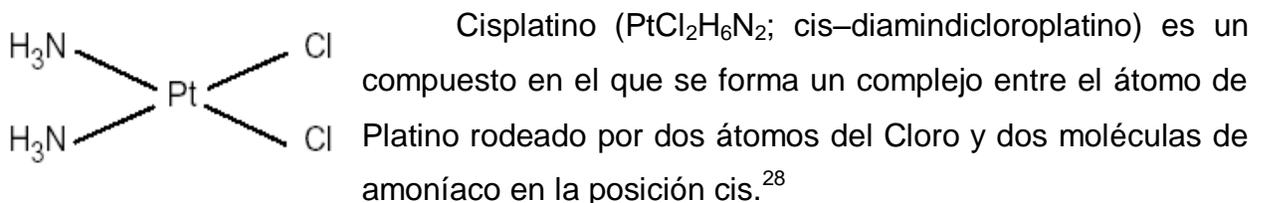
El fármaco utilizado con mayor frecuencia es el cisplatino y está incluido en la lista modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los

beneficios de la adición de cisplatino a la radioterapia no se han constatado en las condiciones de un país en desarrollo.

Pueden combinarse quimioterapia y radioterapia secuencialmente o concomitantemente para el tratamiento de cáncer cervical. Los posibles mecanismos de interacción incluyen la acción sobre las poblaciones de células tumorales, los mecanismos relacionados con el ciclo celular y la prevención de la resistencia al fármaco y a la radiación. Es más, la radioterapia podría usarse para el control local y la quimioterapia para la enfermedad sistémica.^{23, 24}

Se está recurriendo a la quimio-radiación concomitante debido a la posibilidad de limitar el tiempo del tratamiento global intentando ganar la ventaja del sinergismo terapéutico: la quimioterapia concomitante inhibe la reparación del daño subletal inducida por la radiación y sincroniza a las células a una etapa, particularmente sensible a la radiación, en el ciclo celular.^{23, 25}

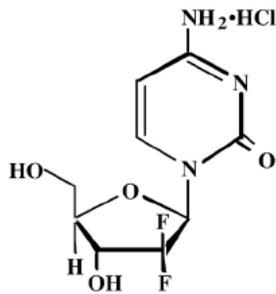
1) **Cisplatino.** La quimiorradiación basada en cisplatino adiciona un beneficio en un 12% en la sobrevida a cinco años comparada con la radiación sola;²⁶ sin embargo las controversias están presentes debido a la no presencia de diferencias entre el periodo libre de enfermedad y la sobrevida en otros estudios²⁷



Después de sufrir hidrólisis, reacciona con el ADN para producir enlaces cruzados inter- e intra-cadenas. Estos enlaces dañan el proceso de replicación y transcripción del ADN. El efecto citotóxico del cisplatino mantiene a las células en la fase de G2 del ciclo celular.

El cisplatino aumenta la toxicidad de la radioterapia y puede que las pacientes con nutrición deficiente, anemia, alteración de la función renal o tumores malignos más avanzados no lo toleren bien.²⁸

2) **Gemcitabina.** Gemcitabina es otro fármaco empleado en quimioterapia, ampliamente usado en la terapia de cáncer en una variedad de tumores sólidos (cáncer gástrico, pancreático, cervical, de colon y recto, de ovario, de mama y de pulmón),²⁹ gemcitabina inhibe células en una fase específica, sobre todo a células en fase de síntesis del ADN (fase S) y bloquea la progresión de células a través de la frontera G1/S.



El Clorhidrato de Gemcitabina ($C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$; Clorhidrato de 4-animo-1-[(2R, 4R, 5R)-3, 3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil) oxalan-2-il] pirimidin-2-ona; Clorhidrato de 2', 2'-difluorodeoxicidina)²⁸ es un quimioterapéutico eficaz y bien tolerado.^{29, 30} Como cisplatino, gemcitabina es un radiosensibilizador en dosis tan bajas como 100 mg/m^2 y se ha evaluado en combinación con radiación concomitante para el tratamiento del cáncer cervical en estadios avanzados. En varios tipos de cáncer ha demostrado ser segura dentro del rango $100\text{--}1000 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ cuando se emplea su uso concurrentemente con la radiación.³¹

En las últimas décadas se han hecho diversos intentos por mejorar la eficacia de los tratamientos y con ello aumentar la respuesta clínica, el periodo libre de enfermedad y la sobrevivencia global de las pacientes con cáncer cervicouterino; existen datos publicados en cuanto al uso concomitante de radiación y quimioterapia para el cáncer cervicouterino con ciertos aspectos que continúan siendo controversiales.

Los resultados han sido documentados mediante ensayos clínicos aleatorizados sólo hasta fechas recientes, demostrándose una buena tolerancia al tratamiento combinado y una mejoría en la supervivencia global y libre de enfermedad del 18% y el 13% para los estadios IB2 y IIB, respectivamente, empleando quimioterapia concomitante. Desafortunadamente existe poca evidencia acerca de la efectividad de este tratamiento para cánceres en estadios IIB y IVA.³²

d. Tratamiento establecido por la normatividad mexicana⁶

El tratamiento depende de la clasificación clínica de acuerdo al Sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

El cáncer microinvasor IA1 se trata electivamente con histerectomía extrafascial, con margen de vagina de 2 cm. (Clase I). Paciente para quien existe contraindicación quirúrgica, será considerada para tratamiento con braquiterapia. Pacientes con paridad no satisfecha con diagnóstico de cáncer invasor y con posibilidad de vigilancia estrecha, serán valoradas para establecer un tratamiento que preserve su fertilidad.

El cáncer microinvasor IA2 se trata electivamente con histerectomía extrafascial Clase I o Clase II. En presencia de factores histopatológicos de mal pronóstico se realizará linfadenectomía pélvica. Paciente para quien existe contraindicación quirúrgica, será considerada para tratamiento con radioterapia.

El estadio IB1 y el IIA menor de 4 cm, se trata con histerectomía clase III o ciclo pélvico con radioterapia. Pacientes tratadas con cirugía o con factores pronósticos adversos, recibirán tratamiento adyuvante de radioterapia con o sin quimioterapia simultánea mediante esquemas con Platino.

El estadio IB2 y los estadios II voluminosos se tratan con radioterapia o con la combinación de radioterapia y quimioterapia simultáneas mediante esquemas con Platino. La decisión para utilizar esta combinación se tomará de acuerdo a las características de cada caso y teniendo en cuenta los protocolos de tratamiento de cada institución.

Los otros estadios II y los III y IVA, se tratan con radioterapia. La decisión para utilizar la combinación simultánea, se tomará de acuerdo a las características de cada caso. En presencia de fístulas se realizará cirugía derivativa, previa a la radioterapia.

El estadio IVB se trata individualmente de acuerdo a las manifestaciones predominantes de cada paciente.

El cáncer cérvico uterino recurrente posterior a cirugía se trata con radioterapia.

El cáncer cérvico uterino persistente o recurrente a radioterapia con tumor limitado a la pelvis, será considerado para cirugía de rescate (excenteración pélvica)

Neoplasias no controladas con los procedimientos terapéuticos convencionales, serán consideradas individualmente para manejo paliativo.

C. CARGA VIRAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1. Definición

Se entiende por carga viral al número de partículas víricas presentes en la muestra biológica objeto del estudio. Es fácil comprender que depende directamente de cuatro factores.³³

- Celularidad de la toma (tipo de dispositivo utilizado y exfoliación practicada).
- Distribución superficial de la lesión.
- Tasa de infección por célula.
- Conservación de la muestra (degradación de ADN, presencia de inhibidores, etc.)

Es posible hablar de carga viral relativa cuando el valor de la carga es corregido en función del número de células presentes en la toma, valorado este último, en función del número de moléculas de un ADN constitutivo usado como control y necesariamente de copia única por célula. Los valores de la carga viral relativa no se verán, así, influenciados por la celularidad de la toma realizada.³³

2. Descripción y clasificación del Virus del Papiloma Humano

Los virus del género Papillomavirus son pequeños, miden alrededor de 55 nm de diámetro, con ADN bicatenario cubierto por una cápside proteica de 72 capsómeros, simetría icosaédrica y no tienen envoltura; su replicación se lleva a cabo solamente en determinadas células del tejido del hospedero para obtener su desarrollo completo. Presentan un antígeno en común pero se han identificado 100 genotipos diferentes.^{34, 35}

El genoma del VPH consiste de una molécula de ADN circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2).^{36, 37} Ejemplo de la organización del genoma viral se muestra en la Figura 15.

La identificación de estos virus no es sencilla y a la fecha no se han podido cultivar. Para reconocerlos se debe recurrir a distintas técnicas; entre ellas está la microscopía electrónica, las inmunorreacciones o a través de procedimientos de clonación de ADN con hibridación de las ácidos nucleicos como captura de híbridos y reacción en cadena de la polimerasa.³⁵

La detección del VPH está reconocida como instrumento útil para la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino. Numerosos grupos evalúan la posibilidad de emplear distintas técnicas moleculares para la detección del VPH como herramienta en el tamizaje primario del cáncer cervical y la atención de las pacientes; por esa razón es importante que las técnicas aplicadas tengan una gran sensibilidad y especificidad para la detección de VPH.⁸

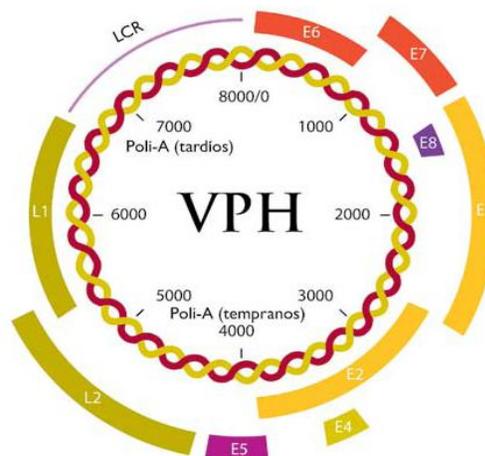


Figura 15. Genoma del Virus del Papiloma Humano
FUENTE: López-Saavedra A, 2006

Desde tiempo atrás se tenía el conocimiento de que algunas verrugas (que son producidas por algunos tipos del virus del papiloma humano), sobre todo de la región anogenital, sufrían un cambio hacia lesiones neoplásicas.

a. VPH de Bajo Riesgo (VPH – BR) y VPH de Alto Riesgo (VPH – AR)

Los VPH pueden ser clasificados en dos grandes categorías: VPH de mucosas y VPH cutáneos; y de acuerdo a su malignidad en VPH de alto riesgo y VPH de bajo riesgo.

