



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11226

54
28j

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CLINICA NEZAHUALCOYOTL

INCIDENCIA DE INFECCION POR VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN MUJERES EN EDAD
FERTIL EN LA CLINICA NEZAHUALCOYOTL

T R A B A J O
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
M E D I C I N A F A M I L I A R
P R E S E N T A :
DR. ARTURO GONZALEZ MARTIN DEL CAMPO

ASESOR DE TESIS:

DRA. HILDA MARTHA BODEA FUENTES.

FALLA DE ORIGEN



ISSSTE

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1995



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 está 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.

A U T O R I Z A C I O N



DR. FRANCISCO JOSE LIZCANO ESPERON

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

" NEZAHUALCOYOTL "

I.S.S.S.T.E



INCIDENCIA DE INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
EN MUJERES EN EDAD FERTIL EN LA CLINICA NEZAHUALCOYOTL

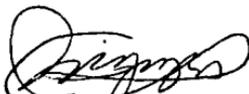
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR
PRESENTA :

DR. ARTURO GONZALEZ MARTIN DEL CAMPO

A U T O R I Z A C I O N E S



DR. JUAN JOSE BIZON RAMIREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR. ARNULFO IRIGOYEN CORIA
COORDINADOR DE INVESTIGACION
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DRA. MA. DEL ROCIO NORIEGA GARIBAY
COORDINADORA DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
U.N.A.M.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR

I. S. S. S. T. E.

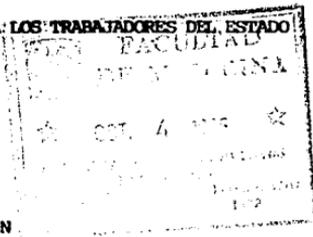
C. NEZAHUALCOYOTL
J. P. CURA ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

Libro 1 Hoja 32

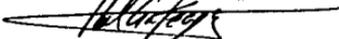
Folio 002

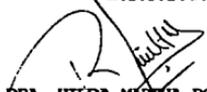
Fecha de Expedición 070495

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO



AUTORIZACIÓN


DR. HECTOR GABRIEL ARTEAGA ACEVES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
I.S.S.S.T.E.


DRA. HILDA MARCHA RODEA FUENTES
JEFE DE ENSEÑANZA DE LA CLINICA NEZAHUALCOYOTL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA FAMILIAR Y ASESOR DE TESIS

INCIDENCIA DE INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
MUJERES EN EDAD FERTIL EN LA CLINICA NETZAHUALCOYOTL

I N D I C E

	Pag.
MARCO CONCEPTUAL	
Antecedentes	1
Características histológicas en la infección por VPH.....	5
Infección por VPH y su relación con estados neoplásicos cervicales.....	8
Tratamiento de la infección por VPH	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACION	14
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECIFICOS	15
METODOLOGIA	
Tipo de investigación	16
Población, lugar y tiempo	16
Definición del universo	16
Tamaño de la muestra	16
Proceso	16
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
GRAFICAS Y CUADROS DE RESULTADOS	18
RESULTADOS	31
ANALISIS DE RESULTADOS	33
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	35

1. ANTECEDENTES.

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

Como elementos intracelulares obligados, solo pueden duplicarse o reproducirse dentro de una célula huésped que les brinda energía y los elementos necesarios para su multiplicación (16).

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

1. Unión a la célula huésped por receptores de la membrana plasmática.
2. Penetración en la célula con expulsión de la capsida.
3. Transporte del material genético vírico al sitio adecuado dentro de la célula huésped.
4. Síntesis por la célula huésped de los componentes víricos requeridos.
5. Reunión de estos componentes.
6. Liberación de viriones maduros en infecciones productivas.

La célula huésped brinda los medios y el DNA o RNA víricos dirigen la síntesis de los componentes del virus. Dicha célula puede evolucionar de la siguiente manera:

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

Entre estas dos situaciones quedan las infecciones por virus lentos, que exigen meses o años para madurar completamente (16).

Los virus de acuerdo a sus constituyentes se dividen en virus DNA y virus RNA; en ambos grupos existe gran cantidad de tipos oncogénicos para diversas células in vitro y para determinadas especies in vivo (16).

Los virus de DNA oncogeno estan distribuidos en cuatro familias, algunas de ellas firmemente involucradas en la genesis de canceres humanos; estos grupos son:

1. Grupo Papovavirus.
2. Grupo Adenovirus.
3. Grupo Herpesvirus.
4. Grupo de la Hepatitis B y Poxvirus.

VIRUS DEL PAPILOMA.

Generalidades:

Pertenece al grupo de Papovavirus (pequenos virus oncogenos que contienen DNA). Resistentes al eter, de estructura similar bajo el microscopio electronico (11,15). Constituido por tres subgrupos:

1. Virus del papiloma humano (VPH).
2. Virus del polioma.
3. Virus vacuolizante simiano.

El VPH es un virus de DNA con peso molecular de 54,000 Daltons; mediante microscopia electronica se ha podido demostrar que tienen los capsomeros dispuestos en simetria cubica y otros en forma filamentosa (4,11,16). Su tamano se encuentra en el rango de 45 a 55 nm, los productores de papiloma son los de mayor tamano (11,16).

Su nucleo capsida contiene 72 capsomeros. Los viriones son simples ensambles de unas cuantas proteinas y no contienen lipidos ni membrana como los virus cubiertos. Las proteinas principales desnaturalizadas de la capsida de todos los VPH muestran reaccion cruzada antigenicamente, lo cual es base para el descubrimiento inmunohistoquimico en muestras obtenidas de pacientes empleando anti sueros especificos del grupo (4,16).

Clasificacion:

Utilizando tecnicas complicadas de biologia molecular, microscopia electronica, inmunohistoquimica, serologia y tecnica de hibridacion del DNA, se han logrado identificar 59 subtipos diferentes de VPOH, cada uno de ellos con implicaciones patologicas diferentes en cuanto al organo, tejido y tipo de lesion que generan (4,10,11,16).

Solo algunos subtipos se encuentran asociados a lesiones cervicouterinas (16).

Simultaneamente, ha resultado evidente que el espectro de enfermedades clinicas asociadas con infeccion de VPH es mucho mas amplio de lo que se penso antes (11,16). Se conocen mas de siete tipos de VPH que infectan las vias genitales en ambos sexos (16). Los subtipos de VPH correlacionados con alteraciones epiteliales cervicales son: 6,10,11,16,18,30,31,33,35,42 y 43; producen en general lesiones conocidas ampliamente como condilomas y algunos de ellos, como los subtipos 16 y 18, son identificados con un alto poder oncogeno relacionandolos con lesiones epiteliales que incluyen todos los grados de NIC y al carcinoma cervicouterino invasor (2,4,6,7,8,9,10,14,15,16).

