



11217
30
2E

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIOS ESTATALES DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO

**TRATAMIENTO DE LA INFECCION CERVICAL POR EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON
CRIOCIRUGIA Y 5-FLUORURACILO
JUNIO 1992 - JUNIO 1994**

T E S I S

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
GINECO OBSTETRICIA
P R E S E N T A ,
TERESA DE JESUS CASTRO FUENTES**

ASESOR MEDICO DR. MANUEL SAENZ CABRERA

**ASESOR EN INVESTIGACION Y METODOLOGIA
DRA. MARIA XOCHITL ASTUDILLO MILLER**



ACAPULCO, GRO.

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

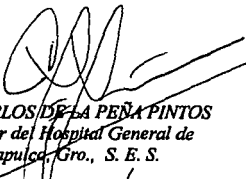
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**TRATAMIENTO DE LA INFECCION CERVICAL POR EL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO CON CRIOCIRUGIA Y 5-FLUORURACILO
JUNIO 1992 - JUNIO 1994**

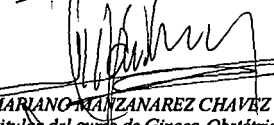


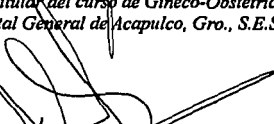
**SUBDIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN**


DR. CARLOS DE LA PEÑA PINTOS
Director del Hospital General de
Acapulco, Gro., S. E. S.



**DIRECCION
HOSPITAL GENERAL DE
ACAPULCO.GRO**

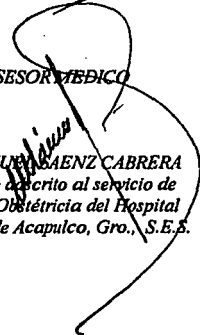

DR. MARIANO MANZANAREZ CHAVEZ
Profesor titular del curso de Gineco-Obstetricia
del Hospital General de Acapulco, Gro., S.E.S.


DR. ESMIR MANZANAR SAGRERO
Jefe de Enseñanza e Investigación del
Hospital General de Acapulco, Gro., S.E.S.




**JEFATURA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL DE
ACAPULCO, GRO**

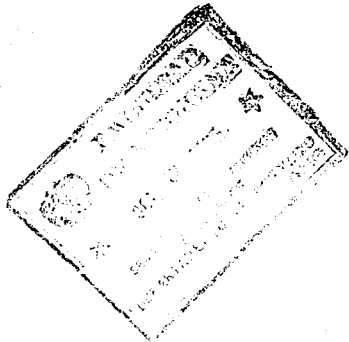
ASESOR MEDICO


DR. MANUEL SAENZ CABRERA
Médico adscrito al servicio de
Gineco-Obstetricia del Hospital
General de Acapulco, Gro., S.E.S.

**ASESOR EN METODOLOGIA DE LA
INVESTIGACION**


DRA. Mx. XOCHITL ASTUDILLO MILLER
Profesional dictaminador de servicios
especiales en unidad hospitalaria.

DEDICATORIAS



*A MIS PADRES
PROFR. RAYMUNDO CASTRO GARCIA
Y
MARA FUENTES DE CASTRO
POR SU AMOR Y BENDICIONES*

*A MIS HERMANOS
IRASEMA, RAYMUNDO, LAURA, LISETA e
INDIRA
POR SU CONFIANZA Y ENTUSIASMO PARA REALIZAR MI PROFESION*

*A PABLO
POR SU APOYO INCONDICIONAL Y
COMO TESTIMONIO DEL ESFUERZO REALIZADO*

*A MI QUERIDO HOSPITAL
POR ALBERGARME ESTOS AÑOS Y A SUS NOBLES
PACIENTES, MOTIVO DE MI PROFESION.*

*A TODAS LAS PERSONAS DEL HOSPITAL GENERAL,
A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS
QUE ESTUVIERON CERCA DE MI EN ALGUN MOMENTO
DE MI VIDA Y QUE DE ALGUNA MANERA CONTRIBUYERON
EN MI FORMACION ACADEMICA Y PERSONAL.*

*EN MEMORIA DEL DR .
BENJAMIN MENESES MIRANDA*

CONTENIDO

INTRODUCCION	Pag.
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
2. ANTECEDENTES	2
3. OBJETIVOS	4
4. MARCO TEORICO	
4.1 <i>Epidemiología</i>	5
4.1.1 <i>Factores de Riesgo</i>	
4.1.2 <i>Transmisión</i>	
4.1.3 <i>Historia Natural</i>	
4.2 <i>Biología del papilomavirus humano</i>	9
4.3 <i>Ciclo vital del virus</i>	11
4.4 <i>Clasificación</i>	13
4.5 <i>Diagnóstico</i>	16
4.5.1 <i>Colposcópico</i>	
4.5.2 <i>Microscópico</i>	
4.5.3 <i>Tecnología recombinante del ADN viral</i>	
4.6 <i>Tratamiento</i>	25
4.7 <i>Variables</i>	29
5. METODOLOGIA	30
5.1 <i>Universo de Investigación</i>	
5.2 <i>Muestreo y tamaño de la muestra</i>	
5.3 <i>Criterios de Inclusión</i>	
5.4 <i>Criterios de Exclusión</i>	
5.5 <i>Tipo de Estudio</i>	
5.6 <i>Método de recolección de la información</i>	
6. RESULTADOS	32
7. ANALISIS	34

8. CONCLUSIONES 35

BIBLIOGRAFIA 36

- ANEXOS:**
- 1. Formato para la recolección de datos.*
 - 2. Formato de información para pacientes en tratamiento de infección por el virus del papiloma humano.*
 - 3. Gráficas*

RESUMEN

Se analizaron 62 expedientes clínicos de pacientes con infección por el virus del papiloma humano y que fueron manejadas con criocirugía y 5-fluoruracilo con control citológico y colposcópico a los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento, en la clínica de lesiones tempranas del Centro de Cancerología "Dr. Arturo Beltrán Ortega" del estado de Guerrero.

Los controles citológicos y colposcópicos a los 3 meses fueron negativos en el 74.2 % y a los 6 meses fué del 79 %.

Se encontró persistencia de la infección en el 25.8 % y una recidiva del 21 % en las pacientes.

Las complicaciones a la aplicación de la criocirugía, se detectaron en el 1.6 % y del 5-fluoruracilo en el 3.2 %.

SUMMARY

62 clinics expedients were analyzed of women with human papilloma virus infection, in the colposcopy center of the Cancerology Center "Dr. Arturo Beltrán Ortega" in the state of Guerrero.

They received treatment with cryocirugy and 5-fluoracil, they have citologic and colposcopic control at the 3 and 6 months after of the treatment.

Citologic and colposcopic control at the 3 months were negative in the 74.2 %, and at the 6 months in the 79 % of the patients.

Infection persisted in 25.8 % and recidive in the 21 % of the women.

Complicaciones of the cryocirugy were found out in 1.6 %, and in the 5-fluoruracil of 3.2 %

INTRODUCCION

Se encuentran datos epidemiológicos que revelan que las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) son extremadamente frecuentes y en la mayor parte de los casos, relativamente inocuas e insignificantes, desde el punto de vista clínico. Incluso, las infecciones por los tipos virales que pueden ser oncógenas, no necesariamente producen anomalías epiteliales y solo en raras ocasiones cáncer. Sin embargo, el gran número de infecciones por el VPH y el estudio subóptimo de precursores del cáncer en grandes grupos de muchos países, contribuyen al hecho de que casi el 20 % de las muertes mundiales de mujeres por cáncer tienen relación con el VPH.

El cáncer cervicouterino ocupa el 30 % de todas las neoplasias de la mujer en México, resultando una de las principales causas de muerte por cáncer. Existen estudios nacionales en que se encuentra una relativa baja proporción del VPH 16 y 18 en tumores cervicales de la población mexicana, sugiriendo que otros tipos de VPH o la presencia de un nuevo factor de riesgo, están involucradas en el desarrollo de cáncer cervicouterino en México.

La alta frecuencia del VPH en los últimos años reconocen que las enfermedades asociadas con el virus son comunes y que la mayoría no son detectables, encontrándose una proporción del 40 % al 60 % de las mujeres tienen la infección, pero solamente una décima parte de ellas necesitará atención clínica, porque de acuerdo a la historia natural de la enfermedad puede sufrir regresión espontánea, persistencia o transformación.

El comportamiento de la enfermedad neoplásica es impredecible, puesto que no podemos detectar que tipo de lesiones van a tener, ni el momento en que esto ocurrirá, al igual forma no se puede predecir si se convertirá en invasora.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diversas publicaciones se ha hecho referencia al virus del papiloma humano - - - (VPH) como el agente etiológico que con mas frecuencia se transmite por la relación sexual, al ocurrir microtraumatismo durante el coito con una persona infectada, teniendo un periodo de incubación que varia de 6 semanas a 8 meses. Actualmente se reconocen 60 subtipos dell VPH y de acuerdo a su proliferación encontramos el papiloma exofitico que por tener sobrecrecimiento vascular extenso sus proyecciones son visibles a simple vista y se caracteriza por asociarse con bajo porcentaje de malignidad, y aquellas lesiones con crecimiento vascular insuficiente que causan el condiloma plano o enfermedad cervical subclínica y que presentan considerable indice de malignidad cervical. La enfermedad subclínica del VPH es reconocida por alteraciones observadas por estudio citológico y por los hallazgos colposcópicos que nos permiten efectuar una biopsia dirigida.

Se han propuesto infinidad de tratamientos para manejar las lesiones producidas por el VPH desde agentes químicos como son: ácido tricloroacético, podofilina, 5-fluoruracilo e interferon, hasta el uso de agentes físicos como son: electrofulguración, criocirugía, rayo láser y diatermo coagulación.

En nuestro medio hospitalario aún no se cuenta con casuística de este padecimiento, pero se efectúan detecciones por medio de la citología y la colposcopia con confirmación diagnóstica por estudio histológico, y así las pacientes son sometidas a un protocolo de manejo con la criocirugía y el uso del 5-fluoruracilo con controles cito-colposcópicos a los tres y seis meses, con la finalidad de reducir la morbimortalidad femenina.

Por todo lo anterior, es importante conocer:

¿Cuál es el resultado del tratamiento de la infección cervical por el virus del papiloma humano con criocirugía y 5-fluoruracilo en la Clínica de Lesiones Tempranas del Centro de Cancerología "Dr. Arturo Beltrán Ortega" del estado de Guerrero ?

2. ANTECEDENTES

Las verrugas genitales fueron registradas por poetas eróticos y descritas por viejos médicos como "condilomas" o "higos", éste término de ficus (un higo) se utilizó para describir las lesiones en sentido obsceno y las derivaciones de la palabra han sobrevivido en inglés, italiano y sueco.(1) La primera descripción de verrugas se encuentra en los escritos de Celso (25 D. C.) : Los médicos griegos y romanos escribieron al respecto y notaron la transmisión sexual de lesiones verrucosas en la región genital. En 1306 Lanfranc describió lesiones que pudieran considerarse como condilomas acuminados. Bell en 1793 y Martin en 1872 reconocieron que las verrugas genitales no se relacionaban con la sífilis y la gonorrea respectivamente. Después de 1879 consideran como causa de proliferaciones epiteliales verrucosas en genitales a irritantes, como el polvo, esmegma o secreciones genitales. En 1893 Gémy describe similitudes entre verrugas cutáneas y genitales y postula un origen común.

