



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER DEL
ESTADO DE SONORA**

**“TAMIZAJE POSTCONIZACION DE LESIONES
CERVICALES DE ALTO GRADO POR PRUEBA
DE HIBRIDOS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. PABLO DANIEL SALAS MENDIVIL

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO
DE SONORA**

**“TAMIZAJE POSTCONIZACION DE LESIONES
CERVICALES DE ALTO GRADO POR PRUEBA
DE HIBRIDOS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR PABLO DANIEL SALAS MENDIVIL.

DRA. ELBA VASQUEZ PIZAÑA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN H.I.E.S.

DR. LUIS ANTONIO GONZALES RAMOS

DIRECTOR GENERAL DEL H.I.E.S

DR. FELIPE MENDEZ VELARDE

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

DIRECTOR DE TESIS

DR. HOMERO RENDON GARCIA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

ASESOR

DR. EDMUNDO CANO SALAZAR

MEDICO ADSCRITO A COLPOSCOPIA HIMES

JULIO 2013

Agradecimientos

- Al Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora por darme la oportunidad de realizar mis estudios en sus instalaciones y por la formación que en estas he adquirido.
- Al Dr. Edmundo Cano Salazar por su asesoría.
- Al Dr. Homero Rendón por su gran aportación y asesoría en este trabajo.
- A mis maestros de esta especialidad por su apoyo incondicional y paciencia durante mi formación.
- A mis padres y hermanos por el apoyo incondicional e inquebrantable durante este largo camino.
- A mis compañeros residentes que se convirtieron en una segunda familia.
- A las pacientes que me dejaron tratarlas y ayudarlas y a la vez aprender de ellas.
- A las autoridades del HIMES tanto enseñanza y autoridades principales.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	6
II. RESUMEN	8
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
IV. MARCO TEORICO	11
CUELLO UTERINO NORMAL.	11
ECTOCÉRVIX.....	13
ENDOCÉRVIX.....	14
CÉLULAS DE RESERVA.....	16
UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR (UEC).....	17
EPIDEMIOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS INTRACERVICALES	18
IMPORTANCIA DEL CÁNCER CERVICAL	24
MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL VPH	28
V. OBJETIVOS.....	34
OBJETIVO GENERAL	34
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	34
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION	35
VII. HIPOTESIS.....	35
VIII. JUSTIFICACION.....	35
IX. MEDOTOLOGIA.....	36
X. TIPO DE ESTUDIO	37
XI. RESULTADOS	38
XII. DISCUSION.....	42

XIII. CONCLUSIONES..... 45

XIX. BIBLIOGRAFIA..... 46

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es la segunda la segunda causa de cáncer ginecológico en la mujer, este se presenta tras la infección por el virus del papiloma humano, y las lesiones que presenta cuello cervical.

Actualmente está bien establecido la relación de cáncer cervical y VPH de alto riesgo, varios estudios prospectivos mantienen el concepto de que previo a la aparición de la neoplasia intraepitelial es persistente la presencia de HPV en mujeres asintomáticas.^{1,12,18}

Las lesiones del cuello cervical se pueden dividir en NIC1, NIC2 y NIC3, siendo las dos últimas las de alto grado y con más riesgo de progresar a cáncer cervicouterino. Estas se detectan mediante realización de Papanicolaou y colposcopia diagnóstica. Y en caso de ser necesario se realiza conización cervical siendo este un método definitivo para curar lesiones de alto grado.

Posterior a realizar una conización se realiza un seguimiento con Papanicolaou y colposcopias cada 6 meses por dos años para detectar reinfección o persistencia de la infección, si estos dos exámenes son negativos se da por terminada la vigilancia.

Se procedió a evaluar 39 pacientes las cuales presentaron lesión de alto grado y captura de híbridos positivo, a estas pacientes se les realizó conización cervical, con el propósito curativo y diagnóstico a la vez. A estas pacientes se les realizó seguimiento cada 6 meses con Papanicolaou y colposcopia y con toma de captura

de híbridos al año, esta muestra se procesó en el laboratorio estatal del estado de sonora, estas pacientes se encuentran registradas en SICAM.

II. RESUMEN

INTRODUCCION. El virus del papiloma humano (VPH) es el más comúnmente transmitido por vía sexual. Existen métodos de biología molecular para la detección de este virus. De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, las pruebas moleculares como la captura de híbridos puede utilizarse como complemento de la citología, tanto en el screening como en el seguimiento después de los seis meses de realizado el manejo. **OBJETIVOS.** Conocer la validez de la prueba de captura de híbridos en la detección de lesiones NIC II- NIC III en pacientes tratadas con conización cervical de 1 marzo del 2011 a 28 febrero 2013. **METODOLOGIA.** Se realizó un estudio Transversal Analítico en el cual la variable Independiente fue Prueba positiva de captura de híbrido y la variable dependiente: Lesiones NIC II NIC III. Muestra por conveniencia no probabilística. **RESULTADOS.** Se estudiaron 39 casos de mujeres en la cual la edad la edad de 30-39 años fue la más frecuente con un 36%, se les realizo de acuerdo al protocolo lesiones de alto grado citología preoperatoria encontrando en 25, 64%, lesiones de alto grado. Considerando el protocolo de atención preoperatorio para el tratamiento de lesiones de alto grado la realización de citología encontrando en 25,64% lesiones de alto grado, la colposcopia preoperatoria demostró en un 72% de lesiones con características macroscópicas de alto grado. Todos los sujetos fueron biopsiados para registrar diagnostico histopatológico, encontrando 35 90%, lesiones de alto grado. Se realizó una razón de momios buscando los riesgos de lesiones cervicales de alto grado según la captura de híbridos y la prueba de Papanicolaou, la razón cruda, determina valores para captura de híbridos de 6.4 ($p= 0.160$) y para prueba de

Papanicolaou de 5.17 (P=0.26). CONCLUSIONES. La prueba de híbridos que es realizada en la clínica de colposcopia en el Hospital de la Mujer del estado de Sonora, que es una prueba de detección de RNA del virus del papiloma humano, su sensibilidad y especificidad es similar a los estudios reportados en la literatura internacional, por lo que es una prueba útil y válida en el seguimiento de lesiones de alto grado al año de tratamiento.

PALABRA CLAVE: Prueba de captura de híbridos, Virus del Papiloma Humano.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no existen criterios producto de cierta certidumbre sobre en qué tiempo puede remitir el virus del papiloma humano después de una conización. Normalmente se espera que el estudio de captura de híbridos arroje el dato negativo, mas no se cuenta con esa prospectiva que permita planear una atención institucional a este grupo de pacientes.

Ahora bien, ¿Cómo podríamos determinar el tiempo de vigilancia en pacientes que se les realice conización cervical por lesión de alto grado? ¿Qué características reúnen la pacientes en las cuales el virus remite antes del tiempo esperado? ¿Con que frecuencia la prueba de captura de híbridos se negativiza al año de la conización?

