



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA.

CONGRUENCIA CLÍNICA, CITOLÓGICA Y COLPOSCÓPICA EN EL
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
MUJERES QUE ACUDEN A REALIZARSE CITOLOGÍA EN EL CENTRO DE
SALUD SAN BARTOLO EL VIEJO EN EL MUNICIPIO DE ZINACANTEPEC
TOLUCA ESTADO DE MÉXICO.

TESIS.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO CIRUJANO.

PRESENTA.

MARIO ALBERTO CALDERÓN BALDERAS.

ASESORES.

DR. SOTERO ALEJANDRO ZARCO VILLAVICENCIO.

DRA. MARIA LUISA PONCE LOPEZ.

MÉXICO DF MARZO 2014.





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.

DEDICATORIAS.

Esta tesis se la dedico a mi Dios quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi Familia quienes por ellos soy lo que soy.

Para mi Madre y Abuela por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar.

Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.

AGRADECIMIENTOS.

A todos mis familiares, gracias por el apoyo brindado en esta etapa.

Al grupo de amigos nuevos hechos en esta travesía, por haberse convertido en un gran apoyo durante el transcurso de esta carrera profesional.

A todos y cada uno de los doctores que dedicaron tiempo y dedicación en mi formación académica, así como el compartir sus conocimientos para ayudarme con ello a crecer como profesionista.

A la asociación ASBIS y el laboratorio CURIE de la comunidad de Zinacantepec, por su apoyo en la realización de esta investigación.

A los sinodales que me permitieron presentar mi investigación y por su apoyo en la corrección de los errores que cometí durante su realización

INDICE

Contenido.	Paginas.
Introducción	1
Capítulo I. Marco Teórico	2
1.1 Anatomía e Histología del Aparato Genital Femenino	3
1.2 Etiología	3
1.3 Patogenia	11
1.4 Factores de riesgo para la Infección de VPH	43
1.5 Clínica	53
1.6 Diagnóstico y métodos Diagnósticos	54
1.7 Tratamiento	54
Capítulo II Planteamiento del Problema	55
Capítulo III Justificación	56
Capítulo IV Hipótesis	59
Capítulo V Objetivos	59
Capítulo VI Material y Métodos	60
6.1 Diseño	70
6.2 Universo	73
6.3 Tipo de Universo	74
6.4 Criterios de Inclusión	76
6.5 Criterios de Eliminación	80
6.6 Operacionalización de Variables	80
6.7 Métodos y Técnicas de recolección de información	80
6.8 Consideraciones Éticas	80
Capítulo VII Presentación de Resultados	80
Capítulo VIII Análisis y Discusión de Resultados	80
Capítulo IX Conclusiones	80
Capítulo X Bibliografía	80
Capítulo XI Anexos	90

RESUMEN ESTRUCTURADO.

OBJETIVOS

Determinar si existe congruencia entre el diagnóstico clínico, citológico y colposcópico de infección por virus de papiloma humano en las mujeres de la localidad de San Bartolo el Viejo, municipio de Zinacantepec, Estado de México.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio analítico, observacional en la población de San Bartolo el Viejo, Zinacantepec, Estado de México, que es donde se encuentra el centro de salud sede para la investigación, se contó además con la participación del laboratorio CURIE Zinacantepec, con la química Georgina Cid Del Prado quien fue la responsable directa de la interpretación de las muestras obtenidas durante el estudio citológico y la Asociación ASBIS del Estado de México en la realización del estudio colposcópico.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 117 mujeres que acudieron de manera voluntaria y previo consentimiento informado obteniéndose los siguientes resultados: El rango de edad de las pacientes fue entre los 18 y los 75 años, de las cuales la mayoría de ellas tuvo entre 30 y 49 años, con un total de 34 pacientes las cuales representan el 29.06% y en menor proporción con una paciente la cual representa el 0.85% en el rango de edad de menos de 20 años.

Con respecto al estado civil 104 pacientes son casadas, las cuales representan el 88.89%, 4 de ellas son solteras y 4 viven en unión libre, las cuales representan el 3.42%.

Con respecto a la escolaridad de las pacientes la mayoría de ellas el nivel de estudios fue primaria, con 70 pacientes, las cuales representan el 59.83% y el menor porcentaje de ellas con el 0.85% que representa a una paciente es con nivel licenciatura.

En lo que respecta a la ocupación de las pacientes el 91.45% que representa a 107 pacientes se dedican al hogar, solo el 3.42% (4 pacientes) son comerciantes y el 5.13% (6 pacientes) son empleadas.

En cuanto a los antecedentes Gineco-Obstetricos el inicio de vida sexual encontrado en esta comunidad fue en mayor proporción antes de los 20 años con un 76.07% (89 pacientes) y después de los 20 años el 23.93% (28 pacientes).

Del total de pacientes 100 de ellas refirieron tener solo una pareja sexual que representa el 85.47%, dos parejas solo 12 pacientes con el 10.25% y 3 o más parejas 5 pacientes con el 4.27%.

El no usar algún método de planificación familiar representa el mayor porcentaje con un 47.87% (56 pacientes), 20 pacientes se realizaron OTB el 17.09%, 18 utilizan DIU el 15.38% y el resto utilizan hormonales inyectables, orales, implantes subdermicos, y preservativos.

Del total de pacientes que intervinieron en la realización del estudio 111 refirieron no contar con familiares con el diagnóstico de infección por virus del papiloma humano, lo cual representa el 94.87% y solo 6 pacientes el 5.13% refirieron contar con al menos un familiar con el antecedente de esta infección.

INTRODUCCION.

El cáncer cervico-uterino (CaCU) es a nivel mundial una causa importante de morbilidad y mortalidad, la tasa de incidencia en América Central es de 30.6 por cada 100,000 habitantes, y en México es de 40.5 por cada 100,000 habitantes. A partir de 1998 disminuyó 5% la mortalidad anual y llegó a 15.4% en 2005.

Se ha encontrado DNA de virus del papiloma humano (VPH) en más del 95% de las pacientes con CaCU, por lo cual la detección de la infección por virus del papiloma humano en mujeres en edad reproductiva, es importante, ya que se debe impactar en ellas antes de sufrir las consecuencias a las que están expuestas si no se detecta a tiempo la enfermedad y con ello el desarrollo muy probable de lesiones precancerosas o inclusive el cáncer cervico-uterino. El VPH se considera el agente más común de las enfermedades de transmisión sexual por su forma de contagio, piel a piel o mucosa a mucosa. En México la infección por el VPH se menciona con una incidencia de 6.2 millones y la prevalencia de 20 millones, con picos en edades de menos de 25 años y más de 60 años.

La citología cervico vaginal es uno de los métodos de detección precoz de lesiones cervicales más eficientes que ha disminuido considerablemente las cifras de morbimortalidad a causa de esta neoplasia. Sin embargo, esta técnica tiene importantes fallas que llegan a ser hasta en el 64% en la toma de las muestras, un índice de falsos negativos de hasta 50% y de falsos positivos de 30%, atribuido a la subjetividad de los criterios citológicos diagnósticos de este método.

Cuando se tiene el diagnóstico citológico que sugiere o establece infección por VPH se recurre a la colposcopia, estudio que permite visualizar el cérvix uterino y corroborar o no la infección por este virus. Por supuesto, la colposcopia también tiene limitaciones, que dependen sobre todo de la posibilidad de observar las lesiones cervicales y la habilidad del colposcopista para interpretarlas.

CAPITULO I. MARCO TEORICO

➤ 1. 1 ANATOMIA E HISTOLOGÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO.

El cuello uterino es la parte fibromuscular inferior del útero. De forma cilíndrica o cónica, mide de 3 a 4 cm de largo y 2,5 cm de diámetro. Lo sostienen el ligamento redondo y los ligamentos útero-sacos, que van de las partes laterales y posterior del cuello uterino a las paredes de la pelvis ósea; la mitad inferior del cuello uterino, llamada hocico de tenca o porción vaginal, penetra en la vagina por su pared anterior, mientras la mitad superior queda por encima de la vagina (figura 1.1). El conducto cervical desemboca en la vagina por el llamado orificio cervical externo. El tamaño y la forma del cuello uterino varían según la edad, el número de partos y el momento del ciclo hormonal de la mujer. El de las mujeres que han tenido algún hijo es voluminoso, y el orificio externo se presenta como una ancha hendidura transversal. El orificio cervical externo de las nulíparas presenta el aspecto de una pequeña abertura circular en el centro del cuello uterino. La porción supra vaginal se une al cuerpo muscular del útero en el orificio cervical interno. La porción del cuello uterino exterior al orificio externo se llama exocérvis.¹

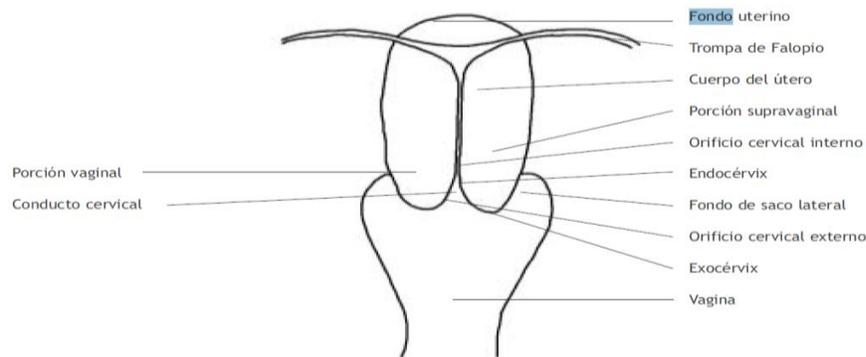


Fig1.1

Es la parte más fácilmente visible en la exploración con espéculo. La porción del cuello uterino interior al orificio externo se denomina endocérvis, para cuya visualización es preciso estirar o dilatar el orificio externo. El conducto cervical, que atraviesa el endocérvis, conecta la cavidad uterina con la vagina y se extiende del orificio interno al externo, por el que desemboca en la vagina. Su longitud y anchura varían según la edad y el momento del ciclo hormonal de la mujer. Es más ancho en las mujeres en edad fecunda: alcanza de 6 a 8 mm de anchura.¹

El espacio de la cavidad vaginal que rodea el cuello uterino se denomina fondo de saco vaginal, y se subdivide anatómicamente en fondos de saco laterales, fondo de saco anterior y fondo de saco posterior.

El estroma del cuello uterino consiste en un tejido denso, fibromuscular, atravesado por la compleja trama de un plexo vascular, linfático y nervioso. La vascularización arterial del cuello uterino procede de las arterias ilíacas internas, a través de las divisiones cervical y vaginal de las arterias uterinas.

Las ramas cervicales de las arterias uterinas descienden por las paredes laterales del cuello uterino en posición de las 3 y las 9 del reloj. Las venas del cuello uterino discurren paralelamente a las arterias y desembocan en la vena hipogástrica.

Los vasos linfáticos del cuello uterino desembocan en los ganglios ilíacos comunes, externo e interno, obturador y parametriales.

La inervación del cuello uterino procede del plexo hipogástrico. El endocérnix tiene muchas terminaciones nerviosas, que son escasas en el exocérnix. El cuello uterino está recubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizante y por epitelio cilíndrico. Estos dos tipos de epitelio confluyen en la unión escamoso-cilíndrica.

➤ EPITELIO ESCAMOSO ESTRATIFICADO NO QUERATINIZANTE

Normalmente el exocérnix está recubierto en gran parte por epitelio escamoso estratificado no queratinizante que contiene glucógeno. Es opaco, tiene muchas capas celulares (de 15 a 20) (fig. 1.2) y es de color rosado pálido. Este epitelio puede corresponder al de origen, formado durante la vida embrionaria, o ser una neoformación metaplásica de los primeros años adultos. En las mujeres premenopáusicas el epitelio escamoso original es rosado, mientras que el de nueva formación presenta un aspecto rosado blanquecino a la exploración.¹

La arquitectura histológica del epitelio escamoso del cuello uterino presenta, en el fondo, una única capa de células basales redondas, con núcleos grandes de coloración oscura y poco citoplasma, pegadas a la membrana basal (figura 1.2), que separa el epitelio del estroma subyacente. La unión epitelioestromal suele ser rectilínea. A veces es ligeramente ondulada, con cortas proyecciones de estroma a intervalos regulares denominadas papilas. Las partes del epitelio introducidas entre las papilas se denominan invaginaciones.

Las células basales se dividen y maduran para formar las siguientes capas celulares, llamadas parabasales, que también tienen núcleos relativamente grandes y oscuros, y citoplasma basófilo de color azul verdoso.

Estas células siguen diferenciándose y madurando hasta constituir capas intermedias de células poligonales con citoplasma abundante y núcleos redondos pequeños que forman un entramado como una cesta.

Al proseguir la maduración, se forman las células grandes y sensiblemente planas, de núcleo pequeño, denso y picnótico y citoplasma transparente, de las capas superficiales.¹

En términos generales, de la capa basal a la superficial, estas células aumentan de tamaño mientras se reduce el de su núcleo.

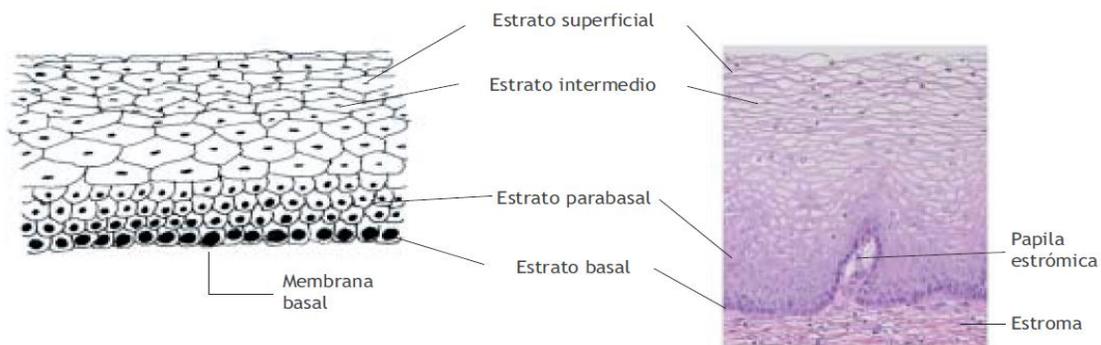


Fig. 1.2

Las células de las capas intermedia y superficial contienen glucógeno abundante en su citoplasma, que se tiñe intensamente de color pardo-caoba o negro tras aplicar la solución yodurada de lugol con ácido peryódico de Schiff en los cortes histológicos. La presencia de glucógeno en las capas intermedia y superficial es signo de maduración normal y de desarrollo del epitelio escamoso. La maduración anormal o alterada se caracteriza por la ausencia de glucogénesis.

La maduración del epitelio escamoso del cuello uterino depende de la presencia de estrógeno, la hormona femenina. En ausencia de estrógeno no se producen maduración ni glucogénesis totales. En consecuencia, después de la menopausia, las células no maduran más allá de la capa para basal y no se acumulan en capas múltiples de células planas. El epitelio se vuelve delgado y atrófico. A la inspección visual aparece pálido, con manchas petequiales sub epiteliales, por ser muy propenso a los traumatismos.¹

➤ EPITELIO CILÍNDRICO

El conducto cervical está recubierto de epitelio cilíndrico (a veces denominado epitelio mucíparo o glandular). Está compuesto de una única capa de células altas, con núcleos oscuros, cerca de la membrana basal (figura 1.3). Por tratarse de una única capa celular, su altura es mucho menor que la del epitelio escamoso estratificado del cuello uterino.¹



Fig. 1.3

A la inspección visual su color es rojizo, pues una sola y delgada capa celular permite que aparezca la coloración de la vascularización subyacente del estroma. En su límite distal o superior se fusiona con el epitelio endometrial en la parte inferior del cuerpo del útero. En su límite proximal o inferior se fusiona con el epitelio escamoso en la unión escamo-cilíndrica.

Cubre un grado variable del exocérvis según la edad, el número de partos y el momento hormonal de la mujer, fecunda o menopáusica.¹

El epitelio cilíndrico no forma una superficie aplanada en el conducto cervical, sino que forma pliegues longitudinales múltiples que sobresalen en la luz del conducto, dando lugar a proyecciones papilares. También forma invaginaciones en el estroma cervical, dando lugar a la formación de criptas endocervicales (a veces llamadas glándulas endocervicales) (figura 1.4). Las criptas pueden llegar a tener entre 5 y 8 mm desde la superficie del cuello uterino.¹

Esta arquitectura compleja, con pliegues mucosos y criptas, da al epitelio cilíndrico una apariencia granular a la inspección visual.

