

11217

71



**GOBIERNO DEL
DISTRITO FEDERAL**

México
La Ciudad de la Esperanza



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**ASOCIACION DE LA INFECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO CON DISPLASIA LEVE MODERADA Y SEVERA EN EL
DESARROLLO DEL CANCER CERVICOUTERINO**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO BIBLIOGRAFICO**

**PRESENTADO POR
DR MARTIN ALFREDO ESCOTO PACHECO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

DIRECTOR (ES) DE TESIS

**DR RAUL BERNARDO LOPEZ GARCIA
DR JOSE MANUEL CHONG RODRIGUEZ**

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ASOCIACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON
DISPLASIA LEVE, MODERADA Y SEVERA EN EL DESARROLLO DE CÁNCER
CERVICOUTERINO.**

AUTOR Dr Martín Alfredo Escoto Pacheco

Vo Bo

Dr Raúl Bernardo López García

Profesor Titular del Curso de Especialización en
Ginecología y Obstetricia

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
T. S. M

Vo Bo

Dr Roberto Sánchez Ramírez

Director de Educación e Investigación

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr Raúl Bernardo López García

Profesor Titular del Curso de Especialización en
Ginecología y Obstetricia

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr José Manuel Chong Rodríguez

Médico Adscrito al Servicio "Clínica de Displasias"

Dr Martín Alfredo Escoto Pacheco

Médico Residente de cuarto año de la Especialidad
Ginecología y Obstetricia

AGRADECIMIENTOS

A DIOS Y A LA VIRGEN EN LOS QUE SIEMPRE HE CREIDO Y ME HA SERVIDO DE APOYO EN LOS MOMENTOS MAS DIFÍCILES DE MI VIDA.

AL DR. RAUL LOPEZ GARCIA POR SU COLABORACIÓN AL HABERME BRINDADO SU ASESORIA Y APOYO PARA LA CULMINACION DE LA PRESENTE.

AL DR. JOSE MANUEL CHONG RODRÍGUEZ, CON RESPETO Y AGRADECIMIENTO POR TODO EL APOYO QUE ME HA BRINDADO.

A MIS MAESTROS: CON ADMIRACIÓN Y RESPETO ; YA QUE CON SUS ENSEÑANZAS DEDICACIÓN Y ESFUERZO ,A LO LARGO DE MI CARRERA, LOGRARON TRANSMITIR LOS CONOCIMIENTOS NECESARIOS PARA MI FORMACIÓN PROFESIONAL.

A MI MADRE.: BLANCA PACHECO CON RESPETO Y GRATITUD YA QUE CON SUS PALABRAS DE ESTIMULO Y SOSTÉN EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES HICIERON QUE EN MI , GERMINARA LA SEMILLA DE SUPERACION PROFESIONAL.

A LA DRA. ESMERALDA TÉLLEZ POR SU APOYO, COMPRENSIÓN Y SU INMENSO AMOR, AL QUE SABRE CORRESPONDER ETERNAMENTE POR HABER LOGRADO COMPARTIR SU TODO AL LADO MIO, EN LOS MOMENTOS FACILES Y MÁS DIFÍCILES DE MI CARRERA.

AL DR. JORGE PEREZ : POR LA AMISTAD, COOPERACIÓN Y CONFIANZA QUE DEPOSITO EN MI.

INDICE

I.-TITULO.....	1
II.-ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	2-18
III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
IV.-HIPÓTESIS.....	20
V.-OBJETIVOS.....	21
VI.-MATERIAL Y MÉTODO.....	22-25
VII. RESULTADOS.....	26-28
VIII.-CONCLUSIONES.....	29-30
IX.-BIBLIOGRAFÍA.....	31-32

TITULO:

ASOCIACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH); CON DISPLASIA LEVE, MODERADA Y SEVERA EN EL DESARROLLO DEL CANCER CERVICO UTERINO, EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL INGUARAN DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL (S.S.D.F.)

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La primera descripción de las verrugas se encuentra en los escritos de Celso (25 DC), en 1793, Bell reconoció que no estaban relacionadas con Sífilis, el origen viral de las verrugas lo postuló Ciuffo en 1907 y Strauss en 1949 identifica al virus

La transmisión sexual de las verrugas fue afirmada en 1954 por Barret En 1956 Hoss y Durfee acuñaron el término “atípicia coilocítica”, que se correlaciono con displasia y Carcinoma cervical

Papanicolaou fue el primero en descubrir células originadas a partir de las verrugas, con el término de “halo perinuclear” en 1960, en este mismo año Ayre postulo que la infección viral podría representar el eslabón entre las células normales y células premalignas y malignas En 1966 Rous compara la transformación maligna del papiloma del conejo con el condiloma humano y sugiere que pudiera representar un precursor del carcinoma de células planas, compartiendo el premio Nóbel por el descubrimiento de los virus como precursores de tumores

En 1969 Almeida señala la heterogeneidad de los tipos del VPH En 1970 Hansel utilizando técnicas de hibridación de ácidos nucleicos estudia el virus del papiloma humano y su posible participación en carcinomas de células escamosas

En 1976 Mensel postula al coilocito como la célula patognomónica de la infección por Virus del papiloma humano, estableciéndose la heterogeneidad genética de los papilomas, lo que condujo a Gissman, Pfister y Zur Hausen a identificar cuatro tipos de VPH diferentes en 1977 En 1983 ocurrió un suceso importante que relaciono al virus del papiloma humano

Con cáncer cuando Durst identificó (DNA) de VPH en cánceres cervicales, sin embargo la primera descripción de esta asociación fue descrito por Lewandowski y Lutz en 1922 en una paciente con epidermodisplasia

Desde entonces se han encontrado tipos adicionales de virus que se han correlacionado con Displasias de alto grado y carcinoma cervical (6)

Los virus de Papiloma Humano son miembros de la familia papovavirus que contienen un genoma de DNA de doble cadena circular rodeado por una cápsula icosaédrica

La partícula viral tiene un diámetro de 55 nanómetros, formado por 72 unidades básicas llamadas capsómeros. No existe membrana lipídica. Las partículas virales contienen una proteína principal de la cápside con un peso molecular de 54000 daltones, y se ha identificado una más pequeña cuya estructura aun no se define

