

11217



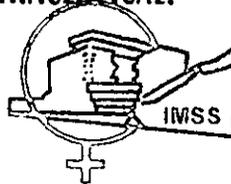
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

96

"INFLUENCIA DE LOS NIVELES HORMONALES Y USO DE LOS ANTICONCEPTIVOS COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y PRESENTACION DE NEOPLASIA INTRACERVICAL."



289901

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"

IMSS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA PRESENTA

DR. ALEJANDRO/OLMOS GUERRERO

ASESOR: QFB. EDITH LUCIA SALAZAR ESQUIVEL



MEXICO D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

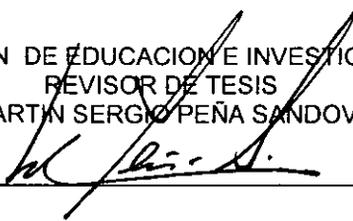
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTERICA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

"Influencia de los niveles hormonales y uso de los anticonceptivos como factor de riesgo para la infección por el virus del papiloma humano y presentación de neoplasia intracervical"

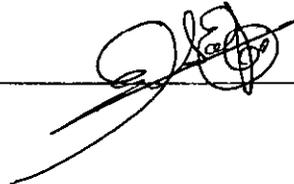
DIRECTOR Y PROFESOR TITULAR
DR. FERNANDO RIOS MONTIEL



JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA Y
REVISOR DE TESIS
DR. MARTIN SERGIO PEÑA SANDOVAL.



ASESOR:
INVESTIGADORA NACIONAL
Q.F.B. EDITH LUCIA SALAZAR ESQUIVEL



INDICE

Agradecimientos	4
Resumen	5
Introducción	6
Material y métodos	16
Resultados	18
Discusión	21
Conclusiones	23
Bibliografía	24
Tablas	28
Gráficas	29

AGRADECIMIENTOS:

Doy gracias ante todo a Dios por el permitirme existir y ser lo que soy

A mis padres y hermanos por todo el apoyo incondicional que me han brindado

A Silvia, Fidel, Roberto, Sra. Leticia y Francisco Benzo por estar conmigo en todo momentos y brindarme su amistad.

A Francisco Barahona y Claudia Amurrio por todos los momentos que hemos compartimos

Al Dr. José Luis González Sánchez y Edgar Barahona Bustillos los cuales fueron una pieza muy importante para la realización de esta tesis.

RESUMEN:

Olmos GA, Salazar EEL. "Influencia de los niveles hormonales y uso de los anticonceptivos como factor de riesgo para la infección por el virus del papiloma humano y presentación de neoplasia intracervical". Hospital de Gineco Obstetricia " Luis Castelazo Ayala". **INTRODUCCION:** La enfermedad intraepitelial es frecuente y puede coexistir en asociación con el Virus del Papiloma Humano (VPH); son varios los factores de riesgo para su presentación, uno de ellos, es la utilización de anticonceptivos orales que influye además en la gravedad de la enfermedad, ya que existe estimulación de la producción de receptores para estrógenos, así como estimulación de los genes virales que se requieren para iniciar la actividad oncogénica de los VPH de alto riesgo **OBJETIVO:** Determinar si los niveles hormonales y uso de los anticonceptivos influyen como factor de riesgo para infección por el virus del papiloma humano y presentación de neoplasia intracervical. **MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio prospectivo, transversal, comparativo y observacional; las pacientes se clasificaron en tres grupos: Grupo I o grupo control: estuvo formado por mujeres en edad reproductiva de 20 a 45 años sin datos de infección por el virus del papiloma humano ó neoplasia intracervical. Grupo II o grupo con infección por VPH y algún grado de displasia que no usó anticonceptivos orales, Grupo III o grupo con uso de anticonceptivo orales. Se realizó el interrogatorio directo, se tomó una muestra sanguínea y se determinó la concentración de estradiol y fosfatasa alcalina. Los análisis estadísticos realizados fueron los de estadística descriptiva y pruebas de regresión lineal de multivariación y de regresión logística. **RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 84 pacientes; 20 pacientes constituyeron el grupo control, 20 pacientes formaron el grupo II, que no usó anticonceptivos hormonales con infección por VPH y algún grado de displasia; 44 formaron el grupo de aquellas que tomaron anticonceptivos hormonales. La edad promedio de las pacientes fue de 37.05 años; el 70% de las pacientes inició su vida sexual activas en la segunda década de la vida; el 50.6% de las pacientes tuvieron más de un compañero sexual, siendo un promedio de 2. Se encontraron como factores de riesgo con significancia estadística para la infección por VPH al número de parejas sexuales ($p=0.049$); edad del primer embarazo ($p=0.032$) y altamente significativa en aquellas que utilizaron algún método de planificación ($p=0.009$); aquellas pacientes que utilizaron como método de planificación familiar los hormonales orales tuvieron una significancia de ($p=0.032$); tomando al grado de lesión como variable dependiente se encontró altamente significativo si la paciente presentaba infección por VPH ($p=0.001$); con respecto al tiempo de uso de que si usó o no un método de planificación familiar por mas de 5 años no se encontró una significancia estadística siendo ($p=0.076$).