Es importante conocer la validez de la prueba de híbridos para detección de VPH, la cual es utilizada de rutina en estudios de tamizaje en clínicas de colposcopia a nivel nacional, hasta el momento no existe la certeza de los resultados que se obtienen con esta prueba en el seguimiento de las pacientes que tienen una lesión de alto grado de malignidad tratadas por técnica e colposcopia.

IV.MARCO TEORICO

CUELLO UTERINO NORMAL.

El cuello uterino está tapizado por dos tipos de epitelio, el exocervical, que es plano pavimentoso y el endocervical que es cilíndrico mucosecretor. El sitio de unión de ambos epitelios es muy variable ya que está relacionado con la edad y depende en gran parte de la acción de las hormonas ováricas, de la menarca, del coito y del embarazo.¹

En las mujeres vírgenes, el 28% presenta una ubicación endocervical en el restante 72% ocupa el exocérvix. El sitio de unión de estos dos epitelios se llama zona de unión escamo-columna (UEC) y consiste en un área dinámica, sujeta a fenómenos proliferativos y de remodelación, que transforman el epitelio cilíndrico mucosecretor en epitelio pavimentoso.¹

El cambio del epitelio cilíndrico al epitelio plano se denomina metaplasia que siendo fundamentalmente un fenómeno fisiológico¹

Los límites anatómicos, clínicos e histológicos del *orificio externo* no necesariamente se corresponden. *Desde el punto de vista anatómico*, se encuentra situado en un punto más allá del cual empiezan a separarse las paredes anterior y posterior del canal cervical. *Desde un punto de vista clínico*, se trata del punto más allá del cual no puede identificarse la mucosa del canal cervical sin ayuda de instrumentos especiales. *Desde un punto de vista histológico*, pueden existir grandes discrepancias, ya que el patólogo tiende a identificar el orificio cervical como la unión entre el epitelio escamoso y el columnar. Tradicionalmente se ha afirmado que el

orificio externo es estrecho y circular en la nulípara y horizontal en la múltipara, con una modificación morfológica adicional después del traumatismo del parto. No obstante, en su estudio sobre muestras intrauterinas, neonatales y prepuberales *post mortem*, Pixley (1976) demostró que el epitelio columnar puede hallarse presente en el ectocérvix en diversa medida como una *variante normal* junto con cambios significativos de la forma anatómica del orificio cervical, mimetizando en ocasiones la «laceración» transversa clásica del cuello uterino múltiparo. Los cambios se producen incluso durante el ciclo menstrual, puesto que resulta de mayor tamaño en la fase ovulatoria y durante la menstruación. ¹

Es de señalar que, durante la exploración clínica, el simple proceso de separar las hojas del espéculo vaginal también contribuye a apartar los labios del cuello, de modo que se expone la porción inferior del canal cervical. ¹

Esto es especialmente evidente cuando el orificio externo es horizontal. En mujeres posmenopáusicas el orificio externo suele ser más estrecho y hallarse estenosado, de modo que es más probable que coincidan el orificio anatómico clínico y el externo. El cuello uterino consiste en una combinación de tejido fibroso, muscular y elástico, con predominio del primero. ¹

El músculo representa aproximadamente un 15% del tejido, y se localiza sobre todo en el endocérvix, que está casi desprovisto de fibras musculares lisas. La superficie es lisa y de color rosado cuando está recubierta por el epitelio escamoso, que constituye un filtro translúcido. ¹

El orificio uterino externo tiende a estar lleno de moco de consistencia variable según la fase del ciclo menstrual. ¹

Ectocérvix. Está recubierto de epitelio estratificado no queratinizante (epidermoide o malpighiano) en continuidad con el epitelio vaginal, y se une con el epitelio columnar en la denominada unión escamocolumnar o escamocilíndrica. mide aproximadamente 0,5 mm de grosor. La superficie profunda está interrumpida en diversos lugares por papilas estromales derivadas del tejido conjuntivo; éstas constituyen proyecciones en forma de guante que se extienden hacia la superficie del epitelio, pero no más allá de su tercio más profundo. ¹

El epitelio está formado por cinco zonas o capas diferentes. Las células que las componen experimentan una maduración desde la profundidad hacia la superficie, caracterizándose por el aumento de tamaño del citoplasma y la disminución de los núcleos. ¹

Capa 1. Se denomina *capa basal* o estrato cilíndrico. Está formada por una sola hilera de pequeñas células elípticas de unos 10 mm de diámetro, que forman una empalizada a lo largo de la membrana basal. El citoplasma no es abundante y el núcleo oval, relativamente grande, posee cromatina granular fina con un nucléolo claramente visible. Pueden identificarse mitosis. Esta capa es responsable de la renovación continua de las células epiteliales.

Capa 2. Se denomina *capa parabasal* o estrato espinoso profundo. Consta de 3-4 hileras de células de aspecto similar pero mayor tamaño. En esta capa pueden identificarse mitosis de forma ocasional.

Capa 3. Se denomina *capa intermedia* o estrato espinoso superficial. Consta de 5-6 hileras de grandes células poliédricas unidas entre sí por puentes intercelulares. Las

células de esta capa poseen un pequeño núcleo con abundante citoplasma claro, que contiene gran cantidad de glucógeno.

Capa 4. Se denomina de *condensación*. Puede ser difícil de identificar; consta de células poliédricas que están concentradas de manera densa con gránulos queratohialinos.

Capa 5. Se denomina *capa superficial* o estrato córneo.

Está formada por 6-8 hileras de grandes células con abundante citoplasma y núcleos picnóticos. Estas células pueden experimentar queratinización. Debajo del epitelio escamoso se identifica una red de fibras de reticulina. Éstas forman la *membrana basal*, que separa el epitelio escamoso de la estroma subyacente.

Tejido conjuntivo. El epitelio escamoso se halla sustentado por tejido conjuntivo fibroso con buen suministro sanguíneo. Consiste en abundante sustancia básica que contiene vasos, células de tejido conjuntivo, colágeno y fibras de reticulina dispersas de manera extensa. En la unión entre la estroma y el epitelio existe una red capilar bien desarrollada, con proyecciones digitiformes ocasionales en el epitelio. La estructura difiere en superficie y en profundidad. En la superficie el tejido conjuntivo es *esponjoso* y contiene glándulas y numerosos vasos de pequeño calibre. En la profundidad es *compacto*, rico en fibras, intensamente vascularizado y carente de glándulas. Los constituyentes del tejido conjuntivo varían de acuerdo con la edad.