La partícula viral es termoestable y resiste la desecación. El cromosoma viral consiste en una molécula de DNA de doble cadena cerrada de manera covalente con 7900 pares de bases y con dimensiones de 5.2 millones de daltones. El cromosoma es pequeño y está constituido por una región temprana (E) que está encargada de la replicación y una región tardía que codifica la proteína de la cápside

Las proteínas E6 y E7 del papiloma virus pueden influir en la evolución del carcinoma

La infección por virus del papiloma humano es una enfermedad de transmisión sexual y se ha reportado un rápido incremento en muchos países atribuido a cambios dramáticos en los hábitos sexuales en las dos últimas décadas (12)

Innumerables estudios epidemiológicos y de Biología molecular sugieren que la infección del Virus del Papiloma Humano es un evento esencial para el desarrollo de

lesiones intraepiteliales y carcinomas del tracto genital bajo

Desde 1974 se sabe que el Virus del Papiloma Humano induce lesiones en el tracto genital femenino y que estas se asocian con neoplasia intraepitelial cervical (NIC), carcinoma in situ (CIS), y carcinoma invasor (7, 8 y 12)

Con el desarrollo de la biología molecular se han reconocido mas de 60 tipos de Virus del Papiloma Humano en los 10 últimos años (12) Mas de 10 de estos tipos infectan el tracto genital 6,11,16,18,31,33,35,39,41,42,43,44,45,50,51,60 (5, 8 y 12)

Los diferentes tipos virales se han clasificado como de bajo riesgo 6,11,42 y de alto riesgo 16,18,31,33,35,39, y con riesgo significativo para el desarrollo de cáncer invasor (5, 8 y 12)

Existe evidencia de que el Papiloma Virus tipo 16/18 se encuentra hasta en un 50% de los cánceres cervicales invasores , y la infección con estos tipos incrementa el riesgo de desarrollar una neoplasia del aparato genital bajo (5)

Las lesiones cervicales intraepiteliales escamosas se han categorizado en dos tipos histológicos y citológicos siendo de bajo grado aquellas que presentan halos perinucleares y atípia , y de alto grado las caracterizadas por atípia parabasal y desorganización e incremento del índice mitótico

Se sabe que cierto porcentaje de infección por Virus del Papiloma Humano regresa Espontáneamente (35%), la mayoría persiste (50%) y un 15% progresa a carcinoma in situ

Las tasas mas altas de progresión se han encontrado en Virus del Papiloma Humano tipo 16 seguido por el tipo 18 en su frecuencia. Las menores tasas han sido reportadas en el caso de Infección del Virus del Papiloma Humano tipo 6 y 11 (12). Se considera que el tipo 18 predomina en los casos de adenocarcinoma (12). Los tipos 31,33 y 35 se encuentran asociados con neoplasia cervical intraepitelial, detectándose en el 15% de los carcinomas en exámenes cervicales.

El hombre es el único huésped del Virus del Papiloma Humano y el queratinocito es la célula blanco, afectando las células parabasales de la epidermis, induciendo acantosis.

La prevalencia por la infección del Virus de Papiloma Humano manifiesta en la población general se considera de un 2 a 3%. La incidencia anual se ha incrementado en los últimos 10 años, estimándose que un 15 a 25% de la población estadounidense ha sido expuesta (12).

Para elucidar la historia natural por el Virus del Papiloma Humano se han utilizado estudios prospectivos en mujeres infectadas desde 1981 empleando colposcopia, papanicolaou y biopsia sin tratamiento de ningún tipo. En países como Finlandia la tasa de incidencia de cáncer cervical ha declinado dramáticamente desde 1950 atribuyéndolo al programa de detección masiva, y lo mismo puede aplicarse a otros países nórdicos.

Fuertes evidencias sugieren que el carcinoma de cérvix deriva de una infección de transmisión sexual. Muchos de los factores de riesgo del carcinoma cervical son similares a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

los encontrados en mujeres con infección por Virus del Papiloma Humano incluyéndose inicio de vida sexual temprano, promiscuidad sexual, estado socioeconómico bajo, episodios de múltiples infecciones venéreas

La asociación entre virus del Papiloma Humano y el carcinoma cervical es convincente ,es por ello que debemos enfocar nuestra atención a las lesiones leves y moderadas que puedan mostrar tendencia a progresar inducidas por la infección del Virus del Papiloma Humano

Recientemente se ha encontrado incremento en la prevalencia de displasias moderadas y severas con disminución de la incidencia de cáncer cervicouterino o cáncer in situ Este hecho podría estar dado por la detección temprana de formas leves y moderadas, erradicando y previniendo la progresión Es importante recordar que las infecciones pueden presentar periodos prolongados de latencia (12 y 16)

No es posible distinguir las lesiones por Virus del Papiloma Humano que presentan riesgo incrementado de progresión de aquellas que regresaran espontáneamente Se ha observado que la citología cervicovaginal teñida con técnica de papanicolaou, puede presentar lesión escamosa intraepitelial con mayor frecuencia cuando se asocia con Virus del Papiloma Humano oncogénico , presentando características cito histológicas que incluyen halos perinucleares y variaciones en el tamaño ,forma nuclear y cromaticidad. Se refiere que las formas infectadas con un tipo viral oncogénico favorecen la exfoliación lo que permite que sean recuperadas con mayor facilidad

Varios investigadores han mencionado el empleo de la tipificación viral como una forma de identificar mujeres con riesgo de neoplasia cervical intraepitelial (8,12 y 16)

Estudios científicos sugieren que el tipo de Virus del Papiloma Humano puede jugar un papel en el manejo clínico de la neoplasia cervical preinvasora. El genotipo del Virus del Papiloma Humano es un factor pronóstico independiente del cáncer cervical, demostrándose alta recurrencia en el tipo viral 18

En un estudio realizado estas mujeres presentan con anterioridad una citología reciente normal, lo que sugiere la rápida progresión de una enfermedad premaligna a una enfermedad maligna (12 y 16)

La atipia escamosa detectada por citología se asocia en un 15 a 25% a neoplasia cervical intraepitelial

El valor clínico de la tipificación es limitado ya que el ADN del Virus del Papiloma Humano se presenta en menos de la mitad de las mujeres con neoplasia cervical intraepitelial, y menos del 25% de las mujeres con tipo viral de alto riesgo tienen evidencia de neoplasia intraepitelial cervical

Otros autores no han encontrado correlación entre el tipo viral y la biopsia reportada. Por otra parte la incorporación de estudios de tipificación no es justificable en relación a su costo-efectividad (2 y 17)

La neoplasia cervical intraepitelial y la condilomatosis pueden ser difíciles de detectar por exámen ginecológico rutinario y citología cervical, por lo que el valor del diagnóstico por papanicolaou y biopsia dirigida por colposcopia anormal y/o papanicolaou que son

reportados como anormales y con displasia leve a moderada respectivamente es importante (5, 7, 8, 12 y 16)

La colposcopia con biopsia es una de las herramientas más efectivas para el diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial. Esta combinación es importante ya que la citología con papanicolaou no siempre alcanza la célula displásica, aumentando los resultados falsos negativos. Por tanto el diagnóstico histológico es esencial (2 y 16)

DIAGNOSTICO DEL VPH.