En 1907 Ciuffo postuló el origen viral de las verrugas quien se las produjo en las manos al inyectarse con material de verrugas que había hecho pasar por un filtro con poros tan pequeños que solo podía implicarse a los virus. En 1924 Serra utilizó una metodología similar de filtrado de verrugas peneanas estableciendo la etiología viral del condiloma genital. La introducción del microscopio electrónico en el decenio de 1940 hizo posible la observación directa de partículas virales en tejidos. Strauss y cols. identificaron en la Universidad de Yale el virus del papiloma cutáneo en 1949. En 1956 Barret y cols. proporcionaron evidencia epidemiológica al observar verrugas peneanas en soldados que cohabitaron con mujeres en el Lejano Oriente y sus esposas desarrollaron verrugas genitales a las 4 y 6 semanas posteriores a la relación sexual, sugiriendo una enfermedad venérea. Dunn y Ogilvie demostraron partículas virales en condilomas genitales en 1968, así en los últimos años del decenio de 1960 se creía en general que las verrugas vulgares, las verrugas planas juveniles y las verrugas genitales eran producidas por el mismo virus del papiloma. En 1969 Almeida y cols. demostraron la heterogeneidad de los tipos de infección por el virus del papiloma humano (VPH) al observar diferente reactividad de suero de individuos con lesiones verrucosas genitales, en comparación con aquéllos que tenían verrugas cutáneas. Zur Hausen utilizando las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos demostraron con éxito el ácido desoxirribonucleico (DNA) del virus de Epstein Barr en los linfomas de Burkitt y su posible participación en carcinomas planos a principios de 1970, y junto con Pfister identificaron 4 tipos diferentes del VPH en 1977.

En 1974 se publican los primeros datos de hibridación. En 1976 Meisels y cols. postularon que el coilocito (del griego, Koilos, vacío, hueco) en la citología exfoliativa era patognomónico de una infección por el VPH. Pruola y Savia describieron cambios epiteliales con características citológicas idénticas a las del condiloma acuminado, pero sin su aspecto papilar y que fueron llamadas condiloma plano. En 1979 en Mobile Alabama, en una reunión sobre papilomavirus, se acepta designar a un nuevo virus del papiloma como de diferente tipo, si tenía menos del 50 % de homología en su secuencia con otros virus del papiloma.

Gissman y Zur Hausen encontraron un raro condiloma con elevada producción de partículas, que permitió la caracterización parcial del ADN viral en 1980. Ese mismo año en Baltimore, desarrollaron anticuerpos específicos de grupo que reaccionaron con proteínas de la cápside de una amplia variedad de virus del papiloma humano y de animales. La técnica de inmunoperoxidasa emplea anticuerpos anti-VPH y demostró el VPH en antígenos específicos de grupo en las capas superficiales y en las células coilocíticas de casi el 50 % de las displasias cervicales.

A principios del decenio de 1980, se aceptaba en general que el coilocito es un signo microscópico específico de infección por el VPH en frotis y cortes histológicos, y que condilomas y displasias son formas de expresión de infección por este virus.

En 1983 ocurrió un suceso importante que relacionó el VPH con el cáncer, cuando Dürst y cols. identificaron el ADN del papilomavirus en cánceres cervicales. (2) A la fecha, se han identificado cerca de 60 tipos del VPH utilizando procedimientos de hibridación de ADN. (3)

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar los factores de riesgo en las pacientes con infección por el virus del papiloma humano, así como los resultados obtenidos y las complicaciones con el tratamiento de criocirugía y 5-fluoruracilo con control citológico y colposcópico a los 3 y 6 meses posterior al tratamiento, en la clínica de lesiones tempranas del Centro de Cancerología "Dr. Arturo Beltrán Ortega" del estado de Guerrero.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Detectar los factores de riesgo en las mujeres que presentan infección por el virus del papiloma humano .

Conocer los resultados citológicos y colposcópicos de persistencia y recidiva de el virus del papiloma humano a los 3 y 6 meses de tratamiento con criocirugía y 5-fluoruracilo.

Identificar las complicaciones que se presentaron en las pacientes sometidas a tratamiento con criocirugía y 5-fluoruracilo.

4. MARCO TEORICO

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Diversos autores mencionan que el papilomavirus humano tiene un papel importante en la etiología del carcinoma cervicouterino (CA Cu). Hasta la fecha actual se han aislado alrededor de 60 tipos diferentes del VPH y de éstos 22 se asocian a lesiones del tracto genital. (3)

La prevalencia de la infección por el VPH en pacientes con CA Cu en varios países es variable por diversos factores. En Alemania se ha informado en el 61 % de los casos de CA Cu presentan secuencias virales del VPH 16. (4) En Japón el 34 % presentan secuencias virales de VPH 16. (5), mientras que en Inglaterra las secuencias virales al VPH 16 es del 45 % en pacientes con CA Cu. (6) En un estudio epidemiológico en América Latina, se encontró una fuerte asociación entre infección por el VPH tipo 16 y 18 con CA Cu. Sin embargo, en el Instituto Nacional de Cancerología se encontró una prevalencia baja entre el VPH 16 (24.3 %), VPH 18 (10 %) y CA Cu invasor. (7)

En estudios de muestras citológicas e histológicas de cánceres preinvasor e invasor se han identificado tipos de VPH de bajo, intermedio y alto riesgo. (cuadro 1) El cáncer invasor es positivo para los tipos del VPH de alto riesgo en el 74 % de los casos y para el riesgo intermedio en el 10 %. El de bajo riesgo no se encontró asociado con el cáncer invasor. La lesión intraepitelial escamosa (LIE) de alto grado es asociado con el VPH de alto riesgo en el 53 % de los casos y con los tipos de riesgo intermedio en el 24 %. Sólo el 4 % de los tejidos tuvieron virus de riesgo bajo. En la LIE de bajo grado se encontró un grupo heterogéneo en donde el 23 % fueron el VPH de alto riesgo, el 17 % de riesgo intermedio, el 20 % para el VPH de riesgo bajo, en el 9 % no se clasificaron y el 30 % fueron negativos para el VPH.

La alta correlación significativa de los tipos virales de alto riesgo con cáncer invasor o LIE de alto grado podría sugerir que estudios de ADN del VPH puede ser efectiva para la prevención del cáncer.

En estudios prospectivos recientes en pacientes con condiloma cervical o LIE demostraron un incrementado riesgo para la progresión en la presencia del VPH 16 o 18. Campion observó 100 pacientes con LIE de bajo grado de 19 a 30 meses y encontró que 26 pacientes desarrollaron LIE de alto grado, de las cuales 22 (85 %) pacientes fueron positivos para el VPH 16. Schneider observó 24 pacientes que fueron positivos para el VPH 16 o 18 y encontró que 21 % progresaron a LIE de alto grado dentro de los 6 meses siguientes - - -

comparado con cero pacientes con lesiones que contenían VPH 6 y 11. Así se aprecia que en las pacientes con LIE de bajo grado, el hallazgo del tipo viral de alto riesgo indica una gran probabilidad a la progresión de la lesión. (8) Informes nacionales han demostrado mediante citología, una asociación entre CA Cu y el VPH que va del 20.9 % (9) , 42 % (10) y 56.9 % (11).

FACTORES DE RIESGO

No se han estudiado a fondo los factores de riesgo de infecciones por el VPH en genitales. Aparecen verrugas genitales con mayor frecuencia en personas sexualmente activas de 20 a 24 años de edad, son más frecuentes en las de raza blanca que en la negra y se han visto relacionados con promiscuidad sexual, uso de anticonceptivos orales y el hábito de fumar. Estudios limitados sugieren que la infección cervical subclínica se relaciona con edad temprana, promiscuidad sexual, embarazo y antecedentes de verrugas genitales.

TRANSMISION

La transmisión sexual de las verrugas genitales fué motivo de controversia hasta principios del decenio de 1960, cuando se refutó la creencia de que las verrugas genitales eran sólo un tipo de verruga cutánea vulgar. El periodo de incubación puede variar desde tres semanas a ocho meses. Es necesario el traumatismo epitelial para inducir la infección por el papilomavirus. Los sitios más frecuentes para el desarrollo de verrugas en humanos son las zonas sujetas a abrasión durante el coito, como la parte posterior del introito en mujeres, el prepucio y el frenillo en varones. Se ha informado de la transmisión sexual del VPH tipo 6 y 11 a la conjuntiva y la mucosa nasal. La transmisión vertical del virus se ha considerado implicada en la papilomatosis laríngea juvenil relacionada con el VPH tipo 11 o menos frecuentemente tipo 6. El mecanismo de infección intraparto por el papilomavirus es especulativo. Los investigadores concuerdan que el requisito primario debe ser el establecimiento de un contacto directo entre el VPH completo y viable - (viriones) y las membranas epiteliales planas. El virus debe tener contacto directo con el epitelio anogenital, respiratorio y conjuntivas del recién nacido, mientras se encuentra

dentro del núcleo de las células infectadas de la madre o inmediatamente después de su liberación de los coilocitos, se presume que la infección requiere roturas diminutas o fisuras de las membranas epiteliales. Shah y cols. calcularon el riesgo de transmisión entre 1:80 y 1:1500 embarazos con condilomas genitales por año. Las verrugas genitales en niños se consideran indicadores sólidos de abuso y se ha demostrado que contienen el VPH tipo 6, 11 y 16. No se ha informado la transmisión por fómites. La detección reciente de el ADN del VPH en vapores generados durante el tratamiento de ablación con láser de CO2 ha producido alguna preocupación; sin embargo, no se ha evaluado la infectividad del ADN del VPH sin cubierta.

HISTORIA NATURAL

La historia natural de las infecciones genitales por el VPH no está bien estudiada. No todas las personas con verrugas genitales o infección subclínica presentan displasia o cáncer genital. Sin tratamiento, las verrugas genitales pueden persistir sin cambios, crecer o involucionar espontáneamente. Las verrugas vulvares que aparecen o aumentan de volumen durante el embarazo suelen desaparecer durante el puerperio. Se observó regresión espontánea de verrugas genitales sin tratamiento, en 13 semanas, en 17 % de los sujetos incluidos en un estudio de tratamiento clínico. Sólo en raras ocasiones ha habido informes de transformación maligna de verrugas genitales. Las mujeres con verrugas en genitales externos parecen tener mayor riesgo de CA Cu in situ. Al igual que las verrugas exofíticas, las infecciones genitales subclínicas por el VPH pueden persistir, involucionar espontáneamente o aumentar de tamaño. (12) En un estudio se reportan el 13 % de 846 mujeres con signos citológicos de infección cervical por el VPH desarrollaron displasia o carcinoma in situ en un período de seis años. (13) Syrjanen, reporta que de 346 pacientes estudiadas un 25 % presentaron regresión, 61 % persistencia y 14 % progresión a LIE; y Brux en 764 pacientes muestra una regresión del 26.8 %, persistencia de 52.9 % y una progresión a LIE de 20.3 % en un lapso de 18 meses. (14) Se ha demostrado que hasta el 95 % de los carcinomas cervicales tienen ADN del VPH. (15)

Cuadro No. 1

**CLASIFICACION DE TIPOS DE EL VPH CON RIESGO DE
NEOPLASIA Y CANCER GENITAL**

Tipos de alto riesgo

16

18

45

56

Tipos de riesgo intermedio

31

33

35

51

52

58

Tipos de riesgo bajo

6

11

42

43

44

4.2 BIOLOGIA DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO

La reciente avalancha de conocimientos sobre el VPH se obtuvo por el desarrollo de tecnología relacionada con el ADN recombinante e ingeniería genética que ha permitido la replicación y caracterización del genoma del papilomavirus humano, así como el estudio de la expresión de genes virales.

Los virus del papilomavirus son miembros de la familia de papovavirus, palabra que procede de Papiloma, Polioma y virus Vacuolante de simio (célula renal), que incluyen al virus del polioma de ratón, al virus 40 de simio (SV 40) y a los virus humanos BK y JC. Todos los papovavirus son físicamente semejantes, pero los papilomavirus poseen características particulares y quizás cabría conceptuarlos mejor como una familia particular de virus. Por ejemplo, a pesar de que todos los papovavirus tienen cápsides del virión icosaédricos y contienen un genoma circular de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, los papilomavirus son más grandes que otros (55 nm en comparación con 45 nm) y tienen genomas de mayor tamaño (pares de 7,900 bases en comparación con 5,200).