Endocérvix. La cavidad uterina está unida a la vagina a través del conducto endocervical, que es fusiforme y mide aproximadamente 3 cm de longitud y 8 mm de diámetro.¹

El endocérvix está recubierto de epitelio columnar (glandular) que consta de una sola capa de células cilíndricas mucosecretoras. Los núcleos son redondeados u ovals y están situados en el tercio inferior de la célula, con un gran citoplasma vacuolizado lleno de pequeñas gotas mucinosas. Durante la secreción activa (p. ej., en el momento de la ovulación o durante el embarazo), el núcleo se sitúa en medio de la célula. Además de las células secretoras de moco, existen algunas células ciliadas cuya función principal guarda relación con la movilización de moco. Las células columnares se caracterizan por la presencia de algunas citoqueratinas de bajo peso molecular. Pueden identificarse células neuroendocrinas aisladas mediante tinciones histoquímicas. El epitelio columnar, que es de origen mulleriano, reviste la superficie y las estructuras estromales subyacentes de tipo glandular, que en realidad constituyen hendiduras profundas del epitelio superficial, con numerosas colaterales ciegas a modo de túnel. Se une con el epitelio escamoso a la altura de la unión escamocolumnar.¹

La estructura básica del conducto endocervical es la vellosidad, que presenta forma ovoide y cuyo diámetro varía entre 0,15 y 1,5 mm. Las vellosidades adyacentes están separadas por criptas, con un asa capilar fácilmente identificable en cada vellosidad. Las papilas de tejido conjuntivo con un eje vascular están recubiertas de epitelio glandular. La mucosa no es lisa sino que forma repliegues longitudinales, las *plicae palmatae*, a partir de las cuales emergen pliegues más pequeños orientados oblicuamente hacia el orificio interno. Dado que su patrón es similar al tronco y las ramas de un árbol, reciben el nombre de *arbor vitae*. La extensión anatómica de la mucosa endocervical, tanto de localización craneal como periférica, puede verse

influida por la edad y la paridad. Durante la pubertad o con el uso de anticonceptivos orales, puede producirse una eversión o «ectropión» del epitelio columnar. También puede presentarse durante el embarazo y el parto, si bien factores congénitos como la exposición intrauterina a estrógenos pueden desempeñar un cierto papel. Con el inicio de la menopausia se produce la situación inversa, con retracción del epitelio columnar visible en el conducto endocervical (compárese con el «entropión» de los párpados).¹

Células de reserva. Entre la capa de células columnares y la membrana basal, a la altura de la unión escamocolumnar, se identifican pequeñas células cuboidales con un gran núcleo y escaso citoplasma, a menudo vacuolizado. Estas células no están dispuestas de manera especial, y normalmente no suelen observarse. Son las llamadas «células de reserva», a partir de las cuales puede regenerarse la mucosa. Se les ha atribuido un importante papel en la génesis de displasia. Estas células poseen la capacidad de transformarse en células columnares o escamosas; en condiciones apropiadas se multiplican provocando la denominada hiperplasia de las células de reserva. El origen de las células de reserva es motivo de controversia. De acuerdo con Fluhman (1961) derivan de las células columnares. Minh y cols. (1988) afirman que son de origen mülleriano, mientras que otros autores sugieren como posible procedencia las células estromales (Coppleson y Reid, 1967). Una hipótesis más reciente, basada en la inmunohistoquímica de las citoqueratinas, sugiere que las células de reserva son similares a las basales (Ivanji y cols., 1990; Dallenbach-Hellweg y Lang, 1991), lo cual proporciona cierta credibilidad a la hipótesis de que la

displasia se desarrolla ya sea a partir del epitelio original, ya sea a partir del metaplásico.¹

Unión escamocolumnar (UEC). Es el punto en que el epitelio escamoso se reúne con el columnar. En general está situado en el ectocérvix en la mujer joven y en el endocérvix después de la menopausia (fig. 1-1). De acuerdo con los estudios de Fluhman (1961), Coppleson y Reid (1967), Singer y Jordan (1976) y Pixley (1976), pueden distinguirse los siguientes tipos histológicos.

- *Unión escamocolumnar originaria.* Consiste en la unión entre el epitelio columnar original y el epitelio escamoso originario (unión escamocolumnar).
- *Unión escamometaplásica originaria.* Consiste en la unión entre el epitelio escamoso originario y el epitelio escamoso metaplásico (unión escamoescamosa).
- *Unión metaplasicocolumnar.* Consiste en la unión entre el epitelio metaplásico escamoso y el columnar.

Desde el punto de vista citológico, pueden identificarse tres grupos de células derivadas de este epitelio:

a) basales y parabasales, que forman la primera y segunda capas; b) células intermedias, que proceden de la tercera capa, y c) células cornificadas, que se originan a partir de las capas cuarta y quinta.

Desde un punto de vista colposcópico, es posible describir la unión *escamocolumnar* (UEC) entre el epitelio columnar endocervical y el epitelio escamoso ectocervical, y la unión *escamoescamosa* (UEE) entre el epitelio escamoso metaplásico y el epitelio escamoso originario.

En general, la unión entre los epitelios columnar y escamoso se sitúa en la porción cervical, y menos frecuentemente al nivel real del orificio externo anatómico; sin embargo, puede localizarse en cualquier parte del ecto o endocérvix, e incluso en el fórnix vaginal. ¹

EPIDEMIOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS INTRACERVICALES

Se estima que la incidencia anual en los estados unidos de neoplasia cervical intraepitelial en mujeres en las que se les realiza tamizaje en busca de cáncer cervical es del 4% para NIC 1 y 5% para NIC 2,3. Las lesiones de alto grado típicamente son diagnosticadas en mujeres de 25-35 años, mientras que el cáncer invasivo es diagnosticado comúnmente después de los 40 años, es típico que se presente entre 8 y 13 años posterior al diagnóstico de una lesión de alto grado. ²

El cribado del cáncer cervical empezó en la década de 1950 con la introducción de la citología de Papanicolaou, que se ha considerado un auténtico hito en la lucha para la prevención del cáncer. Durante las décadas de 1960 y 1970, se implicaron diferentes microorganismos de transmisión sexual (p. ej., *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* y *virus Herpes simplex* tipo 2) como agente etiológico de la carcinogénesis cervical. A finales de la década de 1970 y principios de la siguiente, Zur Hausen identificó el virus del papiloma humano (VPH) en los casos de cáncer cervical. Hacia finales de la década de 1990, se estableció de manera convincente el VPH como una infección de transmisión sexual frecuente y que, aproximadamente 15 genotipos carcinogénicos» ocasionan, prácticamente, la totalidad de los cánceres cervicales en todo el mundo. ²

La ocurrencia de cáncer invasor de cérvix se relaciona con la edad, con una media de edad al diagnóstico de 47 años. De 1995 a 1999, en estados unidos el cáncer cervical en mujeres menores de 20 años se reporta de 0/100,000 por año, aumentando a 1.7/100,000 al año en mujeres de 20-24 años, y un pico de 16.5/100,000 al año en mujeres entre 45-49 años. ³

Solo el 10% de los casos ocurre en mujeres de 75 años o mayores. La probabilidad de desarrollar cáncer cervical por edad es: 1 en 638 mujeres a la edad de 39 años o menores; 1 en 359 en mujeres de entre 40 y 59 años; 1 en 750 en mujeres de entre 60 y 69 años; 1 en 523 para mujeres de 70 o más; con una sobrevivida de 1 en 142. ⁴

La neoplasia intraepithelial cervical, el adenocarcinoma, el cáncer de células escamosas del cérvix comparten los mismos factores de riesgo.