Tipos de VPH que se encuentran preferentemente en el cáncer cervical y en otros de los cánceres anogenitales se han designado como tipos de “alto riesgo” o de alto poder oncogénico. Recíprocamente, los encontrados principalmente en las verrugas genitales y en lesiones no malignas son llamados tipos de “bajo riesgo” o de bajo poder oncogénico; se ha demostrado que sólo los genes E6 y E7 de tipos de alto riesgo pudieron inmortalizar las células humanas en cultivos del tejido.³⁸

118 tipos de papilomavirus han sido completamente descritos y presuntamente existe un mayor número de nuevos tipos que han sido detectados por datos preliminares de implicaciones genómicas. La clasificación de estos diversos grupos de virus, en los cuales se incluyen patógenos importantes en el hombre, ha sido debatida por tres décadas. Más de 80 tipos han sido identificados en el hombre y, de estos, cerca de 40 pueden infectar el tracto genital (Cuadro 1).^{13, 39}

Cuadro 1. Comparación filogenética y epidemiológica de 26 tipos de VPH.

Clasificación Filogenética	Clasificación Epidemiológica	
	Alto riesgo	Bajo riesgo
Alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82	70
Bajo riesgo	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 72, 81

Fue observada una discrepancia solo para dos tipos: VPH-70, y VPH-73.

FUENTE: Muñoz N, 2003

VPH-AR, particularmente VPH-16, está extendido dentro de todas las poblaciones humanas. La infección normalmente se transmite por el contacto sexual y produce

inicialmente Lesiones Intraepiteliales Escamosas (SIL) de bajo grado en mujeres, la mayoría de estas lesiones son resueltas de 6 a 12 meses después de su aparición, probablemente debido a la intervención inmunológica; sin embargo, un porcentaje pequeño persiste, progresando a SIL de alto grado, a carcinoma *in situ* y, sin la intervención quirúrgica, a carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de cérvix³⁹ (Figura 12)

3. Proceso oncogénico

Se ha propuesto que cuatro criterios deben ser cumplidos en el orden que se enlistan para considerar a un virus como oncogénico en humanos:⁴⁰

- i. El virus (o su ácido nucleico) debe estar presente en las células tumorales.
- ii. La transfección de cierta porción del genoma viral debe causar inmortalización y/o transformación celular.
- iii. Demostrar que hay una asociación causal entre la adquisición del fenotipo maligno y el genoma viral (o una porción del mismo).
- iv. Relevancia clínica en términos de correlación entre la infección viral y el incremento en la incidencia tumoral.

Son necesarios periodos de latencia prolongados (7 a 15 años) sugiriendo que la acumulación de mutaciones en genes celulares es requerida para la expresión de oncoproteínas codificadas por VPH. Solo un porcentaje de portadores desarrollan la enfermedad, implicando susceptibilidad del hospedero y/o cooperación con el ambiente para desarrollarla.⁴⁰

Su genoma contiene tres distintas regiones: la temprana (E) que codifica proteínas no estructurales, la tardía (L) que codifica dos proteínas de cápside y la región de control largo (LCR) o región reguladora superior (URR) que codifica varios elementos reguladores.

Las proteínas oncogénicas se atribuyen a los productos de los genes E6 y E7. Su expresión causa inmortalización de keratinocitos en tejidos cultivados. E6 y E7 son mediadas por su habilidad para unirse e inactivar los genes endógenos supresores de tumores (TSGs) p53 y Rb que son importantes reguladores del ciclo celular.⁴¹

VPH-AR han sido detectado en el 99.7% de los carcinomas de células escamosas cervicales, en el 94 a 100% de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. La resolución de la infección por VPH-AR ha sido enlazada a la regresión citológica mientras que la persistencia de esta infección se presenta como un prerrequisito para la progresión clínica y desarrollo de NIC-3 y cáncer cervical.⁴²

Datos recientes *in vivo* e *in vitro* proporcionan información sobre las etapas que pueden contribuir a la transformación maligna después de la infección por VPH. Estos pasos incluyen la desregulación de la expresión de los oncogenes virales E6 y E7, dando lugar a la inestabilidad genética y las alteraciones en los genes reguladores de las células, mediante el cual, las células VPH-transformadas ganan un fenotipo inmortal y posterior crecimiento de las propiedades invasoras. Cuando los oncogenes se activan en la división de las células basales, como se observa en lesiones de alto grado, la interferencia de E6 y E7 de VPH-AR con los reguladores del ciclo celular puede dar lugar a la transformación. La integración viral puede ser resultado de una inestabilidad ambiental genéticamente creada por la expresión desregulada de E6/E7 en las células basales. Tanto los genes virales E6 y E7 son necesarios para la inducción, como el mantenimiento de un fenotipo transformado, sobre todo por la interferencia con el control del ciclo celular y la apoptosis.⁴²

E6 y E7 de VPH-AR son capaces de interactuar con moléculas importantes para la regulación del crecimiento, replicación celular y la reparación de los daños sufridos en el ADN de las células sanas. La proteína E6 se une con alta afinidad a la molécula conocida como p53, induciendo su degradación; la proteína p53 es un importante factor regulador de la replicación celular y es conocido como el principal represor de tumores en el ser humano, es capaz de detectar daños sufridos por el ADN en cualquier célula del organismo deteniendo su replicación hasta su reparación o su eliminación si el daño no pudo ser reparado. El gen que codifica a p53 se encuentra intacto pero la proteína no está presente en las células infectadas por VPH-AR. Por otra parte, la proteína E7 se une específicamente al producto del gen represor de tumores Rb; Rb es un factor regulador del ciclo celular, cuando E7 se une a esta proteína se impide que haya un control sobre la replicación induciendo la división celular de una manera continua. De esta manera E6 y E7 cooperan eficientemente en la transformación de las células produciendo tumores

cervicales a largo plazo, razón por la cual las bases moleculares de la oncogénesis en el cáncer de cérvix se explican a través de la regulación y función de estos dos oncogenes virales.¹⁷

4. Identificación y cuantificación

La detección de secuencias genómicas de VPH se basa especialmente en la amplificación de secuencias virales blanco por PCR o en la hibridización. Las limitaciones de los métodos están dadas por su sensibilidad, utilidad clínica, complejidad, fiabilidad, facilidad de ejecución y disponibilidad comercial. Para un diagnóstico adecuado sin previa amplificación se requiere de grandes cantidades de muestra. En los últimos 20 años, con el advenimiento de nuevas técnicas de biología molecular, el diagnóstico directo del ADN de VPH ha cobrado importancia dado que el virus no necesariamente debe estar intacto para inducir la enfermedad. Sin embargo, las metodologías utilizadas han sido variadas, cada una de ellas con su significativo impacto desde el punto de vista de sensibilidad y/o especificidad. En todos los casos, además del diagnóstico, se vuelve de importancia fundamental la identificación del genotipo viral.⁴³

a. Captura de híbridos (CH II, HC2, Hc2 o hc2)

La captura de híbridos, hasta ahora la única prueba aceptada por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos, es empleada como una técnica semicuantitativa para la evaluación de la carga viral del VPH.

El diagnóstico por hc2 se basa en la utilización de un anticuerpo monoclonal de híbridos de ADN-ARN. Las suspensiones celulares problema son desnaturalizadas, y luego el ADN es hibridado con sondas de ácido ribonucleico (ARN) de secuencia de tipo específico. El híbrido conformado, en caso de que exista ADN de VPH, es capturado en una placa utilizando el anticuerpo, mismo que, marcado con una enzima, es utilizado para reconocer la estructura capturada. El substrato de esta enzima, cuando está metabolizado, emite luz y el resultado se obtiene por la lectura de unidades relativas de luz (Figura 16).⁴³



Figura 16. Técnica de captura de híbridos.
FUENTE: <http://www.ipog.com.bridaz.jpg>

La captura de híbridos es una técnica que puede aplicarse con facilidad en los laboratorios, ya que no requiere instalaciones especiales; el personal no requiere de experiencia en técnicas de biología molecular pero si de capacitación para identificar reacciones cruzadas con otros tipos de bajo riesgo oncogénico, los denominados falsos positivos. Por el momento, la técnica no permite conocer el tipo específico de VPH, lo que en un futuro puede ser un factor limitante.⁴⁴

b. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

PCR (por sus siglas en inglés Polymerase Chain Reaction) es un proceso *in vitro* que incrementa la cantidad de un pequeño fragmento de ADN previamente seleccionado, permite el análisis de algunas muestras cuyo ADN está muy degradado o se encuentra en cantidades muy pequeñas de hasta nano o picogramos.

PCR se basa en repetir un número determinado de veces este ciclo de 20, 35 o hasta 40 ocasiones, la selección del tiempo, temperatura y número de ciclos depende sobre todo de la cadena de ADN a amplificar (contenido de bases Citosina y Guanina) y de los iniciadores o *primers* escogidos (Figura 17).⁴⁵

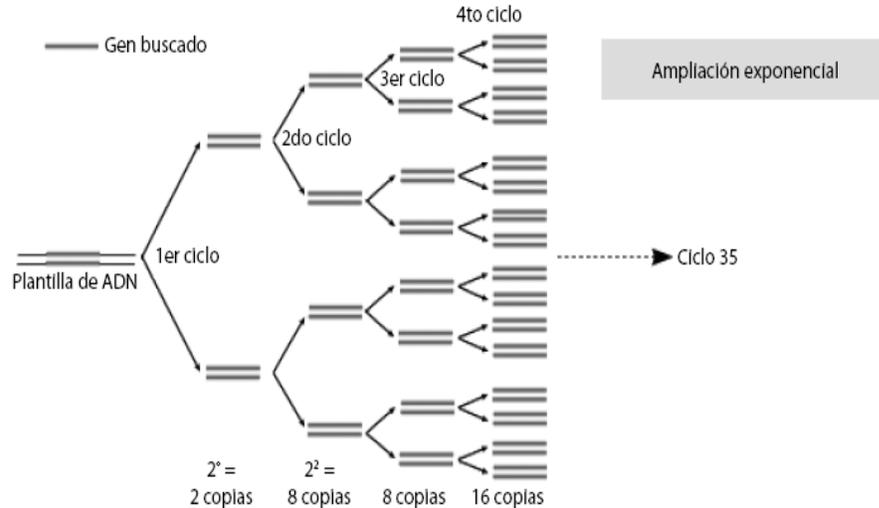


Figura 17. Amplificación exponencial del fragmento de ADN en la reacción de PCR.