Koustaky y cols. en un estudio de 121 casos identifico los siguientes subgrupos:

No. de casos	Subtipos de VPH
43	16,18
19	31,33,35
15	6,11
44	sin identificacion

INFECCION GENITAL POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Las infecciones de vias genitales por virus del papiloma humano (VPH), son de las infecciones virales mas frecuentes transmitidas por via sexual (16).

Las verrugas genitales o condilomas se han reconocido como enfermedades venereas desde los tiempos de Grecia y Roma (16).

En 1917 Welch logro el inoculo en humanos con material no filtrado de condiloma; en 1923 Sera demostro el origen viral al inocular a voluntarios con material filtrado (16).

Las infecciones genitales por VPH son mas frecuentes en mujeres con vida sexual activa con multiples companeros sexuales, o inicio de vida sexual antes de los 20 anos (16).

La edad en que se presenta con mas frecuencia es de 20 a 39 anos con un promedio de 26 + 6 (5,6,7,16).

Koustaky y Cols: en un estudio de 148 mujeres con multiples companeros sexuales, encontro en la primer consulta 43 (18%) casos de infeccion por VPH. 62 (37%) en consultas subsecuentes. La edad promedio de la primer consulta fue de 17 + 3 anos (6).

En relacion a la raza, se ha observado mayor frecuencia en en la blanca (75%) en relacion a la negra (42%) y a otros grupos raciales (7%) (5,6).

La infeccion por VPH se asocia frecuentemente con otras enfermedades transmitidas sexualmente, tales como: Herpes virus, Chlamydia trachomatis y Bacterias coccoides (1,6,16).

Stella Mitrani y Cols. en un estudio de deteccion simultaneos de tres de los agentes, transmitidos sexualmente, por medio de la reaccion de polimerasa en cadena encontro: En 391 cultivos de secreciones, 200 casos de VPH, 113 de VHS y 78 de Chlamydia trachomatis (1). En lo que respecta a VPH los casos asociados a otras enfermedades se confirmaron con hibridacion del DNA viral.

Tradicionalmente se habia admitido que las infecciones humanas por VPH se limitaban a la produccion de condilomas situados en vulva, ano y parte baja de la vagina, ya que las infecciones cervicales de VPH pasan inadvertidas a la observacion clinica (16).

Fue en la epoca de los setentas cuando se reconocio que el 1 a 2% de los frotis citologicos de cervix clinicamente normales presentaban signos de infeccion por VPH, y que muchas displasias leves mostraban proliferacion condilomatosa sin evidencia sin evidencia de transformacion neoplasica (2,16).

En el Instituto Nacional de Perinatologia se ha observado una frecuencia de 0.4% en todos los estudios citologicos realizados en un lapso de 6 anos (16).

Nouvo menciona que ningun microscopio de luz puede revelar la presencia de VPH, y que el examen citologico por si solo subestima el numero de mujeres con VPH (7).

Sin embargo en 1992 Hirschowitz y Cols. en un estudio de 437 mujeres con resultados sospechosos, se diagnostico a largo plazo mediante citologia 101 (23%) casos de infeccion por VPH (6,7).

Es por ello que ante la sospecha citologica de infeccion por VPH, se debiera realizar colposcopia, biopsia dirigida legrado cervical, recientemente la hibridacion del DNA viral y la reaccion en cadena de polimerasa que amplia el diagnostico de deteccion de DNA viral de VPH subtipo 16 (1,6,7,8,16).

En un estudio reciente utilizando la reaccion en cadena de polimerasa, se encontro un 84% de cambios histologicos por VPH que aparentaban normalidad citologica (2,7).

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS EN LA INFECCION POR VPH

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

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

Condiloma Acuminado.

Expresion poco frecuente de infeccion genital femenina por VPH, apenas un 8% de los tres tipo señalados. Esta lesion es una excrecencia con superficie de aspecto verrucosa, sesil, pediculada, unica o frecuentemente múltiple que afecta los labios de la vagina, las regiones perianal, parte inferior de la vagina y muy pocas veces observada en vagina superior y cervix, particularmente en la zona de transicion escamo-columnar.

En el embarazo puede causar marcada estimulación en su crecimiento por el estado de inmunotolerancia.

Los virus identificados en su genesis corresponden a los subtipos 6,10, y 11; al igual que las lesiones en otras partes de las vias genitales (1,16).

En menos de 10% de los pacientes se descubriera VPH 16. En el estudio de Koustaky y Cois. de 121 casos de infeccion por VPH a nivel cervical solo encontro un 6% (15 casos) de VPH subtipos 6 y 11 (6).

Aunque los condilomas acuminados cervicales son proliferacion benigna, por lo general un 15% de las mujeres con esta lesion cervical tendran al mismo tiempo NIC (6,14,15,16).

La lesion esta constituida por crecimiento arboreo del epitelio estratificado con acantosis, paraqueratosis, papilomatosis y ocasionalmente hiperqueratosis (capa granular bien definida en el epitelio, a la que se superpone la capa de queratina).

En la paraqueratosis (queratinizacion incompleta), no existe la capa granular, y los estratos superficiales se componen de celulas degenerativas intensamente acidofilas y con nucleos picnoticos (queratinocitos).

Algunas veces se puede observar vacuolizacion citoplasmatica perinuclear y nucleo con cromatina borrosa (coilocitos), así como grados variables de discariosis.

Condiloma Plano.

En la actualidad, se acepta que este tipo de alteración representa la mayor parte (85%) de las manifestaciones morfológicas de infección cervical por VPH, como no representa una manifestación macroscópica visible, resalta la importancia de la metodología diagnóstica que comprende el estudio citológico, colposcópico e histopatológico.

Microscópicamente, como su nombre lo indica no hay evidencia de papilomatosis, se observa como rasgo característico de un epitelio escamoso previo o de metaplasia, engrosado leve o moderadamente, en el cual destaca la disqueratosis superficial y en las capas superficiales e intermedias, presencia de células con vacuolización citoplasmática perinuclear (coilocitos), el núcleo picnótico de borde regulares, en ocasiones puede presentarse atipia nuclear en grados variables, designándose a esta variable como condiloma atípico.

El núcleo puede estar ligeramente hipercrómico, las células binucleadas son comunes.