Citológicamente se puede diagnosticar al encontrar coilocitos y atípicas nucleares con halo perinuclear, y en el Sistema Bethesda se clasifican como lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) de bajo grado que comprende al HPV mas NIC I

Hay una amplia expresión clínica, cuando hay evidencia de poseer VPH en un sitio hay muchas posibilidades de encontrarlo en otros sitios, por lo que debe explorarse todo el tracto genital y perianal, con colposcopia y biopsia dirigida para descartar una neoplasia

En Colposcopia la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), que incluye displasias, papulosis y carcinoma, aparece como lesiones múltiples variadas en formas y tamaños con márgenes irregulares, 70% son acetoblancas, y el resto rojas o pigmentadas, 70% son multicéntricas

En la vagina se debe tomar biopsia de las zonas acetoblancas en busca del VPH o neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa), en algunos casos puede ser tan extensa que cubra toda la mucosa

Por medio de técnicas moleculares el DNA del VPH se identifica utilizando pruebas de RNA. En esta técnica los ácidos nucleicos son hibridados a RNA o DNA con las células en estudio y evidencia a los VPH. Existe hibridación in situ y por filtración. Todas estas técnicas deben de realizarse en tejidos frescos. La PCR es más sensible. Su importancia radica en determinar las células infectadas por el VPH, el tipo de VPH, si el VPH está presente cuando hay duda clínica y saber el origen de las metástasis del adenocarcinoma cervical (2,7 y 16)

VPH Y CÁNCER

El VPH se asocia con NIC 10 veces más que en grupos control. La citología negativa pero positiva a DNA de VPH demostró 11 veces más riesgo de desarrollar NICII-III en los próximos dos a tres años, y las mujeres con VPH-16 y VPH-18 tienen aun más riesgo que aquellas con virus de bajo o intermedio riesgo.

Las técnicas moleculares para VPH positivas también se asocian al desarrollo futuro de NICII o NICIII. Más de 75% de las SIL de alto grado fueron positivas para VPH de riesgo intermedio y alto. Las mujeres con cáncer cervical y pruebas negativas para VPH tienen la mayor mortalidad que las VPH positivas.

El VPH-16 se asocia más a los cánceres epidermoides y el VPH-18 a los adenocarcinomas y de células pequeñas, lo que indica que el VPH-18 tiene mayor riesgo de neoplasia invasora que los otros tipos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los VPH-6 y VPH-11 se asocian con los condilomas y ambos están en relación con el carcinoma verrugoso y la coinfección del VPH-16 con el VPH-6 se asocia al carcinoma epidermoide (7, 12 y 16)

La NIV esta en relación 80 a 90% con el VPH –16, y los cánceres invasores en 20 a 50% dependiendo del tipo histológico ,edad, tipo y morfología de la lesión, sugiriendo que el cáncer tiene dos orígenes, uno relacionado con el VPH y otro independiente, las que se asocian con el VPH son jóvenes con NIV de tipo epidermoide, son positivas al VPH-16 y de éste la proteína E6 inactivan la P53 y en las mujeres de edad avanzada surge de mutaciones espontáneas o inactivación de la P53 (16)

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL VPH

Las papilas vestibulares de vulva semejan condilomas, raramente se asocian con el VPH, solo en 7% La vestibulitis vulvar es la inflamación del vestíbulo acompañado de dolor y dispareunia ,la detección del VPH es variable así como los informes histológicos, lo que sugiere que el virus del papiloma humano no es el primer agente etiológico

VPH Y EMBARAZO

Los condilomas aparecen o surgen durante el embarazo como resultado de los cambios hormonales, mayor vascularización, y cambios inmunológicos No se requiere tratamiento

En lesiones pequeñas asintomáticas y en las extensas se utiliza ácido bi o tricloroacético

Las grandes se extirpan después del primer trimestre

Una vez descartado el cáncer se pueden observar hasta el final del embarazo y tratamiento post-parto El riesgo de infección fetal o neonatal como la papilomatosis laríngea juvenil se presenta a los cinco años de vida ,es causada por el VPH-6 y VPH-11, posiblemente la transmisión sea por líquido amniótico o el canal del parto, sin embargo, el riesgo de presentarla es de 2 a 5% ,por lo que este riesgo no es suficiente para recomendar la cesárea rutinariamente, y solo se indica en casos de obstrucción del canal del parto (16 y 18)

TRATAMIENTO:

Existe una amplia variedad de tratamientos ,mecánicos o químicos para tratar las verrugas, sin embargo, se pueden retirar las lesiones visibles pero la eliminación viral no se garantiza, no existe aún una vacuna o antivirales específicos

El tratamiento se enfoca en la destrucción de las lesiones y esperar que el sistema inmune detenga la replicación viral

El ácido tricloroacético (TCA) al 50 a 85% o el bicloroacético son ácidos disecantes que son útiles en las verrugas ,no son tóxicos y se usan en vagina y cérvix incluso durante el embarazo

La podofilina al 10 a 25 % ,se usa tópicamente en condilomas de la vulva y perianales con

respuesta variable, actualmente se dispone de una concentración al 0.5%, no se debe de usar durante el embarazo, en cérvix o vagina por su toxicidad (teratogénica, mielotóxica y neurotóxica)

El 5-fluoracilo (5-FU) en embarazadas esta contraindicado, es teratogénico, se emplea en condilomas de vulva y vagina. A una concentración de 1 a 2%, reduce los efectos secundarios, se debe aplicar por largo tiempo

La extirpación de las lesiones se utiliza cuando fallan los tratamientos tópicos. La criocirugía se limita a lesiones pequeñas, en las lesiones gruesas que no respondan a los tópicos se debe de tomar biopsia para descartar cáncer