Las características físicas y genéticas de los papilomavirus son semejantes y poseen una estructura de icosaédro compuesta de 72 capsómeros proteínicos que rodean al genoma viral. La estructura proteínica simple no está rodeada de membrana de lípidos. La principal proteína capsídica posee peso molecular de 54 kD; dentro de la cápside también está una especie menor con un peso molecular de 76 kD. El genoma del VPH es una molécula de ADN de doble cadena, circular y cerrado de unas 7 900 pares de bases. Las regiones codificadoras de proteína en el genoma o estructuras de lectura abierta (ORF) están en uno de los dos cordones del ADN. Los ácidos ribonucleicos (ARN) mensajeros transcritos a partir de las regiones codificadoras están sujetos a división, y une a porciones ecogidas de diferentes ORF.

Por analogía con el virus SV-40, el genoma del VPH se ha dividido en una región temprana (E) y otra tardía (L). La región temprana se expresa pronto después de la infección y contienen varias estructuras de lectura abierta que codifican los productos genéticos reguladores que intervienen en la réplica del ADN extracromosómico, la transformación celular y la regulación de la transcripción del ARN. La región tardía codifica las proteínas capsídicas mayor (L1) y menor (L2), para la morfogénesis del virión. Las regiones de la proteína L1 se conservan satisfactoriamente entre casi todos los papilomavirus de animales y seres humanos. Entre los extremos de ORF L1 y el comienzo de ORF E6 hay una área de un genoma del VPH, llamado la región de control largo (LCR) o región reguladora "corriente arriba". La LCR contiene el origen de una réplica de el ADN, varios promotores de la síntesis de ARN mensajero y secuencias reguladoras de la

transcripción. La zona LCR es el intervalo genético que con mayor probabilidad muestra divergencias según los tipos virales y algunas de estas diferencias se ha relacionado con cambios en virulencia y de potencial oncógeno. Además, tales diferencias constituyen la base para obtener las sondas diagnósticas específicas de tipo viral. (16)

Dentro de la célula infectada, mientras el virus mantiene su configuración circular, las proteínas de la región temprana E 6 y E 7 son suprimidas por E 2. Cuando E 2 es destruida, E 6 y E 7 son expresados y la célula huésped es transformada en célula inmortal. La integración de la transcripción activa del ADN dentro de la célula huésped parece ser necesaria para el crecimiento maligno. El mecanismo de transformación maligna de las proteínas E 6 y E 7 puede ser explicado por su habilidad para inactivar los antioncógenos p105-Rb y p53. Dyson demostró que la oncoproteína E 7 del VPH 16 forma un complejo con p105-Rb, la proteína reconocería ser suprimida en pacientes que desarrollan retinoblastoma. (8)

4.3. CICLO VITAL DEL VIRUS

Los tres tipos de epitelio escamoso (cutáneo, mucoso y metaplásico) son susceptibles a infecciones por el VPH, las lesiones proliferativas benignas del epitelio cutáneo suelen calificarse como verrugas. Las lesiones del epitelio escamoso metaplásico o no queratinizante de mucosa son condilomas o papilomas. En general, la infección por el VPH se limita al queratinocito de la epidermis. En la epidermis normal, sólo las células de la capa basal única se dividen, y parece lógico que el VPH llegue hasta ellas y las infecte, y probablemente tenga lugar cuando las células superficiales exfoliadas, o fragmentos de queratina que contienen números relativamente elevados de partículas virales se alojan en fisuras o grietas del epitelio susceptible. La liberación de virus, se produciría cuando estas células exfoliadas, o sus restos, sufren un proceso normal de desintegración y degradación. Los queratinocitos de las capas más superficiales normalmente no se dividen, sino que se diferencian progresivamente conforme se acercan a la superficie del epitelio. Esto conlleva cambios secuenciales en los tipos de queratina que producen. Conforme madura el queratinocito, adquiere una forma plana, y las queratinas tienen enlaces cruzados en parte por la producción de la proteína involucrina, que coadyuva a la formación de una envoltura celular dura cornificada.

Los virus del papiloma suelen inducir hiperplasia de células de las capas celulares intermedias, lo que se conoce como acantosis. En las capas más superficiales hay degeneración nuclear y, en algunas de ellas, vacuolización citoplásmica. En lesiones del aparato genital por el VPH, las células con vacuolización perinuclear, hiperchromasia y convolución nuclear se denomina coilocitos.

En primer lugar el VPH infecta la célula basal. La especificidad de tipos particulares de virus para tipos específicos de epitelio pueden deberse a la unión específica de una proteína de la cápside con un receptor celular. Ciertos genes virales incipientes pueden inducir proliferación de la célula basal infectada, creando así la hiperplasia que se observa en las capas celulares intermedias del epitelio. Poco después entra en la célula basal, el ADN viral puede replicarse de modo limitado y producir unas cuantas copias de ADN en las células infectadas. Después de la infección inicial, puede haber una fase intermedia de replicación del ADN viral, que es estable y sincrónica con la replicación del ADN celular. Esta fase de replicación permite que las células hijas basales persistan con la infección probablemente en estado latente. Cuando los queratinocitos presentan su diferenciación terminal, un nuevo patrón de expresión del gen viral permite una replicación del ADN de muy alto nivel llamada replicación tardía o vegetativa y producción de la proteína de cápside. En este punto, las partículas del virus se ensamblan. El ensamblaje del virión tiene lugar dentro de los núcleos de células en la capa granulosa.

Un modelo de infección del cuello uterino por papilomavirus también explicaría por qué la zona de transformación parece particularmente susceptible. La célula subcolumnar de reserva, o la célula metaplásica, parecen ser el blanco de la infección, porque están en proliferación activa y relativamente expuestas al virus que penetra. Se supone que la célula de reserva subcolumnar es un precursor tanto de las células glandulares endocervicales como de las células planas. Puede encontrarse ADN del VPH en adenocarcinomas y carcinomas del cuello uterino, además de carcinomas planos. Es posible que la célula de reserva infectada sea un precursor común de todos los tipos histológicos de cáncer cervical. (17)

4.4. CLASIFICACION DE LOS PAPILOMAVIRUS

Hay tipos específicos de papilomavirus en una gran variedad de vertebrados, como anfibios, reptiles, peces, aves y mamíferos. Se han identificado varias especies y en general cada tipo es específico de una sola de ellas, un tipo de epitelio y una localización anatómica. Casi todas las células afectan sólo las células planas de la epidermis llamadas queratinocitos.

Dos tipos de papilomavirus de animales han sido extremadamente útiles en estudios virológicos, el del conejo cola de algodón (CRPV, también llamado virus del papiloma de Shope) y el papilomavirus bovino tipo 1 (BVPV 1). El CRPV, primer papilomavirus que fue aislado, produce verrugas benignas en conejos silvestres y a veces carcinomas de células planas. Los primeros experimentos mostraron que la radiación y los mutágenos químicos aumentan la frecuencia y rapidez con que se desarrollan los carcinomas. Estos estudios ayudaron a establecer la teoría de que la oncogénesis es un proceso gradual multifactorial.

El papilomavirus bovino tipo 1 (BPV) por el contrario, no produce carcinomas en su huésped natural. Su capacidad para transformar morfológicamente células en cultivo llevó al desarrollo de análisis *in vitro* de algunas de las funciones genéticas.

Con la replicación molecular del ADN del papilomavirus se hizo posible analizar y comparar los diferentes tipos de VPH. A la fecha, hay al menos 60 tipos diferentes del VPH (cuadro 2), y cada año se identifican muchos más. Un virus se clasifica como tipo específico si tiene menos de 50 % de hibridación cruzada con los ya conocidos en un análisis de ADN de fase líquida, si tienen más de 50 % de homología pero menos de el 100 % respecto al ADN se consideran subtipos. Los tipos diferentes se enumeran en el orden de descubrimiento. Por ejemplo, VPH 1 y VPH 2, causa de las verrugas vulgares en planta de los pies y palmas de las manos respectivamente, se describieron al inicio. Se ha visto que tipos individuales y grupos de tipos del VPH se relacionan con lesiones epidérmicas o mucosas específicas. La epidermodisplasia verruciforme presenta en un momento dado carcinomas planos invasores en zonas expuestas al sol, éstos tumores contienen ADN de los tipos 5, 8, 12, 17, 20 del VPH, pero no de los demás. Por lo tanto, los tipos virales difieren en cuanto a potencial oncogénico. Hay tipos de VPH relacionados con lesiones del aparato genital. El VPH 6 y 11 son los tipos que con mayor frecuencia se encuentran en verrugas genitales benignas planas exofíticas así como en lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de bajo grado. El VPH 42, 43 y 44 también pueden producir verrugas genitales, pero son menos frecuentes que el VPH 6 y 11 y raras veces o ninguna se relacionan con carcinomas invasivos. El tipo de VPH más frecuente en las LIE de alto grado y carcinomas de la

*mucosa del aparato genital es el VPH 16, seguido por el VPH 18.
Los tipos de VPH 31, 33, 35 y 39 son menos frecuentes, pero también pueden relacionarse con displasias y cánceres invasivos de los genitales externos. (17)*

Cuadro No. 2

CLASIFICACION DE LOS PAPILOMAVIRUS

<i>Tipo de papilomavirus humano</i>	<i>Tejido o lesión que genera</i>
1	<i>Verrugas plantares profundas</i>
2, 4, 29, 57	<i>Verrugas comunes, plantares</i>
3, 10, 28	<i>Verrugas planas</i>
5, 8, 14, 17, 20	<i>Lesiones de epidermodisplasia verruciforme (incluye algunos carcinomas escamos)</i>
6, 11, 42, 43, 44, 54	<i>Verrugas en genitales, papilomas laríngeos y algunas displasias leves de vías genitales.</i>
7	<i>Verrugas de manejadores de carnes</i>
9, 12, 15, 19, 21, 25, 36	<i>Lesiones de epidermodisplasia verruciforme (predominantemente benignas)</i>
40, 46, 47, 50	<i>Hiperplasia epitelial focal en boca y cáncer de cavidad bucal.</i>
13, 32	<i>Displasia y carcinomas de vías genitales, -- papulomatosis Bowenoides y algunos cánceres de esófago.</i>
16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 51	<i>Verrugas en el sujeto inmunodeficiente.</i>
52, 55, 56, 58, 59	<i>Enfermedad no genital de Bowen.</i>
26, 27, 49	<i>Queratoacantoma</i>
34	<i>Melanoma maligno</i>
37	<i>Verrugas diseminadas y cáncer escamoso.</i>
38	<i>Carcinoma cutáneo de células escamosas.</i>
41	<i>Epitelio cervical normal</i>
48	<i>Quiiste epidermoide</i>
53	
60	

4.5. DIAGNOSTICO

4.5.1. DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO

El cuello uterino humano es un cilindro de tejido fibromuscular con longitud promedio de 3.5 cm. y diámetro promedio de 2.5 cm. Los tercios superior y medio del conducto cervical están revestidos por epitelio cilíndrico que se extiende proximalmente hasta el endometrio. La porción periférica del ectocérvix esta cubierta por epitelio plano, que se une con la piel vulvar en sentido caudal. En la embriogénesis el epitelio plano de la vagina y la porción cervical se originan en la cloaca, a partir de la porción endodérmica del seno urogenital. Una lengüeta avanzada del endodermo de la cloaca canaliza después al mesodermo vaginal y crea una unión lineal bien definida entre el epitelio plano y cilíndrico. Esta unión original planocilíndrica se localiza en la porción cervical. La exposición del epitelio cilíndrico frágil al medio ácido de la vagina produce metaplasia escamosa en una zona conocida como de transición. Durante la respuesta de reparación, el epitelio cilíndrico de las vellosidades es reemplazado gradualmente por epitelio plano estratificado. En circunstancias normales, la zona de transformación desarrolla un epitelio plano metaplásico de madurez variable. Si se alcanza madurez en circunstancias fisiológicas, es remoto el riesgo de carcinoma. No obstante, la exposición a infección por el VPH y otros cofactores pueden alterar este proceso de fisiológico a patológico. La expresión de la enfermedad se presenta en la unión planocilíndrica nueva, ya que el sitio de metaplasia avanza en dirección cefálica con la edad. Por lo tanto, se define a la zona de transición como el epitelio metaplásico limitado por dos bordes: la unión planocilíndrica original y la nueva. Colposcópicamente se describe como la unión entre el epitelio plano metaplásico cornificado maduro y las zonas no cornificadas, menos maduras, de proliferación celular de reserva.