Estas manifestaciones histológicas de células con atipias encontradas en el epitelio superficial son referidas como NIC I y cuando se les encuentra en la basal como NIC II y NIC III (10).

La presencia de alteraciones en células superficiales e intermedias y no en las capas basales se explica por el hecho de que las estructuras antigénicas virales no son sintetizadas en las células parabasales, sino en las células diferenciadas, las cuales permiten la síntesis de proteínas estructurales del virus.

La presencia simultánea de lesiones condilomatosas en las capas superficiales del epitelio y displasia en las basales brinda cierta luz en el desarrollo de NIC (7,9,10).

Condiloma Invertido.

Es una entidad rara, representa el 5 al 7% del total de manifestaciones morfológicas de la infección por VPH al nivel del epitelio cervical, al igual que el plano no es visible macroscópicamente, resaltando también la importancia del estudio citológico, colposcópico e histopatológico (1,7,10,16).

Microscópicamente consiste en la sustitución del epitelio de transición normal por un epitelio escamoso, en el que se observan capas de disqueratosis superficial, presencia de coilocitos en estratos intermedios y superficiales, proliferación interna involucrando el epitelio endocervical confundiendo con CA.

Los cambios celulares característicos se presentan en todas las variantes de condilomas inducidos por VPH. La imagen citológica encontrada en el frotis anormal con presencia de coilocitos y disqueratosis, es la primera evidencia de infección genital por VPH, en los casos de condiloma plano e invertido (enfermedad subclínica) (1,7,9,16).

El coilocito sigue siendo el dato más importante para el diagnóstico, deriva su nombre de una proposición de Koss y Durfee, quienes en 1956 usaron el término de atipia coilocítica para describir ciertas alteraciones celulares. El coilocito es una célula escamosa de la capa superficial o intermedia, eventualmente aumentada de volumen, mono, bi o multinucleada.

Los núcleos se hallan rodeados por un área clara e irregular que va desde un pequeño halo, hasta un gran espacio vacío que rechaza los organelos y citoplasma hacia la periferia. El citoplasma presenta en muchas de las veces eosinofilia, la otra característica citológica es la presencia de células disqueratóticas, son células con citoplasma eosinofílico denso y núcleos hiper cromáticos irregulares.

Aspectos inmunológicos.

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

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

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

En algunos se han descrito inmunidad de tipo celular.

La frecuencia del papiloma aumenta en pacientes con inmunidad celular disminuida, como es el caso de VIH o linfomas (17).

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

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

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

No hay duda alguna del papel etiológico del VPH en la genesis del condiloma.

Desde el reconocimiento realizado por Meisels y Cols. en 1977, respecto a la asociacion de del VPH con condiloma plano y una serie de lesiones consideradas como displasia moderada, se ha desencadenado un interes sobre la Historia Natural de estas lesiones.

A partir de 1980, utilizando tincion de inmunoperoxidasa para antígeno VPH y con tecnicas de hibridacion del DNA del VPH se ha demostrado en forma general que mas de un 90% de las neoplasias cervicales contienen VPH oncogeno (16).

Kurman utilizando tecnicas de inmunoperoxidasa encontro la presencia de antigenos de VPH en 60 a 79% de los casos de displasia leve, 15% de los de displsia moderada, 17% de los de displasia severa y 10% de carcinoma In situ. La asociacion de condiloma y NIC por metodos morfologicos simples como la citologia y la histopatologia da una frecuencia variable de 26 a 55%.

En el INPER, este porcentaje es del 47%.

Richard, calcula que del 70 al 90% de los casos de NIC I y del 50 al 70% de los NIC II, con infecciones por VPH (16).

Zur Hausen demostro por tecnicas de hibridacion que alrededor del 75% de los carcinomas epidermoides invasores del cervix contienen genomas del VPH 16 o VPH 18. Koustaky y Cols. en un estudio de 241 mujeres con ETS, con seguimiento citologico y colposcopico cada 4 meses, y mediante biopsia encontro. 28 casos de NIC en grado variable, en 28% de estos se encontro VPH serotipos 16,18 en comparacion con un 11% que tambien desarrollo NIC sin evidencia de VPH (6).

24 de estos casos de NIC II y NIC III VPH positivos fueron detectados dentro de los primeros 24 meses, despues de la primer pueba positiva a VPH.

En un estudio Hirschowitz y Cols. en un grupo de 437 mujeres con erosion exocervical y mediante control citologico durante 8 anos se diagnostico en 101 (23%) el VPH en los resultados sospechosos.

La edad promedio de las mujeres fue de 20 a 39 anos (7). Se desarrollo discariosis severa en un lapso de aproximadamente de 3 anos, en 50% de los casos; principalmente en las mujeres de 25 a 29 anos.

Njirjesy encontro un 28% de casos con CaCu in situ o Ca invasor posterior a la infeccion por virus del papiloma humano (7).

En un estudio de este mismo autor se estudiaron 100 mujeres con NIC I, 39% se encontraron con infeccion por VPH mediante hibridacion de DNA, el 84% de estos casos que desarrollaron CA fue detectado VPH 16 y 18 (7). Hitchell ha encontrado mayor riesgo de desarrollar NIC III en mujeres con evidencias de VPH, en un 38.7% en mujeres menores de 25 anos (7).

The South Australian Central Cancer Registry, encontro en 13 de 101 (12.9%) de mujeres con evidencia de infeccion por VPH, progresion de discariosis severa.

Los presentes hallazgos sugieren que la progresion de lesiones sospechosas a discariosis severa es mas probable si hay evidencia de VPH. Las infecciones de VPH pueden simular cambios sospechosos sin riesgo de displasia (7).

VPH 6 y 11 se encuentran en la amyoria de los condilomas vulvares, sin embargo rara vez se encuentran en el Ca invasor (1,10).

En contraste en los casos de NIC II y III los VPH mas encontrados son del tipo 16 y 18 (1,10,16).

Actualmente 16 y 18 son los mas encontrados en los casos de NIC, recientemente se ha reportado que un queratinocito esta relacionado con el genero VPH 16, que guarda caracteristicas histologicas de un NIC III (10).

Durante los ultimos anos, la produccion de clones de nuevos tipos de DNA de VPH extraidos de tumores genitales malignos, han proporcionado datos que permiten establecer la asociacion coherente entre papiloma virus y cancer genital (16).

Las caracteristicas epidemiologicas clinicas, al aspecto histologico y la evolucion natural de las enfermedades genitales, dependen en gran parte del tipo de DNA de VPH que se descubre dentro de las lesiones, de tal manera que las provocadas teoricamente por VPH 6 y VPH 11, pueden ser consideradas como de bajo riesgo, en contraste con las producidas por VPH 16 y 18; implican un mayor riesgo para la progresion hacia NIC (10,16).