Por regresión logística se encontró como factor de riesgo para la infección por VPH la utilización del uso de anticonceptivos hormonales ($p=0.0242$), presentando un OR 3.2714 con un intervalo de confianza de 1.1670-9.1702; en cuanto el grado de lesión displásica se encontró como factor de riesgo altamente significativo la infección por el VPH ($p=0.0001$) con un OR de 2.4158 con un intervalo de confianza de 1.7150- 3.4028. En cuanto a los niveles estradiol (E_2) en los grupos con infección por VPH, NIC1, NIC2 y NIC3, con uso y sin uso de anticonceptivos orales se encontró dentro de límites normales 20-200 pg/ml.

DISCUSION: En nuestro estudio se encontró una incidencia de infección por el VPH 53.4%, semejante a lo que reporta Tortolero y Cols, en cuanto al progreso de la enfermedad se encontró como factor de riesgo la infección por el VPH y el uso ACO, a diferencia de lo que reporta Hildesheimy y Cols quienes no encontraron ningún factor de riesgo para el progreso de la enfermedad, al igual que Brinton nosotros encontramos que el uso de ACO es un factor de riesgo importante para la infección por VPH.

CONCLUSIONES: El uso de ACO es un factor de riesgo importante para la infección por el VPH, se debe de descartar infección por el VPH y algún grado de NIC antes de iniciar el uso de ACO.

PALABRAS CLAVE: Virus del Papiloma Humano (VPH), Anticonceptivos Orales (ACO), Neoplasia Intracervical (NIC).

INTRODUCCION

Cada año se presentan más de seis millones de muertes por algún tipo de neoplasia maligna en el ámbito mundial. En México, el cáncer constituye un problema de salud pública, ya que es la segunda causa de mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares, con una tasa cercana a 51.6 por 100,000 habitantes. Actualmente se acepta que el proceso de carcinogénesis es un evento múltiple; éstas evidencias se sustentan en : a) las observaciones histopatológicas de las neoplasias revelan múltiples estadios de progresión tumoral ; inicialmente comienzan como una displasia y pueden posteriormente continuar como carcinoma en situ y cáncer invasor; b) se ha demostrado que diferentes carcinogénicos pueden afectar cualitativamente el proceso; c) existe predisposición genética a algunos tipos de cánceres ; d) de modelos matemáticos, sobre curvas de incidencia del tumor, son consistentes con la hipótesis de que son necesarios de tres a siete eventos independientes para iniciar el proceso de carcinogénesis; e) estudios con carcinógenos químicos, en cultivos de células, revelan que las diferentes propiedades de las células tumorales se adquieren por un mecanismo progresivo; f) la célula normal para que se transforme en neoplásica requiere de la participación de múltiples oncogenes; en contraste, con ciertas células preneoplásicas que son transformadas con un solo oncogen; g) existe evidencia que la activación de protooncogenes produce tumores focales de origen monoclonal, lo que sugiere que hay eventos somáticos adicionales que se requieren para alcanzar una progresión maligna (1).

En la mayoría de los países desarrollados la mortalidad por las principales neoplasias malignas, muestran en los últimos años una reducción en la magnitud de sus tendencias crecientes; sin embargo el perfil de mortalidad por cáncer en las naciones subdesarrolladas presenta todavía un claro patrón ascendente y México, no es la excepción (2).

En México, desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de muerte en la población general; en mujeres por arriba de los 25 años, es la primera (3).

La mortalidad por cáncer en los hombres se incrementó de 76.2 por cada 100,000 habitantes en 1991 a un 98.4 en 1995; en las mujeres fue de 85.6 a 105.8 respectivamente; representando un aumento del 22.2% en los hombres y un 20.2% en las mujeres; en estas últimas las neoplasias que se vieron con incremento fueron las de colon, mama, páncreas, leucemias e hígado (4).

Aún a pesar de que hubo un incremento de las neoplasias de diferentes órganos en la mujer, en México, el cáncer Cervico Uterino (CACU) continua siendo el primero con una frecuencia 30.5%; le sigue el cáncer de mama en 20.6%; ambos tumores representan más del 50% de las neoplasias en mujeres; el cáncer en situ se presenta en un 5.9% (5).

La base para la identificación de los factores de riesgo asociados al cáncer ha sido la investigación epidemiológica; tal es el caso de la asociación que existe entre el virus y cáncer; como en el caso de CACU en el que existe una asociación con el virus del Papiloma Humano (VPH) y CACU (1).

La enfermedad intraepitelial es frecuente y puede coexistir en cuello uterino, vagina y vulva; todas estas localizaciones comparten causas y bases

epidemiológicas. Desde 1968 se introdujo el término de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) ya que todas las displasias tenían un potencial de progreso; en la actualidad se reconoce que la mayor parte de las NIC tempranas experimentarán una regresión espontánea si se dejan sin tratamiento; sin embargo puede progresar hasta carcinoma invasor (6).

La incidencia de NIC ocurre en 50,000 mujeres por año y al parecer su frecuencia es de tendencia creciente; en México es un problema importante de salud pública, y aún ha pesar de que se han implantado programas para disminuir la mortalidad por este padecimiento aun no se ha obtenido un impacto favorable ya que en el 82% de las mujeres con algún tipo de displasia no se le tiene seguimiento.(7,8).