Estos incluyen inicio de vida sexual activa a temprana edad, múltiples parejas sexuales, pareja sexual de alto riesgo (promiscuidad, exposición de pareja sexual al virus del papiloma humano), historia de enfermedades de transmisión sexual (chlamydia trachomatis, herpes virus), fumar, multiparidad, inmunosupresión, estado socioeconómico bajo, uso prolongado de anticonceptivos, antecedente de displasia escamosa de vagina o vulva. En contraste al cáncer de células escamosas del cérvix, el fumar no está asociado a un riesgo incrementado de adenocarcinoma de cérvix comparado con los no fumadores. (RR de carcinoma de células escamosas en fumadores de 1.50, 95% IC 1.35-1.66, y un RR de adenocarcinoma en fumadores de 0.86 95% CI 0.70-1.05). ⁵

En Estados Unidos, la incidencia de cáncer cervical es 50% mayor en mujeres afroamericanas comparadas con las mujeres blancas, y un 66% más alto en mujeres hispanas comparadas con las no hispanas.⁶

Los adenocarcinomas, los cuales incluyen mucinosos, endometrioides, de células claras, y seroso, tienen un aumento de su incidencia desde 1970, especialmente en mujeres menores de 35 años. Parte de este incremento puede atribuirse a un incremento de la prevalencia de infección por virus del papiloma humano, y en parte en los incrementos en las medidas de detección y prevención de la neoplasia intraepitelial escamosa, lo que nos lleva a delucidar todos estos estirpes histológicos.⁷

El virus del papilloma humano juega en papel central en el desarrollo de las neoplasias cervicales y puede detectarse en un 99.7% de los cánceres cervicales. (células escamosas y adenocarcinoma). Dentro de los más de 40 tipos de VPH identificados en la mucosa vaginal, aproximadamente el 15% se sabe que son oncogénicos. Los más comunes son el VPH 16 y 18, y se encuentran en más del 70% de todos los cánceres cervicales.⁸

La prevalencia del VPH puede variar mucho según las poblaciones. En un estudio epidemiológico realizado en varios países del mundo, con representación de todos los continentes, en mujeres con citología normal, se encontró una prevalencia muy amplia, siendo los valores

mínimos en España (1,4%) y los más altos en Nigeria (25,6%) . Por estudios ya realizados, se ha estimado que aproximadamente del 3 al 10% de las mujeres infectadas tendrán una infección persistente a lo largo de los años³; estas son las que constituyen el grupo de alto riesgo para progresión hacia el cáncer cervical. El estudio del genotipo de VPH que infecta el cérvix es importante por varios motivos, pero principalmente por sus implicaciones pronósticas. Es necesario distinguir los de alto riesgo oncogénico de los de bajo riesgo, por su valor pronóstico en la prevención del cáncer de cérvix. Así mismo, el genotipado del VPH es necesario para estudios epidemiológicos y diagnóstico de las infecciones por VPH en pacientes individuales y en poblaciones, pues del genotipo van a depender factores tan importantes como la gravedad de la infección, los individuos más expuestos o el área de distribución geográfica. La citología o técnica de Papanicolaou utilizada habitualmente como cribaje para prevenir el cáncer de cérvix tiene una sensibilidad limitada para detectar lesiones precancerosas, además de otros inconvenientes como el posible diagnóstico erróneo si se considera únicamente el resultado de la citología. Según algunos autores la utilización de técnicas de biología molecular puede aumentar la sensibilidad de la detección sistemática de las lesiones precancerosas hasta cerca del 100% para las lesiones de alto grado. ⁹

Por estudios ya realizados, se ha estimado que aproximadamente del 3 al 10% de las mujeres infectadas tendrán una infección persistente a lo largo de los años³; estas son las que constituyen el grupo de alto riesgo para progresión hacia el cáncer cervical. ⁹

En la actualidad hay suficiente evidencia que nos muestra que la infección persistente por virus del papiloma virus de alto riesgo es el principal causante del desarrollo de cáncer cervicouterino y su lesión precursora lesión intraepitelial de alto grado.

El diagnóstico de lesiones de alto grado NIC 2-3 lleva a un alto riesgo de desarrollar carcinoma invasivo si no se detecta a tiempo o si no se trata.¹⁰

El principal objetivo médico y ético del manejo de las neoplasias intraepiteliales cervicales es la prevención del cáncer cervical. El segundo objetivo es lograrlo tratando de dañar lo mínimo a la mujer. Finalmente, el manejo de las neoplasias intraepiteliales cervicales, debe de ser costo-eficiencia, sin comprometer los objetivos.

Ya que la minoría de las NIC va a progresar a cáncer cervical, y porque cualquier procedimiento invasivo está relacionado con eventos adversos, el buen manejo de las NIC está basado en la buena selección de las mujeres que en realidad están en peligro de desarrollar un cáncer cervical y necesiten ser tratadas, comparado con aquellas que no están en riesgo de progresar a cáncer y sean protegidas con sobre tratamientos.¹¹

Con la comprensión de la génesis de cáncer cervical dependiente de virus del papiloma humano, somos capaces de calcular el riesgo de progresión de NIC, y se han comprendido los mínimos períodos de cada paso de la carcinogénesis cervical. Un principio importante, sin embargo es el sobre tratamiento. Sabemos que, aun con la mejor selectividad, trataremos lesiones NIC que nunca van a progresar a cáncer, y es aceptable mientras se realice un excesivo sobre tratamiento. El arte del

tratamiento de las NIC tiene efectos adversos moderados, donde el cáncer cervical es una patología maligna y mortal.

La selección de las mujeres que necesitan protección del cáncer cervical depende principalmente del grado de NIC, el tipo de zona de transformación, y la edad de la mujer. Está bien establecido que la infección persistente por ciertos VPH es una precondition esencial en el desarrollo de la génesis del cáncer cervical.¹²

Virtualmente todos los cáncer cervicales contienen DNA VPH. La carcinogénesis inducida por el VPH, aunque sea un proceso lento, presenta por lo menos cuatro pasos importantes: infección incidental con un tipo de VPH de alto riesgo, establecimiento de la infección persistente por VPH, transformación de los queratinocitos humanos en células neoplásicas pre invasivas, y transformación maligna de neoplasia intraepitelial en cáncer invasivo.

El proceso es reversible en cualquier estadio preinvasivo. Casi todas las infecciones genitales por VPH son pasajeras. Casi todas las infecciones por VPH son pasajeras, y más del 90% tendrán auto regresión en 18 meses en mujeres jóvenes. La persistencia de la infección y la neoplasia intraepitelial de bajo grado tendrán regresión sin algún tratamiento en 2 – 5 años en un 60-80% de los casos. La resolución espontanea se observa en al menos el 40% de las lesiones con NIC2 corroborada con biopsia. Solo un 20% de NIC 2 progresan a NIC 3, y menos del 5% a cáncer invasor.¹³

Es obvio que basado en los grados de morfología de la neoplasia pre invasiva no siempre refleja el riesgo de progresión a un estado invasivo. Se ha aprendido a través de estudios observacionales y de estudios randomizados controlados de

vacunas del VPH, en jóvenes, que las infecciones incidentales con VPH puede estar asociadas con NIC1 y NIC2 en pocos meses. Sin embargo estas lesiones no se pueden distinguir por citología o histomorfología de las lesiones persistentes NIC 1 o NIC 2, el curso clínico suele ser diferente, con más tendencia a la regresión. Sin embargo la historia natural de los NIC2 indica que las lesiones de bajo grado en la mayoría de los casos, se maneja como lesiones de alto grado en todos los protocolos por cuestiones legales. Hay evidencia suficiente que las NIC 3 es un precursor verdadero de Cáncer cervicouterino.