Se ha descubierto DNA de VPH del subtipo 16 y 31 en el carcinoma invasor considerando pues a estos tipos como de alto riesgo (1,16).

No es posible diferenciar clinicamente si la infeccion corresponde a VPH de alto o bajo riesgo, por lo cual de manera practica, todos los casos deben ser consierados con potencial oncogenico.

Parece poco probable que la infeccion por VPH en forma aislada baste para provocar carcinoma en un huesped inmunocompetente.

Esta conclusion se sugiere por el largo periodo de tiempo entre la infeccion inicial y la posible conversion maligna, o bien por la regresion espontanea de muchas lesiones primarias (1,6,10,16).

Razonablemente se piensa en la participacion de cofactores que en el aparato genital femenino aumentan la potencialidad oncogenica de las lesiones por VPH, en estos cofactores se incluyen el tabaquismo, infeccion por otros agentes microbianos e inmunosupresion (1,3,5,12,16,17).

Se considera al tabaco un factor de riesgo y se han descubierto metabolitos del mismo en moco cervical, lo cual implica un efecto directo sobre las moléculas en la zona de transformacion (2,16).

Una infeccion herpetica puede afectar los genes del papiloma virus o genes de control celular pudiendo cambiar la expresion viral (1,17).

La frecuencia de los condilomas cervicales y el peligro de desarrollar NIC estan aumentados en pacientes jovenes con inmunodeficiencia y muchas teorias de la oncogenesis por VPH, se basan en datos reunidos de estos paciente (16,17).

Tratamiento de las infecciones por Virus del papiloma humano.

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

Terapia Caustica.

El acido tricloroacetico se aplica directamente sobre el tejido verrugoso, es menos doloroso que el podofilino y produce menos reaccion en los tejidos vecinos normales, no plantea el problema de absorcion general.

El Podofilino al 25% en 100% de tintura de Benjui, se aplica localmente durante un lapso de 6 a 8 horas y posteriormente lavarse.

Su efecto es provocar actividad mitotica en la capa de celulas espinosas de la lesion y al mismo tiempo interrumpir la mitosis.

El podofilino provoca hinchazon celular y aumento de la picnosis nuclear, que al aumentar la actividad mitotica, puede hacer dificil la diferenciacion entre lesiones condilomatosas tratadas con podofilino y carcinoma.

La remision alcanzada es de 21 a 64% despues de 9 tratamientos.

Para lograr la curacion se necesitaron 20 semans en solo el 14% de los pacientes tratados por Hage y Larsen.

La absorcion general, especialmente durante el embarazo puede ser muy grave, aplicando el podofilino directamente en la vagina puede causar polineuritis, paralisis y parestia.

Quimioterapia.

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

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

El 5-FU bloquea la reaccion de metilacion del DNA viral. No provoca estenosis uretral, ni ha mostrado senales de absorcion general.

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

Cirugia.

Para condilomas recurrentes o de gran tamaño se han empleado extirpación, fulguración y electrodesecación. Se ha empleado criocirugía en lesiones pequeñas, principalmente en cervix. También se han utilizado laser en algunos casos recurrentes. La energía del laser se absorbe en la lesión, de manera que no tiene lugar una penetración a tejidos profundos. Básicamente el Laser de CO2 se utiliza, unido a un colposcopio.

Biopsia.

Empleada en la mayoría de los casos con sospecha de NIC o en casos de displasia en cualquiera de sus grados. La biopsia es diagnóstica y tratamiento, por lo que se le considera el tratamiento de elección, principalmente en los casos de más riesgo. Permite a la vez en casos de positividad al cáncer la decisión de realizar histerectomía.

Inmunoterapia.

Recientemente y en base a los trabajos de Powell y Coles, se ha empleado el uso de autovacuna. Ofrece los mejores resultados en los casos crónico recurrentes y en algunos casos de inmunodeficiencias humorales y celulares (9). Las bases moleculares del CA son ahora entendidas al involucrar la actividad de oncogénesis viral y la inactividad de genes supresores de tumores. un acceso a la inmunomodulación genética es el desarrollo de vacunas (9). El virus del papiloma humano (VPH), especialmente el subtipo 16 se ha implicado con la etiología de CACU (1,6,7,16). La utilización de las partículas nucleares nucleares E6 o E7 de VPH reducen el desarrollo de tumores relacionados con VPH (9).

Recurrencias post-tratamiento.

De los 59 subtipos de VPH, 22 han sido identificados en las secreciones del tracto genital de los compañeros sexuales (10). Las recurrencias de VPH en las mujeres son en gran parte porque no se otorga el tratamiento al compañero (s) sexual (es) (10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

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

Los condilomas se han descrito desde los tiempos de Grecia y Roma, en 1977 se reconoce la asociación de VPH con condiloma plano.

En 1980 mediante técnicas sofisticadas de diagnóstico, como la Hibridación del DNA viral han permitido encontrar mayor número de casos.

Fue en la época de los setentas cuando se reconoció una incidencia considerable de infección en los resultados de citologías, en algunos Hospitales se reportó de 1 a 28 del total de papanocolaus realizados.

En nuestra Clínica es a partir de 1990, que se observa la presencia y aumento de casos por VPH, con diagnóstico inicial en reportes citológicos, sin embargo dado que no se contaba con una frecuencia real, se lleva al cabo la presente investigación, para identificar la incidencia de VPH, en mujeres en edad fértil adscritas a la unidad.

JUSTIFICACION.

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

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

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

El frotis de papanicolaou es un método diagnóstico económico, sencillo de realizar e inruento, mediante este se identifican las células patognomicas de VPH.

La población femenina en edad fértil uasuaría de los servicios de la clínica es casi el doble de la masculina.

La promiscuidad sexual es frecuente entre los habitantes beneficiarios de los servicios.

En nestra unidad se ha incrementado la frecuencia de VPH en los reportes citológicos a partir de los noventas.

También se han encontrado asociaciones de NIC y apilonavirus.

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

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

3. OBJETIVOS.

2.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la incidencia de la infección por VPH, por medio de citología exfoliativa cervico-vaginal; en las mujeres en edad reproductiva de la Clínica Netzahualcoyotl.