El crecimiento localizado del epitelio cilíndrico endocervical puede verse a veces como una masa rojiza que sobresale por el orificio externo, conocido como pólipo cervical. Empieza generalmente con el engrosamiento localizado de una única papila cilíndrica, que se presenta como una masa conforme aumenta de volumen. Está compuesto por una parte central del estroma endocervical revestida de epitelio cilíndrico con sus criptas subyacentes. A veces pueden surgir pólipos múltiples del epitelio cilíndrico.¹

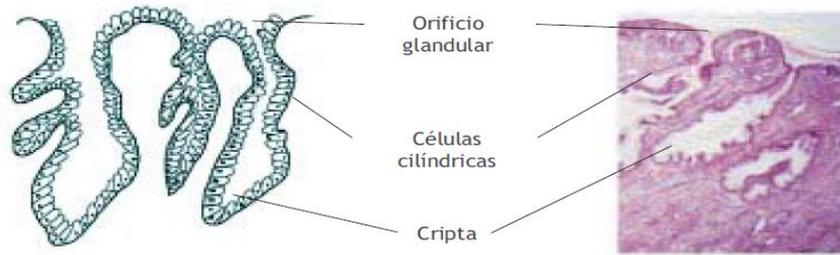
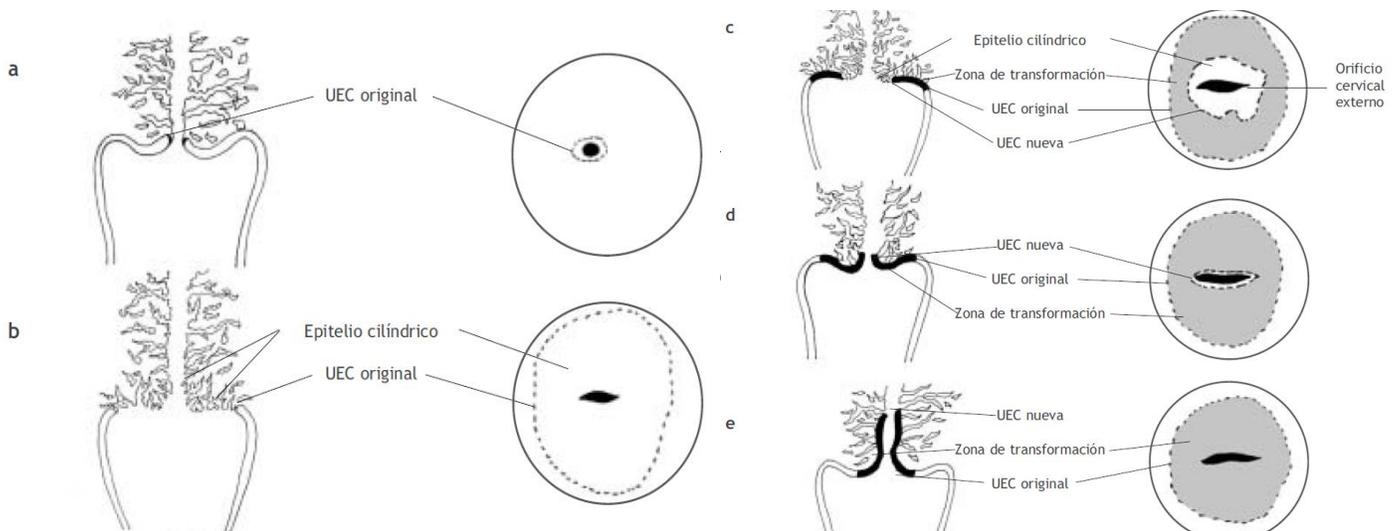


Fig. 1.4

En el epitelio cilíndrico no se produce glucogénesis ni mitosis. Debido a la falta de glucógeno citoplasmático, el epitelio cilíndrico no cambia de color tras aplicación de Lugol, o retiene una leve capa de la solución yodurada.

➤ UNIÓN ESCAMOSO-CILÍNDRICA (UEC)

La unión escamoso-cilíndrica (figuras 1.5 y 1.6) se presenta como una línea bien trazada con un escalón, por la diferente altura del epitelio pavimentoso y del cilíndrico. La ubicación de la unión escamo-cilíndrica con relación al orificio cervical externo varía en la vida de una mujer y depende de factores como la edad, el momento del ciclo hormonal, los traumatismos del parto, el uso de anticonceptivos orales o el embarazo (figuras 1.5 y 1.6)¹



La unión escamoso-cilíndrica visible en la niñez, peri menarquia, pos pubertad y primeros tiempos del período reproductivo se denomina UEC original, pues representa el empalme entre el epitelio cilíndrico y el epitelio pavimentoso 'original' de la embriogénesis y la vida intrauterina. Durante la niñez y la peri menarquia, la UEC original se encuentra en el orificio cervical externo, o muy cerca de él (figura 1.6a). Tras la pubertad y durante el período reproductivo, los genitales femeninos crecen por influencia estrogénica. El cuello uterino se hincha y agranda y el conducto cervical se alarga. Esto conlleva la eversión del epitelio cilíndrico de la parte inferior del conducto cervical hacia el exocérnix (figura 1.6b). Esto es lo que se llama ectropión o ectopia, visible como un exocérnix francamente rojizo (figura 1.7a). A veces se le llama 'erosión' o 'úlceras', que son nombres poco apropiados y no deben usarse para esto. Así, la UEC original está ubicada en el exocérnix, muy lejos del orificio externo (figuras 1.6b y 1.7a). El ectropión se hace mucho más pronunciado durante el embarazo.¹

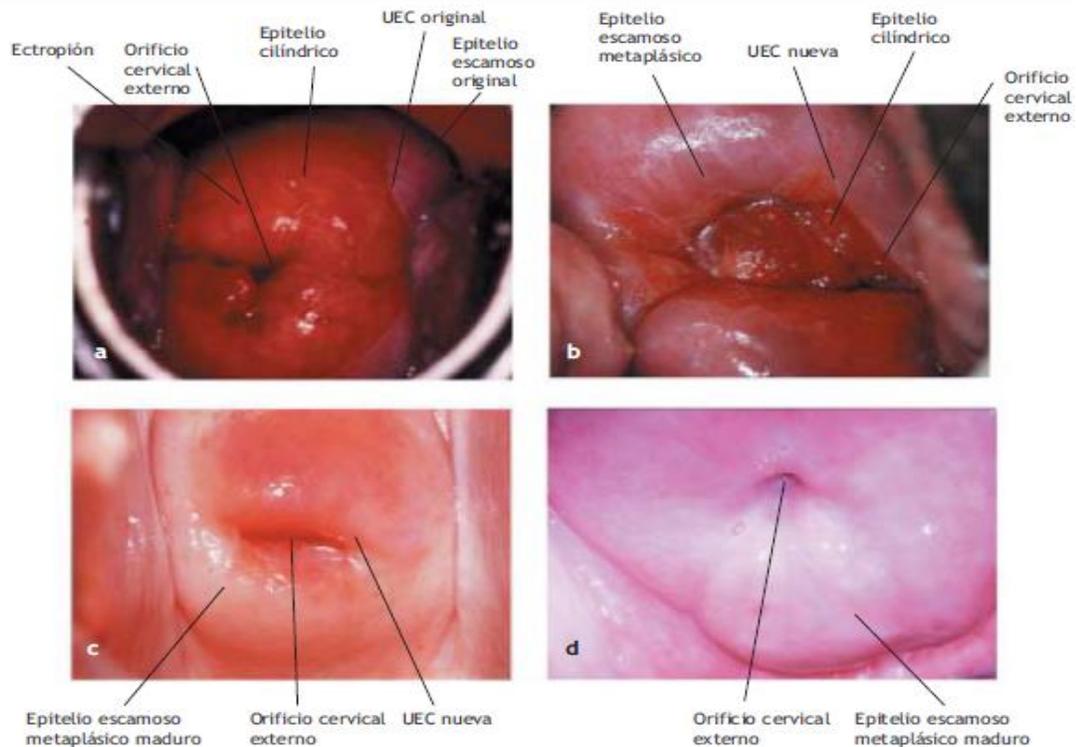


FIGURA 1.7: Ubicación de la unión escamoso-cilíndrica (UEC)

- a) Unión escamoso-cilíndrica (UEC) original en los primeros tiempos del período reproductivo. La UEC se encuentra alejada del Orificio cervical externo. Obsérvese que el epitelio cilíndrico evertido ocupa una gran parte del exocérnix, produciendo ectropión.
- b) La nueva UEC se ha aproximado mucho al orificio cervical externo en una mujer de 30 años. La UEC se visualiza como una Línea blanca bien diferenciada, después de aplicar ácido acético al 5%, por la presencia de epitelio escamoso metaplásico Inmaduro junto a la nueva UEC.
- c) La nueva UEC se sitúa en el orificio cervical externo en una menopáusica.
- d) La nueva UEC no se visualiza, por situarse en el endocérnix después de la menopausia. El epitelio escamoso metaplásico maduro Ocupa la mayor parte del exocérnix.

La acción del tampón del moco que cubre las células cilíndricas se perturba cuando el epitelio cilíndrico del ectopión se ve expuesto al entorno vaginal ácido. Esto conduce a la destrucción y, en último término, al reemplazo del epitelio cilíndrico por epitelio escamoso metaplásico neo formado.

Por metaplasia entendemos el cambio o reemplazo de un tipo de epitelio por otro. El proceso metaplásico suele comenzar en la UEC original y desplazarse centripetamente hacia el orificio externo durante el período reproductivo hasta la peri menopausia. De este modo se forma una nueva UEC entre el epitelio escamoso metaplásico neo formado y el epitelio cilíndrico persistente en el exocérnix (figuras 1.6c y 1.7b).¹

Conforme la mujer se acerca a la menopausia, la nueva UEC va avanzando en el exocérnix hacia el orificio externo (figuras 1.6c, 1.6d, 1.6e y 1.7) y se va posicionando a distancias variables del mismo, como resultado de la formación progresiva del nuevo epitelio escamoso metaplásico en las zonas expuestas del epitelio cilíndrico en el exocérnix. A partir del período peri menopáusico, el cuello uterino va reduciéndose por la falta de estrógeno, con lo cual se acelera el desplazamiento de la nueva UEC por el conducto cervical hacia el orificio externo (figuras 1.6d y 1.7c). En las mujeres posmenopáusicas, la nueva UEC suele no poderse visualizar (figuras 1.6e y 1.7d).¹

➤ METAPLASIA ESCAMOSA

El reemplazo fisiológico del epitelio cilíndrico evertido por un epitelio escamoso neo formado se denomina metaplasia escamosa. El medio vaginal es ácido en los años fecundos y durante el embarazo. Se piensa que la acidez desempeña una función en la metaplasia escamosa. Cuando la acidez vaginal destruye reiteradamente las células del epitelio cilíndrico en una zona del ectopión, con el tiempo las células son reemplazadas por un epitelio metaplásico neoformado.¹

La irritación, por el medio vaginal ácido, del epitelio cilíndrico expuesto produce la aparición de las células de reserva subyacentes, que proliferan, se hiperplasian y acaban formando el epitelio escamoso metaplásico.

El proceso metaplásico requiere la aparición de esas células indiferenciadas, cúbicas, subcilíndricas llamadas células de reserva (figura 1.8a), pues el epitelio escamoso metaplásico surge de la multiplicación y la diferenciación de estas células que, con el tiempo, despegan el resto del epitelio cilíndrico (figuras 1.8b y 1.8c). No se conoce el origen exacto de las células de reserva, aunque suele considerarse que proceden del epitelio cilíndrico, en respuesta a la irritación por la acidez vaginal.¹

El primer signo de metaplasia escamosa es la aparición y proliferación de las células de reserva (figuras 1.8a y 1.8b). Esto se ve inicialmente como una única capa de células pequeñas, redondas, de núcleos oscuros, situados muy cerca de los núcleos de las células cilíndricas, que prolifera y llega a la hiperplasia de células de reserva (figura 1.8b). Morfológicamente, las células de reserva tienen una apariencia similar a las células basales del epitelio escamoso original, con núcleos redondos y poco citoplasma. Según progresa el proceso metaplásico, las células de reserva proliferan y se diferencian, formando un epitelio delgado, multicelular, de células escamosas inmaduras sin que se observe estratificación (figura 1.8c).

El epitelio metaplásico escamoso, delgado y neo formado, se denomina inmaduro cuando presenta poca o ninguna estratificación. Las células del epitelio metaplásico escamoso inmaduro no producen glucógeno y, en consecuencia, no se tiñen de marrón o negro con la solución yodurada de Lugol. En esta fase pueden verse grupos de células cilíndricas mucinosas incluidas en el epitelio metaplásico escamoso inmaduro.¹

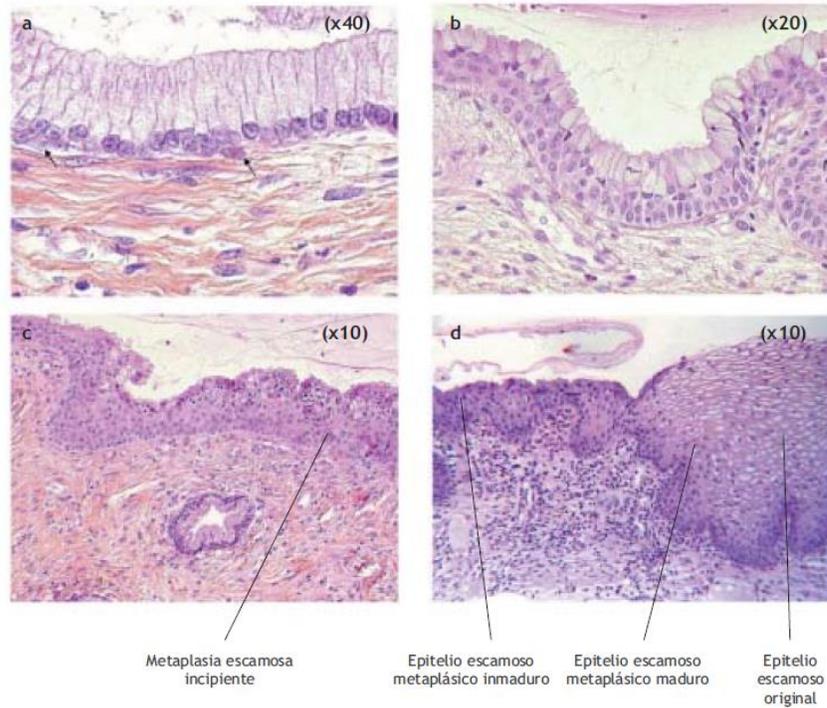


FIGURA 1.8: Desarrollo del epitelio metaplásico escamoso

- a) Las flechas indican la aparición de células de la reserva subcilíndrica.
- b) Las células de la reserva proliferan hasta formar dos capas hiperplásicas por debajo de la capa de epitelio cilíndrico.
- c) Las células de la reserva proliferan más y se diferencian hasta formar un epitelio metaplásico escamoso inmaduro. No hay indicios de producción de glucógeno.
- d) A efectos prácticos, el epitelio escamoso metaplásico maduro no puede distinguirse del epitelio escamoso original.