IMPORTANCIA DEL CÁNCER CERVICAL

El cáncer cervical es el séptimo cáncer más frecuente a nivel mundial y en las mujeres es el segundo después del cáncer de mama. Representa un 12% de todos los cánceres en mujeres. Los últimos datos estadísticos sobre la incidencia de cáncer a nivel mundial son del año 2002 y se publicaron en 2005. ¹⁴

Se estima que durante el 2002 se diagnosticaron 493,000 nuevos casos de cáncer cervical y se produjeron 274,000 fallecimientos. Se calcula que alrededor de 1.4 millones de mujeres viven con un cáncer cervical invasivo. ¹⁵

La incidencia es superior en países en desarrollo ya que el 83% de casos ocurre en dichos países y en ellos es la principal causa de mortalidad por cáncer en la mujer. Mientras que en los países en desarrollo el cáncer corresponde a un 15% del total de cánceres en las mujeres y un riesgo antes de los 65 años del 1.5%, en los países desarrollados corresponde a un 3.6% y un riesgo del 0.8%. Las mayores incidencias

las encontramos en el África Subsahariana, Melanesia, América Latina, Caribe y Asia central y sudeste. La edad media de las pacientes al diagnóstico es de 47 años en Norte América.¹⁵

La mayoría de casos de cáncer cervical (83%) corresponde a carcinomas escamosos invasivos (CEI) y en una pequeña proporción se trata de un adenocarcinoma (17%).

Desde que en la década de 1990 se demostró que la infección por VPH era causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervical se han ido introduciendo

nuevos métodos de estudio para mejorar la sensibilidad y especificidad de los estudios citológicos. Actualmente se están introduciendo los estudios citológicos en capa fina y los estudios moleculares para detección de VPH.^{6,7}

PREVALENCIA DEL VPH

En un metanálisis con una población de estudio a nivel mundial de 157,879 mujeres sanas sin alteraciones en los estudios citológicos se presentó una prevalencia de VPH positivo del 10.4%. La tasa era del 8.4% en los países desarrollados y del 13.4% en aquellos en vías de desarrollo 16, 18, 58, 51 y 52, mientras que en Europa fueron los 16, 18, 31, 33 y 58. La prevalencia en mujeres jóvenes se acercaba al 30%, disminuyendo en la temprana madurez y aumentando entre los 35 y 55 años. Este segundo pico de mayor prevalencia se da en América del Norte entre los 35 y 45 años, mientras que en Europa se produce entre los 45 y 55 años. Los motivos de esta discordancia se cree que son debidos más a factores de comportamiento sexual diferente en los dos grupos poblacionales que a factores relacionados con el propio

VPH. Según datos aportados por este trabajo, se estiman 291 millones de mujeres portadoras de VPH a nivel mundial.⁸⁻¹⁴ La prevalencia del VPH es de aproximadamente un 50% en ASCUS y oscila entre el 20-50% en lesiones de bajo grado y el 70-90% en lesiones de alto grado, siendo más frecuente en CIN 3 que en CIN 2.^{15,16} La prevalencia del VPH 16 en SIL a Europa es de 51.8% mientras que a nivel mundial es de 45.4%. A continuación vienen los VPH 31, 33, 58 y 18.¹⁶

La prevalencia del VPH en cáncer cervical⁹⁻¹² es de prácticamente el 100% y de éstos un 70% son causados por VPH 16 ó 18. En un excelente trabajo realizado en mujeres colombianas durante un periodo de más de cinco años, se demostró que el tiempo de aclaramiento de la infección con VPH (tiempo de resolución de la infección por VPH y que por tanto dejamos de detectar el virus mediante estudios moleculares de DNA) ocurre principalmente durante los dos primeros años después de la primera detección del VPH, con casi un 80% de aclaramiento durante el primer año. Posteriormente, al segundo año es muy raro que ocurra dicho aclaramiento. Otro dato muy interesante de dicho estudio es que la tasa de aclaramiento para VPH 16 es mucho menor que para el resto de VPH de alto o bajo riesgo, como también ya se había detectado en otros estudios.¹⁷⁻¹⁹ Las infecciones por VPH de bajo riesgo se resuelven de forma espontánea. Las lesiones que contienen virus de alto riesgo persisten más tiempo y progresan más rápido.²⁰ Algunas lesiones se inician como lesiones de alto riesgo.¹⁷

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Entre los métodos que se han desarrollado para el diagnóstico de las infecciones por VPH genital destacan:

- Ensayo con base a reacción de polimerasa de cadena (PCR-based assay-Amplicor VPH; Roche Diagnostic, Basel, Switzerland), disponible actualmente en Europa. Identifica a 30 genotipos, incluyendo 13 de alto riesgo u oncogénicos.
- Reacción de polimerasa en cadena y ADN/ARN viral mediante la prueba de captura de híbridos 2 (Hybrid capture 2-HC"; Digene, Gathesburg, MD, EUA). Prueba rápida en lote (menos de dos horas) para detectar por lo menos 13 genotipos oncogénicos.
- El Programa para la Tecnología Apropriada para la Salud (PATH), en colaboración con Arbor Vita Corporation (EUA), está desarrollando una segunda prueba, una tira de flujo lateral, para la detección de la proteína E6 en los tipos oncogénicos de VPH, en menos de 20 minutos.²¹

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología ha publicado una guía para la utilización de estas técnicas y recomendaciones para la interpretación de resultados, en conjunto con resultados citopatológicos y tecnología en el diagnóstico celular.^{3,4}

MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL VPH

La detección de la infección por VPH puede realizarse mediante distintos métodos, los que podemos clasificar, básicamente, en tres grupos:

1. Diagnóstico morfológico. Identificación morfológica de las alteraciones citopáticas producidas por el virus VPH en las células escamosas, las cuales pueden observarse tanto en el examen citológico como en el estudio histológico.^{2,9,22}

2. Detección de proteínas del VPH (método inmunohistoquímico).^{2,18,23.}

3. Detección de secuencias genómicas del VPH (técnicas de biología molecular).

Estas técnicas consisten en un análisis cualitativo del DNA. Todas ellas se basan en la detección específica de secuencias de DNA del VPH en tejido o bien en tomas de material procedente del área a estudiar (cérnix), y permiten, por tanto, identificar el tipo de virus presente en la lesión. Básicamente, todas ellas consisten en enfrentar el DNA de una determinada muestra con un fragmento conocido de un ácido nucleico cuya secuencia es complementaria a la secuencia de DNA que intentamos detectar.