FUENTE: Rodríguez IR, 2004

Dada la cantidad de tipos de VPH descritos y su diferente potencial oncogénico, se han desarrollado estrategias que se basan en la amplificación por PCR de regiones consenso entre los VPH, que amplifican un amplio espectro de tipos. Los métodos de diagnóstico basados en la PCR con diferentes iniciadores han sido revisados ampliamente, todos se basan en el reconocimiento de secuencias del ORF L1 y utilizan iniciadores consenso degenerados.^{46, 47}

Las ventajas ofrecidas por este tipo de técnica han sido muy benéficas por la alta especificidad y sensibilidad que ofrece en la detección y genotipificación del VPH.

Para definir la región a ser amplificada se utilizan *primers* consensos degenerados o *primers* generales de regiones conservadas del genoma, dentro de los ensayos universales de detección de VPH se incluyen los sistemas MY09/MY11, GP5/GP6, GP5+/GP6+, OBI/II, CPI/CPII y más recientemente SPF1/SPF2, pudiéndose de este modo destacar de 10 a 100 copias del genoma viral. Sin embargo, el manejo adecuado de las muestras y la optimización de las condiciones de trabajo son circunstancias indispensables para aminorar el riesgo de contaminación cruzada, dada la elevada sensibilidad de esta reacción.¹⁸

Las técnicas basadas en PCR permiten conocer el tipo específico y las infecciones múltiples, lo que posibilita el seguimiento particular de la persistencia de la infección. Sin

embargo, tiene desventajas, como la necesidad de contar con espacios adecuados y personal con experiencia para minimizar los riesgos inherentes a las técnicas de amplificación. Estos factores limitan su incorporación en muchos laboratorios. Por lo tanto, es necesario focalizar los esfuerzos en el desarrollo de un método rápido, fácil, sensible y específico para identificar tipos de alto riesgo oncogénico de VPH; más aún, debe tener una aplicación a gran escala y costo moderado para que todas las mujeres tengan acceso a él.⁴⁴

La técnica de hc2 es útil como procedimiento de tamizaje. La técnica de PCR es útil para identificar los genotipos 16 y 18. Es conveniente que los resultados de las pruebas de detección del VPH se interpreten conjuntamente con los de biopsia y citología.^{48, 49}

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Esta determinado que el Virus del Papiloma Humano (VPH) es un agente etiológico causal de Neoplasias Intraepiteliales Cervicales (NIC) y de Carcinoma Cervicouterino (CaCu), de igual forma se han asociado los niveles de la carga viral con el desarrollo y progreso de estos padecimientos desde estructuras normales del cérvix; sin embargo aun no se conoce si este agente etiológico tiene alguna influencia sobre la respuesta a algún tipo de tratamiento y la sobrevida de las pacientes después de éste.

Asumiendo que el nivel de la carga viral del VPH tiene una influencia sobre la respuesta al tratamiento con radioterapia sola o quimiorradioterapia concomitante en pacientes con CaCu en etapas clínicas IIB a IIIB ¿es posible emplear este valor como un factor pronóstico para tal respuesta y a la sobrevida de las pacientes después del tratamiento?

Si fuese posible emplear tal valor, se tendría otro aspecto que contribuiría a dirección y adecuación de esquemas terapéuticos al conocer el tipo de respuesta al tratamiento, así como el efecto que se tendría sobre el periodo libre de enfermedad y en la sobrevida de las pacientes.

III. OBJETIVOS

Establecer el papel pronóstico de la carga viral del Virus del Papiloma Humano en la respuesta al tratamiento del carcinoma cervicouterino en etapas clínicas IIB a IIIB con radioterapia sola o quimiorradioterapia concomitante y la sobrevida de las pacientes.

Establecer si existe diferencia en la respuesta al tratamiento y la sobrevida con respecto a los diferentes valores de carga viral de los tipos de Virus del Papiloma Humano presentes en las pacientes.

IV. HIPÓTESIS

La acción oncogénica del Virus del Papiloma Humano sobre el epitelio cervical depende de varios factores, uno de ellos es el nivel de la carga viral, si este factor es considerado de riesgo para presentar la enfermedad, debe también tener una influencia sobre la sobrevida y la respuesta al tratamiento del cáncer cervical.

A mayor nivel en la carga viral, mayor será el daño sobre el tejido cervical, menor será la respuesta al tratamiento, la infección del virus será persistente, la probabilidad de recurrencia de la actividad tumoral será mayor y la sobrevida disminuirá al persistir esta infección.

V. METODOLOGÍA

A. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

Tipo de estudio:	Observacional	Estudio para la búsqueda sistemática de la asociación entre variables.
	Prolectivo	
	Longitudinal	
	Descriptivo	

El trabajo consistió en recolectar datos de pacientes tratadas en el protocolo de investigación clínica denominado “Evaluación de recurrencia en pacientes con carcinoma cervicouterino en etapas clínicas IIB a IIIB posterior al tratamiento con quimio-radiación o radioterapia sola”, que se realiza en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Ciudad de México. El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética del hospital con el número de registro R-2006-3602-1.

Los datos se obtuvieron de los registros del protocolo y del expediente clínico de cada paciente, el periodo de tiempo que se abarcó de los registros fue del 1 de junio de 2006 al 31 de enero de 2009. Los datos recolectados fueron de pacientes que ya habían dado por concluido su tratamiento asignado. Las pacientes admitidas terminaron su tratamiento entre el 1 de junio de 2006 y el 31 de enero de 2008, el seguimiento se realizó hasta el 31 de enero de 2009.

El protocolo de investigación clínica consiste en la administración de radioterapia a todas las pacientes y la aleatorización de quimioterapia con cisplatino o gemcitabina, obteniéndose tres esquemas de tratamiento a evaluar: radioterapia sola (RT), quimiorradioterapia concomitante con cisplatino (RTC) y quimiorradioterapia concomitante con gemcitabina (RTG), la quimioterapia tiene una administración a doble ciego. Cada paciente realiza la firma de una carta de consentimiento informado después de recibir la información sobre el estudio al cual está ingresando. El estado clínico de las pacientes es evaluado antes, durante y después del tratamiento.

B. POBLACIÓN

La población fue conformada por los datos de 30 pacientes incluidas en el protocolo de investigación desde junio de 2006 a enero de 2008 y cumplieron con los siguientes requisitos:

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes asignadas en los brazos de estudio del protocolo de investigación.
- Pacientes que hayan concluido, de manera total o parcial, el tratamiento correspondiente al brazo de estudio.
- Pacientes con resultado de la prueba de captura de híbridos (hc2) antes y después de iniciar el tratamiento, con o sin tipificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes indicadas como negativas para la infección por VPH confirmada por PCR.
- Pacientes que hayan cambiado o modificado su tratamiento asignado por razones no inherentes al mismo tratamiento

C. VARIABLES

1. Variables dependientes

VARIABLE	NOMBRE*	DESCRIPCIÓN	TIPO	MEDICIÓN	CATEGORIA	UNIDADES
Apego al tratamiento	ApgoTx	Identificación del grado de adherencia terapéutica por la población	Cualitativa Nominal	A través de los registros de las citas	Completa Incompleta	---
Respuesta al tratamiento	RspstaTx	Identificación de la situación clínica de la población	Cualitativa Nominal	Valoración médica y resultados de pruebas de laboratorio	Total Parcial Ninguna	---
Tipo de VPH	TipoVPH	Identificación del tipo genético de VPH	Cualitativa Nominal	Resultado de la prueba de PCR	Alto riesgo (16, 18, otro) Bajo riesgo (6, 11, otro)	---
Carga viral	CargaVi	Cuantificación de partículas virales en células de cérvix	Cuantitativa Continua	Resultado de la prueba de hc2	Baja Media Alta	RLU (URL)
Infección por VPH	InfVPH	Presencia de la infección de VPH	Cualitativa Nominal	Interpretación de las pruebas de PCR y hc2	Positiva Negativa	---

*Nombre empleado para software estadístico

2. Variables independientes

VARIABLE	NOMBRE*	DESCRIPCIÓN	TIPO	MEDICIÓN	CATEGORIA	UNIDADES
Tipo de tratamiento	TipoTx	Identificación del tipo de tratamiento asignado	Cualitativa Nominal	A través de los registros en el protocolo o expediente clínico	RTC RTG RT	---

*Nombre empleado para software estadístico

3. Variables confusoras o auxiliares

VARIABLE	NOMBRE*	DESCRIPCIÓN	TIPO	MEDICIÓN	CATEGORIA	UNIDADES
Edad	Edad	Edad en años	Cuantitativa continua	Referido por la paciente o su familiar	---	Años
Etapa Clínica	EtCl	Estructuras pélvicas involucradas por el tumor	Cualitativa Ordinal	Mediante la exploración Ginecológica del médico tratante corroborada por un segundo médico	IIB IIIA IIIB Otra	---
Reporte Histopatológico	RHP	Estudio de los tejidos y células bajo el microscopio	Cualitativa Ordinal	Resultado referido por el laboratorio de patología	Carcinoma escamoso Carcinoma adenocarcinoso Adenocarcinoma Otro	---

*Nombre empleado para software estadístico

D. DIAGRAMA DE FLUJO



E. DISEÑO ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico se empleó la descripción de los datos y el análisis univariado que consistió en comparación de proporciones empleando χ^2 , con un nivel de confianza del 95% ($p < 0.05$).

Se realizó estadística descriptiva de variables cualitativas y cuantitativas. Se calcularon frecuencias simples y frecuencias de proporciones así como medidas de tendencia central y de dispersión. Los resultados fueron representados en gráficos y cuadros de resultados.

Para evaluar la variable carga viral como factor pronóstico se empleó el modelo de Kaplan–Meier, con los respectivos intervalos de confianza al 95 %. Para demostrar diferencias en el tiempo de supervivencia entre grupos de variables cualitativas se utilizó la prueba de Log Rank con 95 % de nivel de confianza.

Se empleó el software estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

VI. RESULTADOS

A. DESCRIPCIÓN DE LAS PACIENTES

En este estudio fueron incluidas 30 pacientes, quienes cumplieron con los criterios de selección; en cuatro casos se tomo la información de acuerdo a la última nota clínica del expediente, en quienes no fue posible realizar el seguimiento al 31 de enero.