El CACU sigue siendo el cáncer más frecuente en la población femenina; analizando la incidencia en mujeres de 25 años o más, se ha ubicado como la segunda causa de neoplasias; así mismo es la principal causa de muerte por tumores malignos en la mujer; en 1990 se registró una tasa de mortalidad del 5.27 por cada 100,000 habitantes y la cual se ha incrementado levemente o se ha mantenido casi constante (9).; aunque el CACU está asociado a un amplio rango de edad, usualmente se presenta entre las edades de 50-60 años; en el grupo de edad de los 30 a los 44 años es la tercera causa de muerte y una de las diez primeras en todos los grupos de edad hasta los 64 años (10-12); en contraste, las lesiones intraepiteliales, las cuales son precursoras de la enfermedad invasiva usualmente ocurren en mujeres jóvenes menores de 40 años; presentándose principalmente en aquellas con vida sexual activa y que presentan múltiples factores de riesgo; el 70.2% de los casos en los que ocurre lesión intraepitelial cervical (NIC) corresponde al grado III, 14.9% al grado II y 14.9% al grado I (13).

Varios son los factores de riesgo que se asocian a la presentación de NIC, entre ellos se encuentran, el inicio de vida sexual activa en edades tempranas (15 a 20 años), embarazos tempranos, el consumo de café, rapé y pobreza; hay varios factores que además de influir en la presentación del NIC se asocian con la gravedad del mismo; como un mayor número de gestas y partos, la utilización de anticonceptivos orales, las infecciones vaginales por VPH y trichomona vaginalis se han asociado a un NIC III (13,14).

Como ya se mencionó anteriormente la infección por el VPH y la utilización de anticonceptivos hormonales son un factor de riesgo para la presentación de NIC y CACU; el VPH es un miembro de la familia de los virus PAPOVA; estos virus tienen la característica de que son pequeños, de doble cadena de DNA que contienen oncogenes no encubiertos, que pueden integrarse al DNA de la célula y tomar el control de su propia producción de material genético al producir proteínas que contienen el DNA viral; son virus epiteliotróficos que afectan la piel y las mucosas; producen lesiones proliferativas, que en ciertas circunstancias se transforman en procesos malignos; el VPH se clasifica de acuerdo a su contenido de DNA, conociéndose hasta 70 tipos diferentes de VPH; de estos más 30 se han asociado a afecciones del tracto genital masculino y femenino y según su grado de agresión, los virus del VPH se dividen en grupos de bajo riesgo como el tipo 6,11, 40-44,61; de riesgo moderado 30, 33, 35, 39, 45, 51.53, 56 y 58, y de riesgo alto el 16, 18, 31. Para la transmisión del virus se requiere del contacto directo con el mismo, la infección vía sexual es la más común, aunque la infección por fomites se ha sospechado (15).

La infección por VPH actualmente es un de las infecciones de transmisión

sexual más común en los países desarrollados; se estima que 30 millones de nuevos casos se diagnostican en el mundo cada año; solamente en los Estados Unidos se calcula 750,000 casos al año, presentándose una tasa de 13 por cada 100,000 habitantes; la prevalencia varía de acuerdo a la población de estudio de entre un rango del 5 al 50%; siendo mayor en las sexualmente activas y promiscuas y menor en las ancianas y monógamas (16).

Epidemiológicamente existe relación de la infección por el VPH con la presentación de cáncer de cérvix, se ha concluido que el 90% de los cánceres de cérvix se asocian a ciertos tipos de VPH; Así el VPH del tipo 16 representa la mayor proporción siendo de un 50%; seguido por el VPH 18 (12%); el VPH 45 (8%) y el 31 (5%). La asociación con éstos tipos de VPH son bastantes fuertes y consistentes; no obstante el VPH no constituye una causa suficiente de esta enfermedad, son necesarios ciertos cofactores para que un porcentaje de infecciones persistentes por VPH logre una progresión a cáncer; entre ello están los factores del huésped como los antígenos de histocompatibilidad, la respuesta inmunológica, las influencias que ejercen las hormonas y otros agentes de transmisión sexual como la *Clamidia trachomatis* (17).

Otro factor de riesgo para la presentación de NIC y CACU es la utilización de anticonceptivos orales, ya que se ha reportado que el uso de anticonceptivos son un factor de riesgo para la presentación de CACU, existiendo estimulación de la producción de receptores para estrógenos, probablemente por estímulo estrogénico exógeno (18).

Aún a pesar de esto los anticonceptivos orales (ACO) se han usado desde hace cuatro décadas de 1965-1995 y continúa siendo el método de elección para el 25

% de las usuarias de algún método de planificación familiar y más probablemente hubiera mas usuarias de ACO si se proporcionara el conocimiento del alto porcentaje de las fallas que se presentan con la utilización de los métodos de barrera (principalmente el condón) y si se proporcionara una mejor información acerca de la seguridad de los ACO (19).

Además de la utilización de los ACO como método de planificación familiar, también se han usado por sus efectos benéficos, como protectores contra la dismenorrea, metrorragias, irregularidades del ciclo menstrual, sangrados disfuncionales (anovulación, falla ovárica prematura, quiste funcionales de ovario) anemia por deficiencia de hierro, embarazos ectópicos, enfermedad pélvica inflamatoria, cáncer de endometrio y de ovario, endometriosis y sangrado uterinos anormales por discracias sanguíneas (20).