Los condilomas que persisten después del tratamiento se deben de tratar con interferón, su aplicación es intralesional, hay efectos colaterales como fiebre, mialgias, cefalea, remiten después de su primera aplicación

Las lesiones del VPH del cérvix incluyen la ZT asociada a SIL de bajo riesgo, tienen de 60 a 80% de regresión espontánea, sin embargo, deben de vigilarse con colposcopia y citología, pero las SIL de alto riesgo deben tratarse, ya sea con criocirugía, electrocirugía, o láser, la conización se reserva cuando no se pueda descartar cáncer invasor (16)

DEFINICIONES:

INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Es aquella que puede ser demostrada usando una de las técnicas de diagnóstico clínico colposcopia, papanicolaou, biopsia por punción dirigida

INFECCIÓN SUBCLÍNICA POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Es aquella que no puede ser visualizada por ninguna de las técnicas de diagnóstico clínico

AUSENCIA DE INFECCIÓN Se requiere que todas las técnicas incluyendo métodos de hibridación de DNA resulten negativos

Displasia pérdida de la orientación normal de las células con variación en el tamaño, volumen y forma nuclear con presencia de mitosis en niveles medios e incluso cerca de la superficie

CARCINOMA IN Situ neoplasia maligna de estirpe epitelial caracterizada por alteración celular del 100% del espesor del epitelio, bien delimitada por la membrana basal, muestra alteración en la relación núcleo citoplasma, núcleos atípicos y abundantes mitosis

COLPOSCOPIA

Es un procedimiento de exploración ginecológica que consiste en examinar el cuello uterino y vagina mediante un sistema óptico que proporciona de 10 a 40 aumentos. Fue introducido por el alemán Has Hinselmann en 1925, así como la terminología usada, unida a la idea de identificar el carcinoma cervicouterino mediante este método.

Posteriormente, al esclarecimiento de esta idea, el empleo de una terminología más real y la modificación de las pretensiones de la colposcopia han favorecido la difusión y utilidad de esta en Europa, Estados Unidos y Sudamérica.

Gagnon, examinando un elevado número de monjas por largo tiempo en una población de 70,000 habitantes, no encontró nunca un carcinoma sólido de cuello uterino, lo que determino que se les diera gran importancia a las lesiones cervicales.

Couvelaire y cols, establecen que los cánceres cervicales se desarrollan a partir del ectropión de la mucosa endocervical (3)

En 1967 Bolten reviso el estado actual de la colposcopia en Estados Unidos de Norteamérica, época en la cual era usada por unos cuantos profesionistas entusiastas, ya que la mayoría consideraba al procedimiento, confuso, tardado, poco digno de confianza y costoso.

A pesar de estas críticas, la colposcopia ha logrado gran interés y utilización en los últimos años, siendo estimada por la nueva terminología, nuevos conceptos en la evolución natural del carcinoma cervicouterino, el cambio de prioridades de la aplicación clínica y mejoramiento de la capacitación.

La citología es un método de detección de laboratorio, la colposcopia es un método clínico, esta última evalúa en particular los cambios bioquímicos y metabólicos en el tejido (9 y 16)

De acuerdo con el concepto de los cambios que ocurren en la zona de transformación, se adoptó una división de la terminología colposcópica, quedando esta como

Rasgos colposcópicos normales, que incluyen epitelio pavimentoso original, epitelio columnar normal y zona de transformación y rasgos colposcópicos anormales, como son la de transformación atípica ,que presenta rasgos sugestivos de Ca Cu, también en este grupo se encuentran

ECTOPIA Epitelio cilíndrico que recubre la porción exocervical y que normalmente se ve en endocervix, su color es rojo vinoso, con zonas amarillentas de extensión variable con moco muy pegajoso, con áreas hemorrágicas de tipo traumático, se presenta en el 11 32% de las imágenes colposcópicas

LEUCOPLASIA Aspecto blanquecino denso que adquiere el epitelio por paraqueratosis superficial, con ausencia de vascularización de dimensiones muy variables ,límites netos, superficie lisa con prueba de Shiller, se comporta como yodo negativa que la delimita bien, su frecuencia es de 14 5%

MOSAICO Se caracteriza por un cuadrículado mas o menos regular de trazo rojizo fino o amplio, las líneas se entrecruzan originando imágenes poligonales ,a manera de mapa o mosaico de dimensiones variables, límites netos y relieve sobre la superficie

BASE Aparece sembrada de puntos rojizos dispuestos con discreta regularidad, en una zona de reducidas dimensiones ,su frecuencia es de 14 3%

EROSIO VERA Se debe a pérdida del epitelio de recubrimiento cuyo fondo más o menos regular o hemorrágico esta deprimido, en forma de sacabocados que sangra fácilmente por

simple contacto, su frecuencia es de 3 8%

ZONA ROJA INESPECÍFICA En esta es imposible identificar un tipo epitelial bien caracterizado, de límites imprecisos, su frecuencia es de 6%

COLPITIS Inflamación que se traduce por una mucosa sembrada de un piqueteado más o menos intenso y marcado, se origina por la agresión microbiana directa sobre la mucosa ectocervical, su aspecto es congestivo, difuso, a veces se agrupa formando manchas o placas, su frecuencia es de 3 1% (2, 3, 4, 5, 8 y 11)

Las imágenes vasculares atípicas se presentan en lesiones sugestivas de carcinoma ,ya que presentan marcada irregularidad en forma, calibre, trayecto y distribución, más distanciados que los capilares normales, dejando campo a vasculares de extensión variable

La clasificación de las imágenes vasculares es la siguiente

- 1 - Normal
- 2 - Aumento de la red normal ,imagen vascular de colitis
- 3 - Vasos dilatados, distribución normal
- 4 - Horquillas ,saca corchos, cambios bruscos de la dirección
- 5 - Atípico, dilataciones y estenosis, interrupciones bruscas

LA COLPOSCOPIA INSATISFACTORIA Es cuando no se visualiza la unión escamocolumnar, presentándose en menos de 15% de pacientes menores de 45 años
Algunos otros hallazgos observados por colposcopia son Adenosis vaginal, condilomas y papilomas

El poder de limitar de manera precisa la lesión en el cuello uterino con toma de biopsia dirigida por colposcopia, da un diagnóstico histopatológico en la mayoría de los casos, lo que lleva a un tratamiento oportuno