De las 30 pacientes, ocurrieron 12 defunciones (40%) debidas a CaCu, de las cuales 6 pacientes tuvieron persistencia de la actividad tumoral (50%) y en 6 se presentó recurrencia tumoral (50%), y 18 (60%) se encuentran vivas sin actividad tumoral (Figura 18).

Situación de las pacientes

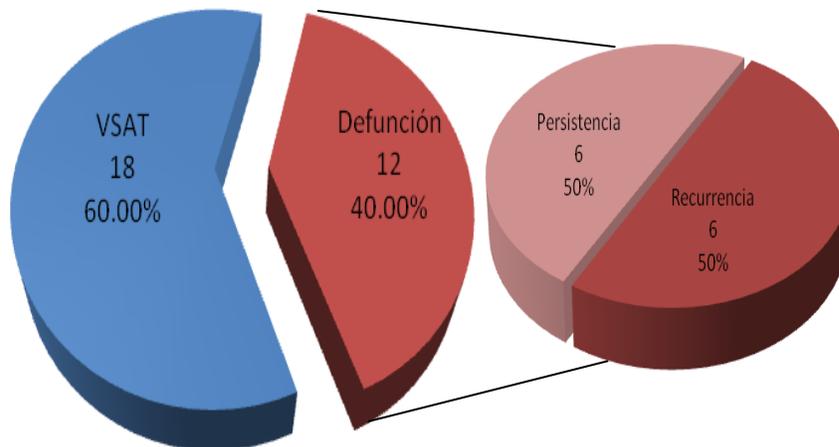


Figura 18. Situación general de las pacientes en el estudio hasta la fecha de seguimiento. VSAT, viva sin actividad tumoral; defunción por persistencia o recurrencia de la actividad tumoral.

La mediana de la edad fue de 53.5 años dentro de un rango de 34 a 69 años; la distribución de estas pacientes en los brazos de tratamiento fueron 7 en el brazo de radioterapia sola (23.33%), 16 en el brazo de quimiorradioterapia concomitante con Cisplatino (53.33%) y 6 en el brazo de quimiorradioterapia concomitante con Gemcitabina (23.33%); el reporte histopatológico clasificó a 20 como carcinoma escamoso (66.70%), 6 como adenocarcinoma (20.00%) y a 4 como carcinoma adenoescamoso (13.30%); 28 pacientes (93.3%) correspondieron a la etapa clínica de IIB a IIIB. Por el método de

Captura de Híbridos 26 pacientes fueron positivas para la infección por VPH y 4 negativas; sin embargo cuando se realizó la prueba por PCR los casos negativos por captura, dieron una respuesta positiva para VPH 16 en tres casos y uno positivo a VPH 33. En tres casos se logró demostrar persistencia viral posterior al tratamiento (10.0%). De los pacientes positivos a VPH por captura de híbridos (n=26), la carga viral abarco desde 9.08 hasta 3299.32 RLU, permitiendo clasificarla en carga viral baja, media y alta (26.7%, 26.7% y 33.3% respectivamente) (Anexo 2).

Los resultados de la evaluación médica para la respuesta al tratamiento (Anexo 2), al final o hasta un mes después, fue de respuesta completa o total en 22 casos (73.3%), respuesta parcial en 6 pacientes (20%) y en un caso no se observó respuesta (3.3%), no se obtuvo información clínica en un caso (3.3%). Tres pacientes tuvieron apego parcial al tratamiento debido a los efectos secundarios que el mismo tratamiento causó sobre ellas, impidiéndoles completarlo; dos corresponden al grupo de tratamiento RTG y una al grupo de RT sola (Cuadro 2)

En la figura 19 se muestra el comportamiento clínico de las pacientes de acuerdo a mortalidad y sobrevivencia, el tipo de tratamiento al que fueron asignadas las pacientes, la respuesta clínica final al tratamiento (recurrencia, persistencia o sin actividad tumoral), así como la carga viral que permite de una manera gráfica identificar los resultados de las principales variables de estudio.

B. Evaluación para la respuesta al Tratamiento

De acuerdo al tipo de tratamiento al que fueron asignadas las pacientes no se observó diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta completa al tratamiento, en el grupo de RTG fue de 5/7 (71.4%), similar al grupo de RT sola (71.4%) y en el grupo de RTC fue de 12/15 (80.0%). De igual manera no fue posible encontrar diferencia en las demás variables de estudio (Cuadro 3).

El análisis mediante Kaplan–Meier del periodo libre de enfermedad y del tiempo de sobrevida global como respuesta al tratamiento solo encontró diferencia significativa en las

variables Apego y Respuesta al tratamiento. Se encontró diferencia entre el tipo de respuesta total y el tipo de respuesta parcial al tratamiento ($p < 0.001$) así como entre el apego total y el apego parcial al tratamiento ($p = 0.001$) (Cuadro 4 y Cuadro 5)

Se observó que en pacientes con alta carga viral al diagnóstico, tuvieron menor respuesta al tratamiento, además de ser el único grupo en el que se identificaron los casos con persistencia viral postratamiento (Figuras 20 y 21). Paradójicamente, pacientes que tuvieron alta carga viral presentaron mayor probabilidad de sobrevida global así como del periodo libre de enfermedad (Figuras 22 y 23). Esto debido a que el mayor número de pacientes con respuesta total, también presentaron mayor carga viral. En cuatro de cinco pacientes con recurrencia presentaban una baja carga viral (Figura 24).

Cuadro 2. Características de las pacientes incluidas en el estudio.

Variable	n	%
Edad, mediana en años (rango)	53.5	(34 – 69)
Tratamiento recibido		
RT	7	23.33
RTC	16	53.33
RTG	7	23.33
Apego al tratamiento		
Completo	26	89.65
Parcial	3	10.35
Respuesta al tratamiento		
Ninguna	1	3.33
Parcial	6	20.00
Total	22	73.33
No determinada	1	3.33
Infección por VPH		
Positivo antes del tratamiento	30	100.00
Positivo después del tratamiento	3	10.00
Carga viral en RLU, rango	9.08 – 3299.32	
Carga viral*		
Baja	8	26.67
Media	8	26.67
Alta	10	33.33
Negativa	4	13.33
Tipo de VPH		
Tipo 16	15	50.00
Tipo 33	2	6.67
Tipo 45	1	3.33
No determinado	12	40.00
Etapa clínica FIGO		
IIB	20	66.67
IIIB	8	26.67
Otra	2	6.66
Reporte histopatológico		
Ca Escamoso	20	66.70
Ca Adenoescamoso	4	13.30
Adenocarcinoma	6	20.00

* Carga viral identificada por Captura de híbridos. RT, radioterapia sola; RTC quimiorradioterapia con Cisplatino; RTG quimiorradioterapia con Gemcitabina; RLU, Unidades relativas de luz; VPH, virus del papiloma humano.

Cuadro 3. Determinación de las variables clínicas y la respuesta al tratamiento.

Variable	Respuesta completa o total al tratamiento				χ^2	p
	Si		No			
	n	%	n	%		
Tratamiento recibido						
RTG	5	71.4	2	28.6	0.291	0.865
RT	5	71.4	2	28.6		
RTC	12	80.0	3	20.0		
Apego al tratamiento						
Completo	21	80.8	5	19.2	3.305	0.069
Parcial	1	33.3	2	66.7		
Carga viral						
Baja	7	87.5	1	12.5	2.346	0.309
Media	6	85.7	1	14.3		
Alta	6	60.0	4	40.0		
Tipo de VPH						
Tipo 16	13	86.7	2	13.3	1.981	0.159
Otro tipo	9	64.3	5	35.7		
Etapa clínica						
IIB	14	73.7	5	26.3	1.371	0.504
IIIB	7	87.85	1	12.5		
Otra	1	50.0	1	50.0		
Reporte histopatológico						
Ca escamoso	14	70.0	6	30.0	1.695	0.429
Ca adenoescamoso	4	100.0	0	0.0		
Adenocarcinoma	4	80.0	1	20.0		

Cuadro 4. Factores clínicos para el periodo libre de enfermedad de las pacientes.

Factor	Periodo libre de enfermedad (meses)					
	n	%	Media	IC 95%	Log rank	p
Tratamiento recibido						
RTG	7	23.3	15.872	6.465 – 25.280	1.140	0.566
RT	7	23.3	19.906	10.795 – 29.017		
RTC	16	53.3	21.745	15.609 – 27.881		
Apego al tratamiento						
Completo	26	89.7	22.909	18.394 – 27.425	10.256	0.001
Parcial	3	10.3	3.571	0.000 – 8.611		
Respuesta al tratamiento						
Total	22	75.9	24.992	21.097 – 28.887	18.333	<0.001
Parcial	7	24.1	1.429	0.927 – 1.931		
Carga viral						
Baja	8	26.7	16.205	8.387 – 24.023	1.329	0.514
Media	8	26.7	20.634	11.851 – 29.417		
Alta	10	33.3	21.725	13.316 – 30.134		
Tipo de VPH						
Tipo 16	15	50.0	21.551	15.874 – 27.228	0.083	0.773
Otro tipo	15	50.0	18.492	11.409 – 25.575		
Etapa clínica FIGO						
IIB	20	66.7	20.980	15.211 – 26.749	0.332	0.847
IIIB	8	26.7	19.321	11.426 – 27.217		
Otra	2	6.7	14.054	0.000 – 32.145		
Reporte histopatológico						
Ca Escamoso	20	66.7	21.235	15.921 – 26.548	0.577	0.749
Ca Adenoescamoso	4	13.3	12.411	6.362 – 18.460		
Adenocarcinoma	6	20.0	17.089	6.079 – 28.100		

Cuadro 5. Factores clínicos y sobrevida de las pacientes de estudio.