La colposcopia ha desempeñado importante papel para comprender el lugar que le corresponde a la infección humana papilomaviral en las vías genitales femeninas bajas. La mayor parte de los errores depende de que el VPH no produce síntomas y signos, y se presenta como una entidad que se ha denominado sucesivamente "condiloma plano", "infección por virus de verruga no condilomatosa" y en la actualidad, infección papilomaviral subclínica. Esta lesión subclínica es más frecuente que los condilomas evidentes clínicamente.

La mayor parte de condilomas clásicos pueden considerarse en confianza como benignos, y no requieren la colposcopia para ser descubiertos. Estas estructuras exofíticas pueden observarse en la zona de transformación cervical y en el epitelio escamoso original.

Es frecuente descubrir lesiones que la acompañan de morfología similar, en vagina y vulva. La leucoplasia es una señal morfológica común de participación del papilomavirus. Se reconoce por la lesión macroscópica, con queratinización bien desarrollada, que puede ocupar toda la zona de transformación y extenderse hasta el epitelio escamoso original. A través del colposcopio puede observarse una configuración basal de superficie papilífera, o vasos característicos de verruga. Algunos condilomas son poco característicos y despiertan la sospecha de cáncer. Dentro de los múltiples crecimientos papilares discretos hay una angiogénesis con asas espirales múltiples, o vasos de dirección más oblicua u horizontal. En caso de duda, se recomienda la biopsia antes de emprender tratamiento alguno.

La infección papilomaviral subclínica de la zona de transformación puede manifestarse colposcópicamente de dos maneras. Algunas lesiones se presentan como placas de epitelio acetoblancas, plano, que se parece a la lesión intraepitelial escamosa - (LIE); otras muestran signos colposcópicos muy característicos. Cada imagen colposcópica es una composición de variaciones provocadas por los siguientes hechos: la arquitectura tisular preexistente, la etapa alcanzada de interacción huésped-virus, el tipo o cepa de virus causa de la infección, y el grado de evolución hacia LIE clásica.

Dentro de una zona de transformación atípica en repetidas ocasiones hay una combinación de aspectos colposcópicos atípicos y fisiológicos. La porción atípica puede ser perfectamente visible (colposcopia satisfactoria) o sólo parcialmente visible (colposcopia insatisfactoria). Las lesiones preneoplásicas tienden a limitarse a la zona de transformación, en contraste con la infección subclínica no está característicamente limitada, y puede transgredir la unión original del cuello, extenderse a fondos de saco o a zonas de epitelio cilíndrico. En otras pacientes se observan zonas netamente definidas asimétricas, a modo de mapas de aspecto acetoblanquecino dentro del epitelio escamoso original.

Aunque cambios virales y preneoplásicos pueden crear aspectos de superficie plana, pueden también perturbar a la célula que se refleja en diversas irregularidades del contorno superficial. El colposcopio puede mostrar proyecciones micropapilares que se observan en zonas acetoblancas de la zona de transformación y dentro de áreas infectadas por el VPH fuera de dicha zona. Estos trastornos epiteliales, de aspecto de cerebro, suelen contener diversas estructuras vasculares dispuestas a modo de mosaicos. Otra alteración adopta la forma de microexofitos. Estas pequeñas protuberancias o excrecencias, pueden anunciar el comienzo, o indicar la existencia inicial de una enfermedad invasora.

La expresión del VPH ejerce un efecto característico sobre la orientación de los filamentos de queratina en las capas superficiales del epitelio escamoso infectado. Con la aplicación de ácido acético al 3 o 5 % estas áreas toman color blanco (epitelio acetoblancas).

En presencia de un cambio premaligno la opacidad del epitelio aumenta, originando un color blanco o gris, tal vez relacionado con una desviación estructural de la queratinización intracelular alterada, hasta un aumento de densidad nuclear y celular. Las elevaciones queratósicas blancas, extensas o en placas, manifiestas a simple vista, se denominan "leucoplasia". La leucoplasia dentro de la zona de transformación puede reflejar infección por el VPH o LIE. Cuando se encuentra en el epitelio escamoso original carece de significado.

En algunas infecciones virales hay ausencia de vasos superficiales en el epitelio acetoblanco. En otras infecciones subclínicas los vasos pueden estar dispuestos vertical y horizontalmente con relación al plano del epitelio. Los primeros parecen asas capilares en horquilla de calibre vascular uniforme, con aspecto punteado. Los últimos producen imágenes de mosaico mal definidas. Es característico una imagen de mosaico irregular modificada con grandes vasos centrales dentro del campo. Cuando la tendencia es hacia la preneoplasia los vasos son de tipo de puntuación y mosaico. El grado mínimo, la imagen de frente del vaso subepitelial es sólo un punto, son finos, con capilares muy cercanos unos a otros, forman dibujo regular. En los grados más intensos vistos de frente, los puntos rojos aumentan de volumen y están dilatados, formando estructuras enroscadas irregularmente o en sacacorchos dirigidas al azar, y a veces elevadas. En su desarrollo mínimo, las imágenes clásicas de mosaico muestran vasos de pequeño calibre rodeando pequeños bloques epiteliales de volumen y formas regulares. Al pasar a su máximo desarrollo, se observa exceso de su estructura. En algunas lesiones la neoformación vascular origina vasos horizontales que muestran grandes variaciones de calibre y de curso, y también tipos irregulares de ramificaciones, denominándose "vasos atípicos". La mayor parte de trastornos provocados por el VPH junto con cualquier LIE coexistente dejan de teñirse profundamente cuando se aplica una solución de yodo, porque hay ausencia de glucógeno. (18)

Las lesiones de condiloma clásico en el hombre se observan como una protuberancia fácilmente detectable con excrecencias epiteliales puntiformes finas. Los cambios papilares (papiloma) son protrusiones obvias del epitelio sobre la superficie sin las excrecencias epiteliales típicas. Las formas papulares (pápulas) de infección por el VPH son lesiones apenas elevadas de la superficie en una zona circunscrita. Las lesiones planas o maculares (máculas, condiloma plano) están a nivel cutáneo y no suelen ser visibles sin aumento. Pueden estar formadas por zonas bien definidas pequeñas de pigmentación intensa. Más frecuentemente se hacen visibles como puntos blancos, después de la aplicación del ácido acético sobre un epitelio de aspecto antes normal o eritematoso. Las lesiones en espiga constan de cambios epiteliales planos o papulares con pequeñas elevaciones puntiformes visibles al colposcopio ("ásperas"). Las lesiones papulares y

planas con las más frecuentes. Es necesario el aumento óptimo para el diagnóstico del 59 % de las lesiones relacionadas con el VPH. Casi todas las anomalías epiteliales se localizan en el prepucio y 50 % de ellas en el frenillo o cerca de él. La diversidad de aspectos, la variación en el orden de alteraciones de la normalidad, permite establecer un sistema de grados. La graduación colposcópica es una guía útil para indicar la gravedad histológica y el potencial de progresión neoplásica. El esquema de Coppersson fue creado originalmente durante el decenio de 1960 y ha sufrido modificaciones conforme se incrementa la prevalencia de infección por el VPH. La clasificación grado I (Insignificante, no sospechosa) se refiere al epitelio "acetoblanco" plano, a menudo semitransparente, que suele mostrar bordes indistintos y vasos de calibre fino y forma regular. Grado II (Significativo, sospechoso) representa epitelio "acetoblanco" plano de mayor opacidad con bordes nítidos. Los capilares superficiales tienden a mostrarse como vasos de forma regular y dilatación variable que forman patrones bien definidos. Grado III (Altamente significativo, muy sospechoso) representa epitelio "acetoblanco" muy opaco con bordes bien definidos. Los capilares superficiales están dilatados y son de forma irregular. La distancia intercapilar es variable, pero a menudo está aumentada. Los vasos individuales son espirales y a menudo están en transición a horizontales atípicos. El contorno superficial puede hacerse irregular, produciendo epitelio microexofítico. La solidez de este esquema yace en el reconocimiento y respuesta a lesiones ocasionales de alto grado, que a menudo denotan carcinoma preclínico. (19)

4.5.2. DIAGNOSTICO MICROSCOPICO

El frotis citológico es el medio más conveniente para el diagnóstico de una infección por el VPH. Es un procedimiento de consultorio no penetrante que puede repetirse fácilmente si es necesario, permite el estudio de grandes áreas del mismo sitio en una sola muestra. El informe del citopatólogo debe señalar en su porción descriptiva si encontró coilocitos, disqueratosis u otros cambios. Para el diagnóstico debe utilizarse la denominación "infección por el virus del papiloma humano " dado que la presentación citológica de todas las variantes histológicas, exofíticas, plana o de otro tipo es equivalente.

El coilocito (célula en globo, célula con halo) es patognomónica de una infección por el VPH, célula plana de tipo intermedio con una gran cavidad que circunda a un núcleo atípico. Es frecuente que haya dos o más núcleos. La cromatina nuclear suele ser granular o poca definida, y como regla hay hiper cromasia. La cavidad que rodea al núcleo se observa como un espacio vacío grande con bordes bien definidos. El citoplasma está condensado en un anillo periférico de aspecto vidrioso, que con seguridad se deba a condensación de tonofilamentos. La tinción del citoplasma varía de eosinófila a ansofílica y profundamente basófila.

La disqueratosis es la segunda característica patognomónica de infección por el VPH. Son células superficiales pequeñas que forman sobre todo acúmulos tridimensionales, los cuales corresponden a la queratinización prematura en la forma de un citoplasma eosinfilico denso. Los núcleos se observan opacos, hiper cromáticos e irregulares. Dentro de las características citológicas relacionadas con la infección pero no patognomónicas son la presencia de dos o más núcleos, filamentos condensados y gránulos de queratohialina

Al microscopio, el condiloma acuminado se caracteriza por un tallo de tejido conectivo que sostiene a un epitelio proliferante, con las características diagnósticas de acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis. Los puentes del epitelio están elongados. Son notorias la coilocitosis y paraqueratosis en las capas superficiales del epitelio. En ocasiones, el condiloma puede alcanzar dimensiones muy grandes y manifestarse como el denominado condiloma gigante de Buschke-Löwenstein en el varón, así como en la mujer.

La infección subclínica por el VPH se caracteriza por ser sólo un epitelio apenas engrosado, con coilocitosis permanentes en las capas superiores. Los núcleos son hiper cromáticos e irregulares. Puede haber un mayor número de mitosis en la capa basal y parabasal. La relación de la infección subclínica por el VPH con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado (NIC I a NIC III) es frecuente. Así no suele ser posible la diferenciación histológica entre infección por el VPH y LIE. Hasta hoy, la infección por el VPH se ha considerado como una lesión del epitelio plano. Es dudoso si puede

también infectarse el epitelio glandular endocervical.

*Se ha observado que el diagnóstico microscópico de infección por el VPH es altamente específico, aunque no muy sensible, parece ser que sólo el 10 a 30 % de las infecciones por el VPH pueden diagnosticarse en frotis o corte histológico. (20)
En un estudio comparativo de colposcopia con citología en 150 mujeres, el 15 % se detectó el VPH por la citología y en la colposcopia se detectó un 70 % de los casos positivos, en este estudio se observa su baja sensibilidad. (14)*

4.5.3. DIAGNOSTICO CON TECNOLOGIA DE ADN RECOMBINANTE

El uso de técnicas avanzadas para descubrir ácido nucleico combinado empleando sondas marcadas del VPH ha permitido descubrir secuencias genómicas papilomavirales dentro de la mayor parte de tejidos que muestran signos histopatológicos definidos de infección por el VPH.