El Virus del Papiloma Humano esta asociado con la Neoplasia Cervical

Intraepitelial y carcinomas Algunos hallazgos indican que las lesiones cervicales que carezcan de características histopatológicas de NIC producen un actual o futuro NIC

La precisión diagnóstica de la citología va desde un 85 a 90 % En muchos estudios se ha comprobado la precisión de la colposcopia y la citología y se acepta en general que la combinación de ambos métodos aumenta la precisión diagnóstica, que cada método por separado

Con el uso simultaneo de ambos métodos se detecta hasta en un 98-99% de los casos en lesiones sospechosas de Ca Cu

Cuando el tejido se obtiene de un área sospechosa por la tinción mediante la prueba de Shiller, la exactitud mejora aún mas haciendo un estudio colposcópico mediante una biopsia dirigida (2, 3, 4, 5, 8, 9, 10 y 11)

CONO BIOPSIA:

El cono biopsia es un procedimiento diagnóstico, terapéutico, que consiste en obtener tejido cervical con ápice truncado, cuya circunferencia de base pasa por fuera de la zona yodo negativa, con la solución de lugol y cuyas paredes comprenden el canal cervical en buena parte de su altura Las indicaciones cervicales para la conización son las siguientes

- Colposcopia no satisfactoria
- Disparidad cito histológica
- Curetaje endocervical positivo
- NIC II + IVPH
- NIC I o NICII persistente
- Ca Cu E0
- Razones para conservar el útero (deseo de embarazo)
- Citología inexplicable para el tejido diagnóstico

Se han utilizado diferentes técnicas e instrumentos para su realización, desde la descripción inicial por Lisfranc en 1815 en que ha sufrido muchos cambios Sims utilizo suturas de plata siendo el primero en obtener un método terapéutico

Likerwise Stumdorf en 1916 invirtió el epitelio cervicovaginal cubriendo la conización, usadas actualmente en algunas instituciones Más recientemente diversos autores han descrito diferentes métodos con bisturí frío, eléctrico o láser ya que han permitido disponer de un amplio material para su estudio histológico (3)

Las complicaciones mas frecuentes de este procedimiento pueden estar en relación a la técnica utilizada, al material, al tamaño de la muestra, así como al personal adiestrado Algunos autores han reportado como principales complicaciones a la hemorragia, estenosis cervical y esterilidad

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La infección por el Virus del Papiloma Humano es una infección de transmisión sexual cuya frecuencia se ha incrementado en los últimos años. La asociación de esta infección con displasia cervical y carcinoma in situ está claramente establecida. Se considera que ciertos tipos virales, específicamente los denominados de alto grado (16,18,33,35,39) pueden favorecer la progresión de una enfermedad por displasia leve a moderada hasta un Carcinoma in situ o invasor.

Por este motivo considero de suma importancia la detección de pacientes con displasia asociada a infección por el Virus del Papiloma Humano para brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno, así como un seguimiento efectivo para evitar la progresión y recurrencia de esta enfermedad en dichas pacientes.

HIPÓTESIS:

Ho Si la infección por Virus del Papiloma Humano favorece la aparición de displasia y esta a su vez puede evolucionar a Cáncer Cervicouterino ,entonces, se espera que las pacientes con infección por Virus del Papiloma Humano y displasia presenten una mayor incidencia de cáncer cervicouterino

Ha Si la infección por Virus del Papiloma Humano no favorece el desarrollo de displasia y esta a su vez no puede evolucionar a Cáncer Cervicouterino ,entonces, las pacientes con infección por Virus del Papiloma Humano y displasia no presentaran mayor incidencia de Cáncer cervicouterino

OBJETIVOS:

I.- GENERALES

* Determinar la frecuencia de infección por el Virus del Papiloma Humano asociado a un proceso de displasia leve, moderada o severa en el Hospital Materno Infantil Inguarán de la S S D F

* Establecer la asociación entre infección por Virus del Papiloma Humano y displasia leve, moderada o severa con cáncer cervicouterino en esta unidad

2.- ESPECIFICOS

* Realizar la detección oportuna de estas pacientes en etapas tempranas para garantizar los mejores resultados de diagnóstico, tratamiento y pronóstico

* Prevenir la evolución de casos de displasia leve, moderada o severa asociados a infección por Virus del Papiloma Humano, a carcinoma in situ o invasor

PROGRAMA DE TRABAJO, MATERIAL Y METODO:

Se trata de un estudio, retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en donde se revisaron a 364 pacientes, que acuden por primera vez al servicio “Clínica de Displasias”, del Hospital Materno Infantil de Inguarán, S S D F En el período comprendido del 01 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2001

La colposcopia fue realizada por médico colposcopista de tiempo completo y por médico residente de cuarto año, con un colposcopio marca Wallach Zoom Scape, con una embrocación de ácido acético diluido al 2%

A todas las pacientes se les realizara biopsia dirigida por colposcopia, y en caso de que el resultado histopatológico reportara lesiones compatibles con IVPH se les realizara, cono, al igual que sii presentan displasias (leve, moderada, severa), reportando resultados en las hojas de control

Las muestras serán procesadas en el departamento de Patología del Hospital Materno Infantil de Inguarán, bajo procedimientos establecidos por rutina y evaluados por médico Patólogo calificado

La evaluación de las pacientes se realizará en la C E de la Clínica de Displasias , y serán registradas en hojas especiales para su estudio que incluirán los datos siguientes

Nombre

Edad

Estado Civil

Domicilio

Teléfono

Gestas

Partos

Abortos

Cesárea

F U M

I V S A

No De compañeros sexuales

Método anticonceptivo

Antecedente de infecciones de transmisión sexual

Este estudio será supervisado por médicos del servicio de “Clínica de Displasias” y Patología y coordinadores de tesis apegándose a las normas estipuladas por la institución, previa autorización de la paciente

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

PROTOCOLO: ASOCIACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON DISPLASIA LEVE, MODERADA Y SEVERA EN EL DESARROLLO DE CÁNCER CERVICO-UTERINO, EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL INGUARAN , S.S.D.F.