Factor	n	%	Tiempo de sobrevida global (meses)			
			Media	IC 95%	Log rank	p
Tratamiento recibido						
RTG	7	23.3	17.092	8.448 – 25.736	1.404	0.495
RT	7	23.3	20.637	12.358 – 28.916		
RTC	16	53.3	22.840	17.505 – 28.176		
Apego al tratamiento						
Completo	26	89.7	23.847	19.931 – 27.762	15.935	<0.001
Parcial	3	10.3	5.583	0.794 – 10.372		
Respuesta al tratamiento						
Total	22	75.9	25.413	21.828 – 28.997	27.332	<0.001
Parcial	7	24.1	6.193	2.636 – 9.751		
Carga viral						
Baja	8	26.7	18.585	12.327 – 24.843	0.745	0.689
Media	8	26.7	21.777	14.066 – 29.487		
Alta	10	33.3	21.627	13.304 – 29.950		
Tipo de VPH						
Tipo 16	15	50.0	22.636	17.771 – 27.501	0.202	0.653
Otro tipo	15	50.0	19.209	12.671 – 25.747		
Etapa clínica FIGO						
IIB	20	66.7	21.603	16.289 – 26.918	0.380	0.827
IIIB	8	26.7	20.839	14.440 – 27.238		
Otra	2	6.7	14.232	0.000 – 32.076		
Reporte histopatológico						
Ca Escamoso	20	66.7	22.040	17.236 – 26.844	0.573	0.751
Ca Adenoescamoso	4	13.3	13.723	8.971 – 18.476		
Adenocarcinoma	6	20.0	18.518	8.721 – 28.315		

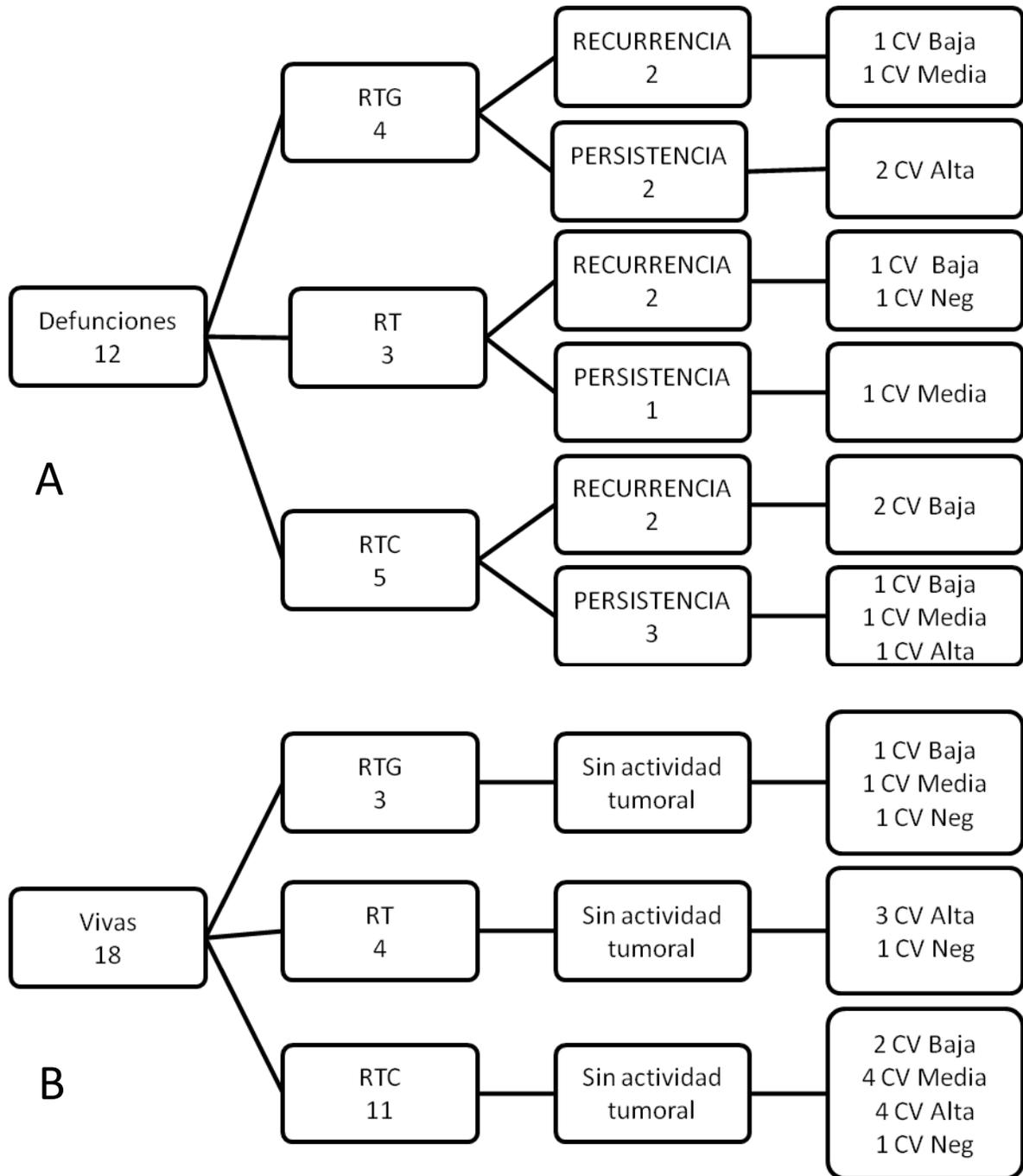


Figura 19. Agrupación de la situación de las pacientes de acuerdo a la mortalidad y sobrevivencia, en el tipo de tratamiento, del comportamiento de la actividad tumoral y del nivel de la carga viral. Los números indican la cantidad de casos. A, Pacientes que fallecieron por CaCu. B, Pacientes aun vivas sin actividad tumoral.

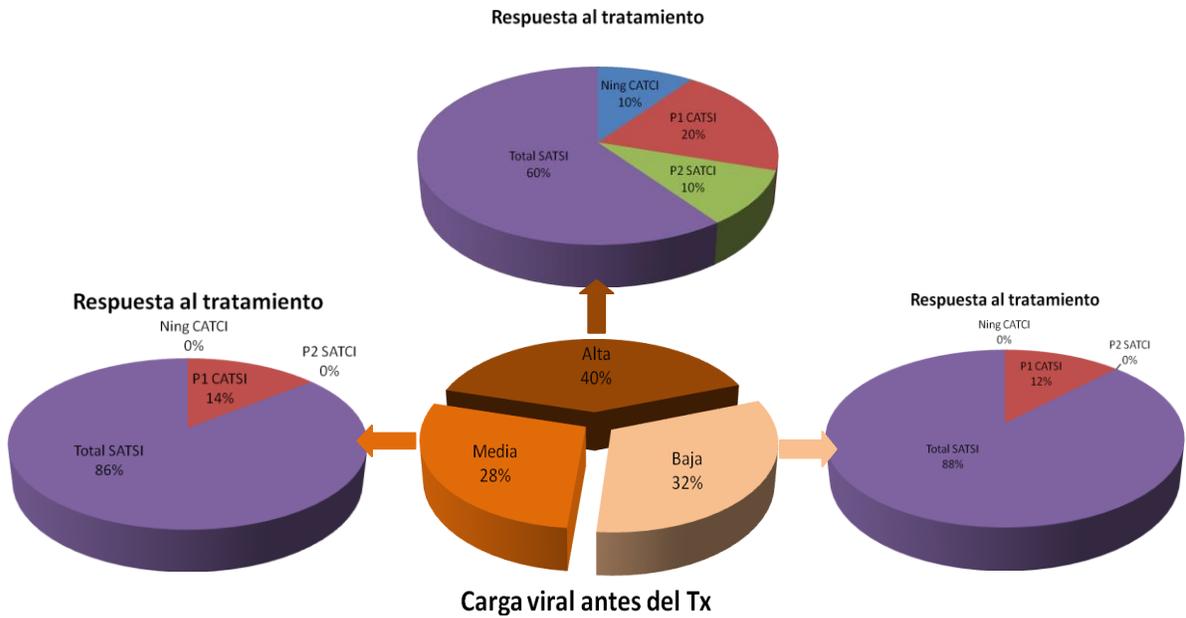


Figura 20. Respuesta total al tratamiento de acuerdo al nivel de la carga viral. P1CATSI, parcial, con actividad tumoral sin infección; P2SATCI, parcial, sin actividad tumoral con infección; TotalSATSI, total, sin actividad tumoral sin infección; NingCATCI, ninguna, con actividad tumoral con infección.

La proporción de pacientes con respuesta total disminuye conforme aumenta el nivel de la carga viral.

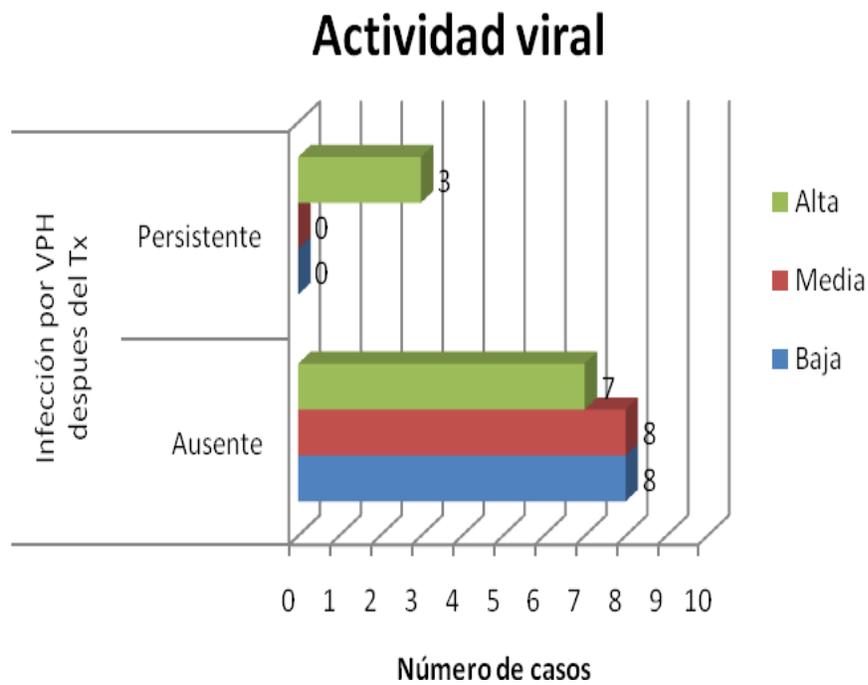


Figura 21. Actividad viral después del tratamiento según los niveles de la carga viral. Un nivel elevado de carga viral favorece la persistencia de la infección después del tratamiento.