El análisis de hibridación de ácido nucleico (ADN o ARN) es la mejor técnica disponible para el diagnóstico sistemático de infección por el VPH. Este enfoque es muy sensible y proporciona el único medio para distinguir entre diferentes tipos de VPH. De hecho, éstos en la actualidad se definen según su grado de homología en condiciones de hibridación estandar, los virus con menos de 50% de homología se definen como tipos virales diferentes.

El principio básico de la técnica de hibridación es la formación doble de ADN de una sola cadena o molécula de ARN derivadas de la sonda del VPH de replicación y la molécula de ácido nucleico viral que se encuentra en la célula y representa el blanco de la prueba de hibridación. El proceso de disociación de ácidos nucleicos en moléculas de una sola cadena se denominan desnaturalización o fusión. Según el tipo de ácido nucleico utilizado como sonda y blanco, se hacen hibridaciones ADN-ADN, ADN-ARN o ARN-ARN. Estos complejos sonda-blanco tienen diferente estabilidad, que se expresa por su temperatura de fusión (T_m). Mediante cambios de temperatura, concentración de sales y de formamida, así como la longitud de sonda de ácidos nucleicos se pueden aplicar diferentes niveles de rigor según el propósito del experimento. El nivel de rigor refleja el grado de homología entre ácidos nucleicos en hibridación y la estabilidad del complejo formado. Dado que los diversos tipos del VPH tienen un patrón similar de organización del genoma y ciertas zonas de este son homólogas, se pueden formar parejas entre ácidos nucleicos de diferentes tipos. Así en condiciones de bajo rigor (T_m menor de 40 grados centígrados) se hace una búsqueda de estos tipos de VPH nuevos o relacionados, en tanto que las condiciones de alto rigor ayudan a identificar ADN del VPH idénticos (T_m menor de 28 grados centígrados).

La técnica de hibridación con las manchas de Southern se efectúa la marcación del ADN viral, esta técnica se utiliza con mayor frecuencia para identificación de ADN de VPH en preparados celulares o tisulares. El ADN celular se extrae del material de biopsia congelado, con fenol / cloroformo. Con endonucleasas de restricción, se fragmentan 10 microgramos de ADN y se separan en un gel de agarosa. El ADN contenido en el gel se desnaturaliza, entonces se separa en cadenas idénticas y se transfiere ("manchado") a una membrana de transferencia de hibridación o filtro (nilon y nitrocelulosa). Después el ADN o ARN de el VPH marcado y replicado se hibridiza con el ADN celular de una sola cadena, que se une de manera covalente al material del filtro. La membrana contiene

también ADN de VPH homólogos y heterólogos en concentraciones conocidas, como control y para la cuantificación del ADN viral. Después de la hibridación durante 12 a 24 hrs. se lava el filtro según las condiciones de rigor idénticas a las utilizadas, durante la hibridación. Si se utilizaron sondas con marca isotópicas (casi todas ^{32}P), se expone el filtro para autorradiografiarla, si se usaron sondas químicas (biotina) se contrasta el filtro. En condiciones ideales se pueden detectar casi 0.1 equivalentes del genoma del VPH por célula.

En la marcación de el ADN celular (hibridación inversa) se marcan de 0.1 a 1 microgramos de ADN celular y se hibridiza con diferentes ADN de VPH previamente digeridos y vertidos en un filtro. Es 10 veces menos sensible que el análisis de la mancha de Southern.

La hibridación de mancha Northern, se utiliza para la detección de el ARN que se extrae de la célula y se separa en un gel desnaturizador que contiene formaldehído o hidróxido de metilmercurio. Así, se desnaturalizan las estructuras secundarias del ARN y se obtienen moléculas lineales. Pueden usarse ADN marcado o ARN invertido. Con esta técnica se identificó el ARN del VPH en lineales tisulares y celulares de cáncer cervical.

En la hibridación de mancha Puntiforme se omite la digestión del ADN celular y la electroforesis con gel. Se desnaturaliza el ADN mediante tratamiento alcalino y con calor, y se pasa directamente a una membrana. El diámetro de estos puntos puede ser pequeño de unos cuantos milímetros y es posible probar muchas muestras en un filtro. El método es rápido y sin mayores dificultades, pero tiende mucho a dar resultados falsos positivos.

Métodos nuevos que utilizan amplificación de genes enzimáticos in vitro, permiten detectar cantidades mínimas de ADN. En la Reacción en cadena de polimerasa (PCR) se sintetizan químicamente series de oligonucleótidos y se utilizan para la amplificación selectiva de una parte específica del genoma del VPH. Mediante ciclos repetidos de desnaturalización, fortalecimiento con cartilla de oligonucleótidos y extensión de la cartilla con el ADN polimerasa, se amplifica el ADN blanco de manera exponencial con el número de ciclos. Después se coloca el ADN viral en filtro con la técnica de mancha de Southern o mancha Puntiforme. Con esta técnica se puede aumentar mas de 100 veces la sensibilidad de detección del VPH en comparación con técnicas convencionales.

En la hibridación in situ con filtro, omite la extracción del ADN celular y es un procedimiento de detección en grandes grupos. Se suspenden muestras celulares en solución salina con amortiguador de fosfato y pueden almacenarse congeladas a menos de 20 grados centígrados. Se filtran en membranas dobles y se hace lisis y desnaturalización y tratamiento alcalino. Se hace hibridación en condiciones estrictas. Después del lavado se hace autorradiografía y se leen resultados de uno a cinco días después. La hibridación in situ es la técnica que permite visualizar la distribución topográfica de las

secuencias del ADN o ARN viral en preparaciones citológicas o cortes tisulares. Se puede utilizar material congelado o fijado de manera habitual. Se adhiere el material cubriendo las laminillas con poli-L-lisina, gelatina, goma y organosilane. Los cortes se tratan previamente para permitir penetración máxima por la sonda, sin destruir la morfología tisular. Para la hibridación se utilizan como sonda ácidos nucleicos con marca radiactiva o química. Finalmente se observa el ADN o ARN viral por autorradiografía con sondas marcadas con isótopos o por reacción química en la que se usan sondas marcadas con biotina. La hibridación efectuada con sondas marcadas radiactivamente tiene una especificidad y una sensibilidad cercana a las manchas de Southern. El empleo de sondas no radiactiva conlleva una disminución ligera, pero significativa de sensibilidad. (21)

4.6. TRATAMIENTOS EN LA INFECCION PAPILOMAVIRAL

Se han propuesto ininidad de tratamientos para las lesiones producidas por el VPH de las que se encuentran los agentes químicos: ácido bicloroacético, podofilina, cinco-fluoruracilo, interferon; y los agentes físicos como: electrofulguración, criocirugía (óxido nítrico, hidrógeno líquido, etc.), rayo láser, diatermocogulación.

ACIDOS DI Y TRICLOROACETICO: *Se utilizan estos ácidos en solución al 50-85 % en alcohol de 70 grados. La aplicación tópica produce una irritación cutánea intensa que dura de tres a cinco minutos, en tanto que los condilomas se tornan blancos, como resultado de la cauterización química. El ácido se aplica cuidadosamente con un pequeño aplicador con punta de algodón sólo en las lesiones. Puede usarse bicarbonato de sodio diluido para neutralizar el exceso de ácido. Las aplicaciones repetidas cada dos o cuatro días pueden ser realizadas por el paciente mismo. Pueden usarse en superficies mucosas incluyendo la vagina, y son seguros incluso en el embarazo. Estos ácidos son al menos tan eficaces como la podofilina y la irritación cutánea que produce es de menor duración. Utilizando el ácido tricloroacético al 85 % en infección cervical por el VPH valorado por citología y colposcopia cada tres meses por un año, se encontró a los tres meses disminución a 68 % y a los doce meses del 65 % (22)*

PODOFILINA: *Kaplan notó por primera vez, en 1942, la eficacia de la podofilina en el tratamiento del condiloma acuminado. Es una resina extraída de una planta berberidácea (podophyllum peltatum) y se utiliza en preparado al 20-25 % en tintura de benzoína. El ingrediente activo podofilotoxina, produce detención de la mitosis en metafase por inhibición del aparato de huso celular. La podofilina parece producir vasoespasmo local, que pudiera contribuir al efecto terapéutico, por necrosis de las verrugas. Se debe aplicar en cantidades pequeñas y lavarse después de cuatro a seis horas. Es tóxico al miocardio, neuronas y riñones, si se absorbe en exceso. Es teratógeno y por tanto está contraindicado durante el embarazo. La aplicación tópica suele producir blanqueo de las lesiones en unas cuantas horas y esfacelo en dos o cuatro días. Se debe de aplicar cada tres a siete días. Se debe usar con cuidado en superficies mucosas como la vagina, donde la absorción es muy rápida. (23)*

CINCO-FLUORURACILO: *Es un análogo de pirimidina fluorado, que compite por la timidilato sintetasa e impide así la síntesis del ADN y la división celular. También puede impedir la síntesis de el ácido ribonucleico (ARN), ya que compite con enzimas de uracilo activas y evita la incorporación de uracilo al ácido. Aunque el 5-fluoruracilo (5-*

FU) se absorbe fácilmente en la superficie lisa de las mucosas, la cantidad (7.5 a 25 mg) presente en la dosis tópica usual de 1.5 a 5 gr. de la crema al 5 %, no produce alteraciones hematológicas propias de los antineoplásicos. La aplicación diaria de crema al 5 % produce eritema y edema en el epitelio queratinizado después de dos a catorce días. El primer cambio histológico es el edema a nivel de capa celular basal, que aumenta de intensidad y afecta la capa de Malpighi vecina. Las células anaplásicas pueden aumentar mucho de volumen y muestran cambios nucleares raros. Se produce acantólisis, acompañada de reacción mononuclear. Más tarde, el epitelio se separa de la dermis, creando una úlcera superficial. La epidermis cura con cicatriz mínima y la reacción inflamatoria cede gradualmente. Utilizado intravaginalmente, el 5 FU puede causar exudación acuosa, la vaginitis erosiva raramente produce más que una ligera molestia. Cuando se utiliza 5 FU intravaginal, es necesario emplear un aplicador que contenga 10 ml de pomada, lo cual corresponde a una dosis de 5 gr. de 5 FU al 5 %. La pomada debe introducirse de inmediato antes de acostarse, luego se coloca un tampón justo dentro del introito y la vulva se debe proteger con pomada de óxido de zinc o hidrocortisona. Stokes propuso la instalación de 3 ml. de pomada al 5 % profundamente en la vagina al acostarse, una vez por semana durante 10 semanas consecutivos contralando el 85 % de los condilomas planos y fue tan eficaz como el láser. Algunas mujeres sufrieron exudación vaginal, ninguna desarrolló vulvitis química aguda observada en 12 % pacientes con régimen de 5 días de tratamiento. (24)

INTERFERON: *Los interferones son un grupo de glucoproteínas con actividad biológica y propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. La clasificación de los interferones en alfa, beta y gamma se basa en la especificidad antigénica y, en un menor grado, la célula de origen. El interferón leucocítico natural y los recombinantes alfa, beta y gamma son todos eficaces en el tratamiento tópico. Los efectos secundarios suelen ser mínimos y constan de síntomas transitorios similares a un resfriado, fiebre y disminución leve de la cifra leucocitaria total. En un estudio de 86 pacientes, la inyección intralesional dos veces por semana durante ocho de ellas, con interferón alfa natural eliminaron las verrugas genitales en 62 % de los casos, en comparación con solo 21 % de pacientes tratadas con placebo. Una tasa de recidiva del 25 % pudiera indicar que la infección subclínica no se eliminó. El embarazo debe considerarse contraindicación de tratamiento con interferón.*