NOMBRE _____

EDAD _____

DOMICILIO _____

TABAQUISMO POSITIVO _____ NEGATIVO _____

GESTA _____ PARA _____ ABORTO _____ CESAREA _____

F U M _____

I V S A _____

No COMPAÑEROS SEXUALES _____

METODO ANTICONCEPTIVO _____

ANTECEDENTE DE INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL _____

REPORTE

COLPOSCOPICO _____

BIOPSIA _____

CONO _____

RESULTADOS

De las 364 pacientes captadas inicialmente, en 322 (88 46%) de ellas no se asoció la presencia de I V P H con Displasia o Cáncer cervicouterino, por lo tanto 42 pacientes (11 5%), presentaron asociación con presencia de I.V P H. y desarrollo de displasias (leve, moderada o severa), Ca Cu in situ, Ca Cu microinvasor e invasor

El mayor porcentaje de casos se presentaron en las pacientes con edades entre los 25-34 años, con un total de 21 casos (50%)

El menor porcentaje se registro en pacientes con edades de 55-64 años con 1 caso (2,38%)

Gráfica (1)

La edad máxima fue de 55 años y la mínima de 21 años con un promedio de 38 años

Los factores de riesgo fueron Tabaquismo positivo en 12 pacientes (28 5%) La mayoría eran multigestas con un promedio de 6 68 gestas y 5 9 paras, la paridad máxima fue de 11 hijos y la mínima de 2 hijos El mayor número de gestas fue de 12 y el menor de 2

Habían iniciado relaciones sexuales a la edad de 18,5 años con una mínima de 14 y máxima de 23 años

El promedio de compañeros sexuales fue de 1 3 parejas por paciente , máxima de 5 y mínima de 1 Gráfica (2)

18 pacientes (42.85%) habían empleado D I U , 16 pacientes el (38%), anticonceptivos orales, 2 pacientes el (4.7%), empleó preservativo y el resto no tenían protección alguna Gráfica (3)

A las 42 pacientes se les realizó biopsia dirigida por colposcopia y cono
Algunas de las pacientes eran portadoras de patología asociada, el 23.80% (10 pacientes), diabéticas, 19.04% (8 pacientes) con miomatosis uterina, 16.6% (7 pacientes) con hipertensión arterial sistémica crónica, el 19.04% (8 pacientes) con trastornos en la estática pélvica, el resto sin alteración Gráfica (4)

Los diagnósticos histopatológicos reportados en el cono cervical fueron los siguientes NIC I 35.7% (15 pacientes), NIC II 30.95% (13 pacientes), NIC III 19.04% (8 pacientes), Ca Cu in situ 4.76 % (2 pacientes), Ca Cu invasor 7.14% (3 pacientes), Ca microinvasor 2.38% (1 paciente) Gráfica (5)

En 13 de las 42 pacientes (30 9%) se observó asociación de la I V P H con presencia de NIC I

En 9 pacientes (21 42%), se observó asociación de la IVPH con presencia de NIC II

En 4 pacientes (9 52%) , se observó asociación de la IVPH con presencia de NIC III

En 2 pacientes (4 76%) , se observó asociación de la IVPH con presencia de Ca Cu in situ

En 1 paciente (2 38%), se observó la asociación de la IVPH con presencia de Ca microinvasor

En 13 pacientes (30 9%), presentaron displasias (leve, moderada y severa)

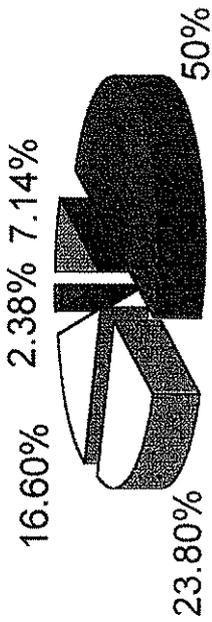
El tiempo promedio requerido para el protocolo de estudio de estas pacientes fue de 12 meses

Todas las pacientes fueron sometidas a controles colposcópicos y las que presentaron recurrencia de imagen sospechosa se les realizó electrofulguración o nuevo cono

Las pacientes con Ca microinvasor se les dio tratamiento con cono, y a la paciente con Ca Invasor se le envió al I N C A N (Instituto Nacional de Cáncerología)