Los anticonceptivos orales sin embargo tienen un mínimo de impacto en la mortalidad cuando el tiempo de uso es de menos de 10 años; si se utilizan por mas tiempo existe un aumento del riesgo relativo de muerte por cáncer de ovario de 0.2, por CACU 2.5 y por enfermedad cerebrovascular de 1.9 (21).

Varios estudios han confirmado que la utilización de anticonceptivos hormonales combinados produce un efecto protector contra cáncer de endometrio y de ovario, sin embargo en otros se confirma que existe un mayor riesgo para la presentación de CACU, principalmente en aquellas mujeres que presentan infección por VPH.: así como también existe un riesgo elevado en pacientes con cáncer de mama (22).

Varios de los cánceres más comunes en las sociedades occidentales ocurren en los tejidos que responden a las hormonas esteroideas; entre estos

tejidos se encuentran el mamario, el endometrio y el ovárico en la mujeres y la próstata en el hombre; estos cánceres se han vinculado a la exposición de hormonas esteroideas sintéticas o a los metabolitos de las mismas. Recientemente está más claro que varios metabolitos de las hormonas esteroideas pueden actuar directa o indirectamente para provocar una alteración celular produciendo radicales reactivos que causan daños oxidativos al DNA. El mecanismo de los estrógenos en la carcinogénesis es muy complejo ya que involucran tanto la proliferación celular no genotóxica, los efectos genotóxicos directos o indirectos; así como también el tipo de tejido, su celularidad y el tiempo al que ha sido expuesto a los estrógenos o a sus metabolitos. Entre los metabolitos de los estrógenos se encuentran la 16 alfa hidroxiestradiol (16_{α}OH E_1) la cual estimula al MCF-7 del crecimiento e hiperproliferación celular a niveles comparables al del estradiol (E_2) y el estriol (E_3) incrementando así el riesgo para CA. Otros metabolitos son los catecolestrógenos los cuáles causan un daño oxidativo en el DNA celular, promoviendo así la carcinogénesis.

Estos metabolitos de los estrógenos pueden ocasionar un daño directo o indirecto al DNA a los lípidos y proteínas, ocasionando una respuesta de crecimiento celular rápido que asociado a un DNA dañado, pueden promover las mutaciones; sin embargo la acción de los metabolitos depende de la respuesta de cada individuo según sea su mapeo genético, factores psicosociales y del medioambiente lo cual puede alterar la susceptibilidad a los metabolitos estrogénicos (23).

Es muy bien conocido que el cérvix uterino es un órgano hormonodependiente; ya que posee receptores específicos para estrógenos y progesterona (24); el

contenido de los receptores en el epitelio escamoso depende de la fase del ciclo menstrual en que se encuentre; en la fase proliferativa temprana todas las capas celulares del cérvix son negativas a los receptores estrogénicos (RE), en la fase proliferativa media las capas basales y parabasales son positivas a la cuantificación a RE y en la fase secretora ya se encuentran positivos en las células superficiales. En los cérvix que presentan lesiones intraepiteliales la presencia y concentración de receptores varía de acuerdo a la gravedad de la lesión; se han encontrado pocos receptores en la displasia moderada y ausencia en las displasias severas y carcinoma invasor; los receptores a progesterona en las células epiteliales escamosas son negativos; sin embargo las células del estroma del cérvix uterino muestran diferentes concentraciones de receptores a estrógenos y progesterona independientemente del ciclo menstrual; existen varios reportes en los que se mencionan que hay receptores a estrógenos en los tejidos carcinomatosos del cérvix habiendo una gran fluctuación en los resultados, siendo de un rango de 13 al 71% (25,26).

Sin embargo el papel que juegan los receptores estrogénicos para iniciar la carcinogénesis del cérvix aún no se ha dilucidado, en el estudio realizado por Salazar y colaboradores se demuestra nuevamente que mientras más avanzada este la alteración celular menor será el número de receptores, sugiriéndose que la disminución en la expresión de receptores a estrógenos y progesterona constituye un camino en la historia natural del tejido sano a un premaligno y de este último al maligno (27).

Anteriormente las neoplasias cervicales no se habían asociado con etiología hormonal; sin embargo existen varios estudios que han relacionado a los ACO

como factor de riesgo para neoplasia cervical y CACU; dicha asociación se ha encontrado principalmente en aquellas que los utilizaron por largo tiempo; Vessey y Cols encontraron una incidencia de 0.9 por cada 1000 habitantes en las mujeres que los utilizaron por 2 años; aumentando incidencia a 2.2/ 1000 cuando se utilizó mas de 8 años; Brown concluyó que este riesgo se incrementa cuatro veces más en aquellas pacientes que utilizan los ACO; otros estudios han relacionado la asociación de displasias cervicales con el inicio del uso de ACO, siendo mayor en las mujeres que lo utilizan antes de los 25; así como la asociación con infecciones genitales (28)

Son varias las causas por lo que las hormonas esteroideas tienen un efecto carcinogénico cuando se asocian a la infección por VPH; se ha observado que las hormonas esteroideas estimulan la expresión de los genes virales E6 y E7, los cuales se requieren para iniciar la actividad oncogénica de los VPH de alto riesgo; intervienen en la regulación del ciclo y muerte celular al inhibir la transactivación transcripcional mediada por p53 de los genes que involucran el crecimiento y la apoptosis celular; además alteran la respuesta inmunológica ocasionada por el VPH al inhibir la expresión del gen de histocompatibilidad mayor I y II (29). De la misma manera, las células de la zona de transformación del cérvix, son susceptibles al 16 alfa-hidroxi estradiol (el cual es un producto del metabolismo alterado de los estrógenos); el cual aunado a la presencia del VPH, promueve la proliferación celular (30).