La metaplasia escamosa es un proceso irreversible; el epitelio transformado (que ahora es pavimentoso) no puede volver a convertirse en cilíndrico. El proceso metaplásico del cuello uterino se denomina a veces metaplasia indirecta, pues las células cilíndricas no se transforman en células escamosas, sino que son reemplazadas por la proliferación de las células cúbicas, subcilíndricas, de reserva. La metaplasia escamosa puede avanzar en grados diversos en distintas zonas del mismo cuello uterino, por lo que pueden visualizarse múltiples zonas de madurez

muy dispar en el epitelio escamoso metaplásico, con o sin islotes de epitelio cilíndrico. El epitelio metaplásico adyacente a la UEC es inmaduro, mientras que el epitelio metaplásico maduro se encuentra cerca de la UEC original.¹

El epitelio metaplásico incipiente puede evolucionar de dos modos. En la gran mayoría de las mujeres, se convierte en epitelio metaplásico escamoso maduro, similar, para todos los efectos prácticos, al epitelio escamoso original normal que contiene glucógeno. En una minoría muy pequeña de las mujeres, puede evolucionar a epitelio atípico displásico. Algunos tipos de papiloma virus humanos (VPH) encógenos pueden infectar persistentemente las células metaplásicas escamosas basales inmaduras y transformarlas en células atípicas con anomalías nucleares y citoplasmáticas.¹ La proliferación y la expansión no controladas de estas células atípicas pueden conducir a la formación de un epitelio displásico anormal que puede volver a su estado normal, persistir como displasia o evolucionar a cáncer invasor al cabo de varios años.¹

➤ 1.2 ETIOLOGÍA.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Desde 1977, Zur Hausen sugirió que podía existir asociación entre VPH y cáncer cervical. En la misma década de los setentas se describieron los modelos de carcinogénesis inducida por virus en humanos en pacientes con carcinomas escamosos cutáneos originados en epidermodisplasia verruciforme, enfermedad causada por un tipo de VPH. Y con el advenimiento de la biología molecular fue posible la caracterización molecular de este virus.²

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece al grupo de virus con tropismo por los epitelios; infectan predominantemente la piel y las membranas mucosas y producen proliferaciones benignas o papilomas, que bajo ciertas circunstancias pueden experimentar transformación maligna.²

El VPH es considerado el agente causal más importante del carcinoma del cérvix uterino y el conocimiento de su biología es fundamental para el entendimiento de la carcinogénesis cervical. Existe evidencia epidemiológica y molecular sobre la estrecha relación del VPH en el desarrollo del carcinoma cervical y sus precursores.²

La infección por el virus del papiloma humano es un importante problema de salud pública en nuestro país, para lo cual se ha identificado a la población con claros factores de riesgo, tales como: inicio temprano de vida sexual activa y múltiples parejas sexuales, hacia quienes se dirigen todos los esfuerzos de prevención y diagnóstico temprano, donde ya se incluyen estudios avanzados y cada vez más sensibles y específicos, con el fin de detectar más oportunamente esta mortal enfermedad.²

Las siglas VPH significan *virus del papiloma humano*. Los VPH son un grupo de más de 100 virus relacionados. A cada variedad de VPH en el grupo se le asigna un número, lo que es llamado *tipo de VPH*. Los VPH son llamados virus del papiloma debido a que algunos tipos de VPH causan verrugas o *papilomas*, los cuales son tumores no cancerosos.³

Los virus del papiloma son atraídos a las células epiteliales escamosas y sólo pueden vivir en estas células del cuerpo. Las células epiteliales escamosas son células delgadas, planas. Estas células se encuentran en la superficie de la piel y en superficies húmedas, como la vagina, el ano, el cuello uterino (la base de la matriz en la parte superior de la vagina), la vulva (alrededor del exterior de la vagina), la cabeza del pene, la boca, la garganta, la tráquea (la vía principal de respiración), los bronquios (vías más pequeñas de respiración que se ramifican en la tráquea), y los pulmones. Los tipos del VPH no crecen en otras partes del cuerpo.³ De las más de 100 variedades de VPH conocidas, alrededor de 60 tipos causan verrugas en la piel, como en los brazos, el pecho, las manos y los pies. Éstas son las verrugas comunes. Los otros 40 tipos son VPH mucosales. El término "mucosal" se refiere a las membranas mucosas del cuerpo o las capas húmedas que cubren los órganos y las cavidades del cuerpo que están expuestas al exterior. Por ejemplo, la vagina y el ano tienen una capa húmeda superior. Los tipos de VPH mucosales también son llamados VPH tipo *genital* (o *ano genital*), ya que a menudo afectan el área anal y genital. Los VPH mucosales prefieren las células escamosas húmedas que se encuentran en esta área. No crecen en la piel.³

Casi todos (99,8%) los casos de cáncer de cuello uterino se deben a tipos específicos de un virus DNA tumoral transmitido por vía sexual, que se denomina virus del papiloma humano (VPH). El enlace entre el CaCu y el VPH fue demostrado a principios de los años 80's por el doctor Harald Zur Hausen y la infección es un requisito necesario para el desarrollo de esta enfermedad. La infección por VPH puede ser causa de otros carcinomas ano genitales incluyendo de pene, vagina, vulva y ano.⁴

Por mucho tiempo se sospechó una etiología infecciosa para las verrugas, esto se demostró al fin en el siglo XIX. Uno de los primeros reportes de transmisión de verrugas en humanos fue por un accidente ocurrido en 1845 a un fabricante de velas de cera, que mientras estaba removiendo un condiloma acicular con su instrumento se lastimó debajo de la uña. Tiempo después apareció en el lugar de la lesión una verruga, que luego de destruirla repetidamente reaparecía, hasta que la uña fue finalmente removida.

En otro experimento, el investigador Ullmann inoculó extractos de papilomas laríngeos en heridas hechas por el mismo en su brazo. Después de 9 meses brotó una verruga en el sitio de inoculación.⁴

Las verrugas genitales y el CaCu siempre fueron referidos como manifestaciones de enfermedades venéreas comunes, tales como sífilis y gonorrea. Esta teoría fue rebatida por una escandalosa publicación hecha en 1917. Se usó un extracto de condiloma de pene, obtenido de un joven estudiante de medicina que no presentaba síntomas de enfermedad venérea alguna. Luego el extracto fue inoculado en el antebrazo del autor y el de su asistente, así como en la mucosa genital de una "virgo intacta". Después de 2.5 meses la desafortunada mujer desarrolló condiloma genital y en los brazos de los varones aparecieron verrugas. Estos y otros experimentos concluyeron que las verrugas genitales representaban enfermedades distintas causadas por un agente transmisible.⁴

El concepto de que algunas verrugas pueden progresar a la malignidad fue establecido por los estudios de Shope, Rous y otros, que estudiaron la transmisión de verrugas que aparecen de manera natural en los conejos comúnmente llamados de cola de algodón. Estos investigadores descubrieron que las lesiones formadas en conejos domésticos, después de inocularlos con extracto de verrugas de los conejos de cola de algodón, eran sensibles a la progresión maligna. También se demostró que tales extractos causaban la aparición de verrugas solo en conejos y no en otros animales, lo que ilustra la especificidad del virus por su hospedero.⁴

El primer virus del papiloma fue aislado de conejos por Richard Shope en 1933. El Dr. Harald Zur Hausen fue el primero en demostrar, por medio de experimentos de hibridación, que las verrugas genitales y los tejidos de cáncer de cérvix, contienen genomas del virus del papiloma humano.⁴

➤ 1.3 PATOGENIA.

BIOLOGIA MOLECULAR DEL VPH

El virus del papiloma (VP), pertenece a la familia Papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los polyomavirus por el Consejo Internacional para la Taxonomía de los Virus, (ICTV). Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Infechan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles.

La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral (Figura 1.9). Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 en mayor proporción y L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses.⁴

PARTÍCULAS VIRALES DE VPH

Las partículas de VPH consisten de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm. Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 en mayor proporción y L2.

Fuente:

<http://images.search.yahoo.com/search/images?ei=LJTF-8&fr=slp&p=human+papillomavirus>

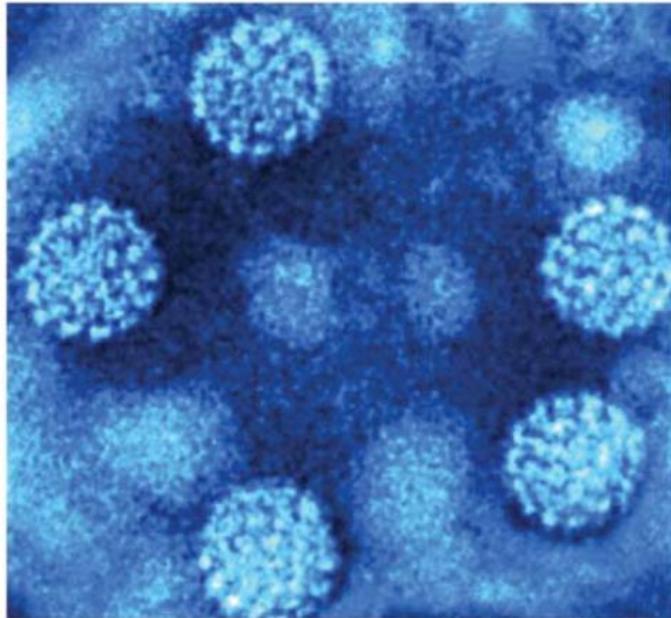


Fig. 1.9

El VPH pertenece a cinco de 18 géneros de la familia *Papillomaviridae*: *alfa*, *beta*, *gamma*, *mu* y *nu*.¹⁶ Los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 nm a 55 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases de longitud, contiene nueve o 10 regiones codificantes, denominadas zonas abiertas de lectura (ORFs por sus siglas en inglés). Dichas ORFs son secuencias de nucleótidos que codifican proteínas no estructurales (enzimas) involucradas en la regulación de las funciones

virales, así como proteínas estructurales involucradas en la producción de las diferentes partículas del virus.

Aquellas que codifican proteínas no estructurales son conocidas como genes de expresión temprana o E (*“early”*) y las que codifican proteínas estructurales se denominan genes de expresión tardía o L (*“late”*), de acuerdo a si son expresados antes o después de la síntesis del ADN destinado a ser ensamblado en las partículas de progenie viral.

En el VPH, siete u ocho de las regiones ORFs codifican para genes tempranos y únicamente dos para genes tardíos. Contiene además una región no codificante, conocida como región larga de control o región reguladora principal, cuyas secuencias se encargan de la regulación de la expresión de todos sus genes, tanto de las regiones temprana como tardía (Tabla 1).²

Se ha identificado la expresión de más de veinte secuencias de ARN mensajero, la mayoría en una forma específica a tipo celular y diferenciación. Los productos de los genes E6 y E7 han sido los más estudiados a causa de su interacción con los genes supresores p53 y Rb y su papel en la transformación celular, se denominan oncogenes o genes transformantes, mientras que los genes denominados L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside (Tabla 1).²

Tabla 1. Zonas abiertas de lectura del VPH.

	Funciones principales de cada uno de los genes.
E1	Modulador de la replicación de AND
E2	Regulación de la transcripción viral
E3	Desconocida
E4	Disrupción de la citoqueratina en células escamosas
E5	Ligada a transformación celular y receptores de factores de crecimiento
E6	Proliferación y transformación celular, ligada a p53
E7	Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada a gen Rb
L1	Mantenimiento de la proteína mayor de la cápside
L2	Mantenimiento de la proteína menor de la cápside

GENOMA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

El genoma del VPH consiste de una molécula de DNA circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2). Ejemplo de la organización del genoma viral se muestra en la (Figura 1.10).⁴

ORGANIZACIÓN DEL GENOMA DE VPH

El genoma del VPH es una molécula de ADN circular de doble cadena. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región temprana, que contiene a los genes E1 a E8; y la región tardía que contiene a los genes L1 y L2, los cuales constituyen la cápside. Con el permiso de impresión y modificación por parte de Taylor & Francis Books (UK).

Fuente:

The Health's Professional's HPV HANDBOOK, 1: Human papillomavirus and cervical cancer. 2004. The European Consortium for Cervical Cancer education. Taylor & Francis Group

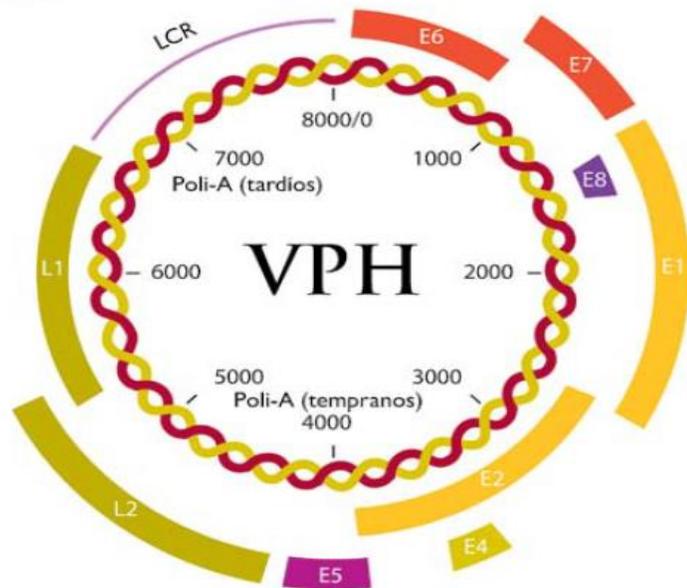
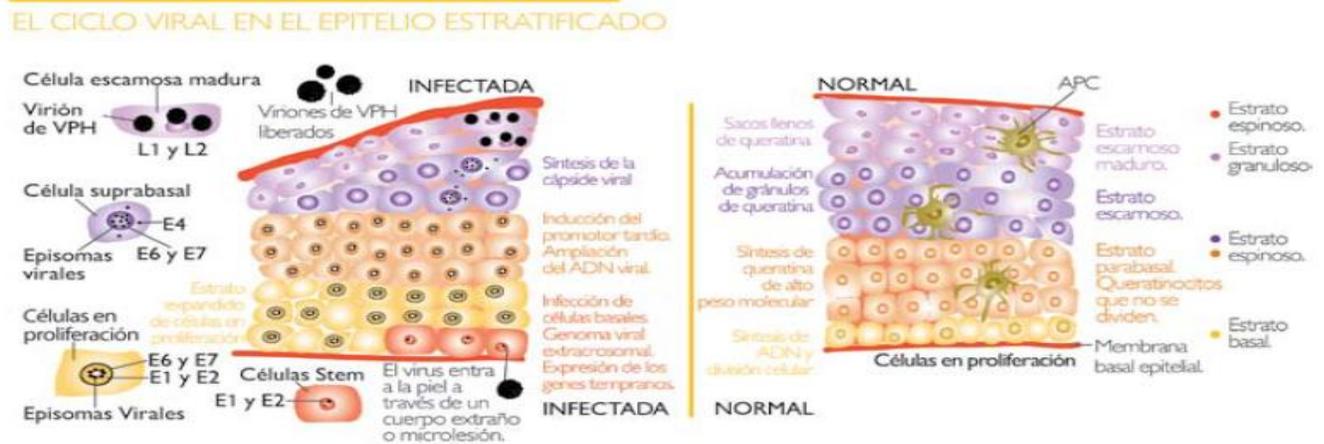


Fig. 1.10

CICLO VIRAL.

Figura 1.11 Resumen del ciclo viral



Arquitectura de la célula epitelial estratificada del cérvix y expresión de las proteínas virales después de la infección. Las células germinales normales se dividen a lo largo de la membrana basal y maduran verticalmente a través del epitelio sin división posterior (derecha). Después de que el VPH infecta estas células en la membrana basal (izquierda), se expresan las proteínas tempranas. Bajo la influencia de estas proteínas, las células que están en división se expanden verticalmente y la diferenciación celular es retrasada e incompleta. Las proteínas

virales se expresan secuencialmente con la diferenciación y los viriones se producen en las capas superiores del epitelio. Las células presentadoras de antígenos intraepiteliales (APC) son abatidas en una célula infectada por VPH. Figura impresa y modificada con el permiso de Nature Reviews Immunology: Macmillan Magazines Ltd.

Fuente: Ian H. Frazer (2004). Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Reviews Immunology* 4 (01) 46-55.

Fig. 1.11

INFECCIÓN Y DESENSAMBLE DEL VIRIÓN

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una abertura en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o micro trauma. Para los VPH – AR como VPH 16, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo integrina $\alpha 6 - \beta 4$ se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor.⁴

La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina. El desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del DNA viral al núcleo de esta.⁴

MANTENIMIENTO DEL GENOMA

Después de la infección y desensamble en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias, 10 a 200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2, que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. En VPH 31, en líneas celulares epiteliales, se ha visto que si hay una falla para expresar E1, se pierde el estado episomal y el genoma viral se integra al de la célula. La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S.⁴

FASE PROLIFERATIVA

La expresión de E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato supra basal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular.⁴

AMPLIFICACIÓN DEL GENOMA Y SÍNTESIS DE LOS VIRIONES

Para que se produzcan viriones infecciosos, los VP deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del DNA viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2. Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral.⁴

El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas.

El VP no es lítico y se ha sugerido que la proteína E4 contribuye al egreso del virus de las capas superiores del epitelio mediante el rompimiento de los complejos de citoqueratina.⁴

MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS. REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR.