Dicho fragmento se denomina sonda y el proceso hibridación.^{2,17,18}

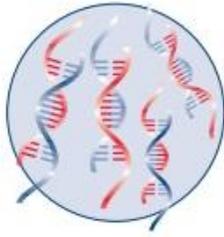
Existen numerosas técnicas de análisis cualitativo del DNA y una gran diversidad de variaciones y modificaciones de estas técnicas. Estas técnicas presentan diferencias en cuanto a su sensibilidad, complejidad y reproductibilidad. Algunas se encuentran disponibles comercialmente. Las técnicas más empleadas en el estudio de VPH son:

a) Hibridación in situ. Consiste en aplicar sondas complementarias marcadas con sustancias radiactivas o con colorantes que permitan su posterior visualización sobre un corte del tejido problema o sobre una extensión citológica.²³

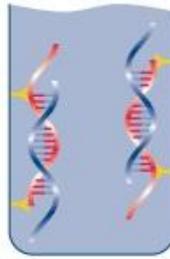
b) Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Su fundamento consiste en aplicar un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de DNA si está presente en la muestra. Este proceso, que se conoce como amplificación, se produce mediante la reacción en cadena de la polimerasa; es una técnica extraordinariamente sensible capaz de detectar la presencia de muy pocas copias de DNA del virus (entre 10 y 100 en cada muestra), aunque estén presentes en una sola célula de entre varias miles.^{22,23}

c) Captura de híbridos. En esta técnica se utilizan sondas de RNA capaces de detectar varios tipos de VPH. Cuando la muestra presenta infección vírica se produce un híbrido RNA-DNA que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA que utiliza un compuesto quimioluminiscente para revelar la reacción y que proporciona incluso información sobre la cantidad de DNA viral presente en la muestra, que parece tener relación con la presencia de lesiones de alto grado.²⁸ La técnica dispone de dos sondas: una para virus de bajo riesgo y otra para virus de alto riesgo, aunque una práctica habitual consiste en aplicar únicamente la sonda para detección de virus de alto riesgo, con lo cual se reducen notablemente los costos. El test Hybrid Capture II permite detectar cinco virus de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44) y 13 tipos de riesgo alto o intermedio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), involucrados en el 90% de casos de carcinoma de cérvix.

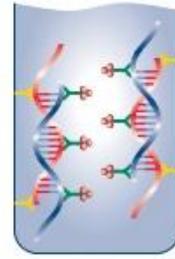
Las muestras clínicas se preparan mediante un reactivo que rompe el virus y libera el ADN diana.



1. Hibridar sonda de ARN con el ADN diana. El ADN diana se une con sondas de ARN específicas, formándose híbridos ARN:ADN.



2. Captura de híbridos. Los híbridos ARN:ADN son capturados en una fase sólida recubierta con anticuerpos de captura que son específicos para los híbridos ARN:ADN.



3. Amplificación de la señal. Los híbridos ARN:ADN capturados son detectados con múltiples anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina. La señal resultante puede ser amplificada al menos 3.000 veces. El resultado se lee e interpreta a partir de esta reacción quimioluminiscente.

El test Hybrid Capture II permite detectar cinco virus de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44) y 13 tipos de riesgo alto o intermedio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), involucrados en el 90% de casos de carcinoma de cérvix.

La identificación del VPH en prácticamente la totalidad de las lesiones pre malignas y malignas del cérvix uterino y la existencia de algunos tipos específicos asociados casi constantemente a las lesiones de alto grado e infiltrantes, han despertado el interés por los diferentes métodos de detección e identificación del mismo y su posible aplicación en el estudio y seguimiento de estas lesiones, incluso como método de cribado poblacional.²³

Las técnicas de alta sensibilidad para la detección del VPH como la PCR o la captura de híbridos son capaces de detectar la presencia de cantidades mínimas de DNA viral y aumentan la sensibilidad de los métodos de cribado clásicos, al poner de manifiesto algunas lesiones de alto grado no detectadas con la citología. Como contrapartida, estas técnicas detectan un número elevado de casos con infecciones no progresivas y con infección latente cuya evolución desconocemos, pero que

probablemente se resuelvan en gran parte de forma espontánea.²³ Estas técnicas, cada vez más sencillas y específicas, parecen tener un importante futuro como complemento de la citología, al menos en algunos grupos escogidos de pacientes y ya han sido comercializados métodos que permiten realizar estudio citológico y virológico en la misma muestra.³¹ Sin embargo, el gran inconveniente de estos métodos es su elevado precio. La detección y tipificación de VPH por métodos como la PCR o la captura de híbridos podrían ser utilizados en forma selectiva en los siguientes casos:

- Clarificación de los casos con citología atipia de significado incierto (ASCUS).
- Seguimiento de pacientes tratados por lesiones cervicales.
- Detección de mujeres mayores o mujeres con factores de riesgo que, tras repetidas citologías negativas, no necesitan continuar con el programa de cribado.

Algunos estudios han planteado la utilidad de la determinación del VPH en el cribado poblacional, como método de detección primario, aunque son necesarios más estudios para demostrar su verdadera utilidad y costos.

La NOM-014-SSA-1994, modificada en octubre de 2007, menciona que en las pacientes con diagnóstico histopatológico de LEIBG y en quienes se realizó tratamiento conservador (criocirugía, electrocirugía, laserterapia), se puede llevar seguimiento por pruebas de biología molecular a los 6, 12 y 24 meses.

La persistencia de la infección con virus del papiloma humano carcinogénico es la causa de cáncer cervical y su lesión precursora, la lesión intraepitelial grado 3. En los estados unidos las mujeres con NIC 2 y NIC 3 se tratan con conización cervical

con asa diatérmica. Las mujeres tratadas con LEEP tienen un riesgo residual del 10 % para presentar NIC2 en el postratamiento, debido a la persistencia de la infección por virus del papiloma humano.²²

En un estudio retrospectivo de casos y controles en el cual se incluyeron mujeres con diagnóstico histológico de NIC 2 y NIC 3 después de conización, y en el cual se les realizó una citología cervical y captura de híbridos 6 meses antes, el cual se realizó en Bélgica entre los años 2001 y 2007, se demostró que la captura de híbrido o genotipificación del VPH era el mejor predictor de recurrencia en los primeros 6 meses de control posterior a la conización.²² En todas las pacientes con NIC 2 se encontró el mismo tipo de VPH antes y después de la conización. Estudios recientes respaldan que encontrar un tipo específico de VPH persistente aumenta el riesgo de recurrencia. En este estudio se demostró que la detección del mismo tipo de VPH por medio de genotipado predecía el 100% de NIC 2 residual con una especificidad del 79%. Cuando se comparó el seguimiento con citología y detección de VPH, ambos mostraron una alta sensibilidad, y una significativamente alta especificidad.