Finalmente la utilización de los ACO puede ser un factor de riesgo para la presentación de adenocarcinoma de cérvix, no así de carcinoma adenoescamoso (31). El objetivo de este estudio fue determinar si los niveles hormonales y uso

de los anticonceptivos influyen como factor de riesgo para infección por el virus del papiloma humano y presentación de neoplasia intracervical.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, comparativo y observacional, donde se incluyeron al estudio todas las pacientes derechohabientes del Hospital de Ginecobstetricia "Luis Castelazo Ayala" en edad reproductiva de 20 a 45 años que acudieron al servicio de colposcopia y se diagnosticaron por estudio colposcópico y biopsia de cérvix con infección por el virus del papiloma humano, con displasia leve, moderada o severa y que hayan utilizado un método anticonceptivo por más de tres años; se excluyeron todas aquellas pacientes que presentaron sangrado uterino anormal o disfuncional, con amenorrea, con carcinoma in situ o microinvasor o aquellas que hubieran utilizado un método anticonceptivo por menos de tres años; también se eliminaron todas aquellas pacientes que no cumplieron con los requisitos de la hoja de captación de datos y las que se negaron a participar en el estudio.

Las pacientes se clasificaron en tres grupos:

Grupo I o grupo control: estuvo formado por mujeres en edad reproductiva de 20 a 45 años con hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatológicos sin datos de infección por el virus del papiloma humano ó neoplasia intracervical y que no utilizaron algún tipo de anticonceptivo.

Grupo II: estuvo formado por mujeres en edad reproductiva de 20 a 45 años con hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatológicos con datos de infección por el virus del papiloma humano ó neoplasia intracervical y que nunca habían utilizado anticonceptivos hormonales

Grupo III: estuvo formado por mujeres en edad reproductiva de 20 a 45

años con hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatológicos con datos de infección por el virus del papiloma humano ó neoplasia intracervical, las cuales habían utilizado algún tipo anticonceptivo hormonal por más de tres años.

A todas las pacientes se le realizó el interrogatorio presentado en la hoja de captura de datos y se le tomó una muestra sanguínea para la determinación de estradiol, progesterona y fosfatasa alcalina.

Los análisis estadísticos realizados fueron los de estadística descriptiva y las diferencias entre los grupos se determinó con las pruebas de regresión lineal de multivariancia y de regresión logística; se determinó como una significancia estadística si $P = 0 < 0.05$. El estudio y la toma de las muestras se realizó con previo consentimiento informado de la paciente y de acuerdo a las normas éticas e institucionales en donde no se afectó la integridad de la paciente y donde se explicó ampliamente que el procedimiento a realizar no presentaría ningún riesgo para la vida; se le aclararon todas las dudas al respecto y se adjuntaron los resultados en sus expedientes correspondientes.

El protocolo se presentó ante el Comité Local de Investigación donde se llevó a cabo su aprobación.

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 84 pacientes; 20 pacientes formaron el grupo que no usó anticonceptivos hormonales con infección por VPH y algún grado de displasia; 44 formaron el grupo de aquellas que tomaron anticonceptivos hormonales, con infección por VPH y algún grado de displasia y 20 pacientes constituyeron el grupo control.

No se encontraron diferencias significativas en los tres grupos de estudio en cuanto a la edad, gestas, inicio de vida sexual activa, parejas sexuales, edad del primer embarazo y tabaquismo. La edad promedio de las pacientes fue de 37.05 años con un rango de 20 a 51 ($r = 31$) (Tabla 1, Fig. 1); un 70% de las pacientes inició su vida sexual activa en la segunda década de la vida siendo la edad más frecuente entre los 18 y 19 años; el 50.6% de las pacientes tuvieron más de un compañero sexual, siendo un promedio de 2.

Comparando los factores de riesgo por medio de la regresión lineal de multivariancia tomando como variable dependiente a la infección por el Virus del Papiloma Humano, se encontró una significancia estadística con respecto al número de parejas sexuales ($p=0.049$); edad del primer embarazo ($p=0.032$) y altamente significativa en aquellas que utilizaron algún método de planificación familiar ($p=0.009$), teniendo una significancia estadística ($p=0.032$) en aquellas pacientes que utilizaron un método de anticoncepción hormonal (Fig 2 y Fig 3); tomando el grado de lesión como variable dependiente se encontró altamente significativo si la paciente presentaba infección por VPH ($p=0.001$), así como si presentaba ya una lesión previa antes de la infección por VPH ($p=0.001$);

aunque no hubo una significancia estadística en cuanto al tiempo de si usó o no un método de planificación familiar por más de 5 años, se encontró una $p=0.076$ (Fig. 4).