Como se ha explicado en puntos anteriores, los VPHs, infectan las células basales del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas. Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una “muerte celular programada” por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH-AR, se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular. Los genes E6 y E7, transcriben un producto cuya traducción resultará en la producción de las proteínas E6 y E7 que respectivamente serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales. Por esto E6 y E7 deben considerarse, a todos los efectos, oncogenes virales.⁶

El proceso de bloqueo de p53 y Rb por las proteínas E6 y E7, no tendría mayor problema si no resultase en una inmortalización celular. Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico.⁶

Parece claro, que el mecanismo de oncogénesis por VPH comienza con la expresión de E6 y E7 que bloquean a p53 y Rb y que inmortalizan a la célula comprometiendo, con ello, la funcionalidad de su ADN; sin embargo, ciertos experimentos han demostrado que la expresión basal de E6 y E7 en los VPHs es muy baja ya que la proteína E2, por medio de la región reguladora URR (figura 1.12), mantiene prácticamente silenciada la expresión de las mismas. Ante esto, únicamente una infección con gran cantidad de virus sería capaz de producir las suficientes unidades de E6 y E7 como para iniciar este proceso. Efectivamente, las infecciones con alta carga viral, en las que el sistema inmune no es competente para eliminar la infección tienen un riesgo más alto de transformación neoplásica. Sin embargo, se ha demostrado que ciertas infecciones persistentes con baja carga viral, generan un fenotipo tumoral efectivo, ¿cuál es entonces el mecanismo de inmortalización con tan baja carga viral? ⁶

La demostración de que en la mayoría de los carcinomas el ADN viral estaba fragmentado e integrado en el genoma celular, permitió contestar a esta cuestión. En la mayoría de los casos una porción del ADN viral, se fragmentaba por la región E2 (figura.1.12) perdiendo ésta su capacidad de actuar sobre URR y dar la orden de que ésta mantengan reprimida la expresión de E6 y E7, de este modo, una pequeña cantidad de virus estará desregulada y producirá grandes cantidades de

proteína E6 y E7 que iniciarán el proceso de bloqueo de p53 y Rb de modo altamente efectivo.⁶

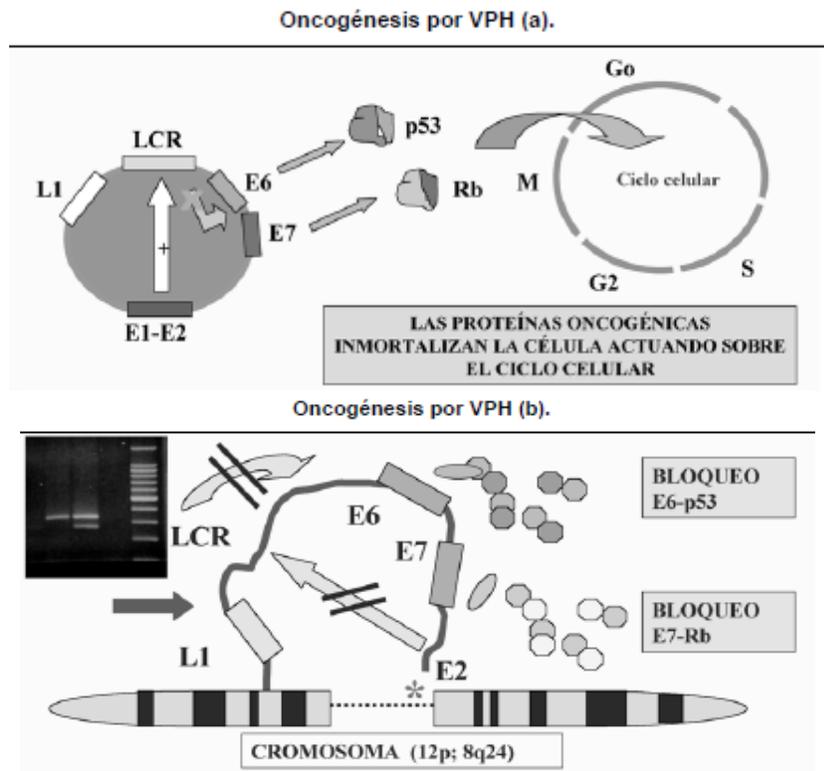


Fig 1.12

PREVALENCIA, REGRESIÓN Y PERSISTENCIA

La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%, más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos⁴.

La mayoría de las lesiones leves o moderadas revierten espontáneamente en individuos inmunocompetentes. Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH. Sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL por las siglas en inglés bajo el sistema Bethesda de clasificación de células displásicas cervicales). Después, solo del 20 a 40% de estas LSIL progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL). Esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 o 10% de ellas desarrollarán una HSIL, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses. Sin embargo, en aquellos con una deficiencia inmune, heredada o inducida farmacológicamente, hay una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en caso de infección con VPH de alto riesgo oncogénico. Si el virus

permanece en forma latente, una mujer que parece haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al VPH.⁴

Se ha encontrado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con persistencia.

Los estudios de Bachtary y van der Graaf sugieren que la infección múltiple está asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. No está claro si esto es debido a la susceptibilidad del hospedero, la interacción entre los virus o la probabilidad de progresión independiente en cada tipo viral.⁴

VARIANTES INTRATIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Se especula que hace varios miles de años, cuando las especies humanas evolucionaron, los tipos de VPH ya existían con genomas muy parecidos a los de hoy en día. Las distancias genéticas entre los aislados virales evolucionaron en paralelo con los grupos étnicos humanos y con la dispersión de estos alrededor del mundo. Como consecuencia, ciertas variantes virales predominaron en grupos étnicos humanos definidos y aislados, como aquellos que colonizaron primero el continente americano hace unos 12 000 años. En México los inmigrantes europeos se mezclaron con los nativos y hoy en día la población contiene las variantes virales específicas de cada grupo étnico.⁴

Todos los tipos virales hoy en día, tienen variantes genómicas y estas difieren entre sí por 1 – 5% en su secuencia del DNA.

Además de los factores de riesgo para la progresión a CaCu ya mencionados, las variantes virales intratipo podrían ser otro factor de riesgo importante, pues diversos estudios sugieren que estas difieren biológicamente en su potencial oncogénico.⁴

Los países en vías de desarrollo tienen incidencias más altas de cáncer cervicouterino que los países desarrollados. Esta diferencia puede deberse a que estos últimos tienen acceso a mejores sistemas de salud pública. Sin embargo otra posibilidad es que las poblaciones están expuestas a cepas o variantes virales con diferentes propiedades patogénicas.⁴

Las variantes intratipo de VPH 16 son las más estudiadas. Forman 5 ramas filogenéticas y por su distribución geográfica se clasifican como Europeas (E), Asiáticas (As), Asiático – americanas (AA), Africana – 1 (Af1) y Africana – 2 (Af2) (110, 111). También se han identificado ramas filogenéticas menores como la norteamericana – 1 (NA1) y AA – G183 / AA – c.⁴

Por medio del análisis de secuencia de la LCR en VPH – 18, se han identificado tres ramas filogenéticas principales: Europea (E), Africana (Af) y Asiático – Amerindia (AAI), siendo esta última la clona de referencia o prototipo de VPH 18, la cual es un aislado de origen brasileño y que probablemente representa a las variantes de VPH 18 de los indígenas americanos.⁴

NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA

El gen L1 es el más conservado del genoma viral y por tanto ha sido usado para identificar nuevos tipos virales. Un nuevo tipo viral es reconocido como tal solo si la secuencia nucleotídica del gen L1 difiere por poco más del 10% de aquella del tipo viral conocido más cercano. Diferencias de 2 a 10% definen a un subtipo viral, mientras que la diferencia menor a 2% define a una variante viral.⁴

Hasta la fecha se han descrito y secuenciado completamente 118 tipos virales y se ha identificado un número mayor de posibles nuevos tipos mediante la amplificación de regiones subgenómicas.

Los VP se clasifican en 3 niveles taxonómicos: Género, Especie y Tipo. Los diferentes géneros comparten menos del 60% de identidad en la secuencia de L1; las especies de un género comparten una identidad de secuencia de 60 a 70% y los tipos virales dentro de una especie comparten de 71 a 89% de identidad de secuencia. Los VP conocidos que infectan tanto a humanos como a animales forman 16 géneros que se identifican por letras griegas.⁴

Cinco de estos géneros se componen exclusivamente de VPH's y VP's identificados en algunos primates, todos los otros géneros contienen tipos encontrados en varios mamíferos y aves.

El género clínicamente más importante es el referido como los virus del papiloma-Alfa o VP-Alfa (en inglés Alpha-papillomavirus). Contiene a todos los tipos de VPH asociados a lesiones en mucosas o genitales. Los VP-Beta incluyen todos los tipos de VPH asociados con epidermodisplasia verruciformis (EV), una enfermedad neoplásica cutánea con componente genético.⁴

En aquellos portadores que no son genéticamente predispuestos a la enfermedad, los VP-Beta y los VP-Gama establecen infecciones asintomáticas, o en el peor de los casos producen pequeñas lesiones cutáneas neoplásicas benignas. Algunos de los virus de estos dos géneros también se han hallado asociados a cáncer de piel en individuos inmuno-suprimidos.⁴

TABLA 2.

LOS TIPOS VIRALES DE PAPILOMA MÁS ESTUDIADOS Y SUS PROPIEDADES CLÍNICAS

FAMILIA: PAPILOMAVIRIDAE

GÉNERO	ESPECIE	TIPO (S)	PROPIEDADES
Virus del papiloma-Alfa	4	VPH -2, -27, -57	Verrugas comunes de la piel, frecuentemente en verrugas genitales en niños.
	5	VPH -26, -51, -69, -82	Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo.
	6	VPH -53, -30, -56, -66	Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo.
	7	VPH -18, -39, -45, -59, -68, -70	Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH -18 más frecuente en adenocarcinomas que en carcinomas escamosos del cérvix.
	8	VPH -7, -40, 43	Lesiones cutáneas y mucosas de bajo riesgo.
Virus del papiloma-Beta	9	VPH -16, -31, -33, -35, -52, -58, -67	Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH -16 más frecuente en carcinoma de cervix que en adenocarcinoma, y es el tipo viral más frecuente en las lesiones del cérvix.
	10	VPH -6, -11, -13, -44, -74	Lesiones benignas en mucosa. VPH -6 y -11 en verrugas genitales de hombres y mujeres, condyloma acuminata dd cérvix, papilomas laríngeos. Algunas de estas lesiones pueden progresar a la malignidad.
Virus del papiloma-Beta	1	VPH -5, -8 (por citar solo dos tipos de un género más amplio)	Lesiones cutáneas benignas y malignas en pacientes EV e inmunosuprimidos.
Virus del papiloma-Gama	1	VPH -4, -65 (por citar solo dos)	Lesiones cutáneas benignas
Virus del papiloma-Delta	4	Virus del papiloma bovino -1 (VPB -1); (por citar solo uno)	Papilomas fibrosos en el ganado vacuno, papilomas sarcoides en caballos.
Virus del papiloma-Kappa	1	Virus del papiloma del conejo de cola de algodón (CRPV)	Lesiones cutáneas.
	2	Virus del papiloma oral en conejo (ROPV)	Lesiones en la cavidad bucal.
Virus del papiloma-Mu	1, 2	VPH -1, -63	Lesiones cutáneas como verrugas de los pies.
Virus del papiloma-Un	1	VPH -41 (no relacionado con ningún otro tipo de VPH)	Lesiones cutáneas.
Virus del papiloma-Xi	1	VPB -3, -4	Papiomas en el canal alimentario en ganado vacuno.

INTERACCIÓN VIRUS HUÉSPED. INMUNIDAD DE LA INFECCIÓN VPH

La interrelación entre VPH y huésped es compleja y variada. En el caso del papilomavirus, no se ha encontrado un receptor celular específico que permita atajar la infección por bloqueo del mismo, además, diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH está muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloqueo de la infección. Al contrario de lo que ocurre con otras especies virales, no parece que los receptores de superficie estén implicados en la especificidad de tejido y especie ni en el tropismo de los VPHs.⁶ Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos.⁶

MECANISMO DE EVASIÓN TUMORAL, PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN VIRAL.

Muchos virus son capaces de mantener infecciones a largo plazo sin efectos citopáticos, aunque con producción de viriones, bien de forma crónica o bien con reactivaciones productivas intermitentes. El patrón de infección, crónica o latente, y la aparición de brotes con efectos citopáticos, va a ser totalmente dependiente de las condiciones celulares del huésped. La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la detección y eliminación de las células virales por el sistema inmune.⁶ Estos procesos de evasión pueden ocurrir por diferentes vías; en ciertos casos los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad de neutralización.⁶

Otro mecanismo de evasión se ha observado en ciertos tumores en los que la respuesta inmunitaria se evita mediante la depleción de la expresión de moléculas del MHC. Este mecanismo de evasión se evidencia, fundamentalmente, en aquellos tumores en los que no es posible mimetizar la presencia de antígenos de superficie por ser necesarios para el mantenimiento del fenotipo tumoral.⁶

Muchas infecciones víricas toman como diana a células inmunocompetentes como CD4+T y células de Langerhans, comprometiendo así la eliminación de la infección por alteración de los mediadores en el montaje de la respuesta inmune. En verrugas genitales se ha observado una disminución notable del número de células de Langerhans, con la consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica. También se han constatado importantes disminuciones en la actividad de las células NK, con funciones de inmunidad inespecífica, en lesiones premalignas y malignas.⁶

➤ 1.4 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR VPH

El riesgo de contraer un VPH genital está influenciado por la actividad sexual, por lo que el CaCu sigue un patrón típico de enfermedades transmitidas sexualmente.⁴

Edad. La infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad, después de los 30 años decrece la prevalencia. El CaCu es más común después de los 35 años, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer.

Persistencia viral. Común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo a cáncer. La persistencia puede inducir cambios genéticos secundarios dado que las proteínas virales interfieren con los puntos de control del ciclo celular e inducen inmortalización de los queratinocitos.

Uso prolongado de anticonceptivos orales. La región larga de control, LCR por las siglas en inglés, en el genoma viral, contiene elementos de respuesta a glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroidales como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona. Estudios han reportado el uso de anticonceptivos orales y la alta positividad al DNA viral.⁴

Predisposición genética. Representa el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad⁴

Tabaquismo. Las fumadoras tienen aproximadamente el doble de probabilidades respecto a las no fumadoras de padecer cáncer de cuello uterino. Fumar expone al cuerpo a numerosas sustancias químicas cancerígenas que afectan a otros órganos, además de los pulmones. Estas sustancias dañinas son absorbidas a través de los pulmones y conducidas al torrente sanguíneo por todo el cuerpo. Se han detectado subproductos del tabaco en la mucosidad cervical de mujeres fumadoras. Los investigadores creen que estas sustancias dañan el ADN de las células en el cuello uterino y pueden contribuir al origen del cáncer de cuello uterino. Además, fumar hace que el sistema inmunológico sea menos eficaz en combatir las infecciones con VPH.⁵

Inmunosupresión El virus de inmunodeficiencia humana (VIH o HIV, en inglés), el virus que causa el SIDA (AIDS), ocasiona daño al sistema inmunológico y provoca que las mujeres estén en un mayor riesgo de infección con VPH. Esto podría, en parte, explicar el riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino en las mujeres con AIDS. También que el sistema inmunológico podría ser importante para destruir las células cancerosas, así como para retardar su crecimiento y extensión. En las mujeres con un sistema inmunológico que se encuentra deteriorado debido al VIH, un precáncer de cuello uterino podría transformarse en un cáncer invasivo con mayor rapidez de la normal. Otro grupo de mujeres en riesgo de cáncer de cuello uterino son aquellas que reciben medicamentos para suprimir sus respuestas inmunes, como aquellas mujeres que reciben tratamiento para una enfermedad autoinmune (en la cual el sistema inmunológico ve a los propios tejidos del cuerpo como extraños, atacándolos como haría en el caso de un germen) o aquellas que han tenido un trasplante de órgano.⁵

Infección con clamidia. La clamidia es una clase relativamente común de bacteria que puede infectar el sistema reproductor, y se contrae por contacto sexual. La infección con clamidia puede causar inflamación de la pelvis que puede conducir a la infertilidad. Algunos estudios han indicado que las mujeres cuyos resultados de los análisis de sangre indican una infección pasada o actual con clamidia tienen mayor riesgo de cáncer de cuello uterino que las mujeres con un análisis de sangre normal. A menudo, las mujeres que están infectadas con clamidia no presentan síntomas.⁵

Alimentación. Las mujeres con una alimentación que no incluya suficientes frutas, ensaladas y verduras principalmente de hojas verdes pueden tener un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Además, las mujeres que tienen sobrepeso tienen una mayor probabilidad de padecer adenocarcinoma del cuello uterino.⁵

Píldoras anticonceptivas. Existe evidencia de que el uso de píldoras anticonceptivas por períodos prolongados aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino. La investigación sugiere que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumenta mientras más tiempo una mujer tome las píldoras, pero el riesgo se reduce nuevamente después de suspender las píldoras. En un estudio, el riesgo de cáncer de cuello uterino se duplicó en las mujeres que tomaron píldoras anticonceptivas por más de 5 años, pero el riesgo regresó a lo normal después de 10 años de haber dejado de tomarlas.⁵

La Sociedad Americana Contra El Cáncer opina que una mujer y su doctor deben considerar si los beneficios de usar píldoras anticonceptivas superan este muy ligero riesgo potencial. Una mujer con múltiples parejas sexuales, independientemente de que use otro tipo de contraceptivo, debe usar preservativos para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual.⁵

Múltiples embarazos a término. Las mujeres que han tenido tres o más embarazos a término tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de cuello uterino. Nadie sabe realmente la razón de esto. Una teoría consiste en que estas mujeres pudieron haber tenido relaciones sexuales (coito) sin protección para quedar embarazadas, por lo que pudieron haber estado más expuestas al VPH. Además, algunos estudios han indicado que los cambios hormonales durante el embarazo podrían causar que las mujeres sean más susceptibles a infección con VPH o crecimiento tumoral. También se cree que las mujeres embarazadas podrían tener sistemas inmunológicos más débiles, lo que permite la infección con VPH y crecimiento tumoral.⁵

Edad temprana en el primer embarazo a término. Las mujeres que tuvieron su primer embarazo a término a la edad de 17 años o menos son casi dos veces más propensas a llegar a tener cáncer de cuello uterino posteriormente en la vida que las que tuvieron su primer embarazo a los 25 años o después.⁵