GRAFICA 1
Distribución por edades
IVPH + Displasia + CACU

- 15-24 a
- 25-34 a
- 35-44 a
- 45-54 a
- 55-64 a

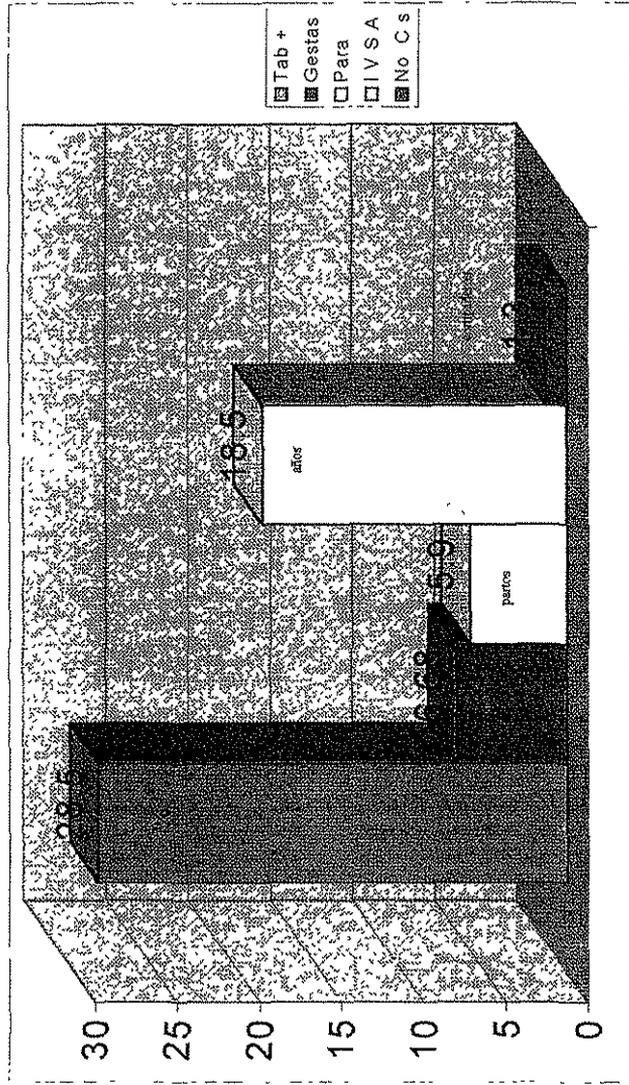


**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 2

Factores de riesgo

IVPH + Displasia + CACU

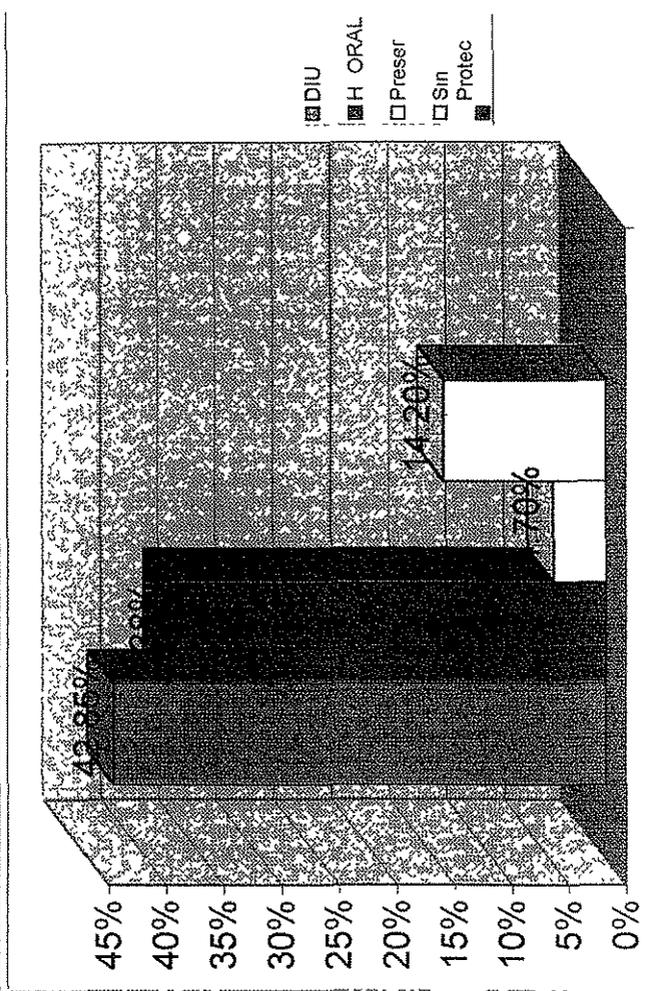


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3

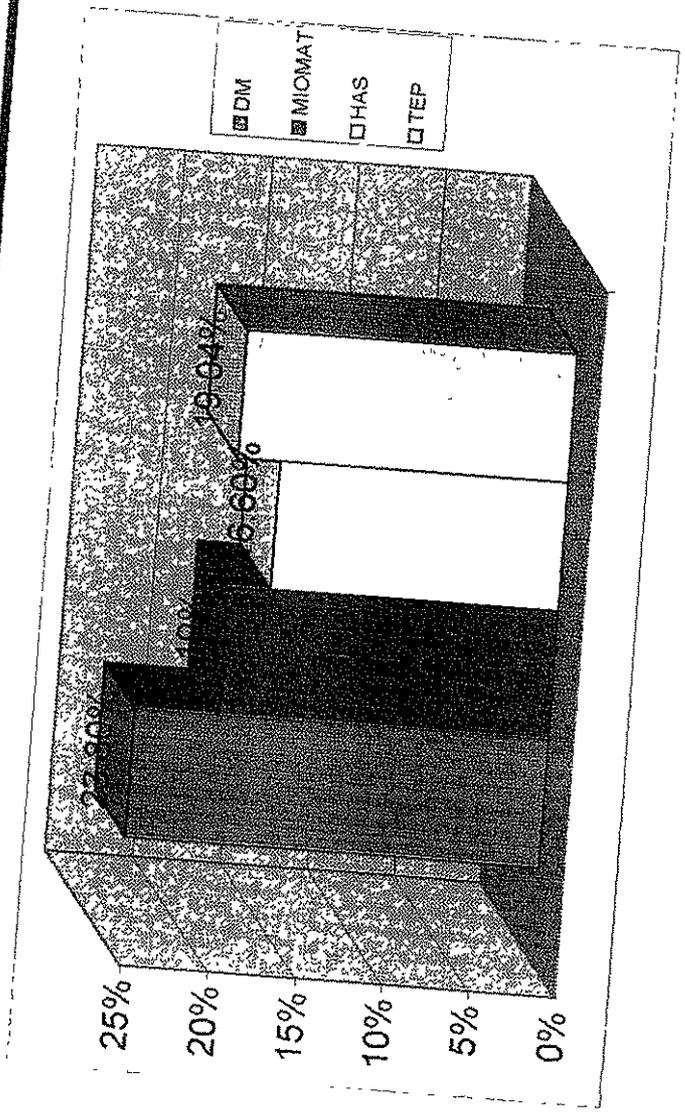
Factores de riesgo

IVPH + Displasia + CACU



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

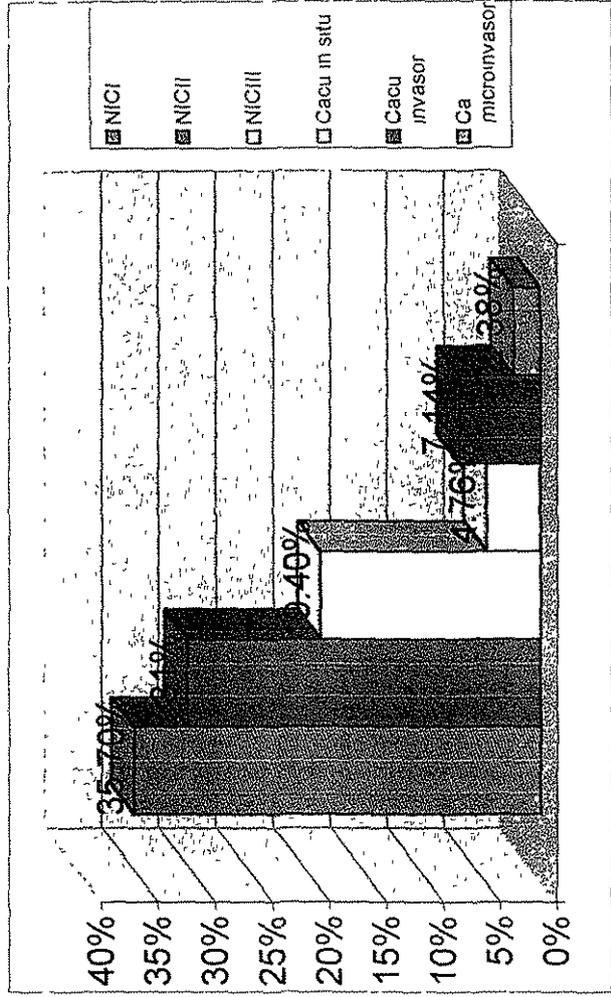
GRAFICA 4
Enfermedad asociada
IVPH + Displasia + CACU