Por medio de la regresión logística se encontró como factor de riesgo para la infección por VPH la utilización del uso de anticonceptivos hormonales ($p=0.0242$), presentando un OR 3.2714 con un intervalo de confianza de 1.1670-9.1702; en cuanto el grado de lesión displásica se encontró como factor de riesgo altamente significativo la infección por el VPH ($p=0.0001$) con un OR de 2.4158 con un intervalo de confianza de 1.7150- 3.4028 (Fig. 5)

Con respecto a la determinación serológica de 17_{beta} estradiol (E_2) realizada en cada uno de los grupos se obtuvo lo siguiente: en las pacientes que presentaron infección por el VPH, con o sin uso de anticonceptivos hormonales la determinación de E_2 se encontró dentro de los límites normales, de 30-125 pg/ml y de 35-100 pg/ml respectivamente.

Las pacientes con NIC de bajo grado (NIC I Y NIC II) con y sin uso de anticonceptivos orales en presencia o no de infección por el VPH, se encontraron niveles de E_2 dentro de límites normales (35-136 pg/ml y 49-128 pg/ml) respectivamente. Dentro de este grupo solamente 2 pacientes presentaron niveles de E_2 altos, siendo estos de 232 pg/ml y 576pg/ml.

Las pacientes con NIC de alto grado con uso de anticonceptivos orales y en presencia o no de infección por VPH, los valores serológicos para el E_2 se encontraron dentro de límites normales; sin embargo las pacientes sin uso de anticonceptivos orales y en presencia del VPH, presentaron niveles hormonales fuera del límite superior presentando una media de 238 pg/ml.

En cuanto a la determinación serológica de la fosfatasa alcalina se observó que ésta, se mantuvo dentro de límites normales (< de 103 U/L); sin embargo al analizar a cada uno de los grupos con el grupo control, se encontró una significancia estadística ($p < 0.005$); los valores de fosfatasa alcalina de las pacientes sanas fue de 56 U/L, en las pacientes con infección de VPH tuvieron una media de 82.0 U/L, en las pacientes con NIC I más infección por VPH la media fue de 82 U/L y las pacientes con lesiones de alto grado más infección por VPH fue de 77.0 U/L.

DISCUSIÓN:

El cáncer cérvico uterino constituye un problema importante de salud pública, actualmente existe una evidencia epidemiológica que relacionan el VPH con cierto grado de displasia cervical o con el cáncer cérvico uterino. Un 90% del CACU se pueden atribuir a ciertos tipos de VPH (16, 18, 45, 31); las asociaciones con estos tipos de VPH son bastantes fuertes, encontrándose con un riesgo relativo de más 15 (17). La incidencia de infección por el VPH es muy variable, en el estudio hecho por Tortolero y Cols encontró una prevalencia de un 5% al 50%, Kadish y Cols encontraron una incidencia de 60.5% por colposcopia (28, 32); en nuestro estudio se encontró una incidencia del 53.4% con infección por el VPH, siendo un porcentaje muy importante de afectación. Sin embargo, el VPH no constituye una causa suficiente de enfermedad, sino que son necesarios ciertos cofactores para que un porcentaje de infecciones persistentes por VPH logren en algún momento progresar y dar cierto tipo de displasia y progresar a cáncer (16).

Son varios los factores de riesgo que se encuentran asociados para la presentación de infección por el VPH y NIC; entre estos factores se encuentran: factores del huésped y factores del ambiente. Los factores del huésped lo constituyen los tipos de antígenos de histocompatibilidad y la respuesta inmunológica; los factores ambientales vienen siendo, el inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, embarazo tempranos, tabaquismo y la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual como por Chlamydia Trachomatis y la utilización de anticonceptivos hormonales (28,17).

En el estudio realizado por Hildesheim y cols trataron de correlacionar algún factor de riesgo como factor precipitante para una rápida progresión de la enfermedad y no encontró a ninguno como un factor importante (15); en nuestro estudio nosotros encontramos que la presencia de un grado de lesión cervical constituye un factor de riesgo importante para la progresión de la gravedad cuando se agrega una infección por VPH y el uso de algún anticonceptivo hormonal. Actualmente existe un amplio uso de los anticonceptivos hormonales; el 25% de las usuarias de algún método de planificación familiar utilizan algún tipo de anticonceptivo hormonal. Se han encontrado muchas ventajas en el uso de ACO, aparte de evitar la concepción, ayudan a disminuir o eliminar la dismenorrea, metorragias, la anemia por deficiencia de hierro, embarazos ectópicos, quistes de ovarios, así como ayudan a reducir los riesgos de cáncer de ovario y endometrio, los síntomas del acné y además de presentar otros efectos benéficos (19). Sin embargo aún a pesar de las ventajas que se obtienen por la utilización de los ACO, hay varios estudios que apoyan que el estado hormonal juega un papel muy importante como factor de riesgo para la presentación de neoplasia intracervical (NIC); en el estudio de revisión llevado a cabo por Brinton se mencionan como factores de riesgo la ingesta de los anticonceptivos, así como también el tiempo de uso, la edad de inicio de la ingesta y la asociación entre el uso y el número de compañeros sexuales (28); nosotros en el estudio realizado encontramos que el uso de los anticonceptivos hormonales constituye un factor de riesgo importante para la infección por VPH con una razón de momios de 3.2714.

CONCLUSIONES

La utilización de anticonceptivo hormonales constituyen un factor de riesgo importante para la infección del virus del Papiloma Humano.