ELECTROCAUTERIO O ELECTRODIATERMIA: *En estos métodos se usa una hoja o asas de alambre y son adecuados para extirpar grandes lesiones. Condilomas más*

pequeños pueden tratarse por electrodesecación, seguida de legrado. Aunque es difícil el control de la profundidad, son mínimas la necrosis tisular extensa, la curación lenta y la formación de cicatriz. Sin embargo, se debe usar cuidadosamente el electrocauterio en las grandes verrugas anales y perianales, porque puede producir estenosis anal. Se requiere anestesia local o general. (23)

CRIOCIRUGIA: La criocirugía es la destrucción controlada local de tejido mediante la aplicación de temperaturas inferiores al nivel de congelamiento. Entre los aspectos biofísicos se encuentra la cristalización extra o intracelular, deshidratación, desnaturalización de moléculas líquidas proteicas, shock térmico y estasis vascular. Los refrigerantes comúnmente usados en la producción de crionecrosis son nitrógeno líquido, freón, dióxido de carbono y óxido nitroso. El óxido nitroso es el más frecuentemente usado, con temperaturas de - 75 a - 80 grados centígrados, con extensión del congelamiento a 5 mm se alcanza una profundidad de 5 a 7 mm, suficientes para destruir lesiones. Diversos estudios en la literatura han descrito la distribución normal de glándulas en el cérvix con especial énfasis sobre la profundidad. La máxima profundidad que se observa en lesiones escamosas intraepiteliales es de 5.22 mm. Los criterios para instituir la crioterapia es: observar la extensión de la lesión y ver completamente la unión escamocolumnar, correlación citológica, colposcópica e histológica, legrado endocervical negativo, mujeres no embarazadas. Existen muchas técnicas para la aplicación de la criocirugía, pero básicamente son congelación simple o doble congelación (congelación, descanso, recongelación). Los efectos secundarios, son el cólico abdominal, secreción acuosa de dos a tres semanas, exacerbación de enfermedad pélvica-inflamatoria y que la unión escamocolumnar sea visible dificultando el seguimiento citológico y colposcópico, ocasionalmente hemorragia y rara vez estenosis cervical. A esto se agregan cambios macroscópicos e histológicos que se inician a las 24 hrs. y que terminan a las 8 semanas con la formación de tejido normal. (25) En 75 pacientes tratadas con criocirugía, realizándola hasta tres veces cuando persistía o recidivaba el VPH y previamente descartando el cáncer intraepitelial, se aplicó a 77 % de las pacientes una sola sesión, al 16 % dos sesiones y 7 % tres. En los controles cito-colposcópicos, a los 6 meses 92 % de los casos eran negativos y 8 % resultaron persistentes. A los 12 meses, 89% negativos y 11 % recidiva; a los 18 meses, 93 % negativos y 7 % con recidiva, a los 24 meses 96 % negativos y 6 % con recidiva, encontrándose una tasa de curación que va del 89 % al 96 % (26)

LASERTERAPIA: La precisión del tratamiento con láser, si lo practica un operador experto, permite destruir los condilomas y también conservar el tejido normal. Los

pacientes por lo común toleran la técnica con anestesia local, pero a veces se necesita anestesia general cuando existen lesiones extensas. La eficacia del láser en lesiones genitales externas, está en límites de 60 % a 90 % de curación con tasas de recidiva de - 5 % a 10 %. Las complicaciones con láser pueden incluir el dolor local, secreción vaginal, hinchazón periuretral, prurito e hinchazón vulvar. Se han planteado dudas respecto a la exposición posible del operador al papilomavirus humano infectante en el vapor del láser. Se han obtenido buenos resultados cuando se ha usado para la eliminación de lesiones displásicas o para la conización cervical. Riva y cols. evaluaron 25 mujeres a quienes se había aplicado láser de bióxido de carbono (CO₂) en condilomas acuminados. Las biopsias hechas tres meses después de terminar el método indicaron persistencia histológica de infección subclínica por el VPH en 88 % de los pacientes. En otro estudio se obtuvieron fragmentos de biopsia de piel normal, a 5 y 10 mm de la zona de ablación con láser, de condiloma acuminado en 20 pacientes. Se advirtió que nueve de ellos mostraron persistencia del ADN del VPH en piel vecina de aspecto normal y seis personas de ese grupo presentaron recidiva en término de seis meses. (16)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

4.7. VARIABLES

Operacionalización de variables

<i>Variables</i>	<i>Indicadores</i>
<i>Antecedentes Personales</i>	<i>Edad</i> <i>Tabaquismo</i>
<i>Antecedentes Oncogénicos</i>	<i>Cáncer Cervicouterino</i>
<i>Antecedentes Gineco-Obstétricos</i>	<i>Inicio de vida sexual</i> <i>Compañeros sexuales</i> <i>Uso de anticonceptivos hormonales</i> <i>Gestaciones</i>
<i>Infección papilomaviral</i>	<i>Infección clínica</i> <i>Infección subclínica</i>
<i>Diagnóstico</i>	<i>Citológico</i> <i>Colposcópico</i> <i>Histológico</i>
<i>Tratamiento</i>	<i>Criocirugía</i> <i>5-fluoruracilo</i>
<i>Complicaciones</i>	<i>Criocirugía:</i> <i>Cólico abdominal</i> <i>Secreción acuosa</i> <i>Hemorragia</i> <i>5-fluoruracilo:</i> <i>Secreción acuosa</i> <i>Vulvitis química</i>
<i>Resultados del tratamiento</i>	<i>Curación</i> <i>Persistencia</i> <i>Recidiva</i>

5. METODOLOGIA

5.1. UNIVERSO DE INVESTIGACION

Esta formado por el total de pacientes que acudieron a la clínica de lesiones tempranas del Centro de Cancerología "Dr. Arturo Beltrán Ortega" del estado de Guerrero, y que presentaron infección por el virus del papiloma humano por citología-colposcopia-histopatología, durante el período comprendido del 1o. de Junio de 1992 al 1o. de Junio de 1994.

5.2. MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaron 194 expedientes clínicos de donde se seleccionaron 62 pacientes que cumplieron con el protocolo de estudio y tratamiento de la infección por el virus del papiloma humano durante el período de estudio.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSION

La muestra estudiada esta formada por pacientes con diagnóstico de infección papilomaviral con correlación citológica, colposcópica e histopatológica, con colposcopia satisfactoria, sin patología ginecológica agregada y que hayan sido tratadas con criocirugía y 5-fluoruracilo con seguimiento a los 3 y 6 meses posterior al tratamiento.

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron pacientes que presentaron: colposcopia insatisfactoria durante el diagnóstico, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, embarazo al inicio del tratamiento y aquellas pacientes que no concluyeron el control cito-colposcópico a los 3 y 6 meses .

5.5. TIPO DE ESTUDIO

Según el tiempo de suceso de los hechos y el registro de la información es un estudio Retrospectivo.

Según el período y la secuencia en que se miden las variables es Longitudinal.

De acuerdo con la intervención del investigador es de tipo Observacional y Descriptivo.

5.6 METODO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

Para el estudio de las características generales de las pacientes y el seguimiento posterior al tratamiento, se elaboró un formato para la recolección de la información. (Anexo uno).

El protocolo de manejo se inicia desde la detección de infección por el virus del papiloma humano y se entrega a la paciente un instructivo sobre su padecimiento, tratamiento a seguir y la probable sintomatología que presentará posterior al tratamiento. (Anexo dos)

La criocirugía se realiza en el periodo postmenstrual previa administración de 100 mg. de indometacina rectal.

La técnica empleada es de doble congelación (tres minutos de congelación, un minuto de descanso, tres minutos de recongelación).

A las seis semanas de iniciado el tratamiento se administra intravaginalmente 5 mg. de 5-fluoruracilo cada semana con un total de 10 dosis.

Se realiza control cito-colposcópico a los 3 y 6 meses de concluido el tratamiento.

Todas las pacientes fueron examinadas por el mismo colposcopista y los estudios histopatológicos por un mismo patólogo.

6. RESULTADOS

De los 194 expedientes clínicos revisados de las pacientes con diagnóstico de infección por el virus del papiloma humano por estudio cito-colpo-histopatológico, se encontraron los siguientes resultados:

El 32 % de las pacientes concluyeron el tratamiento instituido con los controles citológicos y colposcópicos.

El 26.3 % de las pacientes no acudieron a los controles citológicos y colposcópicos posteriores al tratamiento.

En el 18.5 % de las pacientes no acudieron a tratamiento posterior al diagnóstico de infección por virus del papiloma humano.

El 12.4 % abandonaron el tratamiento posterior a la aplicación de la criocirugía.

En el 5.7 % de las pacientes fueron referidas a otra institución donde eran derechohabientes.

El 5.1 % de pacientes no se realizó el tratamiento por coincidir con embarazo.

La prevalencia de infección por el virus del papiloma humano se encontró en mujeres de 36 a 40 años de edad, con una frecuencia del 24.2 %.

El antecedente oncogénico en la familia se presentó en el 14.5 %, el 8.1 % correspondió a cáncer cervicouterino.

El antecedente personal de tabaquismo fué negativo en el 87 %.

Con respecto a los antecedentes gineco-obstétricos como factor de riesgo para adquirir el virus del papiloma humano se encontró:

El número de hijos de 0 a 2 prevaleció en el 46.8 %, las gestaciones mayores de tres se presentó en el 53.2 % de las pacientes.

La vida sexual de las pacientes inició entre los 16 y 18 años de edad en el 33.9 %, pero el 79 % la iniciaron antes de los 21 años de edad.

El 75.8 % de las pacientes mantuvieron relaciones sexuales con una sola persona, el uso de anticonceptivos hormonales no fué utilizado en el 53.2 %.

La citología de envío a la clínica de lesiones tempranas fué la displasia leve en el 37.1 %

En el 8 % de las pacientes se encontraron lesiones condilomatosas. En el 92 % la infección fué subclínica.

La colposcopia fué satisfactoria en todas las pacientes y según la clasificación de Copleson se encontró el grado 1 en el 61.3 %

La citología mostró virus del papiloma humano en el 82.3 % e histológicamente fué positiva en todas las pacientes.

Las complicaciones a la aplicación de criocirugía se presentó en el 1.6 %, la paciente presentó hipotensión arterial durante el procedimiento.

Con la aplicación del 5 - fluoruracilo el 3.2 % de las pacientes presentaron vulvitis química.

En los controles citológicos y colposcópicas a los 3 meses fueron negativos en el 74.2 % y a los 6 meses fué del 79 %

Se encontró persistencia de el virus del papiloma humano en el 25.8 % y una recidiva en el 21 % de las pacientes.

7. ANALISIS

En este estudio se encontró una prevalencia de infección por el virus del papiloma humano en pacientes de 36 a 40 años de edad que a diferencia de otros estudios en que su frecuencia es en mujeres en plena vida reproductiva de 20 a 30 años de edad. (12,25)

El antecedente oncogénico familiar estuvo presente en el 14.5 % de las pacientes, de las cuales el 8.1 % correspondió a carcinoma cervicouterino.

Como factores de riesgo para adquirir la infección papilomaviral, las pacientes presentaron historia de más de tres embarazos en el 87 % de los casos, así como el 79 % de las pacientes iniciaron su vida sexual activa antes de los 21 años de edad. No se comprobó la promiscuidad sexual en las pacientes, sin embargo, no se estudió la promiscuidad sexual masculina. (7,12,25)

Con el uso combinado de criocirugía y 5-fluoruracilo se tienen resultados similares a los reportados por la literatura, la tasa de curación encontrada en este estudio es del - - 79 % a los 6 meses posteriores al tratamiento. (16,25)

La persistencia del 25.8 % y recidiva del 21 % de infección por el virus del papiloma humano se encontró muy por encima de la frecuencia referida en la literatura, estos casos probablemente cursen con subtipos virales de alto riesgo 16 y 18 que se han detectado en estudios nacionales. (6,7,8,12,25)

8. CONCLUSIONES

El uso combinado de criocirugía y 5-fluoruracilo está indicado para la infección cervical por el virus del papiloma humano, con la ventaja de que es bien tolerado y con mínimas complicaciones.