2.2 Objetivos Específicos.

- 2.2.1 Identificar los grupos de edades en que es más frecuente la infección por virus de Papiloma humano.
- 2.2.2 Identificar la relación existente entre la iniciación de VSA con la frecuencia de la infección.
- 2.2.3 Reconocer si existe relación entre el número de embarazos, con la frecuencia de la infección.
- 2.2.4 Identificar la asociación entre VPH, con otras enfermedades de transmisión sexual.
- 2.2.5 Identificar la asociación de VPH y displasia en diversos grados.

3. METODOLOGIA.

3.1 Tipo de investigacion.

Segun la clasificacion de Lillienfel, en la presente investigacion se realizo un estudio observacional, descriptivo, abierto y con un corte transversal.

3.2 Poblacion, Lugar y Tiempo.

Se estudiaron 2173 mujeres en edad fertil, que acudieron a toma de citologia exfoliativa cervico-vaginal, en un periodo comprendido del 01 01 93 al 30 06 94, todas ellas adscritas a la Clinica Netzahualcoyotl.

3.3 Definicion del Universo.

Mujeres en edad fertil adscritas a la Clinica Netzahualcoyotl.

3.4 Tamano de la muestra.

Las pacientes de esta investigacion se obtuvieron mediante un muestreo no probabilistico, intencional, con un total de 2173.

3.5 Proceso.

- 3.5.1 Toma de Citologia exfoliativa cervico-vaginal.
- 3.5.2 Referencia de formato SM7 -30- 3 y laminilla a Hospital Regional Ignacio Zaragoza.
- 3.5.3 Contrarreferencia de resultados.
- 3.5.4 Busqueda de resultados con infeccion por VPH.
- 3.5.5 Organizacion de datos.
- 3.5.6 Analisis de resultados, tratamiento especifico.

3.6.1 CRITERIOS DE INCLUSION.

- Mujeres de 15 a 49 años.
- Mujeres con vida sexual activa.
- No embarazadas.

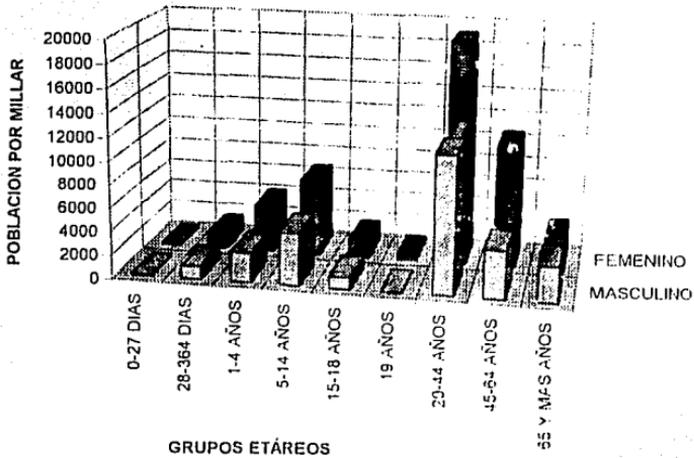
3.6.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Mujeres sometidas a tratamiento por VPH.
- Mujeres en control por VPH.
- Mujeres en control de displasia o NIC.

3.6.3 CRITERIOS DE ELIMINACION.

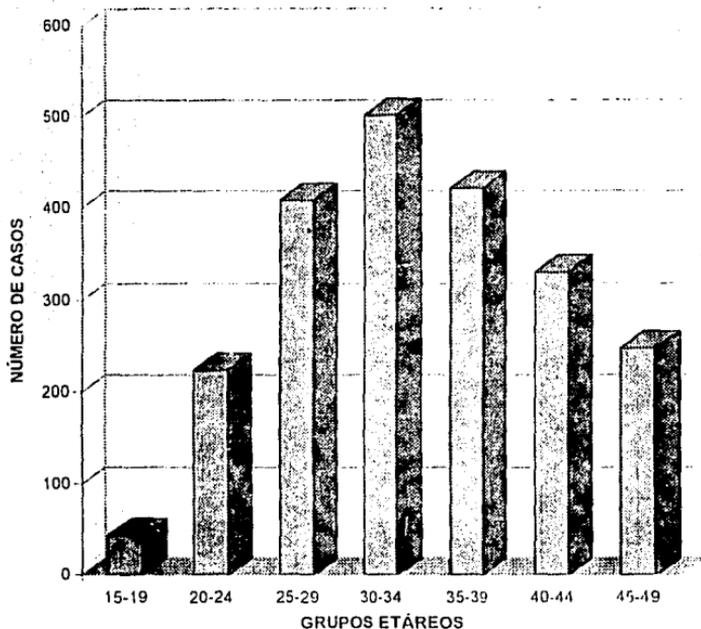
- Mujeres con infeccion por VPH mayores de 49 años.