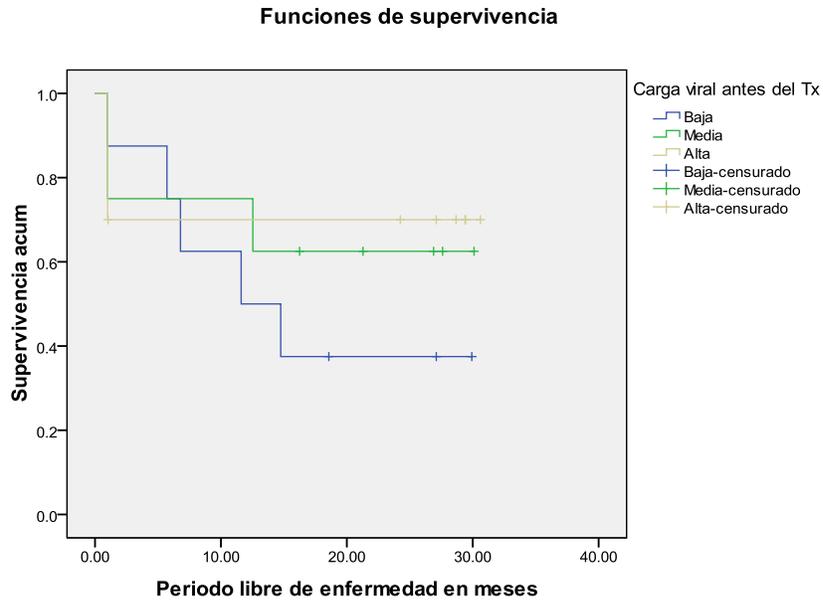


Figura 22. Función de supervivencia para el periodo libre de enfermedad según el nivel de la carga viral. Se observa mayor probabilidad de supervivencia si el nivel de la carga viral es elevado.

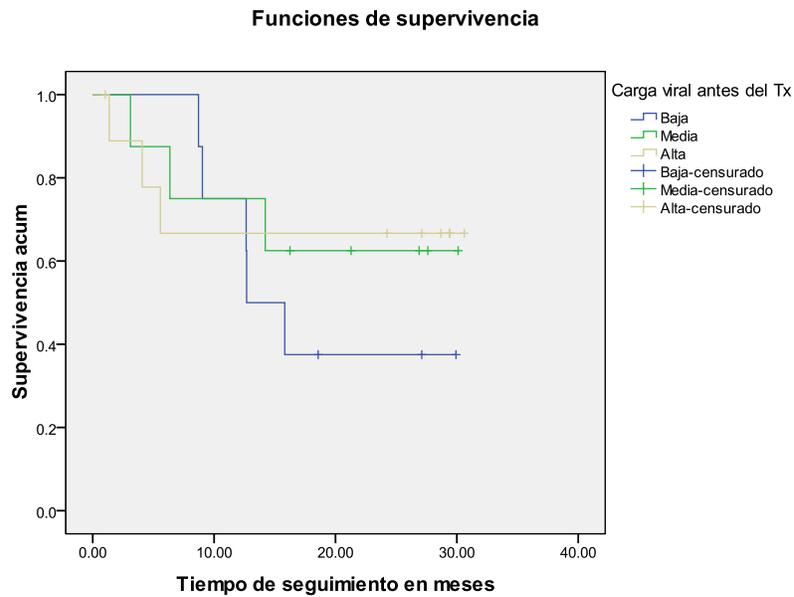


Figura 23. Función de supervivencia para el tiempo de sobrevida global según el nivel de la carga viral. Se observa mayor probabilidad de supervivencia si el nivel de la carga viral es elevado.

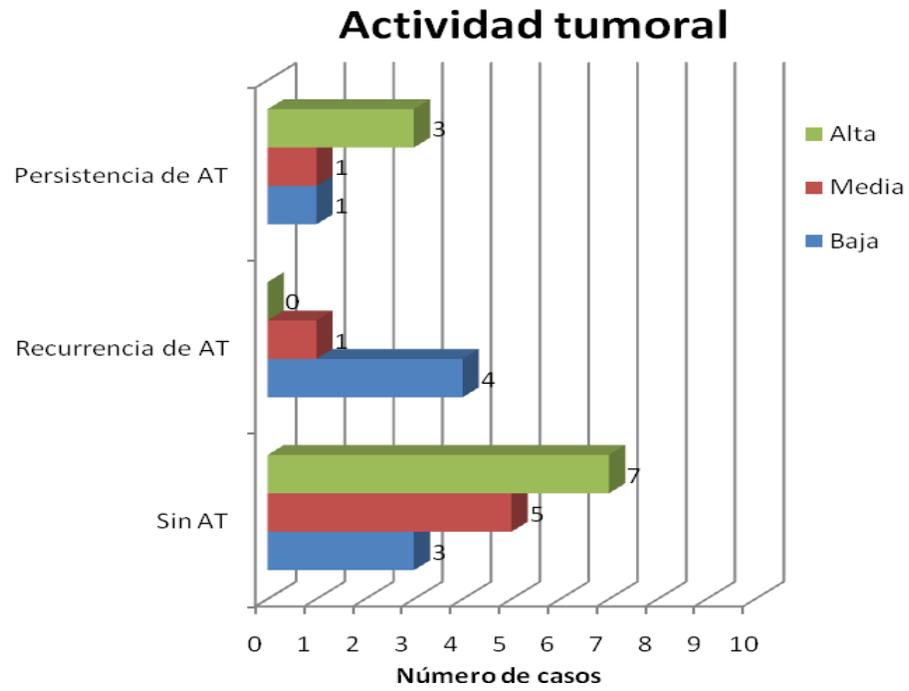


Figura 24. Actividad tumoral después del tratamiento según los niveles de la carga viral.

VII. DISCUSIÓN

Existen estudios publicados sobre la evaluación de tratamientos para CaCu localmente avanzado, pero en ellos la infección por VPH no es una variable de análisis.^{32, 50, 51} Son escasas las publicaciones en las que sí es analizada esta infección antes, durante o después del tratamiento aplicado. Sin embargo, aún se desconoce el papel pronóstico que desenvuelve el VPH sobre la actividad tumoral cuando las pacientes completan de alguna manera sus correspondientes tratamientos.

Estadísticamente no fue posible establecer diferencias entre los grupos de acuerdo al tratamiento asignado ni entre algunas variables clínicas como el tipo y adherencia al tratamiento, la etapa clínica o el tipo histológico con la respuesta total al tratamiento.

La etapa clínica como el reporte histopatológico son considerados como factores para el pronóstico de CaCu; mientras más avanzada sea la etapa clínica, menor será la respuesta al tratamiento y por tanto, disminuyen las probabilidades sobrevivir un mayor tiempo²². Ésta diferencia no se logró observar debido, muy probablemente, a la heterogeneidad en la cantidad de casos en cada grupo; muestras de similares tamaños en cada grupo podrían mostrar con mayor seguridad la presencia o ausencia de éstas diferencias.

Las frecuencias obtenidas en el grupo de la variable reporte histopatológico son concordantes con las reportadas en la literatura, observándose con mayor frecuencia el carcinoma escamoso (66%) seguido del adenocarcinoma (20%) y en último lugar el carcinoma adenoescamoso; aún así, debió observarse una mayor frecuencia de casos de carcinoma escamoso y una menor en las de carcinoma adenoescamoso.²⁰ El pronóstico para el reporte histopatológico es diverso y depende de diversos factores: para el carcinoma escamoso depende del tamaño del tumor, la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de compromiso vascular; para el adenocarcinoma el pronóstico se relaciona mucho con el grado de diferenciación, del tamaño del tumor, la etapa clínica y el estado de los ganglios linfáticos pélvicos; los informes sobre el pronóstico para el carcinoma adenoescamoso varían desde ninguna diferencia en comparación con el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma, hasta un pronóstico peor,⁵² pero lo anterior va más allá de los objetivos de este trabajo por lo que solo se mencionan.

La mayor parte de las displasias son diagnosticadas en mujeres después de los 25 años de edad, el cáncer *in situ* se presenta de manera significativa entre los 30 y 39 años de edad y el carcinoma invasor después de los 40 años.⁵³ Las observaciones en la edad de las pacientes son mayores de 40 años en la mayoría dado que la mediana es de 53.5 años, sin embargo, el intervalo esta incluyendo edades a las cuales el carcinoma no debe ser avanzado, el rango observado inicia desde los 34 años, lo que podría sugerir la presencia de carcinomas avanzados a edades más tempranas.

Al analizar el apego terapéutico y el haber obtenido una respuesta completa posterior al tratamiento se observo un mayor periodo libre de enfermedad y mayor tiempo de sobrevida global de las pacientes ($p < 0.001$). Por otro lado se puede observar una tendencia entre los niveles de la carga viral con la respuesta al tratamiento, con el periodo libre de enfermedad y con la sobrevida global de las pacientes, sin llegar a ser estadísticamente significativos.

Debido al bajo número de casos en cada grupo considerando respuesta al tratamiento, así como la carga viral es poco probable demostrar estos hallazgos, por lo que solo queda comentarlos y plantear nuevas hipótesis que deban ser demostradas.

Teóricamente la persistencia de la infección por VPH mantiene el estado maligno del padecimiento;^{54, 55} a pesar de ello se ha documentado que la infección persistente después del tratamiento es de mejor pronostico para la sobrevida, no así su ausencia⁵⁶ y que la persistencia de esta infección es de al menos del 60% de las recurrencias de la actividad tumoral.⁵⁷

En este estudio la negatividad a la infección por VPH puede deberse a dos razones: 1) a la verdadera resolución de esta infección y 2) al muestreo de zonas no adecuadas del cérvix después del tratamiento. En este sentido, el cérvix después de la radioterapia queda lesionado por lo que el muestreo se vuelve incierto y en una posible fuente de error; sería necesario acordar las características de las zonas de donde poder tomar las muestras, idealmente una muestra adecuada podría obtenerse en quirófano, en condiciones asépticas y de sedación que en nuestro medio es económicamente poco factible.

Harima y cols señalan que una infección positiva por VPH antes del tratamiento es de mejor pronóstico para el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global ya que un carcinoma VPH negativo representa una variedad biológica de tumor con, probablemente,

un mayor número de alteraciones genéticas, proporcionando a las células resistencia a la radiación; no encontraron diferencia entre los tipos de VPH.⁵⁶ Cremoux y cols también afirman que el VPH se asocia con el periodo libre de enfermedad, contrariamente ellos sí encontraron diferencia entre los tipos de VPH; los resultados de la enfermedad no favorecen a pacientes infectados por VPH de alto riesgo, sino a los de riesgo intermedio.⁵⁸ Nagai y cols determinan que la persistencia de la infección por VPH es altamente predictorio para la recurrencia tumoral después del tratamiento con radioterapia, obteniendo mayores probabilidades de sobrevida global y periodos libres de enfermedad aquellas pacientes con la resolución de la infección por VPH.⁵⁹ Yong y cols no encontraron ninguna relación entre la carga viral y las variables ya mencionadas⁶⁰

La actividad tumoral recurrente o persistente asociada a la infección no resuelta aun no puede ser establecida por la pequeña cantidad de casos que se están presentando.