En este estudio todas las mujeres que desarrollaron recurrencia presentaron test positivo para al menos un tipo de VPH, en donde ninguna de las mujeres con VPH negativos sufrieron recurrencia de la lesión NIC. Estudios previos además mostraron que una prueba negativa de VPH posterior a la conización ofrece la oportunidad de proponer un seguimiento más largo con intervalos de hasta 18 meses.²²

Las mujeres con VPH positivo después de conización ameritan seguimiento pues presentan alto riesgo de recurrencia o presencia de NIC residual. Si el DNA de VPH está ausente, entonces el riesgo de recurrencia es muy bajo. En este estudio

ninguna de las mujeres en el grupo con recurrencia es VPH negativo. Sin embargo algunos de los casos con recurrencia fueron VPH negativo y solo se pudieron detectar con citología.²²

Se detectó que el tipo de VPH que causa más recurrencia es el 16, por lo que estos deben de ser monitorizados intensamente. El implementar la detección de infección por VPH con Genotipificación del VPH antes y después de la conización, permitirá menos visitas post-tratamiento y evitara citologías cervicales innecesarias.²³

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la validez de la prueba de captura de híbridos en la detección de lesiones NIC II- NIC III en pacientes tratadas con conización cervical de 1 marzo del 2011 a 28 febrero 2013

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la prevalencia de lesiones NIC II y NIC III en la clínica de Displasias.
2. Reconocer casos de alto grado que requirieron conización cervical.
3. Verificar que los casos con conización estuvieran registrados en la base SICAM para prueba de captura de híbridos
4. Realizar análisis descriptivo de los casos estudiados
5. Evaluar sensibilidad y especificidad de la prueba de captura de híbridos
6. Realizar un análisis analítico del estudio.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Que validez tiene la prueba de captura de híbridos en detectar NIC II- NIC III en pacientes tratadas con post-conización cervical?

VII. HIPOTESIS

Ha=La prueba de captura de híbridos detecta con alta sensibilidad lesiones NIC II- NIC III en pacientes tratadas con conización cervical

Ho=La prueba de captura de híbridos no detecta con alta sensibilidad lesiones NIC II- NIC III en pacientes tratadas con conización cervical

VIII. JUSTIFICACION

Reconocer la validez de esta prueba en lesiones NIC II y NIC III permitirá evaluar su confiabilidad y su concordancia con la literatura internacional, dada la complejidad de la técnica en que se realiza la prueba

Además diseñar en forma prospectiva protocolos de tamizaje de lesiones de bajo grado de malignidad, así como estandarizar la prueba en protocolos de manejo de la clínica de displasias del HIMES en caso de alta sensibilidad

IX. METODOLOGIA

- Tipo estudio; Transversal Analítico
- Variable Independiente: Prueba positiva de captura de híbridos
- Variable dependiente: Lesiones NIC II NIC III
- Muestra por conveniencia no probabilística



What margin of error can you accept? 5% is a common choice	<input type="text" value="5"/> %
What confidence level do you need? Typical choices are 90%, 95%, or 99%	<input type="text" value="95"/> %
What is the population size? If you don't know, use 20000	<input type="text" value="5000"/>
What is the response distribution? Leave this as 50%	<input type="text" value="16"/> %
Your recommended sample size is	199

Criterios de inclusión:

- o Mujeres con lesión premaligna preinvasora
- o Mujeres con conización cervical registrados en base SICAM con registro de prueba captura de Híbridos
- o Mujeres con Papanicolau y colposcopia

Criterios de eliminación

- o Casos con lesión de bajo grado
- o Casos con reporte inadecuado
- o Casos con lesión NIC II o NIC III no candidatas a conización

X. Tipo de estudio

- o Registro de Expedientes clínicos,
- o Resultados de prueba de captura de híbrido del laboratorio estatal
- o Capturado base de datos Excel
- o Analizado descriptivo bivariado y multivariado con el programa NCSS
2007

XI.RESULTADOS

Se estudiaron 39 casos de mujeres en la cual la edad de 30-39 años fue la más frecuente con un 36%, se les realizó de acuerdo al protocolo lesiones de alto grado, una citología preoperatoria encontrando, en 25 casos 64%, lesiones de alto grado. Considerando el protocolo de atención preoperatorio para el tratamiento de lesiones de alto grado se realizó citología encontrando en 25, casos 64% lesiones de alto grado, la colposcopia preoperatoria demostró en un 72% de lesiones con características macroscópicas de alto grado. Todos los sujetos fueron biopsiados para registrar diagnóstico histopatológico, encontrando 35, 90% lesiones de alto grado.

La conización cervical terapéutica fue realizada en 30 sujetos el 80% que mostraron lesiones de alto grado. La colposcopia fue realizada en 2 tiempos de acuerdo al protocolo de seguimiento postoperatorio a los 6 y 12 meses, de ambos procedimientos registramos, 37, casos 92% con colposcopias negativas en ambos momentos, la citología tomada a los 12 meses fue negativa en un 80% de los sujetos y al captura de híbridos se reportó negativa en un 85% de los casos. Todo las variables demostraron significancia estadística. Tabla 1.

Tabla 1. Características post-conización de lesiones cervicales de alto HIMES, 2013			
Variable	Sujetos		p^{1/}
	N	(%)	
Edad			
20- 29	6	15	0.0050
30 a 39	22	56	
> 40	11	29	
Citología Preoperatoria			
Bajo Grado	12	31	0.0000
Alto Grado	25	64	
Normal	2	5	
Colposcopia Preoperatoria			
Bajo Grado	10	26	0.0000
Alto Grado	28	72	
Normal	1	2	
Diagnóstico Histopatológico			
Bajo Grado	35	90	0.0000
Alto Grado	4	10	
Conización Cervical			
Bajo Grado	9	23	0.0000
Alto Grado	30	80	
Colposcopia *			
Positiva	3	8	0.0000
Negativa	36	92	
Colposcopia **			
Positiva	2	5	0.0000
Negativa	37	95	
Citología **			
Positiva	8	20	0.0000
Negativa	31	80	
Captura de Híbridos**			
Negativa	33	85	0.0000
Positiva	6	15	

1/ Basada en una Chi² para diferencia de proporciones

* Realizada a los seis meses

** Realizada a los 12 meses

La tabla 2 analiza la sensibilidad y especificidad de la prueba de híbridos postconización cervical por lesión cervical la cual demuestra que la prueba de híbridos tiene una sensibilidad de 83% y especificidad de 96% con valores predictivos positivos y negativos similares. Otros valores como falsos positivos, falsos negativos y precisión son registrados en esta tabla 2.

Tabla 2. Sensibilidad y Especificidad de la prueba de Híbridos post-conización cervical en lesiones de alto grado. HIMES 2013			
Prueba de captura de Híbridos	Lesión Recurrente		Total
	si	no	
Positiva	5	1	6
Negativa	1	32	33

Sensibilidad= 83%

Especificidad= 96%

Valor Predictivo Positivo= 83%

Valor Predictivo Negativo=96%

Falsos Positivos=3%

Falsos Negativos= 17%

Precisión= 95%

Se realizó una razón de momios buscando los riesgos de lesiones cervicales de alto grado según la captura de híbridos y la prueba de Papanicolaou, la razón cruda, determina valores para captura de híbridos de 6.4 $p= 0.160$ y para la prueba de Papanicolaou de 5.17 $P=0.26$.