Pobreza. La pobreza es también un factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino. Muchas mujeres con bajos ingresos no tienen acceso fácil a servicios adecuados de atención a la salud, incluyendo las pruebas de Papanicolaou. Esto significa que es posible que no se hagan las pruebas de detección ni reciban tratamiento para precánceres y cánceres de cuello uterino.⁵

Dietilestilbestrol. El dietilestilbestrol (DES) es un medicamento hormonal que se administraba a algunas mujeres para prevenir el aborto espontáneo entre 1940 y 1971. A las mujeres cuyas madres tomaron DES cuando estaban embarazadas se

les llama *hijas del DES*. Estas mujeres padecen adenocarcinoma de células claras de la vagina o del cuello uterino con más frecuencia de lo que normalmente se esperaría. Este tipo de cáncer se presenta en muy pocas ocasiones en mujeres que no sean hijas del DES. Existe alrededor de un caso de este tipo de cáncer en cada 1,000 mujeres cuyas madres tomaron DES durante el embarazo.⁵

El adenocarcinoma de células claras relacionado con DES es más común en la vagina que en el cuello uterino. El riesgo parece ser mayor en mujeres cuyas madres tomaron el medicamento durante sus primeras 16 semanas de embarazo. La edad promedio de las mujeres al momento del diagnóstico de adenocarcinoma de células claras relacionado con el DES es 19 años. Como la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) prohibió en 1971 el uso de DES durante el embarazo, hasta las hijas más jóvenes de madres que tomaron DES son mayores de 35 años - pasada la edad de mayor riesgo. Aun así, no hay una edad límite en la que estas mujeres estén a salvo de desarrollar cáncer relacionado con DES. Los médicos no saben con exactitud cuánto tiempo estas mujeres estarán en riesgo.⁵

Antecedentes familiares de cáncer de cuello uterino El cáncer de cuello uterino puede presentarse con mayor frecuencia en algunas familias. Si la madre o hermana de una mujer tuvieron cáncer de cuello uterino, sus probabilidades de padecer esta enfermedad aumentan de dos a tres veces en comparación a si nadie en la familia lo hubiera padecido. Algunos investigadores sospechan que algunos casos de esta tendencia familiar son causados por una condición hereditaria que hace que algunas mujeres sean menos capaces de luchar contra la infección con VPH que otras.⁵

➤ 1.5 CLÍNICA

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR EL VPH

En la actualidad, se han descrito más de 100 tipos de VPH cuyas manifestaciones clínicas incluyen un amplio espectro de lesiones proliferativas en la piel y las mucosas oral, laríngea y del tracto anogenital.¹⁶⁻¹⁸ Al menos veinte de los anteriores muestran tropismo por el tracto anogenital.²

De acuerdo al tropismo tisular y las diferentes manifestaciones clínicas del VPH, se han constituido tres grupos clínico-patológicos: cutáneo, mucoso y el grupo de la epidermodisplasia verruciform.

De gran interés es el grupo con afinidad hacia las mucosas, cuyo riesgo de progresión a cáncer constituye dos grupos: un grupo de riesgo bajo o no oncogénico que incluye los tipos virales 6, 11, 42, 43 y 44 cuyas principales manifestaciones clínicas son los condilomas acuminados y lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG). En contraste, los virus de riesgo alto u oncogénicos, que incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 y 68, se asocian a todo el espectro de lesiones intraepiteliales invasoras, tanto del epitelio escamoso como glandular. Los tipos seis y 11, del grupo de bajo riesgo y los tipos oncogénicos 16 y 18, representan dos terceras partes de todos los tipos de VPH asociados a neoplasias anogenitales.²

La prevalencia de la infección por VPH es muy variable en diferentes poblaciones, pues el resultado depende de muchas variables que incluyen la sensibilidad de la prueba utilizada, estilo de vida (factores de riesgo) del grupo estudiado, la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas y otros factores. La prevalencia en población general de 14 a 59 años en Estados Unidos se ha informado en 26.8%, el grupo de edad más afectado es el de entre 20 y 24 años de edad con una prevalencia de 44.8%.²

Existen evidencias epidemiológicas y moleculares de la estrecha relación del VPH en el desarrollo del carcinoma cervical y sus precursores. Se ha demostrado que más del 90% de los carcinomas cervico-uterinos contienen ADN de algún tipo de VPH. Se estima que aproximadamente 1% de la población mundial padece de verrugas genitales y que 4% de todas las mujeres tienen lesiones intraepiteliales en el cérvix, en mujeres jóvenes esta cifra es aún mayor. Se ha calculado en forma conservadora la prevalencia del VPH en la población general de los EUA en 15 a 20%, esta cifra aumenta sorprendentemente en cohortes de mujeres jóvenes estudiadas con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con valores que alcanzan hasta el 46%. En un estudio realizado en jóvenes universitarios mexicanos con dos o más parejas sexuales, Sánchez-Alemán y colaboradores reportaron una prevalencia de VPH del 14.4%. El curso de la infección depende principalmente del tipo de VPH, así como de la edad de adquisición y del estado inmune de la paciente. Las mujeres menores de 35 años son más susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus oncogénicos que en la mayoría de los casos desaparecen; en cambio, en las mujeres mayores de 35 años es más común la persistencia de la lesión con cambios clínicos y morfológicos y con mayor riesgo de progresión neoplásica.²

El modelo de carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano, se ha podido establecer con base en evidencias epidemiológicas y moleculares.

Los productos génicos del VPH controlan estrechamente la red de oncogenes y anti oncogenes celulares que regulan la proliferación celular y la síntesis de ADN.

El virus infecta tanto las células basales como las parabasales o las células de reserva, las cuales tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse a epitelio escamoso, glandular o neuroendocrino. En el caso de las células con diferenciación escamosa la maduración ocurre a través del engrosamiento del epitelio, con cambios moleculares previos a las alteraciones morfológicas. Si estas células son infectadas por el VPH pueden ocurrir diferentes secuencias de eventos.²

El evento más común cuando las células basales morfológicamente normales son infectadas por el VPH, es que las mismas células inhiban la expresión de los genes virales permitiendo la diferenciación celular a expensas de la pérdida de su capacidad de dividirse. A ésta expresión se le denomina “productiva” y afecta las células que inician su diferenciación escamosa, en quienes las regiones tempranas del virus permiten la expresión de todos los genes virales con producción de viriones completos (episomal) justo debajo de la superficie. Morfológicamente, esta lesión se identifica como una lesión de bajo grado con células que muestran atipia coilocítotica, las cuales usualmente regresan o se mantienen igual por largo tiempo. En las lesiones de bajo grado y en la mayoría de las de alto grado el VPH es episomal y el gen E2 se encuentra intacto. Por otra parte, las lesiones de alto grado se encuentran asociadas a la infección por tipos de VPH de riesgo alto, aunque no exclusivamente.²

Los responsables de la pérdida del control de la proliferación celular son los genes virales transformantes E6/E7. Estudios realizados en cultivo de células han demostrado que los genes transformantes E6/E7 son complementarios y cuando sólo uno se expresa, su poder transformante es muy débil. Estos genes se expresan con mayor frecuencia en los tipos virales de riesgo alto como 16 y 18 y su expresión no se observa en los de riesgo bajo como 6 y 11.²

Si se toma en cuenta la baja frecuencia de las lesiones de alto grado en comparación con las de bajo grado, podría concluirse que sólo en la minoría de los casos el efecto que producen los genes E6/E7 es eficiente para producir un fenotipo inmortal o transformado.²

La sobreexpresión de los genes transformantes puede ser consecuencia de la pérdida del gen viral E2, cuya función es la producción de proteínas reguladoras de la transcripción de las regiones tempranas del virus, que a su vez reprimen la transcripción de los genes E6/E7. En las lesiones de bajo grado y en la mayor parte de las de alto grado el VPH se encuentra en su forma episomal y el E2 está intacto. Sin embargo, en más del 90% de los carcinomas el VPH está integrado en el ADN de la célula huésped, la integración interrumpe los sitios de lectura de los genes E2/E1 pero deja intactos E6/E7, liberándolos de la regulación y permitiendo su expresión. Cuando la expresión de estos genes ocurre en la población de células que aún pueden dividirse, da como consecuencia el inicio de la proliferación celular a través del epitelio, que se traduce en una maduración escamosa desorganizada, con sobrecrecimiento de células basales. Estos cambios son interpretados morfológicamente como una lesión epitelial de alto grado.²

Couturier y colaboradores han encontrado secuencias integradas de VPH cerca de los oncogenes c-myc, n-myc y c-Ha-ras del genoma humano, la interrupción de la secuencia reguladora de estos oncogenes podría liberar la expresión de las proteínas E6/E7.²

Por otra parte, la oncoproteína E6 del VPH 16 se une a la p53 y esta unión produce la degradación de la proteína p53, proteína que es un importante represor o controlador del crecimiento y diferenciación celular en parte por estimulación de las proteínas p21 y p16, y la proteína E7 parece impedir la regulación del crecimiento celular mediante una unión competitiva con la ciclina A1, la proteína p107 y con la proteína del retinoblastoma (pRb), que regulan la progresión de las células desde la fase G₁ a la fase S. Esto causa una importante pérdida del control de la proliferación celular y da como resultado una proliferación no controlada. En neoplasias malignas, como el melanoma, o el linfoma cutáneo de células de tipo micosis fungoides que no contienen VPH se han encontrado mutaciones puntuales en la p53 y en el gen Rb.²

Formas de expresión de la infección VPH

La infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente. Su diagnóstico y prevalencia estimada se indica en la (tabla 3). La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados (CA), verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas. El estudio histológico muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinofílicas de queratina anormal en las capas superficiales de la epidermis (coilocitos).⁶

La infección **subclínica** por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio. Las lesiones pueden objetivarse mediante visión colposcópica tras aplicación de ácido acético, siendo en general aplanada y múltiples.⁶

Infección Genital por VPH		
Tipo de Infección	Diagnóstico	Prevalencia (%) (USA, 1997)
Infección clínica	Clínico	1
Infección subclínica	Citología - Colposcopia	4
Infección latente	Sondas ADN-VPH	10
Infección previa	Anticuerpos	60
Sin infección actual ni previa	-	25

Koutsky, Am J Med. 1997;102:3

Tabla 3.

La infección **latente**, sin evidencia clínica ni histológica, sólo es posible detectarla con métodos de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a subclínica o clínica. Los estados de inmunodeficiencia pueden activar una infección latente. Cualquier infección previa puede evidenciarse mediante el estudio de anticuerpos.⁶

Las formas clínicas, generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11), suelen ser benignas. Las formas subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno, y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16 y 18).⁶

LESIONES CLÍNICAS

Condilomas

En la mujer los Condilomas Acuminados (CA) aparecen en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio. La localización primaria se observa en las zonas de mayor fricción durante el coito, (horquilla vulvar, labios mayores y menores), pero las condiciones de humedad del aparato genital femenino y las posibles infecciones asociadas favorecen la propagación al resto de la vulva, periné y área perianal. El cuello uterino, es la localización menos frecuente de los CA.⁶

Los CA se caracterizan por la presencia de excrecencias carnosas. En la piel de la vulva y periné suelen ser exofíticos, en general pediculados y papulares, como masas blandas rosadas y vascularizadas, o blanquecinas, secas e hiperqueratósicas o como pápulas pigmentadas. En ocasiones pueden ser sesiles con múltiples proliferaciones finas y digitiformes, o incluso aplanados.⁶

En las mucosas suelen tener aspecto de lesión hiperplásica, carnosa y húmeda, de coloración rosa o blanca, por la maceración, por las secreciones vecinas o por una infección secundaria concomitante. En su evolución los CA pueden permanecer indefinidamente con las características anteriores, involucionar o extenderse de forma progresiva. En este último caso pueden formar grandes placas infiltradas de aspecto tumoral y mamelonado que llegan incluso a desfigurar la anatomía de la región sobre la que asientan (condilomatosis gigante).⁶

Los condilomas iniciales que aparecen en el introito y cara interna de labios menores, deben diferenciarse de la micropapilomatosis vestibular, no relacionada con el VPH. El aspecto de esta última es el de pequeñas papilas en forma de digitaciones independientes, con un vaso central regular, superficie lisa y sin tendencia a confluir. Este aspecto difiere de los CA, cuyas papilas están agrupadas de forma y tamaño variables y con vasos irregulares en tamaño, forma y dirección.⁶

Los CA de cérvix se reconocen por su proliferación epitelial papilar, frecuentemente con asas vasculares que se traslucen en la superficie del epitelio. Pueden ser únicos o múltiples, aislados o confluentes. Colposcópicamente pueden semejar un carcinoma invasivo, diferenciándose por sus vasos de tamaño y distribución regular. En ocasiones el test de Schiller puede ser útil ya que los CA captan el lugol de manera irregular, mientras que los carcinomas exofíticos son yodo negativos. En cuanto a la localización los CA suelen ocupar la zona de transformación pero con

frecuencia también se observan lesiones satélites en el epitelio escamoso de la portio y ocasionalmente se extienden hacia el canal endocervical.⁶

Los CA anales no siempre están relacionados con el coito anal ya que pueden propagarse a través de secreciones vulvares. Es imprescindible la exploración anal sistemática para su detección.⁶

Condiloma gigante.

Conocido también como tumor de Busche y Lowenstein, que lo describieron en 1925, se caracteriza por un crecimiento simultáneo endofítico y exofítico, con penetración profunda en los tejidos, simulando invasión. Es muy poco frecuente. Se localiza en el área genito-anal y también en el pene.⁶

Por PCR se identifica fundamentalmente ADN de tipo 6. La afección ocupa una relación incierta con la enfermedad maligna. La mayoría de estudios confirman que puede malignizarse, sin embargo, sus similitudes con el carcinoma verrucoso hacen difícil su diferenciación. Las metástasis son raras, pero su naturaleza infiltrativa y recidivante hace difícil su manejo. El tratamiento de elección es quirúrgico pero se han descrito también la crioterapia, bleomicina e interferón alfa. La radioterapia puede precipitar su malignización.⁶

LESIONES SUBCLÍNICAS.

Lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) de cuello uterino.

El concepto y la terminología de las alteraciones premalignas del epitelio cervical, han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se describió el carcinoma in situ, y en la década de los cincuenta se denominó displasia a los cambios epiteliales menos acusados. La demostración de cambios histológicos similares en algunas displasias y el carcinoma in situ condujo, a principios de los setenta, a la introducción del concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), que los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. Esta terminología sigue empleándose en la actualidad en el diagnóstico histológico. En 1989 se propuso el sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas incluyendo nuevos conceptos sobre infección por el VPH. En la tabla 4. Se expresan las equivalencias entre las diferentes clasificaciones.

Clasificación de las lesiones premalignas del cuello		
Años 1950-69 (Reagan)	Años 1970-89 (Richart)	Años 1990-actualidad (Bethesda)
Leve	CIN 1	Infección VPH } SIL Bajo Grado (LSIL)
Displasia Moderada	CIN 2	} SIL Alto Grado (HSIL)
Grave	} CIN 3	
Carcinoma in situ		

Tabla 4.

En el sistema Bethesda se sustituye el término neoplasia por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia de que las LSIL corresponden básicamente a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL corresponden a verdaderos cambios premalignos.⁶

La determinación del tipo de VPH, mediante PCR, en las lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo.⁶

Adenocarcinoma in situ.

En las últimas décadas se ha observado un aumento del AIS, así como del adenocarcinoma invasivo y de los carcinomas adeno-escamosos. Se ha evidenciado la presencia de VPH en el 90% de estas lesiones. La asociación AIS/VPH es muy fuerte, con un aumento del riesgo de 68,7 veces (95%). A diferencia de los cánceres escamosos, en los que el VPH-16 es el más frecuente, en los cánceres glandulares son más frecuentes el VPH-18 u otros tipos relacionados filogenéticamente (VPH 39, 45 y 59). Aunque se desconocen las razones de esta especificidad, los carcinomas glandulares comparten los mismos factores de riesgo que los escamosos.⁶

El AIS se localiza en la zona de transformación y está asociado en dos tercios de los casos con SIL, habitualmente HSIL. Con mucha frecuencia es el estudio diagnóstico de una citología con células escamosas anormales el que permite llegar al diagnóstico del adenocarcinoma in situ. En las mujeres con citología de atípicas células glandulares (AGC) el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es superior al 30%.⁶

Neoplasia vulvar intraepitelial

La VIN se ha clasificado en tres grados, a semejanza de la CIN, pero el mejor conocimiento de su patología e historia natural aconsejan clasificarla por su histología y su relación con el VPH. La VIN muestra tres aspectos histológicos característicos: 1) Condilomatoso, 2) Basaloide y 3) Diferenciado.