Los resultados dan origen a hipótesis tales como:

La carga viral se eleva, después de la infección, debido a un descenso de los niveles de actividad del sistema inmunológico; una vez que la carga viral esta elevada, se reactiva el sistema inmune, pero este no es lo suficientemente eficiente para erradicar la infección sino solo evita la replicación viral impidiendo el aumento continuo de las partículas virales. Una mayor carga viral mantiene activo al sistema inmunológico, por tanto al irradiar células radiosensibilizadas se dañan los procesos de replicación viral y el sistema inmunológico tiene mayor posibilidad de erradicar la infección después del tratamiento.⁶¹

Siendo verdadero que la resolución de la infección es de mal pronóstico, el 88.5% de las pacientes de este estudio tendrían un mal desenlace en su padecimiento oncológico, por lo que es necesario evaluar al menos durante cinco años la evolución del padecimiento que nos permita observar con mejor objetividad a los casos sobrevivientes.

A pesar de todo, la vigilancia médica de las pacientes es primordial y aun se continúa para lograr obtener más datos sobre el padecimiento y adecuar un óptimo tratamiento para los casos nuevos de CaCu localmente avanzados que se presenten.

VIII. CONCLUSIONES

No se encontró diferencia en la respuesta al tratamiento ni en la sobrevida de las pacientes entre los grupos correspondientes a la etapa clínica IIB a IIIB ni entre los del reporte histopatológico.

Con los resultados hasta el momento obtenidos se establece que el nivel de la carga viral del Virus del Papiloma Humano no tiene estadísticamente un valor pronóstico sobre la respuesta al tratamiento, sobre el periodo libre de enfermedad ni sobre el tiempo de sobrevida global en pacientes con cáncer cervicouterino en etapa clínica de IIB a IIIB tratadas con quimiorradioterapia concomitante o radioterapia sola.

Un nivel elevado en la carga viral parece favorecer un buen pronóstico para la sobrevida global de las pacientes, aunque no parece ser así para la respuesta al tratamiento.

Aún es prematuro designar si alguna de las alternativas de tratamiento favorece a las pacientes, tanto deteniendo la actividad tumoral y/o suprimiendo la infección por VPH.

IX. ANEXOS

ANEXO 1

Esquemas establecidos por la normatividad nacional mexicana para los procesos de diagnóstico y confirmación de lesiones intraepiteliales y de carcinoma invasor.

CITOLOGIA

Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LEIBG), Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado

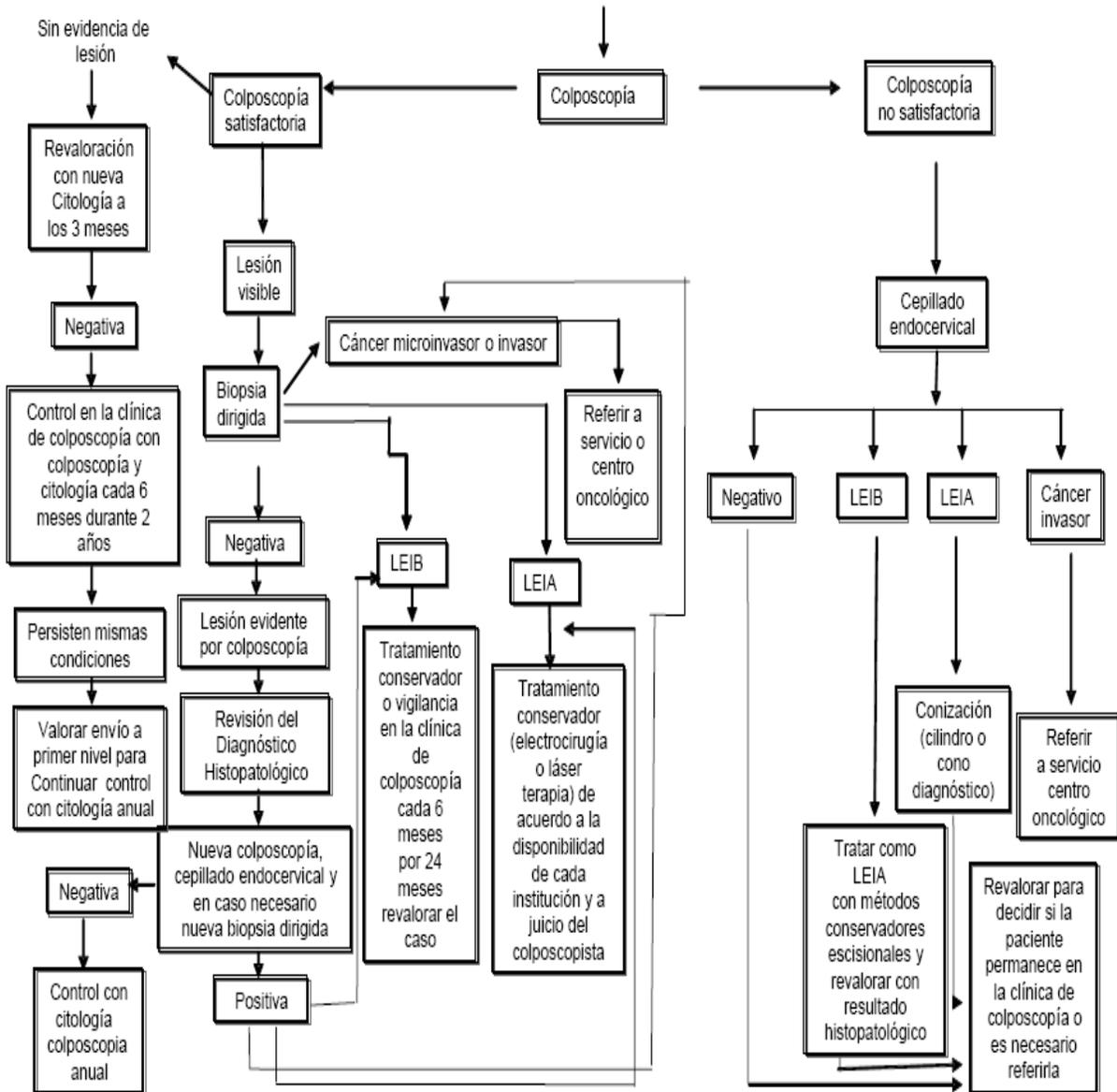


Figura 25. Etapas en el diagnóstico y confirmación del mismo en lesiones intraepiteliales. FUENTE: Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, 2007

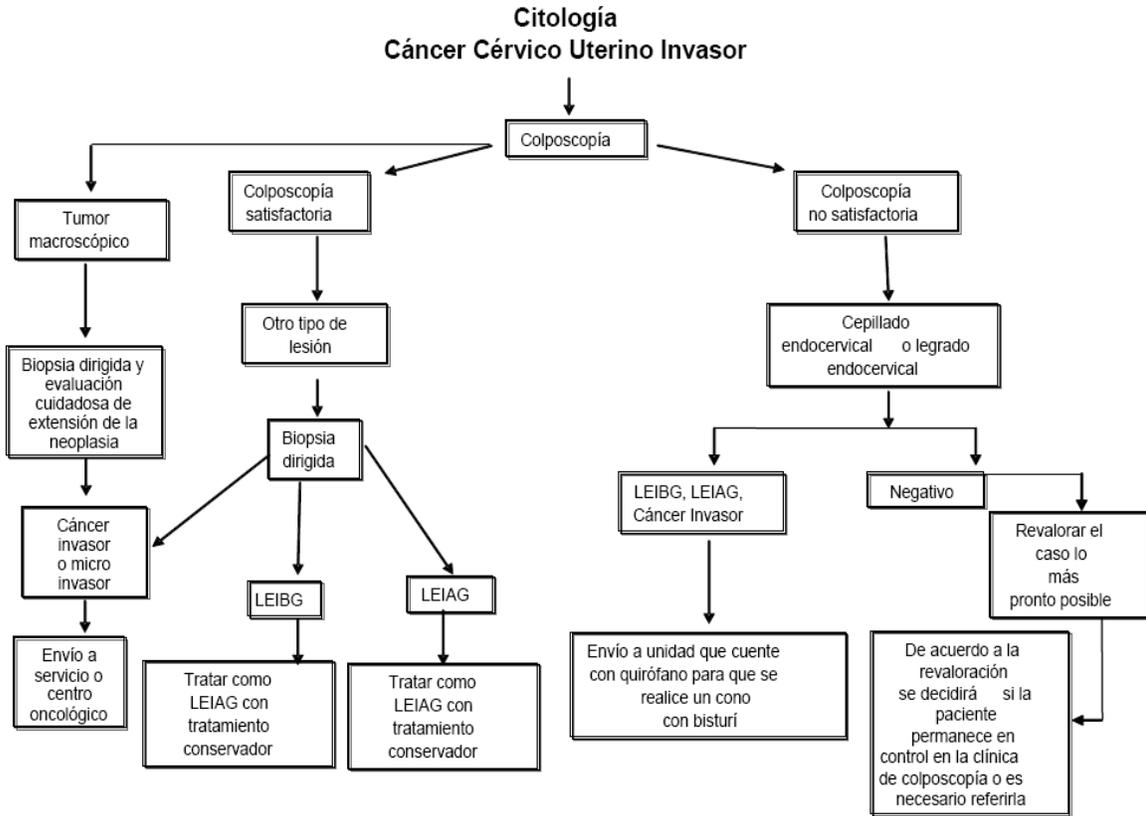


Figura 26. Etapas en el diagnóstico y confirmación del mismo en carcinoma invasor.
FUENTE: Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, 2007

ANEXO 2

Criterios utilizados para la clasificación de la carga viral en pacientes con CaCu e infección por VPH.