Tabla 3. Razón de Momios de pruebas de tamizaje Post-conización de lesiones cervicales de alto grado. HIMES 2013.			
Prueba	Razón de momios [Cruda]	IC	P
Colposcopía			
Captura de Híbridos	6.40	0.34-119.58	0.160
Papanicolau	5.17	0.28-94.5	0.260

XII. DISCUSION

La prueba de híbridos es una prueba en la cual se utilizan sondas de RNA capaces de detectar varios tipos de VPH, los cuales pueden ser de alto riesgo y de bajo riesgo. Julie Heymans demostró una alta especificidad y sensibilidad en esta prueba para la detección de recurrencias, al estudiar pacientes a los cuales les realizo conización cervical por lesiones de alto grado. En el presente estudio confirma la predicción de alta sensibilidad y especificidad en un 83 y 96% respectivamente, para la detección de recurrencias en las mujeres que fueron estudiadas. Con esto consideramos que la prueba que se realiza en la clínica de colposcopías demuestra ser válida con una precisión del 95% para detectar lesiones de alto grado.

Siendo una prueba que permite al parecer una mejor detección en caso donde se presenta una carga viral baja, como lo refiere Miguel Castaño Ignacio en su estudio donde señala que las técnicas de alta sensibilidad para la detección del VPH como la PCR o la captura de híbridos son capaces de detectar la presencia de cantidades mínimas de DNA viral y aumentan la sensibilidad de los métodos de cribado clásicos, al poner de manifestó algunas lesiones de alto grado no detectadas con la citología. La prueba de híbridos en el presente estudio permitió detectar un caso con prueba de híbridos positivo sin lesión cervical que confirmó la recurrencia por la positividad de la prueba cuando no había lesión aparente.

En la clínica de displasias del HIMES fueron referidas un total de 750 mujeres el periodo de 2 años, para la búsqueda de lesiones cervicales de alto grado, correspondiendo a 39 casos que cumplían los criterios diagnósticos para este tipo

de lesión resultando una prevalencia del 5%. Glass encontró una incidencia anual en los estados unidos de neoplasia cervical intraepitelial en mujeres en las que se les realiza tamizaje en busca de cáncer cervical es del 4% para NIC 1 y 5% para NIC ^{2,3}. La prevalencia de la clínica de displasia registra una frecuencia de presentación del número de casos esperados según lo publicado en estudios de estados unidos, México y Europa.

De los casos en estudio se encontró que la incidencia por edad de lesiones de alto grado fue entre los 30-39 años, coincidiendo en lo reportado en la literatura mundial en la cual se reporta que las lesiones de alto grado típicamente son diagnosticadas en mujeres de 25-35 años, mientras que el cáncer invasivo es diagnosticado comúnmente después de los 40 años, es típico que se presente entre 8 y 13 años posterior al diagnóstico de una lesión de alto grado. ².

Se encontró una discordancia en la primera fase de estudio de las pacientes, siendo el resultado de la citología preoperatoria el 64% lesiones de alto grado así como en la colposcopia preoperatoria con 72% lesiones de alto grado, y en la biopsia de estas mismas lesiones con 90% de bajo grado, sin embargo en la conización cervical el 80% resulto en alto grado coincidiendo con la colposcopia y la citología cervical, confirmando su alta sensibilidad y especificidad en al detección de lesiones de alto grado. Llama la atención que la biopsia registrada tiene ciertas diferencias con el diagnostico histopatológico por conización, pudiendo ser la razón el poco tejido de la biopsia el cual demuestre la interpretación al resultado del análisis de la conización, sería prudente realizar un

estudio que realice con mayor certeza la falta de correlación de ambas pruebas histopatológicas.

En lo que respecta a la prueba de híbridos realizada al año posterior a conización cervical reporta que el 85% de estas fue negativa coincidiendo con los demás estudios de seguimiento, que es la citología cervical y la colposcopia.

El análisis analítico de las pruebas de tamizaje post-conización al año de tratamiento de una lesión de alto grado de malignidad, con captura de híbridos presento una razón de momios de 6.4 y el papanicolaou de 5.17, siendo casi similares, a diferencia de lo que se reporta en la literatura, Julie Heymans reporta que en comparación con la citología la detección de VPH y su genotipo resulta lo más sensible y específico en muestras colectadas 6 meses posterior a la conización para predecir la recurrencia de NIC 2 y NIC 3. Sin embargo nuestros resultados no son favorecidos por el tamaño de muestra aun así la razón de momios muestra un riesgo entre 5 y 6 veces más riesgo de tener una lesión de alto grado, valor similar a lo reportado por Julie Heymans, sin embargo no obtuvimos valores significativos en la comparación de ambas pruebas dado que el tamaño de muestra se estratifica por el número de caso positivos y negativos.

XIII. CONCLUSIONES

La prueba de híbridos que es realizada en la clínica de colposcopia en el Hospital de la Mujer del Estado de Sonora, que es una prueba de detección de RNA del virus del papiloma humano, su sensibilidad y especificidad es similar a los estudios reportados en la literatura internacional, por lo que es una prueba útil y válida en el seguimiento de lesiones de alto grado al año de tratamiento.

XIX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- G. De Palo, S. Dexeus, W. Chanen. Patología y Tratamiento del Tracto Genital Inferior. Autor del capítulo G. De Palo, capítulo 1, editorial: Elsevier – Masson. Edición: 2ª – 2007 páginas 1-7
2. Katki HA et al. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS) group, J Natl Cancer Inst 2000; 92: 397-402.
3. Kreimer AR, et al. Viral Determinants of human papillomavirus persistence following loop electrical excision procedure treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 11-16.
4. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia, Obstet Gynecol 2000; 95: 821-827.
5. Bosch FX. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality, J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13.

6.- Castle PE et al. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women, *Cancer* 2002; 95: 2145-2151.

7.- Clavel C et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7,932 women, *Br J Cancer* 2001; 84:1616-1623.

8.- Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies, *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 80-88.

9.- Nam K, et al. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins, *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 91-95.

10.- Manos MM et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results, *JAMA* 1999; 281:1605-1610.

11.- Mitchell MF et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis, *Obstet Gynecol* 1998; 91: 626-631.

12.- Muñoz N et al. International agency for research on cancer multicenter cervical cancer study group. epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, N Engl J Med 2003; 348: 518-527.

13.- Nanda K et al. Accuracy of Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review, Ann Int Med 2000; 132: 810-819.

14.- Heymans Julie et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. Int. J. Cancer año 2011 vol 129, paginas 903–909.

15.- Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:506–11.

16.- Walboomers JM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12–19.

17.- Villa LL et al. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses, JAMA 1989; 262: 931-934.

- 18.- Kjaer SK et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; vol. 325(7364):572 - 578.
- 19.- Bosch FX, Lorincz A. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002 vol. 55 pp 244–65.
- 20.- Castaño IM y col. Test de VPH en pacientes tratadas con radiofrecuencia. *Archivos de Investigacion Materno Infantil*. Vol. IV, No. 1 • enero-abril 2012 pp 13-21
- 21.- Holowaty P, Miller AB, Rohan T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999, Vol. 91 pags 252–8.
- 22.- Arbyn M, et. Al. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; vol. 24 (Suppl 3):78–89.
23. Insinga RP et al. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *J Obstet Gynecol*. 2004 vol- Jul;191(1):105-13.