POBLACION USUARIA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO 1994



FUENTE: SM-10-3-2

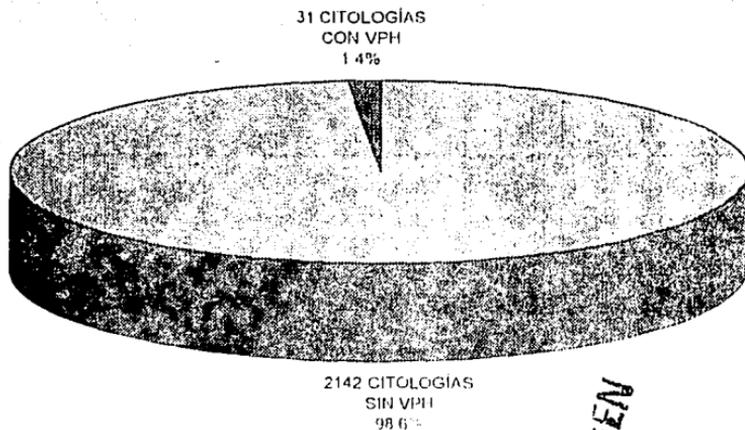
NÚMERO DE CITOLOGÍAS POR GRUPOS ETÁREOS



FUENTE: SM7-30-3

FALLA DE ORIGEN

INCIDENCIA DE VPH EN CITOLOGÍAS EXFOLIATIVAS CÉRVICO-VAGINALES



NOTA: TOTAL DE CITOLOGÍAS REALIZADAS: 2173

FUENTE: SM7-30-3

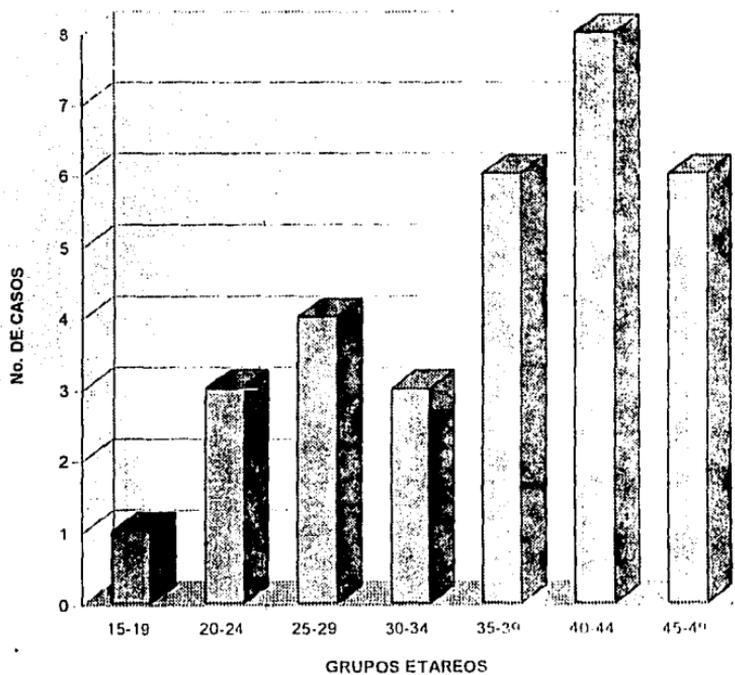
FALLA DE ORIGEN

CASOS DE VPH POR GRUPOS ETAREOS

GRUPOS DE EDAD	Nº de CASOS	PORCENTAJE
15 - 19 ANOS	1	3.22
20 - 24 ANOS	3	9.67
25 - 29 ANOS	4	12.90
30 - 34 ANOS	3	9.67
35 - 39 ANOS	6	19.35
40 - 44 ANOS	8	25.80
45 - 49 ANOS	6	19.35
<hr/>		
TOTAL	31	99.96

CUADRO No 1

GRUPOS DE EDADES Y CASOS DE VIH

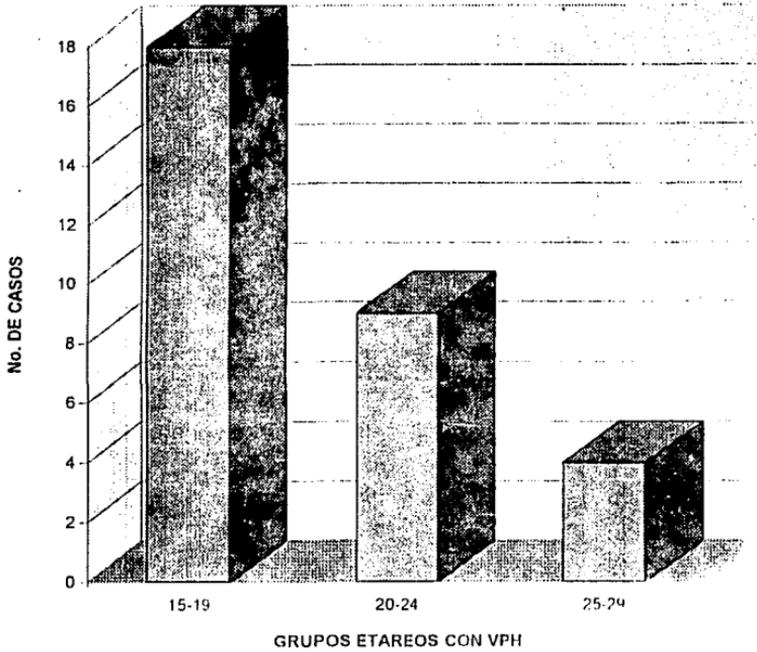


INICIO DE VIDA SEXUAL Y CASOS DE VPH

IVSA	No. DE CASOS	PORCENTAJE
15 - 19 ANOS	18	58.06
20 - 24 ANOS	9	29.03
25 - 29 ANOS	4	12.90
<hr/>		
TOTAL	31	99.99%

CUADRO No 2

GRUPOS DE EDADES CON VPH E INICIO DE VSA

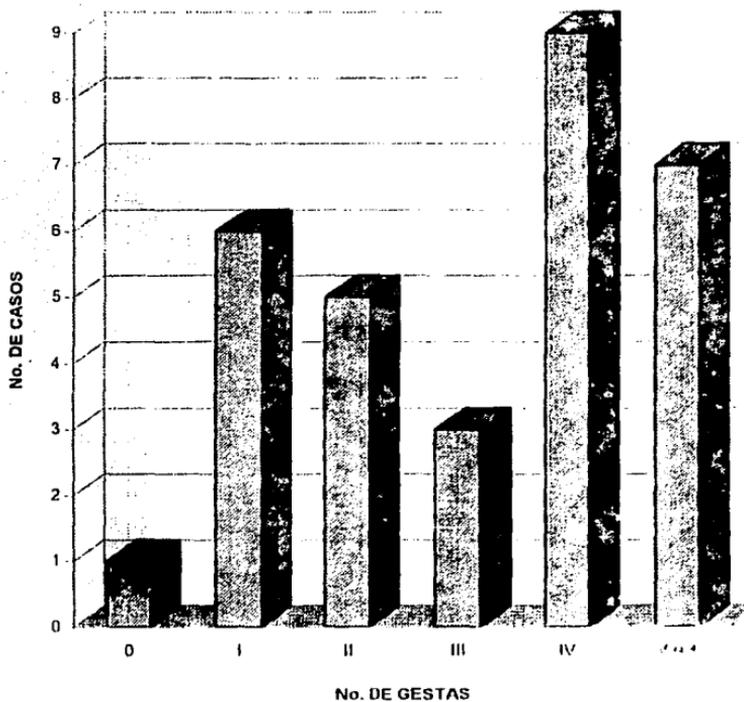


CASOS DE VPH EN RELACION AL NUMERO DE EMBARAZOS

NO DE EMBARAZOS	CASOS CON VPH	PORCENTAJE
0	1	3.2
1	6	19.3
2	5	16.1
3	3	9.6
4	9	29.0
5 O MAS	7	22.5
<hr/>		
TOTAL	31	99.7%