Para clasificar la carga viral se empleo el valor del Log_{10} de la medida en RLU, obtenida mediante captura de híbridos, de la siguiente manera:

Clasificación	Criterio
Nula	$0 < \text{Log}_{10} \text{ RLU}$
Baja	$0 \leq \text{Log}_{10} \text{ RLU} \leq 2$
Media	$2 < \text{Log}_{10} \text{ RLU} \leq 2.6$
Alta	$\text{Log}_{10} \text{ RLU} \geq 2.6$

ANEXO 3

Criterios para la Evaluación Médica postratamiento en pacientes con CaCu

Respuesta	Interpretación
Ninguna	Presencia de la actividad tumoral y la persistencia de la infección por VPH (CATCI)
Total	Ausencia tanto de la actividad tumoral como de la infección por VPH (SATSI)
Parcial: Parcial 1	Presencia de la actividad tumoral y la ausencia de la infección por VPH (CATSI)
Parcial 2	Ausencia de actividad tumoral y la persistencia de la infección por VPH (SATCI)

X. REFERENCIAS

1. Guiscafre H, Salmerón J. Historia natural y curso clínico de la enfermedad. En: Moreno L, Cano F, García H. Epidemiología clínica. 2ª ed. México: Interamericana McGraw – Hill; 1994. p. 117 – 27
2. Pérez RA. Metodología de la investigación científica aplicada a la salud pública. México: Trillas; 2005
3. García P. Factores pronósticos y predictivos de respuesta de utilidad clínica. Servicio de Oncología Médica, Hospital General “Gregorio Marañón”. España; IX Congreso SEOM. Disponible en: [http:// www. seom.org/ seomcms/ images/ stories/ recursos/ socios/ sociosyprofs/ comunicaciones/ tenerife/ ix_tenerife012.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/socios/sociosyprofs/comunicaciones/tenerife/ix_tenerife012.pdf). Consultado: Diciembre 22 – 2008
4. Greenberg RS, Eley JW, Boring JR, Daniels SR, Flanders D. Epidemiología médica. México: El Manual Moderno; 1995. p. 10 – 3, 25 – 30
5. World Cancer Report 2008. Francia: IARC/WHO; 2008 Disponible en: [http:// www.iarc.fr/en/Media/Files/Publications/Available-in-PDF/WCR-08/parts/wcr_2008-3.pdf](http://www.iarc.fr/en/Media/Files/Publications/Available-in-PDF/WCR-08/parts/wcr_2008-3.pdf). Consultado: Febrero 7 – 2009
6. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervico uterino. Diario Oficial de la Federación; Mayo 31 – 2007
7. Pardo-Mindan FJ. Anatomía patológica general y especial de las neoplasias. España: Editorial Científico – Médica; 1988.
8. Alonso de Ruiz P. Cambios citológicos por virus. En: Alonso P, Lazcano EC, Hernández M. Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control. México: Panamericana; 2000. p. 57 – 66
9. Organización Mundial de la Salud, Globocan. 2002, UED Agencia Internacional para la Investigación Contra el Cáncer. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/dataava/infodata.htm>. Consultado: Febrero 7 – 2009
10. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, datos nacionales. México: INEGI; 2009 Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/aPropositom.asp?s=inegi&ep=8>. Consultado: Marzo 29 – 2009
11. Salud: México 2001, Información para la rendición de cuentas. México: Secretaria de Salud; 2002 Disponible en: <http://www.mex.ops-oms.org/documentos/perfil/salud2001.pdf>. Consultado: Marzo 29 – 2009
12. Tirado-Gomez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, Garcia-Carranza A, Franco-Marina F, Borges G. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. Salud Pública Mex 2005; 47: 342 – 50

13. Muñoz N, Bosch X, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, Snijders P, Meijer C. Epidemiologic classification of human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518 – 27
14. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/42 – S3/51
15. Flores YN, Bishai DM, Shah K, Lazcano-Ponce E, Lörincz A, Hernández M, Ferris D, Salmerón J. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Publica Mex* 2008; 50: 49 – 58
16. Hernández-Hernández DM, Orenelas-Bernal L, Guido-Jiménez M, Apresa-García T, Alvarado-Cabrero I, Salcedo-Vargas M, Mohar-Betancourt A, García-Carranca A. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women. *Gynecol Oncol* 2003; 90 (2): 310 – 7
17. Sánchez JA, Huerta MI, Rivera JA, Rosales M. Infección por VPH y cáncer cervicouterino. *Rev Mex Patol Clin* 2005; 52 (4): 222 – 33
18. Premoli G, González A, Villarreal J, Percoco T, Pietrocino P, Aguilera L. Virus del papiloma humano; una visión actual en biomedicina. *Rev ADM* 2005; 52 (6): 213 – 224
19. Salud: México 2005, Información para la rendición de cuentas. México: Secretaría de Salud; 2006 Disponible en: <http://www.mex.ops-oms.org/documentos/perfil/salud2005.pdf>. Consultado: Marzo 29 – 2009
20. Alonso de Ruiz P. Carcinoma invasor. En: Alonso P, Lazcano EC, Hernández M. Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control. México: Panamericana; 2000. p. 83 – 92
21. Deás I, Guinarte G, Soulyar ML, Nazario M. Carcinoma adenoescamoso de cérvix, presentación de un caso. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet. 1 al 31 de octubre de 2005. Disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/429.pdf>. Consultado: Abril 2 – 2009
22. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. Organización Mundial de la Salud; Suiza; 2007. p. 173 – 97
23. Tambaro R, Scambia G, Di Maio M, Pisano C, Barletta E, Iaffaioli VR, Pignata S. The role of chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 52: 33 – 44
24. Bartelink H, Schellens JH, Verheij M. The combined use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of solid tumours. *Eur J Cancer* 2002; 38 (2): 216 – 22
25. Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 (2): 270–8
26. Dueñas-Gonzalez A, Cetina L, Mariscal I, de la Garza J. Modern management of locally advanced cervical carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 (5): 389 – 99

27. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. Phase III Trial Comparing Radical Radiotherapy With and Without Cisplatin Chemotherapy in Patients With Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4): 966 – 72
28. PubChem Compound. CNBI Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Consultado: Abril 2 – 2009
29. Savarese A, Cognetti F. New drugs in the treatment of recurrent or metastatic cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48 (3): 323 – 7
30. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Theras S. Phase II Study of Concurrent Gemcitabine and Radiotherapy in Locally Advanced Stage IIIB Cervical Carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81 (3): 404 – 7
31. Mutch DG, Bloss JD. Gemcitabine in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: S8 – S15
32. Cendales R, Ortiz N, González M, Neira L. Radioterapia comparada con radioterapia más quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio III B. *Rev Colomb Cancerol* 2006; 10(2): 109 – 16
33. Alba A. Proliferación viral; marcadores. XVIII Congreso de la AEPCC – GRANADA. 22 al 24 de noviembre 2006. Disponible en: http://www.aepcc.org/download/congresos/xviii/ponencias/GR_S2-4.pdf. Consultado: Abril 2 – 2009
34. Conzuelo AE. Nuevas alternativas en el tratamiento de papilomavirus. México: Prado; 2002. p.
35. Cabello, R. Microbiología y parasitología humana, bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 3ª ed. México: Panamericana; 2007. p. 329 – 36
36. zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: F55 – F78
37. López-Saavedra A, Lizano-Soberón M. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. *Cancerología* 2006; 1: 31 – 6
38. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 (5): 342 – 50
39. de Villers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomviruses. *Virology* 2004; 324 (1): 17 – 27
40. Kiaris H. Understading carcinogenesis. Alemania: Wiley-VCH; 2006. p. 123 – 30
41. Fehrmenn F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22: 5201 – 7
42. Steebergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005; 32S: S25 – S33

43. Sistema de captura de híbrido HC 2, Digene. Biosystems 2009. Disponible en: http://www.biosyst.com.ar/producto_detalle.php?id=131. Consultado: Diciembre 22 – 2009
44. de Roda Husman AM, Walboomers JMM, van den Brule AJC, Meijer CJLM, Snijders PJF. The use of general primers GP5 and DP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virology* 1995; 76; 1057 – 62
45. Kleter B, van Door LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, Lindeman J, ter Harmsel B, Burger M, Quint W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (8); 2508 – 17
46. Rodríguez IR, Barrera HA. La reacción en cadena de la polimerasa a dos décadas de su invención. *Ciencia UANL* 2004, 7 (3); 323 – 35
47. Cañadas MP, Lloveras B, Lorincz A, Ejarque M, Font R, Bosch FX, De Sanjosé S. Evaluación de las técnicas de detección del VPH en los programas de cribado para cáncer de cuello uterino. *Salud Publica Mex* 2006;48 (5): 373 – 8
48. Chacón J, Sanz I, Rubio MD, Díaz E, Mateos ML, Baquero F. Detección y genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras de lesiones cervicales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (5): 311 – 6
49. Prétet JL, Dalstein V, Monnier-Benoit S, Delpeut S, Mouglin C. High risk HPV load estimated by Hybrid Capture II correlates with HPV 16 load measured by real-time PCR in cervical smears of HPV 16-infected women. *J Clin Virol* 2004; 31 (2): 140 – 7
50. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni C, Landoni F. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (1): 179 – 88
51. Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, Adams M. Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; article in press
52. Berek JS, Hacker NF. *Ginecología oncológica práctica*. 4^a ed. México: McGraw – Hill Interamericana; 2006. p. 169 – 175
53. Escandón C, Escobedo J, Martínez OG. Epidemiología del cáncer del cuello uterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. En: Alonso P, Lazcano EC, Hernández M. *Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control*. México: Panamericana; 2000. 121 – 2

54. Takač I. Human Papillomavirus infection in patients with residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 2008; 94: 83 – 6
55. Park JY, Lee KH, Dog SM, Kangs S, Park SY, Sea SS. The association of pre-conization high-risk HPV load and persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 549 – 54
56. Harima Y, Sawada S, Nagata K, Sougawa, Ohnishi T. Human papillomavirus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52 (5): 1345 – 51
57. Santos C, Castellanos C, Hollaway R, Farell M, Barrig O, Galdos R, Barnes W, Jenson B, Ramírez G, Delgado G. Identificación de papilomavirus en cáncer de cérvix recurrente postradioterapia. *Ginecol Obstet (Lima)* 1991; 37 Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/ginecologia/Vol_37N11/index37_11.htm. Consultado: Diciembre 22 – 2009
58. de Cremoux P, de la Rochefordiere A, Savignoni A, Kirova Y, Alran S, Fourchette V, Plancher C, Thioux M, Salmon RJ, et al. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype. *Int J Cancer* 2009; 124 (4): 778 – 82
59. Nagai Y, Toma T, Moromizato H, Maehama T, Asato T, Kariya K, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection as a predictor for recurrence in carcinoma of the cervix after radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1907 – 13
60. Yong K, Jin P, Kyung L, TaeWook K, Seung-Chul Y, et al. Does pretreatment HPV viral load correlate with prognosis in patients with early stage cervical carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2008; 19 (2): 113 – 6
61. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24S1: S1/16 – S1/22