Los dos primeros se consideran relacionados con el VPH y el último no. Los estudios de hibridación molecular han mostrado la presencia de ADN de VPH en el 60%-90% de las VIN II-III. El VPH se halla con más frecuencia en los cánceres de tipo condilomatoso o basaloide (50-85%) y es muy raro en los de tipo diferenciado queratinizante (4-22%). El tipo de VPH que con más frecuencia se asocia a neoplasias de vulva es el 16.⁶

Actualmente se aceptan dos tipos etiológicos distintos de cáncer de vulva. Uno, en las mujeres jóvenes, de tipo condilomatoso o basaloide y asociado a VPH, en el que la VIN sería su lesión precursora que le precede unos diez años. Otro, en mujeres 10 ó 20 años mayores, de tipo diferenciado y asociado a alteraciones epiteliales del tipo liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas.⁶

Se ha cuantificado el riesgo de padecer una neoplasia vulvar en relación al VPH. En pacientes con CA el riesgo de VIN aumenta 6 veces y el de carcinoma basaloide o condilomatoso 10, no observándose aumento del carcinoma diferenciado. La presencia de VPH-16 aumenta asimismo el riesgo de padecer VIN III de 3,6 a 13,4 veces.⁶

Neoplasia anal intraepitelial (AIN)

En las neoplasias del ano la presencia de VPH de alto riesgo es muy frecuente. El ano incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer de canal anal, en varones homosexuales, es semejante a la incidencia de cáncer de cérvix en poblaciones sin programas de cribado.⁶

Otras neoplasias. Neoplasias multicéntricas

La infección por VPH es una infección de campo, por ello es frecuente la asociación de diversas neoplasias del TGI. El concepto de síndrome neoplásico del TGI, propuesto por algunos autores, se justifica en que estos órganos tienen un mismo origen embriológico y comparten los mismos estímulos oncogénicos. En una revisión de la literatura, una tercera parte de las pacientes con VIN tienen neoplasias sincrónicas ó metacrónicas en otras localizaciones genitales, incluyendo cáncer invasivo. Esta asociación ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes y además del VPH, estaría en relación con la infección por VIH, la inmunosupresión y el hábito tabáquico.⁶

➤ 1.6 DIAGNÓSTICO Y METODOS DIAGNOSTICOS.

La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la progresión a cáncer. Los métodos principales de diagnóstico han sido la histopatología y métodos citológicos como el papanicolaou, que busca cambios en las células de la zona de transformación.⁴

Recientemente se han introducido los métodos moleculares para detectar VPH en muestras clínicas. El sistema actual de reporte para clasificar la citología cervical es el de Bethesda. Las pacientes con resultados de papanicolaou anormales que no tienen una lesión cervical seria son evaluadas por colposcopia y por toma de biopsia o cono.⁴

La prevención del cáncer cervical o sus lesiones precursoras es un aspecto importante de la ginecología preventiva, sin embargo, el protocolo para su cribado no debe marcar la pauta de los múltiples cuidados ginecológicos preventivos que debe recibir la mujer y que deben adaptarse a las situaciones específicas propias de cada etapa de su vida. En la adolescencia se debe informar a las jóvenes de los diversos riesgos que amenazan su salud, con especial énfasis en un conocimiento detallado de las enfermedades de transmisión sexual y de los métodos contraceptivos.⁶

Para prevenir con eficacia el cáncer cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto del protocolo de prevención secundaria que incluye: 1) cribado, 2) diagnóstico, 3) tratamiento y 4) seguimiento, tanto de las lesiones intraepiteliales de alto grado con potencial de progresar a cáncer como del carcinoma microinvasivo. El objetivo no han de ser, en absoluto, las LSIL, pues aunque sean expresión de infección por VPH, la inmensa mayoría de ellas son transitorias y carecen de potencial maligno.⁶

CITOLOGIA

Para la Detección oportuna y diagnóstico La Secretaría de Salud en México en 2005 presentó la Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014- SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino, aceptada y publicada en el Diario Oficial de la Federación en 2007.¹⁵

Una manera bien comprobada para prevenir el cáncer de cuello uterino consiste en hacerse pruebas de detección para encontrar precánceres antes de que se tornen en cánceres invasivos. La prueba de Papanicolaou y la prueba del VPH (virus de papiloma humano) son las pruebas usadas para esto. Si se encuentra un precáncer, se puede tratar al detener el cáncer de cuello uterino antes de que realmente comience. Debido a que la vacuna del VPH no provee protección total contra todos los tipos de VPH que pueden causar cáncer de cuello uterino, no puede prevenir todos los casos de cáncer cervical. Por esta razón es muy importante que las mujeres continúen haciéndose las pruebas de Papanicolaou, incluso después de haber sido vacunadas. La mayoría de los casos de cáncer invasivo de cuello uterino se detecta en mujeres que no se han hecho la prueba de Papanicolaou con regularidad.⁵

La prueba de Papanicolaou es la prueba de detección principal para el cáncer de cuello uterino y los cambios precancerosos.

Pese a su éxito, la citología tiene limitaciones importantes, siendo los falsos negativos la principal (cerca de la mitad de los frotis son falsos negativos); cerca de un tercio de ellos atribuibles a errores en su interpretación y dos tercios a la toma de muestra y preparación de la placa. En nuestro país aparentemente estos problemas serían de baja magnitud, existiendo una citología de buena calidad, siendo su problema principalmente la cobertura (ideal: 80% de la población susceptible, real: 64%)¹⁶.

Aunque la prueba de Papanicolaou ha tenido más éxito que ninguna otra prueba de detección en la prevención del cáncer, no es perfecta. Una de sus limitaciones es que el análisis de las muestras de estas pruebas es realizado por seres humanos, por lo que no siempre es posible un examen preciso de cientos de miles de células en cada muestra. Ingenieros, científicos y doctores están trabajando en conjunto para mejorar esta prueba. Debido a que es posible que se pasen por alto algunas anomalías (aunque las muestras sean observadas en los mejores laboratorios), es recomendable hacerse esta prueba con la frecuencia recomendada por las guías de la Sociedad Americana Contra El Cáncer, y no con menos frecuencia.⁵

La citología es la rama de la ciencia que trata con la estructura y la función de las células. También se refiere a las pruebas para diagnosticar el cáncer y el precáncer mediante la observación de las células bajo el microscopio. La prueba de Papanicolaou es un procedimiento que se usa para la obtención de células del cuello uterino para realizar pruebas de citología cervical.⁵

Para obtener buenos resultados con la citología es requisito fundamental que la toma sea correcta, obteniendo el material directamente del endocérvix y del exocérvix. Para mejorar la toma endocervical se usa un cepillo, que introducido en el interior del endocérvix se adapta bien a sus paredes y al rotarlo raspa su superficie. Para la toma de exocérvix se usa una espátula de madera.⁵

La toma vaginal carece de utilidad para el cribado de las lesiones cervicales y únicamente en caso de estenosis vaginal que impida la visualización del cuello o después de la histerectomía, se hará una sola toma del fondo vaginal. También ha demostrado su utilidad la toma cervical única, endocervical y exocervical, mediante un cepillo de amplia base.⁵

Aun siendo una técnica sencilla, la citología cervical requiere numerosos pasos desde que se practica la toma hasta que se recibe el informe. En cada uno de ellos puede ocurrir un error que sea la causa de un falso resultado. La mayoría de errores (2/3) ocurren al practicar la toma. Bien por ser esta inadecuada, si no se toma directamente la muestra del exocérvix y endocérvix o por características propias de la lesión, como ocurre en lesiones pequeñas que descaman pocas células o las que están queratinizadas en superficie o localizadas lejos del orificio cervical externo, en la parte alta del canal cervical o en la periferia del cuello. Puede sospecharse que la toma no es adecuada en ausencia de células endocervicales o metaplásicas. Asimismo, la presencia de inflamación o sangre puede dificultar la visualización de las células. El resto de errores (1/3) ocurren en el laboratorio, bien en el proceso de lectura, al no identificar células atípicas presentes en el frotis, o al observar células atípicas pero interpretarlas mal.⁵

Interpretación en el laboratorio

La primera lectura, de rastreo o cribado la debe realizar un citotecnólogo experto y formado específicamente para tal fin. Todos los casos positivos para lesiones malignas o sus precursoras, incluidas las atípicas de origen indeterminado, deben ser revisados por el citopatólogo. El control de calidad básicamente reside en dos pasos: el primero consiste en la lectura “rápida” realizada por otro citotecnólogo, y el segundo en la comprobación de que los porcentajes obtenidos no se apartan significativamente de los aceptados por los grupos de consenso. Es necesario insistir en que las conductas que se acepten deben estar basadas en criterios de calidad diagnóstica citológica.⁵

Clasificación Citológica de Bethesda

Se ha mantenido la clasificación principal de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). En un intento de reducir los casos con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), que significaban un 5% o más de todos los diagnósticos citológicos en algunos laboratorios, se ha eliminado la categoría de ASC-US reactivo y estas pacientes se incluyen en la categoría negativa. Se ha añadido una nueva categoría ASC-H, que se emplea si no se puede excluir una lesión de alto grado. El término AGUS ha sido sustituido por “células glandulares atípicas” (AGC) y se ha incluido la categoría de “adenocarcinoma in situ endocervical” (AIS).⁵

Clasificación citológica, Bethesda 2001

IDONEIDAD DE LA MUESTRA

Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas)

Insatisfactoria para valoración ... (especificar el motivo)

Muestra rechazada o no procesada ... (especificar el motivo)

Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales debido a ... (especificar el motivo)

CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

Células epiteliales anormales

Otras

INTERPRETACION / RESULTADO

Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad

Organismos

Trichomonas vaginalis

Hongos morfológicamente compatibles con *Cándidas*

Flora sugestiva de vaginosis bacteriana

Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces*

Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple

Otros hallazgos no neoplásicos (Opcional)

Cambios celulares reactivos asociados a

inflamación (incluye reparación típica)

radiación

dispositivo intrauterino

Células glandulares post histerectomía

Atrofia

Células epiteliales anormales

Células escamosas

Células escamosas atípicas (ASC)

de significado indeterminado (ASC-US)

no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)

incluye: cambios por virus del papiloma humano / displasia leve / neoplasia cervical intraepitelial (CIN) 1

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)

incluye: cambios por displasia moderada y severa, carcinoma in situ; CIN 2 y CIN 3

Carcinoma escamoso

Células glandulares

Células glandulares atípicas (AGC) (*especificar endocervical, endometrial o sin especificar*)

Células glandulares atípicas, posible neoplasia (*especificar endocervical o sin especificar*)

Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)

Adenocarcinoma

Otros

Células endometriales en mujer \geq 40 años

LECTURA AUTOMATIZADA Y TÉCNICAS AUXILIARES (Incluir si precisa)

NOTAS DIDACTICAS Y SUGERENCIAS (Opcional)

Tabla 5

Negativo para lesiones intraepiteliales o cáncer

Esta primera categoría significa que no se detectaron signos de cáncer, cambios precancerosos, ni alguna otra anomalía significativa. Algunas muestras en esta categoría son completamente normales. En otras se pueden detectar hallazgos que no tengan que ver con el cáncer de cuello uterino, como por ejemplo, signos de infecciones con hongos, herpes o *Trichomonas vaginalis* (un parasito microscópico). En algunos casos las muestras también pudieran mostrar “cambios celulares reactivos”, que son la forma en que las células del cuello uterino responden a las infecciones u otras irritaciones.⁵

Anomalías de las células epiteliales

Esto significa que las células que recubren el cuello uterino o la vagina muestran cambios que pudieran ser indicativos de cáncer o de alguna afección precancerosa. Esta categoría se divide en varios grupos para las células escamosas y las células glandulares. Las anomalías de las células epiteliales para las células escamosas son:

Células escamosas atípicas (ASCs): esta categoría incluye células escamosas atípicas de importancia incierta (ASC-US) y células escamosas atípicas en las que el alto grado de lesión intraepitelial escamosa (SIL) no puede ser excluido (ASC-H). ASC-US es un término que se usa cuando existen células que lucen anormales, pero que no es posible saber (mediante la observación de las células con un microscopio) si esto se debe a infección, irritación o si es un precáncer. La mayor parte del tiempo, las células identificadas como ASC-US no son precancerosas, aunque se requiere de más pruebas para confirmar esto.

Si los resultados de la prueba de Papanicolaou se identifican como ASC-H, esto significa que se sospecha de una SIL de alto grado.

Los resultados de la prueba de Papanicolaou indicando cualquiera de los dos tipos de ASC significan que es necesario realizar más pruebas. Esto se aborda en la sección “Evaluación de los resultados anormales de la prueba de Papanicolaou”.⁵

Lesiones intraepiteliales escamosas (SIL): estas anomalías se subdividen en SIL de bajo grado (LSIL) y SIL de alto grado (HSIL). En el LSIL, las células son ligeramente anormales, mientras que en el HSIL, las células son significativamente anormales. Las HSILs son menos propensas que las LSILs a desaparecer sin ningún tratamiento. También son más propensas a convertirse en cáncer con el pasar del tiempo si no se recibe tratamiento. No obstante, la mayoría de las SIL se puede curar con tratamiento y esto evita que se origine un cáncer verdadero.

Si los resultados de una prueba de Papanicolaou indican SIL, se requiere de más pruebas. Esto se aborda en la sección “Evaluación de los resultados anormales de la prueba de Papanicolaou”.⁵

Carcinoma de células escamosas: este resultado significa que la mujer tiene mayores probabilidades de padecer un cáncer invasivo. Se estarán realizando estudios adicionales para asegurarse del diagnóstico antes de que se pueda planear el tratamiento.

El Sistema Bethesda también describe las anomalías de las células epiteliales para las células glandulares.⁵

Adenocarcinoma: los cánceres de las células glandulares se llaman *adenocarcinomas*. En algunos casos, el patólogo que examina las células puede indicar si el adenocarcinoma comenzó en el endocérvix, en el útero (endometrio) o en alguna otra parte del cuerpo.⁵

Células glandulares atípicas: cuando las células glandulares no lucen normales, pero tienen características que impiden que se pueda tomar una decisión clara con respecto a si son cancerosas, el término que se usa es *células glandulares atípicas* (AGCs). La paciente debe hacerse más pruebas si el resultado de la citología de su cuello uterino muestra células glandulares atípicas.⁵

Otras neoplasias malignas

Esta categoría es sólo para formas de cáncer que rara vez afectan al cuello uterino, tales como el melanoma maligno, los sarcomas y los linfomas.

Otras descripciones de los resultados de la prueba de Papanicolaou también se han utilizado en el pasado.⁵

Citología líquida

La citología líquida o en capa fina parece ofrecer una serie de ventajas sobre la citología convencional, especialmente al mejorar la lectura de los frotis al eliminar los grumos, sangre y otros artefactos. Controversias mediatizadas por unos u otros intereses, capacidades económicas, etc... llenan diariamente la literatura de criterios a favor y en contra. No está claro que con este método se diagnostiquen más lesiones de bajo y alto grado, y desde luego que disminuya el número de ASCUS a expensas de un aumento de lesiones de bajo grado.⁵

Exactitud de las técnicas de cribado

Ni la citología ni el análisis de VPH son técnicas diagnósticas. La sensibilidad de la citología para lesión intraepitelial de cérvix está bien documentada. En España, un estudio cooperativo en 1985, demostró que la sensibilidad mejora al aumentar el grado de la neoplasia intraepitelial, así para CIN 1, CIN 2 y CIN 3 era de 0.50, 0.68 y 0.90 respectivamente. En un meta-análisis sobre 26 trabajos, la sensibilidad de la citología para la detección de una CIN I o más avanzada, fue de 0.75 y la especificidad de 0.73.

Una alta especificidad es crucial en el cribado poblacional. En estudios recientes, el análisis de ADN-VPH ha demostrado una mejor sensibilidad que la citología para las lesiones de alto grado, con una especificidad aceptable pero menor que la de la citología. En mujeres "normales" de más de 35 años los falsos positivos son del orden del 3-10% pero todavía son mayores en las mujeres más jóvenes.

El elevado número de mujeres jóvenes positivas para el virus, que no presentan lesiones cervicales ni los presentarán, es la principal desventaja del test VPH. Aunque a menudo se designan estos casos como falsos positivos, esto no es del todo exacto pues se trata, en realidad, de infecciones transitorias que se resuelven espontáneamente. Si se incluyen las ASC-US como positivos la especificidad de la citología es peor, en mujeres jóvenes. El valor predictivo negativo del test de VPH es habitualmente del 98-99%.⁵

COLPOSCOPIA.