Antes de la utilización de algún tipo de anticonceptivo hormonal se debe de descartar alguna infección por el VPH o algún grado de lesión intraepitelial cervical.

Tener una mayor vigilancia con estudios citológicos o colposcópicos en aquellas pacientes que deseen usar algún tipo de anticonceptivo hormonal por un periodo de más de 5 años.

En las pacientes con lesiones de alto grado, se sugiere una vigilancia con respecto a que si existe o no un hiperestrogenismo endógeno; ya que los altos niveles de estrógenos aunados a la infección por el VPH , pudieran ser un factor importante que favoreciera una rápida progresión de la evolución natural de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1.-Editorial. Cáncer: frecuencia, factores de riesgo y medidas de prevención. Salud Pública Méx 1997;39:251-2.

2.-Lazcano PE, Rascon PR, Lózano AR, Velasco E. Mortality from carcinoma of uterine cervix in México: Impact of screening 1980-1990. Acta Cytol 1996;40:506-12.

3.- Dirección General de Epidemiología. Instituto de Cancerología Asociación Mexicana de Patólogos: Registro Histopatológicos de neoplasias malignas en México. Morbilidad y mortalidad Bienio 1993-1994, tendencias 1985-1994 México DF.: Secretaría de Salud 1996.

4.-Salmeron CJ, Franco MF, Salazar ME, Lazcano PEC. Panorama epidemiológico en la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. Salud Pública Méx 1997;39:266-73.

5.-Mohar A, Frías MM, Suchill BL, Mora MT, De la Garza JG. Epidemiología descriptiva de cáncer en Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Pública de México 1997;39:253-58.

6.-Hatch KD, Hacker NF. Enfermedad intraepitelial del cuello uterino, vagina y vulva en: Ginecología de Novak Ed Mc Graw-Hill Interamericana 12ª Ed 1997 Mexico D.F. 447-85.

7.- Howard WJ. Cáncer cérvico uterino. Clin Obstet Gynecol Nort Am 1990;4: 789-798.

8.-Olvera RA, Quiróz PS, Pérez LJCJ, De la Rosa MV. Displasia cervical y carcinoma cérvico uterino un reto para los servicios de salud. Ginec Obstet Mex 1998;66:232-6.

9.-Hernández AM,. Evaluación del programa de detección oportuna de cáncer cérvico uterino en la Ciudad de México. Gac Med Mex 1994; 130: 201-9.

10.-García SM,. Frecuencia relativa del cáncer en el Hospital de Oncología. Rev Med del IMSS 1991 ;92:355-59.

11.-Stephen AC, Nilof MJ,. Cancer of the uterin cervix. N Engl J Med 1996;334:1030-36.

12.-Verduzco RL, Palet GJA, Aguirre GH,González PE. Cáncer cérvico uterino y edad. Ginec Obst Méx 1997;65:119-22.

13.-Sanchez VJT, Torres EM, Tay ZJ, Ruiz SC, Romero CR. Frecuencia de la neoplasia intraepitelial del cérvix y factores de riesgo en mujeres de la Ciudad de México. Ginec Obst Méx 1996;65:3-7.

14.-Jones HW, Jones GS. Carcinoma de cuello uterino en: Ginecología de Novak ed interamericana 10ª Ed 1987 México D:F: 229-353.

15.- HildesheimA, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, Willet J, Schifman M. Risk factors for rapid –onset cervical cancer AMJ Obste Gynecol 1999;180:571-7.

16.-Tortolero LG. Current therapeutic Issuses in gynecologic cancer. Hemat Oncol Clin North Am 1999;13:245-56.

17.-Muñoz N, Bosch FX. Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspective for prevention. Salu Publica Mex 1997;39:274-82.

18.-Salazar EL, Contreras H González JL. Influencia de la administración de anticonceptivos orales sobre la frecuencia de receptor estrogénico y neoplasia intraepitelial cervical. *Ginec Obst Mex* 2000; 68:160-4.

19.- Parker JK. Oral contraception: Current use and attitudes. *Contraception* 1999;59:17s-20s.

20.- Kaunitz AM: Oral contraceptives healthbenefits: Perception versus reality. *Contraception* 1999;59:29s-33s

21.-Beral V, Hermon S, Kay C, Hannaford P. DarbyS ReevesG. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 years follow up of cohortof 46,000 womwn from Royal Collegeof general practitioners oral contraception study. *BMJ* 1999;318:96 –100.

22.- La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S Parazzini F. Oral contraceptive and cancer. A review of the evidence. *Drugs Safety* 1996;14(4): 260-72.

23.-Yager JD, Lieher JG. Moelcula Mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Ann a Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:203-32.

24.-Cae ZY, Eppenberger V, Roes W, Torhorkst J, Almendral A. Cytosol estrogen and progesterone receptor levels. Measured in normal and pathological tissue of endometrium, endocervical mucosa an cervical vaginal portion . *Arch Gynecol* 1983; 233:109-19.

25.-Huntrer RE, Longcupe C, Kewgh HP. Steroid hormone receptors in carcinoma of cervix. *Cancer* 1987; 60:392-96.

26.-Salazar EL, González JL, Galindo A. Estrogen receptor in dysplastics and malignant cervical tissue: expression, localization and prognostics significance. *Med Sci Res* 1996; 24: 523-24.