Ante la presencia de recidiva o persistencia de infección papilomaviral se debe mantener vigilancia en las pacientes y descartar patología agregada, puesto que no podemos predecir en que momento estas lesiones puedan sufrir transformación.

A las pacientes con citología anormal al virus del papiloma humano se les debe realizar colposcopia y biopsia dirigida, ya que en muchas de estas se presentan lesiones de alto grado.

BIBLIOGRAFIA

1. Michael J. Campion: *Manifestaciones clínicas y evolución natural de infección por papilomavirus*, *Ginec. Obstet.* 1987;2:263-264
2. Hans-B Krebs: *Hitos en la investigación de papilomavirus humano*, *Ginec. Obstet.* 1989;1:105-114
3. Rosa M. Ordoñez, Leobardo Mendoza, R. Reynoso, et al.: *Papilomavirus humano en pacientes con carcinoma cervicouterino en el InCAN*, *Cancerología* 1993 Abril-Junio 39:2
4. Zur Hausen H.: *Genital papillomavirus infections*, *Prog. Med. Virol.* 1985; 32:15-21
5. Tzunokawa Y., Takebe N., Nozama S., et al.: *Presence of human papillomavirus type 16 and type 18 DNA sequence and their expansion in cervical cancers and cell lines from Japanese patients*. *Int. J. Cancer* 1986; 37:499-503
6. Galloway AD. Mc Dougall JK.: *Human papillomavirus and carcinoma*. *Adv. virus Res.* 1989;37:125-171
7. Reeves WC, Brinton LA, García M, et al.: *Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America*. *N. Engl J. Med.* 1983a; 320:1437-1441
8. Kenneth D. Hatch: *Seminars in Oncology*, 1994 Feb. 12-16
9. Ruiz García G., Alonso R.: *Condiloma cervical del cérvix*, *Ginec. Obstet. Méx.* 1984 52:62-68
10. Alcántara, et al.: *Condiloma del cérvix uterino y su asociación con carcinoma, estudio de 40 casos*. *Patología* 1982, 20:257
11. Guerrero M., et al.: *Condiloma del cuello uterino: su asociación con displasia y carcinoma, estudio de 390 casos, experiencia del Hospital de Oncología durante 1976*. *Rev. Med. IMSS (Méx.)* 1985 23:97
12. Katherine M. Stone: *Aspectos epidemiológicos en infección genital por el virus del papiloma humano*, *Ginec. Obstet.* 1989 111-112

13. Mitchell H., Drake M. Medley: *Prospective evaluation of risk of cervical after cytologic evidence of human papillomavirus infection. Lancet 1986;1:573*
14. Mauricio Vasconcelos Allende, et al.: *Búsqueda, detección y control del VPH, Ginec. Obstet. Méx. 1992;60:37-41*
15. Oscar Uribarren Berrueta, et al.: *Condiloma plano, frecuencia y asociación con carcinoma y displasia, Ginec. Obstet. Méx. Feb. 60:45-47*
16. Darron R. Brown, Kenneth H. Fife: *Infecciones por papilomavirus humano en vías genitales, Ginec. Obstet. 1990;6:37-41*
17. David Somtkin: *Virología del papilomavirus humanos, Ginec. Obstet. 1989;1:117-123*
18. Richard Reid, Michael Campion: *Lesiones del cuello uterino relacionadas con papilomavirus humano, Ginec. Obstet. 1989;1:151-171*
19. Richard Reid: *Biología y características colposcópicas de la enfermedad cervicouterina vinculada con VPH, Ginec. Obstet. 1993;1:117-141*
20. Volker Scheinder, et al.: *Diagnóstico microscópico de infección por virus del papiloma humano. Ginec. Obstet. 1987;1:143-150*
21. Achim Scheneider, Thomas Grubert: *Diagnóstico de infección por papilomavirus humano con tecnología de DNA recombinante, Ginec. Obstet. 1989;1:125-135*
22. Menéndez V. JF, González S. JL, et al: *Tratamiento de la infección cervical por el virus del papiloma humano con ácido tricloroacético. Ginec. Obstet. Méx. 1993;61:48-51*
23. Hans-B. Krebs: *Estrategias de tratamiento, Ginec. Obstet. 1989;1:191-203*
24. Hans-B. Krebs: *Uso tópico de 5-fluoruracilo para tratar condilomas genitales 1987;2:463-471*
25. Gordon M. Lickrish: *Cryotherapy for ectocervical neoplasia, Basic and Advanced colposcopy, 1989;173-182*

26. *González S. JL, Celis GC, et al: Tratamiento del virus del papilomahumano del cérvix con criocirugía, Ginec. Obstet. Méx. 1991;59:164-168*

ANEXOS

FORMATO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Nombre ----- Edad ----- Expediente -----

ANTECEDENTES:FAMILIARES ONCOGENICOS ----- Tabaquismo -----

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS:

Menarca: ----- Inicio de vidas sexual -----

Compañeros sexuales: ----- Uso anticonceptivos hormonales -----

Gestas: ----- Partos ----- Abortos ----- Cesáreas -----

Edad del primer parto: ----- Edad del último parto -----

CITOLOGIA DE ENVIO: -----

EXPLORACION GENITAL:

Normal: ----- Anormal: ----- (Especificar) -----

COLPOSCOPIA:

Satisfactoria: ----- I II III Insatisfactoria -----

ESTUDIO CITO-HISTOLOGICO:

Citología ----- Biopsia -----

TRATAMIENTO:

Criocirugía ----- 5-Fluoruracilo -----

COMPLICACIONES : (Especificar)

Criocirugía ----- 5-fluoruracilo -----

ESTUDIOS CITOLOGICO-COLPOSCOPICO DE CONTROL:

Citología (3 meses) ----- Colposcopia (3 meses) -----

Citología (6 meses) ----- Colposcopia (6 meses) -----

**FORMATO DE INFORMACION PARA PACIENTES QUE INICIARAN TRATAMIENTO
PARA INFECCION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El tratamiento constará de dos etapas.

Primera Etapa: Criocirugía

La criocirugía (congelación) consiste en la aplicación de un equipo especial en el cuello de su matriz que disminuye la temperatura del mismo a menos 90 grados centígrados bajo cero hasta lograr el congelamiento del mismo.

El congelamiento del cuello destruye las células que se encuentran infectadas por el virus el las células nuevas nacerán sin la presencia de la infección.

El cuello de su matriz al término de la cicatrización se encontrará igual que anteriormente, conservando sus funciones y en posibilidades de embarazo si así lo solicita cada caso en particular.

El congelamiento es proceso ambulatorio (no requiere internamiento) con un mínimo de requisitos de preparación que serán ampliamente detallados en consulta.

El procedimiento es practicamente indoloro.

Se le prescribiran medicamentos preventivos de infección y dolor, posteriores al tratamiento.

Su actividad física será normal así como su alimentación.

No podrá tener contacto sexual por 6 semanas.

Ocurrirá un periodo de "descongelamiento" que abarcará de dos a tres semanas con eliminación de abundante líquido trasvaginal. Prohibido el uso de Tampax.

Segunda Etapa: Tratamiento local vaginal

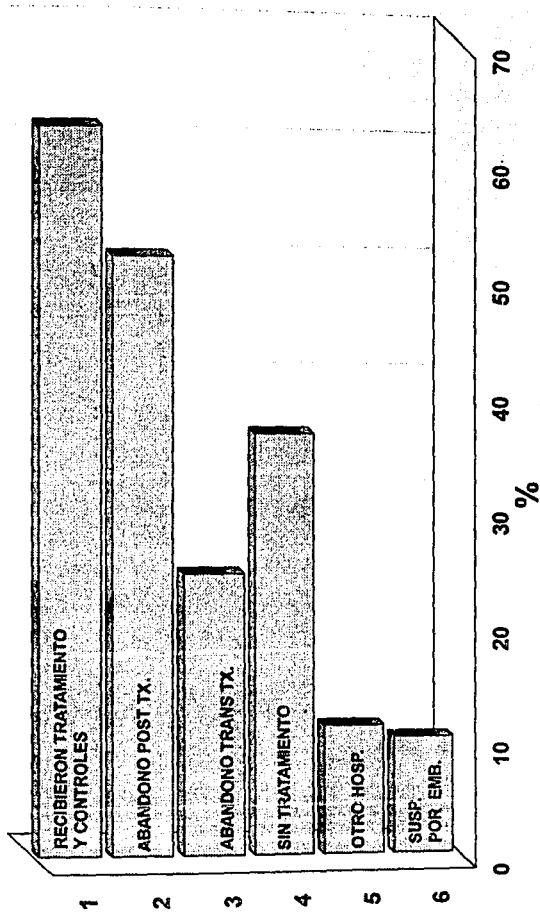
Se le prescribirá una pomada especial con indicaciones precisas de aplicación (una vez por semana durante 10 semanas).

La pomada destruye las células infectadas a nivel del canal vaginal (no quema)

Durante este período sus relaciones serán autorizadas con uso obligatorio de preservativo - (condón) excepto el día de la aplicación.

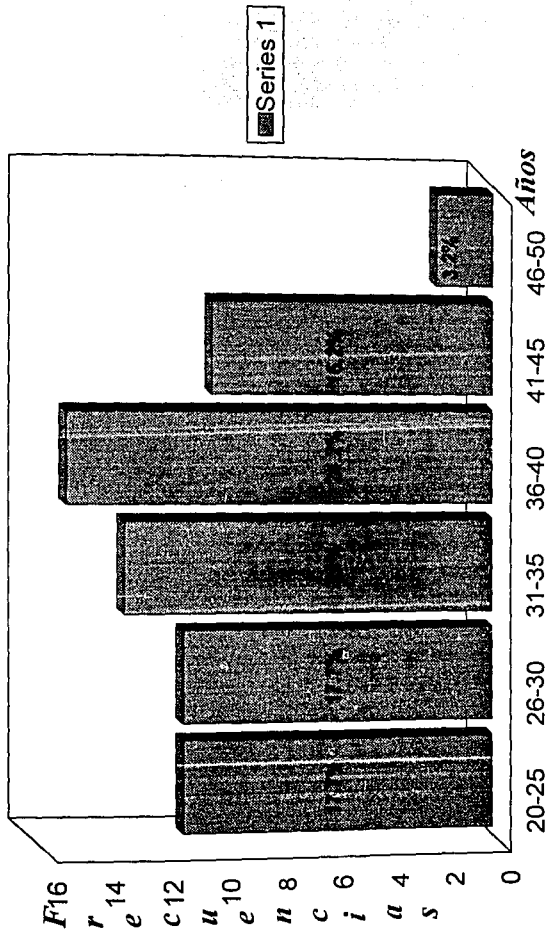
GRAFICAS

PACIENTES CON VPH



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

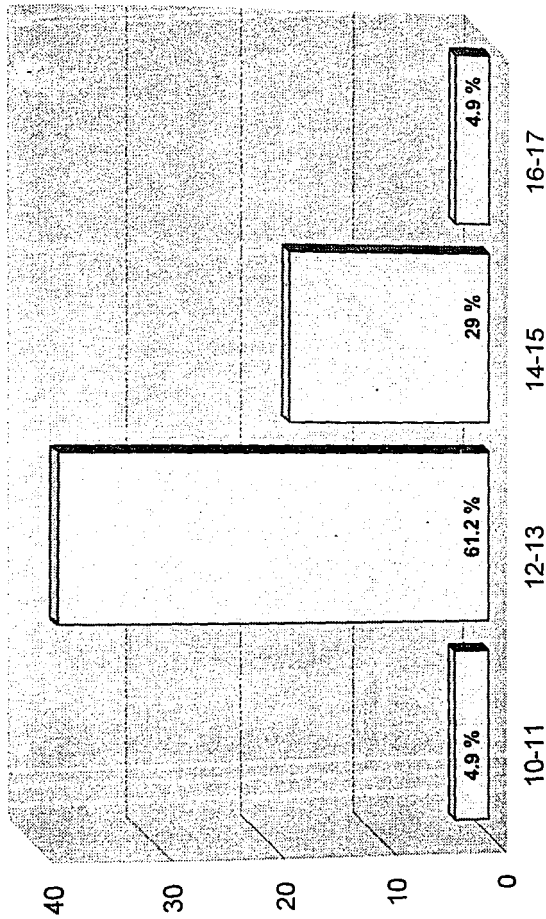
EDAD DE LAS PACIENTES INFECCION POR EL PAPILOMAVIRUS HUMANO



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

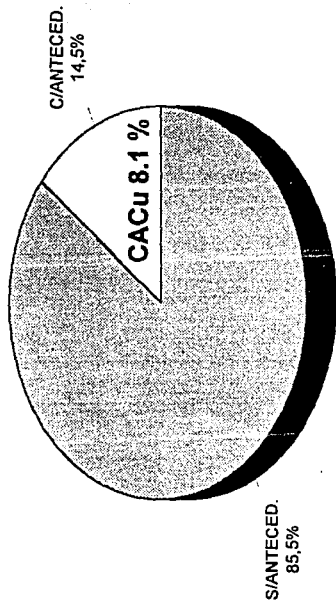
MENARQUIA

PACIENTES CON PVH



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS. HOSPITAL DE CANCEROLOGIA DEL
EDO. DE GRO. JUNIO 1992-JUNIO 1994.