El estudio colposcópico permite la identificación de características sutiles de los epitelios, inapreciables a simple vista, que son la expresión de cambios patológicos. La colposcopia se ha consolidado como parte fundamental del protocolo para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y el cáncer inicialmente invasivo del TGI. Para entender el significado de las imágenes colposcópicas es imprescindible conocer la histología del TGI, tanto normal como patológica, ya que constituye el substrato de las imágenes observadas. La luz que incide sobre el epitelio penetra a su través hasta el estroma. La coloración reflejada está en relación con la vascularización del estroma y el grosor del epitelio, que actúa como un filtro al paso de la luz. La observación de un color blanco se debe a la existencia de cambios epiteliales que impiden el paso de la luz hasta el estroma. Es un signo poco específico, ya que pueden originarlo: 1) Paraqueratosis o hiperqueratosis; 2) Acantosis; 3) Aumento de densidad nuclear; o 4) Infiltración inflamatoria del estroma. Sin embargo, es muy útil puesto que permite delimitar con toda precisión el área anormal.⁵

En la historia natural de los tumores epiteliales malignos hay dos fases bien diferenciadas. En la primera fase o intraepitelial, las células neoplásicas muestran un aumento de su densidad nuclear. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular o apoptosis, pudiendo persistir así durante meses o años y careciendo de potencial metastático. La segunda fase, angiogénica, se origina por la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular, y se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial, y la capacidad de invadir y producir metástasis. La colposcopia permite diferenciar estas dos fases. La fase intraepitelial se corresponde con la observación de lesiones de color blanco, con imágenes de mosaico y/o punteado si los cambios epiteliales se acompañan de papilas vascularizadas del estroma. Si se afectan las glándulas se observan orificios glandulares con aros o gotas blancas. La segunda fase, angiogénica, se corresponde con la observación de una vascularización irregular o atípica que constituye un signo colposcópico de agravación bien conocido.⁵

Indicaciones de la colposcopia

La colposcopia está indicada en: 1) Diagnóstico de la citología anormal; 2) Mujeres VPH-AR positivas mayores de 30 años; 3) Exploración ginecológica en cribado a la demanda; 4) Cuello clínicamente sospechoso, incluso si la citología es normal; 5) Evaluación de lesiones de vagina, vulva y ano; 6) Seguimiento sin tratamiento, de mujeres seleccionadas con un diagnóstico de LSIL; 7) Seguimiento después del tratamiento de SIL o cáncer; y 8) No tiene indicación en el cribado poblacional.

Objetivos del estudio colposcópico

En cribado a la demanda el objetivo de la colposcopia es aumentar la sensibilidad de la citología. En el diagnóstico de la citología anormal el estudio colposcópico tiene por finalidad: 1) confirmar la lesión; 2) descartar invasión; 3) establecer el

grado lesional; 4) determinar las características de la lesión: topografía, extensión, afectación glandular; 5) diagnosticar neoplasias multicéntricas; y 6) seleccionar la conducta terapéutica y el tipo de tratamiento, si precisa.

Clasificación y terminología

La terminología colposcópica vigente, ratificada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia en su Congreso de Barcelona 2002. Aunque aporta pocas novedades respecto a la clasificación previa (Roma, 1990), tiene especialmente en cuenta la topografía de la zona de transformación (ZT), diferenciando tres tipos: 1) Localizada en el ectocérvix y totalmente visible; 2) Con extensión endocervical pero totalmente visible; o 3) Con componente endocervical no visible en su totalidad. En este caso, o cuando la unión escamo-columnar no es visible, la colposcopia se considera insatisfactoria.

La clasificación tiene en cuenta una serie de características de las imágenes, que permiten diferenciarlas en cambios menores, mayores o sugestivos de invasión que se corresponden, en general, con LSIL, HSIL o cáncer invasivo respectivamente. Los estudios más recientes, con análisis de las lesiones mediante colposcopia digital, han evidenciado que existe una asociación entre características morfométricas y topográficas de las lesiones colposcópicas y el grado histológico. Con frecuencia las LSIL son de pequeño tamaño y se localizan en el exocérvix, en la periferia de una ectopia/ZT. A diferencia de las LSIL, las HSIL son más extensas y se localizan en el exocérvix en una posición central, contactando con el orificio cervical externo. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular. En el cáncer invasivo las imágenes son sangrantes, muy extensas y complejas y la afectación del endocérvix es casi constante.

Terminología colposcópica, Barcelona 2002

Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia.

I. Hallazgos colposcópicos normales

- A. Epitelio escamoso original
- B. Epitelio Columnar
- C. Zona de transformación
 - a. Tipo 1, localizada en el ectocervix, totalmente visible (pequeña o grande)
 - b. Tipo 2, con un componente endocervical, totalmente visible (pequeña o grande)
 - c. Tipo 3, con un componente endocervical, no totalmente visible (pequeña o grande)

II. Hallazgos colposcópicos anormales

- A. Epitelio Acetoblanco
- B. Punteado
- C. Mosaico
- D. Negatividad al yodo
- E. Vasos atípicos

III. Características colposcópicas sugestivas de lesión de bajo grado (cambios menores)

- A. Superficie lisa con borde externo irregular.
- B. Cambio acetoblanco mínimo, que aparece lentamente y desaparece con rapidez.
- C. Positividad leve al yodo, a menudo parcialmente moteada.
- D. Punteado fino y mosaico fino y regular.

IV. Características colposcópicas sugestivas de lesión de alto grado (cambios mayores)

- A. Superficie generalmente lisa con un borde exterior bien definido.
- B. Cambio acetoblanco denso, que aparece pronto y desaparece lentamente (blanco de ostra).
- C. Color acetoblanco denso en los orificios glandulares.
- D. Negatividad al yodo, de aspecto amarillento en un epitelio intensamente blanco.
- E. Punteado grosero y mosaico extenso e irregular con losetas de diferentes tamaños.
- F. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular.

V. Características colposcópicas sugestivas de cáncer invasivo

- A. Superficie irregular, erosiva o ulcerada.
- B. Cambio acetoblanco denso.
- C. Punteado y mosaico extenso e irregular.
- D. Vasos atípicos.

VI. Colposcopia insatisfactoria

- A. Unión escamoso-columnar no visible
- B. Asociación con trauma, inflamación o atrofia que impida valorar
- C. No se visualiza el cuello

VII. Hallazgos misceláneos

- A. Condilomas
- B. Queratosis
- C. Erosión
- D. Inflamación
- E. Atrofia
- F. Deciduosis
- G. Pólipos

Exactitud de la colposcopia

La exactitud de la colposcopia para diferenciar el epitelio normal del anormal, o entre epitelio normal- LSIL y HSIL-cáncer se muestra en la tabla IX, basada en un meta-análisis de nueve publicaciones [Mitchell et al. 1998]. La colposcopia ofrece una elevada sensibilidad para diferenciar el epitelio normal del que presenta cualquier anormalidad. Sin embargo la especificidad es mejor para distinguir LSIL de HSIL que para diferenciar entre normal y anormal, lo que da validez a las características distintivas entre cambios mayores, propios de las HSIL/cáncer, de los cambios menores propios de las LSIL.

Eficacia de la Colposcopia – Biopsia				
Diagnostico	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo Positivo	Valor predictivo Negativo
Normal / Anormal	95% (87-99%)	45% (23-87%)	82% (53-96%)	79% (52-99%)
Normal-LSIL / HSIL-Cáncer	79% (64-99%)	67% (30-93%)	57% (20-84%)	85% (68-97%)

Mitchell et al. Obstet Gynecol 1998; 91:626

Tabla 7

Es importante recordar los términos de sensibilidad y especificidad en las pruebas diagnósticas, la sensibilidad muestra la proporción de sujetos enfermos correctamente identificados por un método determinado, mientras que la especificidad reconoce correctamente a los sujetos sanos. Los grados de confianza de las pruebas de diagnóstico varían dependiendo del método utilizado, sin embargo una vez que se tiene el estadio de la enfermedad, se han reportado rangos de sensibilidad del estudio citológico que varían entre 64% y 88% mientras que para el método colposcópico llega a ser mayor del 90%. Estas dos metodologías se complementan y aumentan el grado de confianza a casi el 100%. En cuanto a la especificidad los resultados varían, esperándose alta para la citología y baja para la colposcopia (57%)⁹. El rango de resultados falso negativo citológicos descritos varían del 24.4% al 49%. La colposcopia también puede dar falsos negativos, especialmente en mujeres jóvenes tratadas con técnicas destructivas inflamación crónica o después de una conización. Si se combina la colposcopia con la citología, la detección de lesiones aumenta un 15.3%⁹

Existe un alto porcentaje de coexistencia de lesiones intraepiteliales así como invasoras de la vulva, vagina y cuello uterino, las cuales están relacionadas con infección por el virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico en un 81,3% de los casos. Estos datos sugieren un importante papel de la infección por

VPH en la carcinogénesis del tracto genital inferior femenino que obliga a un examen físico más minucioso de todo el aparato genital especialmente en mujeres jóvenes.

En 1 % a 3 % de pacientes con neoplasia cervical coexistirá neoplasia vaginal u ocurrirá en una fecha posterior¹¹.

Como método único de diagnóstico, la citología tiene sensibilidad de 95% y especificidad de 98%, ya que es posible realizar una valoración sistemática del cuello del útero y la toma de biopsia bajo visión directa de las áreas sospechosas de malignidad. Sin embargo, es frecuente el diagnóstico incorrecto por citología y colposcopia; por tanto, estos métodos deben ser comparables y evaluados con los hallazgos histológicos. El riesgo de padecer cáncer de cuello uterino después de varios frotis negativos es similar en edades tempranas que en mayores de 50 años. Debe considerarse la detección en pacientes jóvenes y mayores, ya que no existen pruebas suficientes que indiquen que esta enfermedad sea más común después de los 50 años de edad.

No existe relación entre la citología y la colposcopia con respecto al diagnóstico histológico y ello es resultado de la escasa experiencia en la obtención del espécimen. Ambos métodos deberían ser comparables; sin embargo, no es así, por lo que es necesario identificar los factores que contribuyen a la falta de congruencia, como son la falta de preparación del personal encargado de la toma de muestras, deficiente calidad de los reactivos y ausencia de control de calidad en el muestreo de la zona de transformación.¹²

Ninguna prueba es completamente efectiva en la detección del cáncer cervicouterino. La prevención secundaria del cáncer cervicouterino debe incluir: examen, clasificación de las lesiones dudosas, colposcopia, biopsia guiada por los resultados anormales, tratamiento, seguimiento y control establecido. El programa de prevención del cáncer cervicouterino puede mejorar con las nuevas tecnologías y reducir gastos derivados del tratamiento. Sea cual sea el método validado de detección que se elija, la clave del éxito del cribado en cáncer cervicouterino es reducir su incidencia, garantizar una amplia cobertura de los servicios y el seguimiento de las anomalías.¹⁷

APENDICE NORMATIVO A
CITOLOGIA
Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado

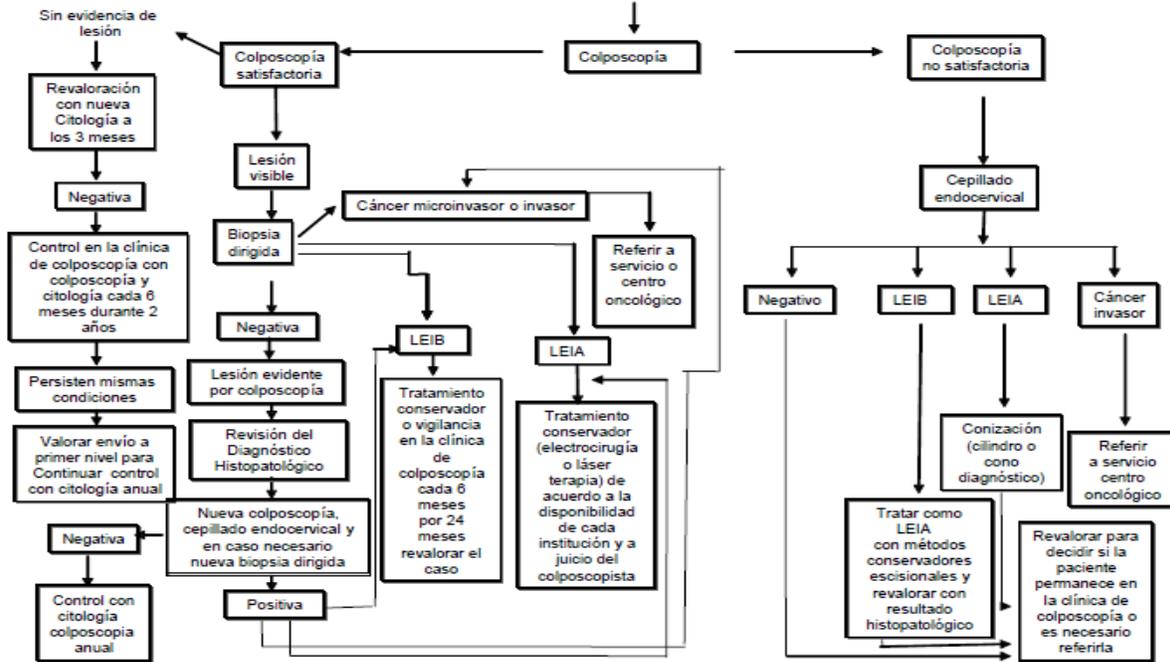


Fig 1.13⁷

APENDICE NORMATIVO B
Citología
Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado

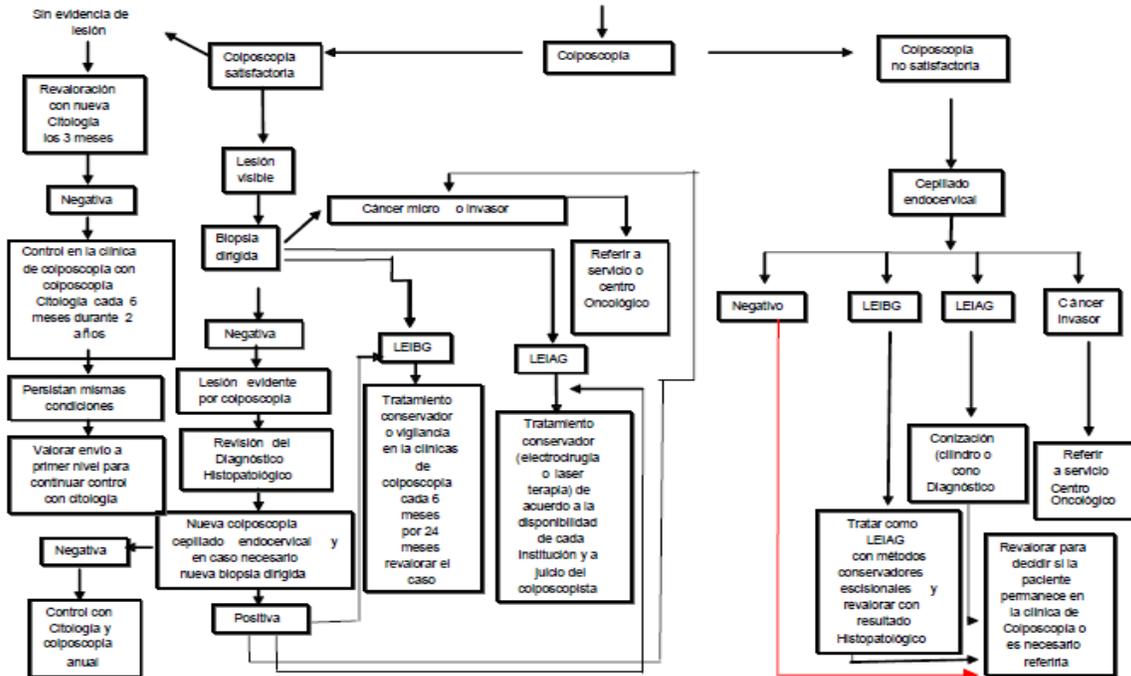


Fig 1.14⁷

➤ 1.7 TRATAMIENTO

Tratamiento de las lesiones intraepiteliales

Toda lesión de alto grado diagnosticada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión. Sin embargo, no hay acuerdo sobre cuál es la mejor conducta, observación o tratamiento, en las mujeres jóvenes con diagnóstico histológico de LSIL. Los tratamientos pueden ser escisionales (asa diatérmica o conización), o destructivos (vaporización con láser, crioterapia o electrocoagulación).⁶

En las mujeres diagnosticadas de CIN por biopsia que reúnen estrictos criterios de selección como colposcopia satisfactoria y legrado endocervical negativo, los resultados del tratamiento son semejantes con cualquiera de las técnicas: crioterapia, vaporización con láser o escisión con asa.