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 5

Hallazgos histopatológicos CONO IVPH + Displasia + CACU



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES:

La frecuencia con que se asocia la IVPH a displasia y a Ca Cu es elevado correspondiendo a un 14.28% (Contando dos casos de Ca Cu in situ, tres casos de Ca Cu invasor, 1 caso de microinvasor), el promedio de edad de las pacientes de nuestro grupo fue de 38 años que se encuentra en un rango más alto que el reportado en la literatura para las lesiones precursoras del cáncer cervical

Se ha observado en el presente estudio la presencia en forma más temprana de IVPH sin relación a displasia o Ca Cu (322 pacientes, 88.46%)

Esto puede ser explicado debido a que se están realizando estudios colposcópicos en forma temprana, detectando lesiones en estadios precursores y por ende diagnóstico y tratamiento oportuno

Además recordemos que la literatura reporta una regresión de IVPH en forma espontánea del 35% y que en un 50% persiste y en el 15% progresa a Ca Cu in situ

Por lo que a la tendencia a la presentación de lesiones precursoras se ve en edades más tempranas

En cuanto a los factores de riesgo se encontró tabaquismo positivo en un 28.5% que como es sabido se relaciona con inmunosupresión local, lo que favorece la penetración y

replicación viral en el epitelio. Así mismo encontramos alta frecuencia de multiparidad e inicio de vida sexual en edad temprana que son factores conocidos asociados con la patología en estudio, llamando la atención que la mayoría solo refirieron un compañero sexual, contrariamente a lo esperado.

La colposcopia reportó zonas de leucoplasia, papilaridad, zonas de transformación atípica, así como aumento de la vascularidad en la mayoría de los casos, lo cual concuerda con lo reportado para lesiones de bajo grado y pone en evidencia la importancia de este estudio en el manejo de pacientes con displasia cervical, así como en la toma de biopsias de manera dirigida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Méndez RI, Namihira GD, Moreno AL, Sosa MC "Diferentes tipos de estudios " En El protocolo de investigación México Trillas 1988, 11-27
- 2) Butureanu S Pricop F Strata E The role of biopsy in the early diagnosis of cancer of the cervix uteri Rev Med Chir Soc Med Nat Iai 1990 Jan-Mar 94 (1) Pags 129-31
- 3) Helberg D Nilsson S 20-year experience of follow-up of the anormal snear with colposcopy and histology and treatment by conization or cryosurgery Gynecol Oncol 1990 Aug 38 [20] Pags 166-9
- 4) Ramírez E J Hernández E Cervical conization findings in women with displastic cervical cytology and normal colposcopy J Reprod Med 1990 Apr 35 (4) Pags 359-61
- 5) Giuseppe De Palo , Colposcopia y Patología del tracto genital inferior 1992, Editorial ,Panamericana
- 6) Moscicki, Anna , Paleisky, J "Colposcopic and histologic findings and Human Papillomavirus DNA Test Variability in Young Women positive for HPV DNA " J Infect Dis 166 951-7, 1992
- 7) Sherlock, C , Anderson, G "Human Papillomavirus Infection of the Uterine Cervix Am J Clin Pathol " 97 692-698, 1992
- 8) Goff, B , Muntz, H Human Papillomavirus Typing in Patients with Papanicolaou Smear showing Squamous Atypia Gynecol oncol 48 384-388, 1993
- 9) Ferenczy, A Manegement of the patient with abnormal papanicolaou test Obstet Gynecol Clin North Am 20 189-201, 1993

- 10) Wildinson E J, Guerrero E Daniel R y col Vulvar vestibulitis is rarely associated with human papilloma virus infection types 6-11-16 or 18, Int Gynecol Pathol 1993, 12 Pags 344-349

- 11) MJ Campion, DG Ferris, FB Gujon, FM di Pauola et al “Colposcopia Moderna, un enfoque práctico” 1995 A S C C P

- 12) Von der Meden Alarcón, J Werner, Ruiz Moreno , Jose Antonio, Garcia Leon.Juan Fernando et,al ” Correlación Cito-Colposcópica- Histopatológica de lesiones cervicales preinvasoras e infección cervical por Virus del Papiloma Humano Ginecología y Obstetricia de México Vol 63, Sep 1995, Pags 365-371

- 13) Costs And Benefits of Cervical Screening III Costs-Benefit Análisis of a Call of previously Unscreened woman Cytopathology 1996 , 7 Pags 249-255

- 14) Lazcano Ponce E C , Nájera P, Alonso De Ruiz P , Buatti E , Hernández Avila M “Programa de detección Oportuna de Cáncer Cervical en México Propuesta de Reorganización”,Rev Inst Nac Cáncerol (México), 1996 , 42(3 Pags 141-158)

- 15) Lazcano Ponce Nájera , Alonso Ruiz P,Buatti E, Hernández Avila M , “ Programa de detección oportuna de cáncer cervical en México, diagnóstico situacional “ Rev Inst Nac Cáncerol (Mex) 1996, 42, (3 12340)

- 16) Vargas Hernández, Víctor Manuel , “ Virus del Papiloma Humano Aspectos Epidemiológicos, Carcinogénicos ,diagnósticos y Terapéuticos ” Ginecología y obstetricia de México, Vol 64 Septiembre 1996 , Pags 411-417

- 17) Hernández Peña Patricia , Lazcano –Ponce Eduardo , César, M C, Dr C , Alonso de Ruiz Patricia , et al, “ Análisis Costo-Beneficio del Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cervicouterino” Salud Pública de México , Vol 39,No 4,Julio Agosto 1997 Pags 379-387

- 18) Tewari K, Cappuccini F, Freeman RK ET AL,” Cáncer del cuello uterino, durante la gestación “ Contemporari .Ob- Gin 1999 24 Agosto, Pags 134-143