CUADRO No 3

No. DE GESTAS Y CASOS DE VPH



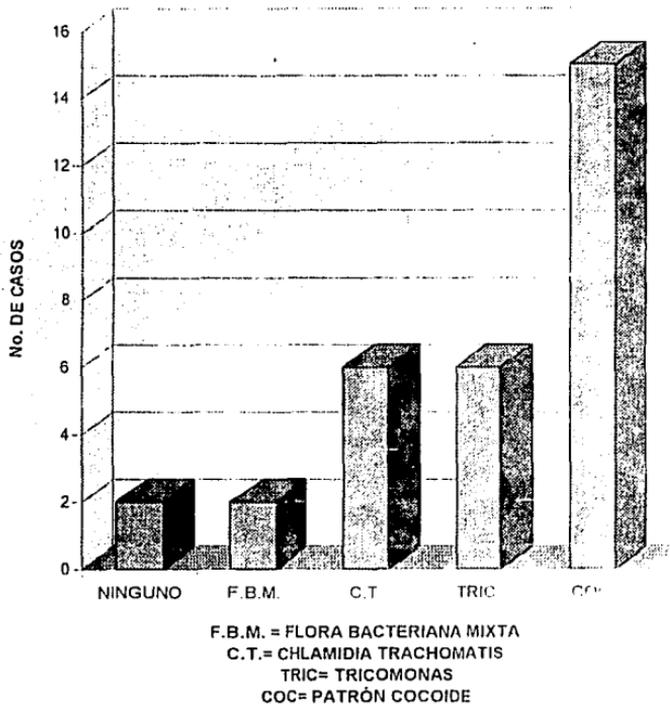
FALLA DE ORIGEN

ASOCIACION DE VPH CON OTRAS
ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL

TIPO DE INFECCION	No DE CASOS CON VPH	PORCENTAJE
NINGUNA	2	6.45
FLORA BACTERIANA MIXTA	2	6.45
CHLAMYDIA TRACHOMATIS	6	19.35
TRICHOMONA VAGINALIS	6	19.35
PATRON COCOIDE	15	48.38
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>		
TOTAL	31	99.985

CUADRO No. 4

ASOCIACIÓN DE VPH CON OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL



FALLA DE ORIGEN

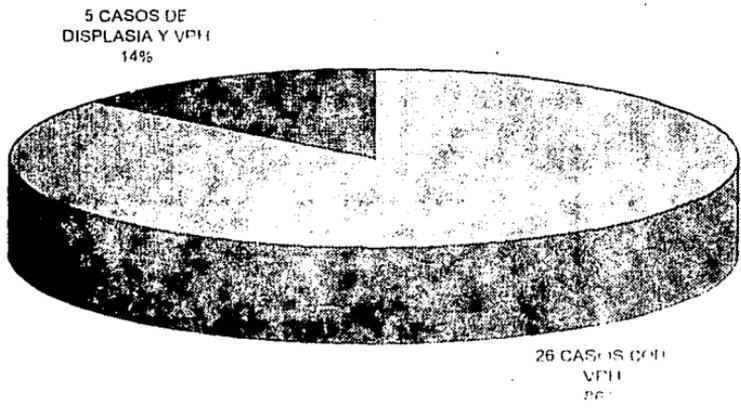
CASOS DE VPH ASOCIADOS A DISPLASIA

MUJERES CON VPH	TIPO DE DISPLASIA
24 ANOS	MODERADA
33 ANOS	LEVE
42 ANOS	MODERADA
43 ANOS	MODERADA
49 ANOS	LEVE
<hr/>	
TOTAL	5 CASOS

CUADRO No 5

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ASOCIACIÓN DE VPH CON DISPLASIA



FUENTE: SM7-30-3

5. RESULTADOS

De un total de 14.992 mujeres de edad fértil se realizaron 2173 citologías, que representan un 14.49% de esta población.

De acuerdo a los grupos etareos se encontraron los siguientes resultados:

En el grupo de 15 a 19 años se tomaron 43 citologías (19.78%), en el de 20 a 24: 223 (10.26%), de 25 a 29: 408 (18.77%), de 30 a 34: 501 (23.05%), de 35 a 39: 421 (19.37%), de 40 a 44: 330, (15,18%), y finalmente en de 45 a 49: 247 (11.36%).(Grafica B)

5.1 Numero de casos de infeccion por VPH de acuerdo a grupos etareos.

En el grupo de 15 a 19 años se encontro 1 caso (3.2%) de 20 a 24: 3 (9.67%), de 25 a 29: 4 (12.90%), de 30 a 34: 3 (9.67%), de 35 a 39: 6 (19.35%), de 40 a 44: 8 (25.80%), finalmente en el grupo de 45 a 49: 6 (19.35%) (Cuadro 1, Grafica 1).

5.2 Numero de casos de VPH en relacion a VSA.

En el grupo con inicio de VSA entre 15 y 19 años, se encontraron 18 casos (58.06%), con inicio de VSA de 20 a 24 años, 9 casos (20.03%), finalmente con inicio entre 25 a 29, 4 (12.90%) (Cuadro 2, Grafica 2).

5.3 Numero de casos de infeccion por VPH en relacion al numero de embarazos.

En el grupo de mujeres sin embarazos, se encontro un caso (3.2%), con un embarazo: 6 (19.3%), con 2 embarazos: 5 (16.1%), con 3 embarazos: 3 (9.6%), con 4 embarazos: 9 (29.0%), por ultimo con 5 o mas embarazos: 7 casos (22.5%) (Cuadro 3, Grafica 3).

5.4 Numero de casos con VPH, asociados a otras enfermedades de transmision sexual.

Solo en 2 casos (6.45%), no se encontro asociacion con otras infecciones; 2 casos (6.45%) asociados a flora bacteriana mixta. 6 casos (19.35%), se asociaron con Chlamydia trachomatis, 6 casos (19.35%), se asociaron a trichomonas vaginalis, finalmente 15 casos (48.38%), asociados a patron cocoide. (Cuadro 4, Grafica 4).

5.5 Asociacion de VPH y, Displasia

De 31 casos con infeccion por VPH, 5 casos (16.12%), cursaban con displasia.

De los 5 casos de displasia, 2 (40%) con displasia leve y 3 (60%) con displasia moderada.

Los casos de displasia se presentaron en mujeres con VPH con las siguientes edades: 24 años (displasia moderada), 33 años (displasia leve) 42 años (displasia moderada), 46 años (displasia moderada) y 49 años (displasia leve). (Cuadro 5, Grafica 5).

6. ANALISIS DE RESULTADOS.

De 2173 citologías realizadas en este estudio se encontraron 31 casos de VPH. La frecuencia corresponde a 1.42% en un periodo de 18 meses, mayor a la frecuencia reportada por el Instituto Nacional de Perinatología, de 0.4% en un lapso de 6 años.

El grupo etareo donde mas frecuencia de infección por VPH se encontro, fue en el de 40 a 44 años, con 8 casos (25%) de un total de 31.