27.-Salazar EL, Roman AM, González JL. Hormones receptors status in cervical intraepithelial neoplasia : correlations with ths stage of disease. Med Sci Res 1999;27:681-83.

28.- Brinton LA. Oral contraceptives and cervical neoplasia: Contraception 1991;43:581-94.

29.-Von Kenebel DM, Spitovsky D, Ridder R. Interactions steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer. Ver Dtsch Ges Pathol 1997;81:233-39.

30.-Auborn KJ, Woodworth C, DiPaolo JA. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. Inter J Cancer 1991;49:867-9.

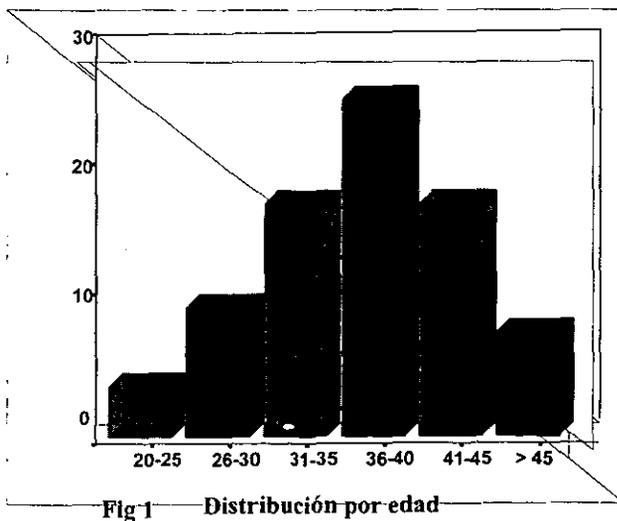
31.- ThomasB. Oral contraceptives and Invasive adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma de cervix . AM j: Epidemiol 1996;144:281-9.

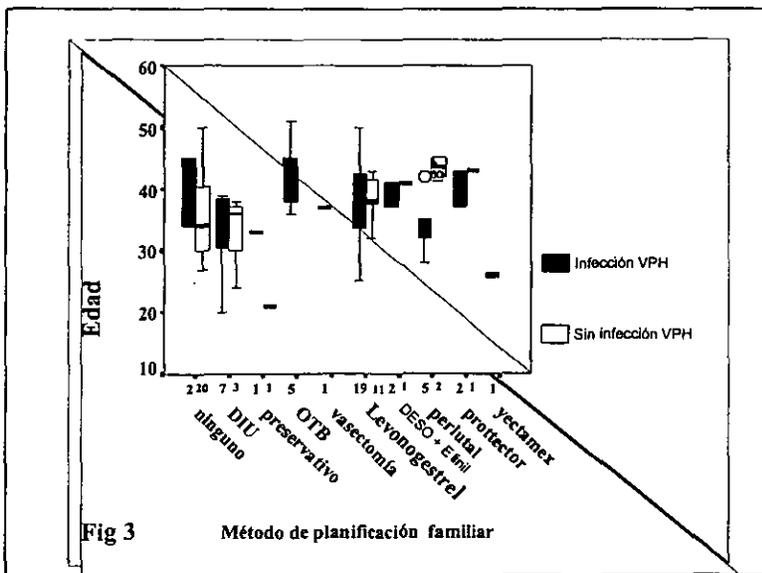
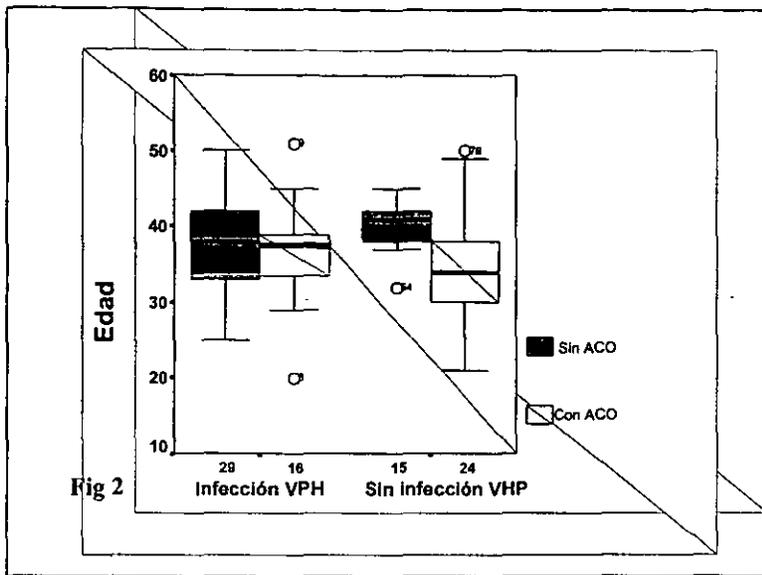
32.,Kadish AS, Hagan RJ, Ritter DB, Goldberg GL, Romney SL, Kanestky PK, Beiis BK Burk RD. Biologic characteristics of specific human papillomavirus types predicted from morphology of cervical lesions. Hum Pathol 1992;23:1262-69.

Distribución por grupo de edad

Edad	Número	Porcentaje
20-25	4	4.8
26-30	10	11.9
31-35	18	21.4
36-40	26	31
41-45	18	21.4
>45	8	9.5
Total	84	100

Tabla N° 1





ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