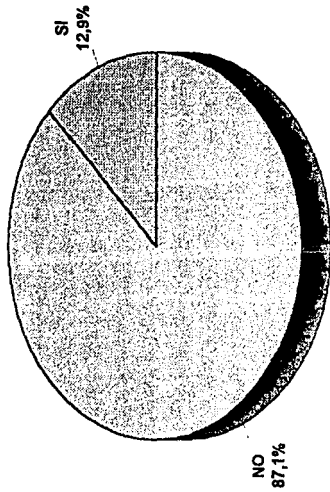
ANTECEDENTE GENETICO ONCOLOGICO PACIENTES CON PVH



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS. CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL
EDO. DE GRO. JUNIO 92-JUN 94

ANTECEDENTES DE TABAQUISMO

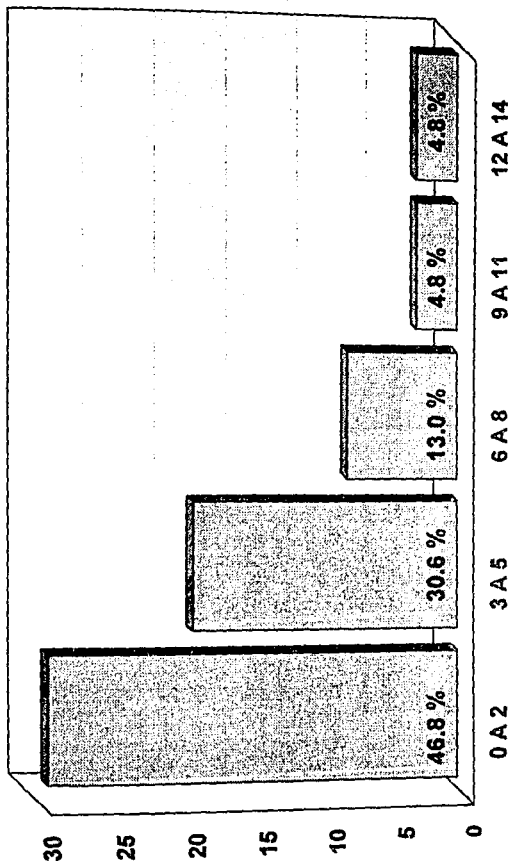
PACIENTES CON VPH



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

NUMERO DE HIJOS

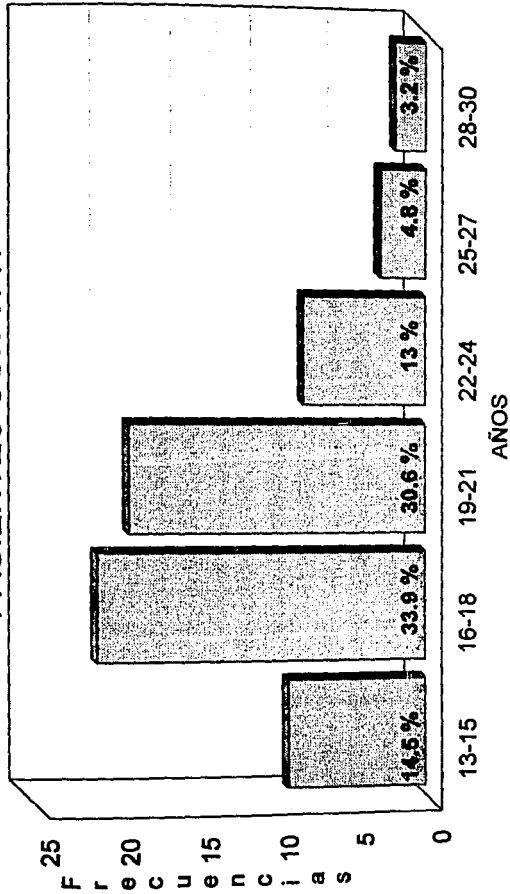
PACIENTES CON VPH



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA

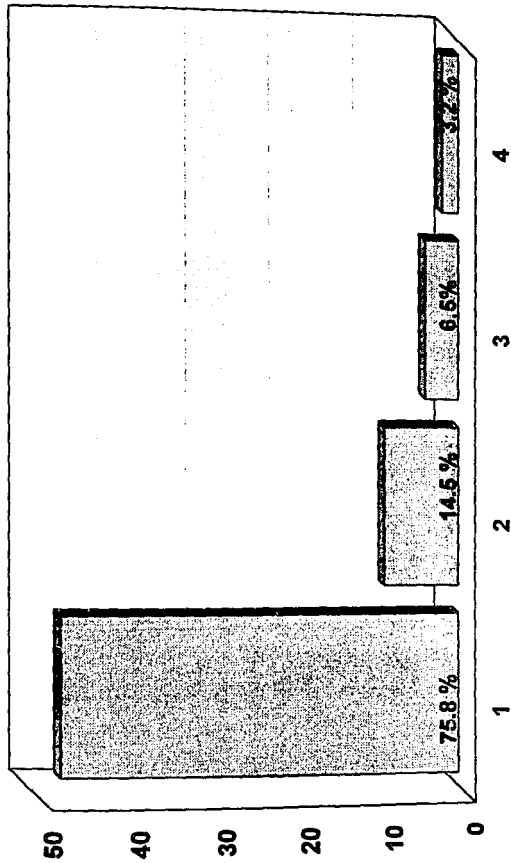
PACIENTES CON VPH



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES

PACIENTES CON PVH



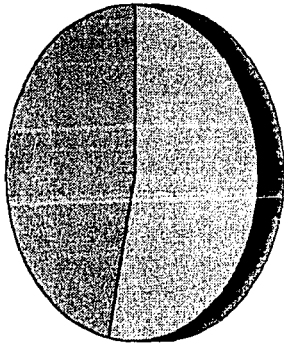
CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

PACIENTES CON PVH

SI

46,8%



NO

53,2%

CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

CITOLOGIA DE REFERENCIA

PACIENTES CON INFECCION POR VPH

LIE BAJO GRADO
55,5%

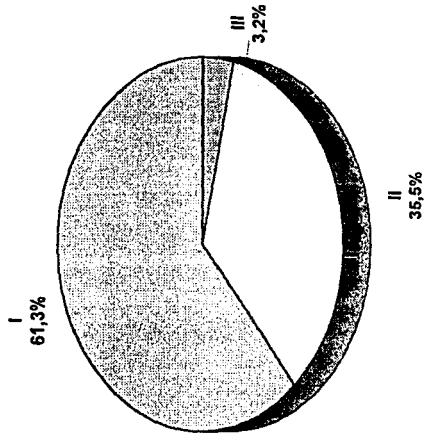


LIE ALTO GRADO
14,3%

VPH
30,2%

CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS, CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL
EDO. DE GRO.

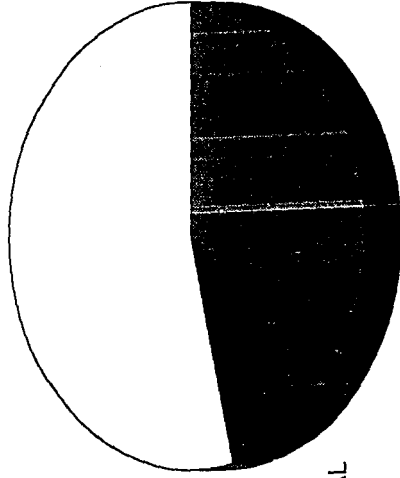
GRADO DE LESION COLPOSCOPICA



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS.
CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.

TIPOS DE LESION POR VPH PACIENTES CON INFECCION POR VPH

I. SUBCLINICA
53,5%

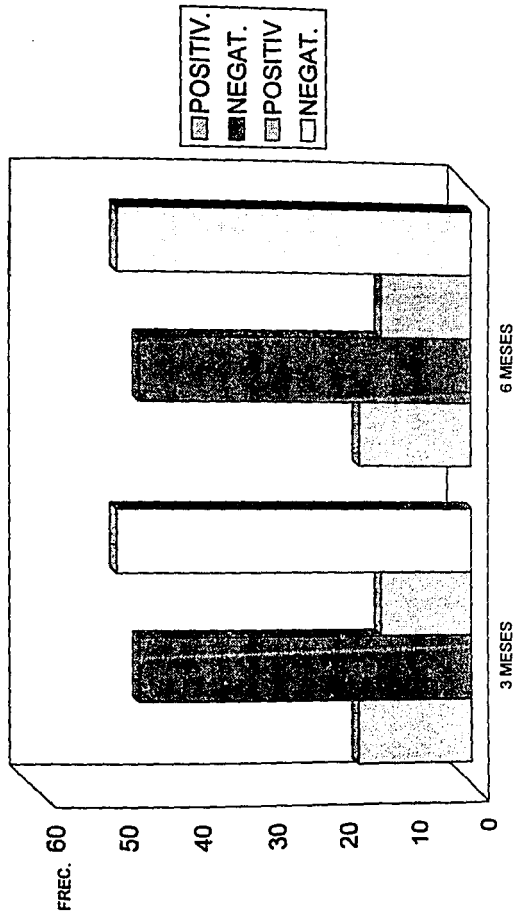


VPH CERVICAL
9,3%

VPH VAGINAL
37,2%

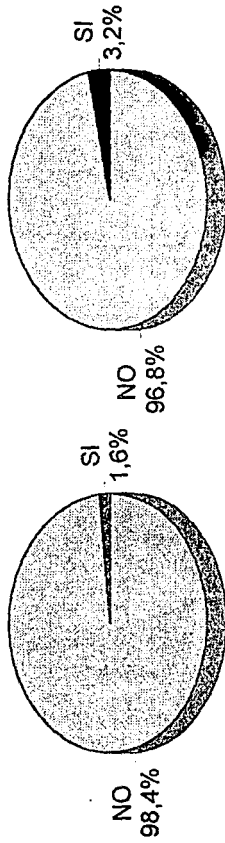
CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS, CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL
ESTADO DE GUERRERO.

RESULTADOS CITOCOLPOSCOPICOS PACIENTES CON VPH



CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS. CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL
ESTADO DE GUERRERO. JUNIO 1992-JUNIO 1994

COMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DEL VPH



Criocirugía

5-Fluoruracilo

CLINICA DE LESIONES TEMPRANAS, CENTRO DE CANCEROLOGIA DEL EDO. DE GRO.