En comparacion con los estudios de referencia, la edad donde mayor frecuencia se encontro fue entre 20 y 39 años

El grupo donde menos frecuencia se encontro, fue el de 15 a 29 años, con 1 solo caso (3.2%).

En relacion a la edad de inicio de vida sexual de las pacientes infectadas por VPH, se encontro mayor incidencia en el grupo de mujeres que la iniciaron entre los 15 y 19 años, con 18 casos (58.06%) del total de 31. En los estudios de referencia se encontro la misma situacion.

La frecuencia de infección observada en este estudio, disminuye en la medida que se inicia la vida sexual despues de los 20 años.

Solo se presentaron 4 casos (12.90%) en aquellas mujeres que iniciaron VSA entre 25 y 29 años.

La asociacion mas frecuente de infección por VPH con otras enfermedades de transmision sexual fue con patron coccoide, 15 casos (48.38%) de un total de 31.

Sin embargo tambien destaca la asociacion con Chlamydia trachomatis y Trichomona vaginalis, ambose con 6 casos (19.35%). La misma asociacion de infecciones se encontro en las referencias del estudio.

Los casos de infección por VPH asociados a displasia fueron 5. Tres de displasia moderada y dos de leve, la frecuencia encontrada fue de 16.12%, semejante a la reportada por Kurman en los estudios de referencia.

La incidencia fue mayor en las mujeres de la cuarta decada de la vida, donde se encontraron 3 (60%) de los 5 casos.

La incidencia de displasia referida por otros autores, es una edad promedio de 25 a 29 años.

En ningun caso se encontro NIC.

10. CONCLUSIONES.

La infección por virus del Papiloma humano (VPH) sigue siendo junto con otras enfermedades virales de transmisión sexual tales como el Herpes virus, padecimientos que cada día se incrementan y que pasan inadvertidos al examen ginecológico rutinario; por lo que se debe realizar junto con este la toma de citología cervico-vaginal.

Método considerado como insuficiente para el diagnóstico y para determinar la frecuencia real del padecimiento, en comparación con otros estudios de ampliación y corroboración diagnóstica.

Las características anormales de los frotis observadas bajo el microscopio, como las células patognómicas de VPH, el coilocito y el disqueratocito entre otras, nos obliga además de ampliar el diagnóstico mediante biopsia, colposcopia y técnicas de hibridación del DNA viral; a incrementar la cobertura de detección a través de la citología exfoliativa.

Dicho estudio se deberá realizar a toda mujer con vida sexual activa, principalmente en aquellas consideradas de mayor riesgo para adquirir la infección como son las que inician su vida sexual a temprana edad, que tienen o han tenido múltiples compañeros sexuales, multiparidad, infecciones de transmisión sexual repetidas, e inmunodeficiencia.

Una vez diagnosticada plenamente la infección por VPH se deberá someter al tratamiento específico a la pareja, y se deberá realizar seguimiento cada tres meses por 1 año posteriormente cada 6 o 12 meses, principalmente en las mujeres mayores de 40 años, que son las que con mayor frecuencia desarrollan NIC secundaria a infección por VPH.

La investigación de la infección por VPH debe ser amplia y permanente, ya que será la base para la realización de otros estudios afines y la justificación para incrementar la difusión de programas tales como: Educación para la Salud, Planificación Familiar y Educación Sexual.

11. BIBLIOGRAFIA.

1. Stella Mitrani-Rosenbaum PHD, Rafael Baldes, MD Tsila Lazaro Vitch, MSC. Simultaneous detection of three common sexually transmitted agents by polimerasa chain reaction. AM J. Obstet Gynecol. 1994; 171 3:784-90.
2. Schnider A. Kirchhoff T. Meinhardt G. Gissman L. Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history normal papanocolau smear. Obstet Gynecol. 1992; 79:683-8.
3. Ostergaard L. Birkelund S. Christiansen G. Use of the polymerase chain reaction for detection of chlamydia trachomatis. J Clin Microbiol. 1990; 28:1254-60.
4. Ting Y. Maios M. Detection and typing of genital papillomavirus. A guide to methods and application New York academic pres. 1990; 368-372.
5. Esray Mitrani Rosenbaum S. Ever Hadini P. Tsvieli R. The incidence of human papillomavirus infection in students population. Cervix. 1991; 9:131-3.
6. Koustaky Laura A. Holmes Kingk. Chritchlow W. Stevens Claire. A cohort study of the risk of cervical intra-epithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N. Engl J Med. 1992; 327(18) 1272-78.
7. Hirschowitz Lynn. Raffle Angela E. Mackenzie Elizabeth. Hughes A.O. Long term follow of womwn with borderline cervical smear test results; effects age and viral infection on progression to high grade dyskariosis to high grade dyskariosis. The Brithish Medical Journal 1992; 304 (6836):1209-12.
8. Raffle AE. Alden B. Mackenzie EFD. Six years audit of laboratory workload and rates of referral for colpodcopy in a cervical screening, programme in three districts. Brithisth Med J 1990; 301: 907-16
9. Gutierrez Andres A. Lemaine Nick R. Genotherapy for cancer. The Lancet 1992; 339 (8975): 715-721.

10. Nouvo, Gerard J. Pedemonta, Bader M. Human papillomavirus types and recurrent cervical warts. JAMA 1990; 263 (9):1223-34
11. de Willers EM. Heterogeneity of the Human papillomavirus group. J viral 1989 63: 4898-4903.
12. Piletti S. Gupta J.S. Tafañon E. de Polo G. Study of multiple human papillomavirus related lesions of the lower female genital tract by in situ hibridacion. Hue Pathol 1990; 0: 118-123.
13. Palmer HM Gilory CB Detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reactions in serum and urine from man with non-gonococcal urethritis. J Clin Pathol. 1991; 44: 321-5.
14. Giles J.A! Deery A. Crow J. Walker P. The acuracy of repeat citology in women with mildly diskaryotic smear. British J Obst Gynecol 1989; 96: 1967-70.
15. Zur Hausen H. Papilloomavirus as carcinomavirus New York Raven Press 1989; 1-26.
16. Valenzuela Lopez Sergio. Torres Martinez Arturc Papiloma virus y displasia cervical INPER Temas selectos en Reproduccion Humana. 1989: 783-788.
17. Arsenio Spinillo,MD Patrizo Tenti,MD Stefann Roo. Nuclear organicer regions and cervical intraepithelial neoplasia among women with human immunodeficiency virus infection. A M J Obst Gynecol 1994. Vol 171 No 3: 773--776.