Sin embargo, hay algunas razones que justifican elegir uno u otro método en un caso concreto. En general, en las mujeres con HSIL se aconseja tratamiento escisional, preferentemente mediante asa, para descartar así una eventual microinvasión inesperada, presente en el 1% de los casos. Por otra parte, el riesgo de enfermedad persistente se relaciona con el tamaño de la lesión y no con su grado, por ello las lesiones que afectan más de dos cuadrantes del exocérnix deben de ser tratadas con asa y seguirlas adecuadamente.⁶

No está justificado el tratamiento inmediato sistemático, con exéresis de la zona de transformación, a todas las mujeres con cualquier citología anormal (“see and treat”), dado el elevado número de tratamientos innecesarios que resulta de aplicar este proceder. Previamente debe realizarse un estudio con colposcopia - biopsia. Sólo en una mujer con citología de HSIL y colposcopia con cambios mayores, podría omitirse la pequeña biopsia y realizarse de entrada una exéresis con asa.⁶

Asimismo, la histerectomía no está, en absoluto, justificada como tratamiento primario de las lesiones intraepiteliales. Sólo se indicaría cuando hay patología asociada, en general miomas o prolapso uterino. Una indicación poco frecuente en la posmenopausia es la atrofia vaginal con útero pequeño, en la que puede ser muy difícil realizar una conización, descartado a ser posible un eventual carcinoma invasor por legrado. Menos justificadas serían las indicaciones por esterilización o ante la actitud psicológica de la paciente.⁶

Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de LSIL

Dada la posible regresión espontánea de la LSIL, el problema se plantea porque sólo un 10-20% de estas lesiones progresan. Entre los factores conocidos de progresión lesional están: el grado histológico, la aneuploidía, el estado inmunitario, el tipo de VPH y el tamaño lesional. El tratamiento sistemático representa, en muchos casos, un sobretratamiento y por todo ello la abstención terapéutica y control puede ser una opción válida. En este contexto, un cambio de conducta de la paciente dirigida a modificar los cofactores de riesgo medioambientales puede mejorar el estado inmunológico. Esto incluye suprimir el hábito tabáquico, el alcohol y hacer ejercicio físico.

La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con diagnóstico de LSIL por biopsia, que reúnan las condiciones indicadas en la tabla

XI. Un enfoque de conducta conservadora sería especialmente recomendable en pacientes que no han completado su descendencia.⁶

Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de HSIL

En estas lesiones es preferible el tratamiento escisional mediante asa diatérmica, o la conización clásica con bisturí, ya que permite el estudio histológico y descartar un inesperado carcinoma inicialmente invasivo en un 1% de los casos.

Con el asa puede practicarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una doble exéresis cónica, que incluya exocérvix y endocérvix. Las técnicas destructivas sólo tienen indicación en lesiones pequeñas, después de un completo estudio pre-terapéutico, que incluya el estudio del canal endocervical mediante legrado o citología con escobillón, y una valoración individualizada que asegure su seguimiento.

Una conización diagnóstica se considerará terapéutica si reúne las siguientes condiciones: 1) tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cuello; 2) márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión; 3) legrado de la parte alta del canal, practicado después del cono, negativo; 4) colposcopia, citología y determinación de VPH-AR negativas en el control posterior.⁶

Con la intención de mejorar el tratamiento de las distintas formas de expresión de la infección por

VPH, se están investigando nuevas terapéuticas, como la terapia fotodinámica, las terapias génicas y el desarrollo de nuevos medicamentos inmuno-moduladores derivados del Imiquimod. Pero el objetivo prioritario, y uno de los principales beneficios que cabe esperar de la investigación sobre papilomavirus, es el desarrollo de vacunas que sean eficaces y eficientes frente al VPH. El objetivo de la vacuna es doble, uno profiláctico para evitar la infección y otro terapéutico para impedir la progresión de lesiones precursoras existentes.⁶

El desarrollo de vacunas profilácticas ha sido posible a partir del ensamblaje, por ingeniería genética, de las VLP o partículas semejantes a virus, conformadas por las proteínas L1 de la cápsula del VPH pero que carecen de ADN, por lo que no son contagiosas. Las VLP tienen una intensa capacidad antigénica que produce una elevada respuesta de anticuerpos neutralizantes.⁶

El descubrimiento del VPH como causante del CACU ha llevado a la búsqueda de vacunas que puedan prevenir la adquisición de la enfermedad o para detener su evolución. Actualmente se trabaja intensamente en el desarrollo de 2 tipos de vacunas, profilácticas y terapéuticas; las primeras tienen como objetivo proteger contra la infección por VPH mediante la producción de anticuerpos neutralizantes en personas libres de infección, idealmente, deben tener la capacidad de prevenir infecciones y reinfecciones a través de la generación de una adecuada respuesta inmune en el sitio y en el momento apropiado. Además, su meta principal de salud pública es reducir la incidencia de CACU y de lesiones precursoras; además, las metas secundarias son reducir la incidencia de otros cánceres asociados al VPH y otras condiciones benignas también causadas por el virus.⁸

Las vacunas terapéuticas tienen como propósito promover la regresión de los tumores inducidos por diferentes tipos de VPH y la eliminación de enfermedad residual después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado o de

cáncer invasor; buscan la eliminación de las células infectadas que expresen constitutivamente los oncogenes *E6* o *E7*.

El mecanismo consiste en estimular la respuesta del sistema inmune contra estos 2 oncogenes, que se ha observado, son retenidos y se expresan de manera constitutiva en la mayoría de los tumores cervicales.

Se han desarrollado varias de estas vacunas especialmente contra el VPH 16 y 18, algunas de ellas ya han sido probadas en ensayos clínicos (fases I y II), sin embargo, los resultados todavía no son contundentes.⁸

En cambio las vacunas profilácticas han alcanzado un alto grado de desarrollo, la investigación se ha centrado en la producción de una vacuna bivalente contra VPH 16/18, una vacuna monovalente contra VPH 16 y otra tetravalente contra VPH 16,18, 6 y 11. Ésta última previene el CACU causado por VPH 16/18 y neoplasias intraepiteliales vaginales y vulvares, así como verrugas anogenitales.

La producción de vacunas profilácticas se basa en el descubrimiento de que la expresión de la proteína viral tardía L1 sola o en combinación con la proteína L2 da lugar a la formación de estructuras semejantes a los viriones infectivos denominadas "partículas semejantes a virus" (VLP por sus siglas en inglés: *virus-like particles*). Estas partículas forman cápsides vacías con características altamente inmunogénicas e inocuas porque no contienen ningún material genético viral, pero, sí son capaces de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes en contra de las proteínas de la cápside del virus y de prevenir infecciones producidas por diversos tipos específicos del VPH, de este modo, las vacunas profilácticas actualmente desarrolladas han utilizado estas VLP en conjunción con una sustancia adyuvante. Una limitante de las vacunas es que cada tipo de VPH presenta un serotipo específico lo que hace necesario desarrollar vacunas específicas para cada uno de ellos.⁸

La efectividad de estas se demuestra con los resultados después de 18 y 27 meses de seguimiento, mostrando su efectividad para prevenir tanto la infección incidente (91.2%) como persistente (100%) causada VPH 16/18, y para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical asociada, la prevención de lesiones escamosas intraepiteliales de alto y bajo grado (NIC 2 o 3 y NIC 1) en un 93% y para lesiones de células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASCUS).⁸

La efectividad de la vacuna para generar respuesta inmune también fue probada, 99.7% de las mujeres se volvieron seropositivas en 100% para VPH 16, y 99.7% para VPH 18. Después de 4.5 años de seguimiento se mantuvo más de 98% de seropositividad contra VPH 16 y 18, se observó una eficacia significativa de la vacuna contra 96.9% de infecciones incidentes y de 100% contra lesiones neoplásicas intraepiteliales del cervix a los 47.7 meses de seguimiento.⁸

En relación con la edad de la vacunación, se ha observado que las concentraciones de anticuerpos neutralizantes desarrollados después de la vacunación son mayores en las niñas de entre 10-15 años que las que se observan entre los 16-23 años. En el caso de la vacuna bivalente, los niveles de anticuerpos contra VPH 16/18 en las niñas de 10-14 años duplica los niveles registrados en las jóvenes de 15-25 medidos un mes después de la tercera dosis.

Por ello se considera que los programas de vacunación que se enfoquen hacia adolescentes serán muy eficientes en la reducción del riesgo de desarrollar CACU.⁸

En cuanto a la eficacia, se ha demostrado que todas las vacunas profilácticas contra el VPH, tanto la bivalente contra VPH 16/18, monovalente VPH 16 y la tetravalente VPH 6/11/16/18, son altamente eficaces [100% (95%, IC 92.9-100)] para prevenir las infecciones por los tipos de VPH específicos incluidos en las vacunas, y para prevenir lesiones precancerosas de alto y bajo grado (NIC 2/3 y adenocarcinoma *in situ* (AIS) en el grupo apegado a protocolo, que incluye, mujeres de entre 15 y 25 años de edad, que al momento de la vacunación fueron seronegativas, negativas al ADN-VPH, que no presentaron anomalías previas en la prueba de PAP y que recibieron 3 dosis de la vacuna.⁸

Según Rambout et al, aún no hay evidencia de que las vacunas profilácticas contra el VPH 16/18 disminuyan la incidencia o la mortalidad por del CACU, sólo existen inferencias realizadas a partir de los hallazgos acerca de los desenlaces encontrados en los estudios realizados, que además, incluyen sólo a mujeres de entre 15-25 años, principalmente blancas, sanas y universitarias.

Por lo tanto, se requiere verificar la eficacia de la vacuna en poblaciones más representativas de hombres y mujeres.

Se ha demostrado que las vacunas profilácticas contra VPH 16/18 presentan una alta probabilidad de prevenir la incidencia de AIS causado por VPH 16/18, lo que será de gran beneficio en países desarrollados, sin embargo, según Rambout, el beneficio de la vacuna en países menos desarrollados será más evidente si la disminución de las lesiones intraepiteliales cervicales se refleja en una menor incidencia de cáncer cervical invasor.⁸

Dosis y administración

La vacuna contiene 20 µg de VPH 6 y 18, así como 40 µg de VPH 11 y 16. Antes de su aplicación debe agitarse bien, se aplican 5 ml vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides; la segunda y la tercera dosis se administran a los 2 y 6 meses después de la primera. El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de 4 semanas y entre la segunda y la tercera dosis es de 12 semanas. En el caso de que se administre una dosis inadecuada o en un tiempo menor al recomendado, la vacuna debe aplicarse nuevamente.⁸

Si se interrumpe el esquema de vacunación, no es necesario reiniciarlo; cuando esto ocurre después de la primera dosis, la segunda debe aplicarse lo antes posible y dejar pasar un intervalo de al menos 12 semanas entre la segunda y la tercera. Si sólo falta la tercera dosis, ésta debe aplicarse tan pronto como sea posible.⁸

Duración de la inmunidad y eficacia

De acuerdo con la American Cancer Society (ACS) hay poca información sobre la duración de la inmunidad inducida por la vacuna. Aún se requiere de estudios longitudinales fase III-IV de largo plazo que evalúen las infecciones producidas por los tipos específicos de VPH genital en las mujeres vacunadas, para identificar la potencial disminución de la inmunidad y evaluar si se requiere revacunar.⁸

Por el momento sólo existen modelos matemáticos según los cuales será necesario aplicar un refuerzo 15 años después de completar el esquema básico.

Los datos obtenidos a través de diversos ensayos clínicos controlados y aleatorizados han mostrado que la vacuna tetravalente tiene una eficacia de 100% para prevenir lesiones persistentes y CIN 2/3 relacionadas con VPH 16 y 18 después de 4.5 años de seguimiento (en promedio) en sujetos que se adherieron estrictamente al protocolo. También han mostrado que la vacuna tiene una eficacia de 100% (97.5%, IC 88 a 100%) para prevenir lesiones genitales externas, incluyendo, verrugas y lesiones neoplásicas vulvares y vaginales (VIN/VaIN) de cualquier grado relacionadas con VPH 6/11/16/18, esto a año y medio de seguimiento después de la aplicación de la tercera dosis.⁸

También se ha demostrado que la vacuna ofrece protección por al menos 5 años sin disminución de su eficacia. Además, se ha observado 100% de seroconversión hacia los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna, después de 2 años de seguimiento. También se ha reportado una reducción de 44% (IC 95%, 31-55) en la incidencia y la prevalencia de NIC 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 en la población con intención a tratar (ITT).⁸

En cuanto a la duración de los anticuerpos inducidos por la vacuna, se ha observado que éstos declinan después de la tercera dosis pero se estabilizan hacia los 24 meses, además, la titulación de anticuerpos a los 36 meses, reportó tasas de seropositividad de 94, 96, 100 y 72% para VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente. También se ha constatado que la revacunación produce una elevación de los títulos de anticuerpos consistentes con la existencia de una de memoria inmunológica.⁸

Reacciones secundarias

Según su localización, las reacciones secundarias a la vacuna pueden ser de orden local (en el sitio de la inyección) o sistémico, así como leves o graves según la intensidad de la reacción. Dentro de las reacciones localizadas en el sitio de la inyección se ha reportado presencia de dolor en el 83.9% de las personas vacunadas, seguido de inflamación y eritema, la mayoría de las molestias fueron leves o moderadas.

Las reacciones sistémicas más frecuentes han sido cefalea, fiebre (37.8-38.9) y náusea, su presencia fue similar en el grupo de estudio (11.4%) y el de control (9.6%). La fiebre se presentó en el 1.5% que recibió la vacuna y 1.1% del grupo que recibió el placebo. También se han reportado frecuentemente mialgias y fatiga, así como molestias gastrointestinales y prurito en aproximadamente 15% de las mujeres.

Entre las reacciones graves relacionadas con la vacuna se han reportado broncoespasmo, gastroenteritis, cefalea con hipertensión, hemorragia vaginal y limitación del movimiento en el sitio de la inyección, su frecuencia ha sido menor al 0.1%. Sin embargo, todavía se requiere de más estudios para identificar las posibles reacciones secundarias.⁸

Indicaciones	Society of Gynecologic Oncologist, Vaccine Education Resource Panel ^a	American Cancer Society (ACS) ^b	Federal Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ^c	OMS ^d
Edad	9-26 años. Con PAP anormal o dudoso, que presenten verrugas genitales o resultados positivos para VPH de alto riesgo (HC2). La vacuna protege contra tipos de VPH todavía no adquiridos en el momento de la vacunación	<ol style="list-style-type: none"> 1. De rutina a niñas de 11-12 años 2. Puede iniciar a los 9 años 3. De los 13 a 18 años. Esquemas de actualización 4. De los 19-26 años. No hay información a favor o en contra para su aplicación universal. Ésta debe basarse en una discusión informada médico-paciente según: antecedentes de exposición al VPH y el beneficio potencial de la vacuna. Las mujeres que no han IVSA recibirán beneficio total. Las mujeres sexualmente activas pueden elegir vacunarse según su historia sexual y advertencia de un menor beneficio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antes de IVSA 2. Entre los 9-12 años. Puede aplicarse desde los 9 años 2. Aplicación de rutina de 11-12 años 3. 13-26 años. Esquema de actualización. Ante ausencia de vacunación, o esquema incompleto 4. Beneficio completo si no han IVSA 5. Si han IVSA Tendrán menor beneficio si han sido infectadas por alguno de los 4 virus relacionados con la vacuna 6. Protección contra las infecciones no adquiridas 7. No existe licencia para su administración antes de 9 años ni después de 26. Tampoco en hombres 	Aplicar antes de IVSA Edad de inicio: 9 años Esquema de actualización: hasta 25 años
Embarazo	Evitarlo en lo posible dentro de los 30 días posteriores a la vacunación. Puede asociarse a un ligero incremento en el riesgo de anomalías congénitas	-	Contraindicada. Si ocurre embarazo después de aplicar una dosis el esquema debe completarse hasta el término del embarazo	-
Lactancia	Aceptable. Puede incrementarse el riesgo de enfermedades respiratorias en lactantes amamantados dentro de los 30 días posteriores a la vacunación materna	-	Se puede administrar la vacuna Las alteraciones observadas entre 1.8-3.4% de los niños no se atribuyen a la vacuna	-
Hipersensibilidad o alergia	Valoración cuidadosa en mujeres con antecedentes de hipersensibilidad o reacción alérgica severa a levaduras	-	Contraindicada en personas con antecedentes recientes de hipersensibilidad a las levaduras o cualquier componente de la vacuna	-
Enfermedad aguda moderada o severa	Esperar hasta que la enfermedad desaparezca	-	Enfermedad leve. Puede administrarse Moderada o severa. Esperar	-

IVSA: iniciar vida sexual activa; PAP: papanicolaou; VPH: virus del papiloma humano.

^aSociety of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel. Gynecologic Oncology. 2006;102:552-562.

^bSaslow. CA Cancer. J Clin. 2007;57:7-28.

^cMarkowitz Lauri E. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2007;56(March):RR-2.

^dPollack E. Amy: Bulletin of the World Health Organization. 2007;85:57-6.

Tabla 8.

CAPITULO II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervico-uterino (CaCU) es a nivel mundial una causa importante de morbilidad y mortalidad, la tasa de incidencia en América Central es de 30.6 por cada 100,000 habitantes, y en México es de 40.5 por cada 100,000 habitantes. A partir de 1998 disminuyó 5% la mortalidad anual y llegó a 15.4% en 2005.

Se ha encontrado DNA de virus del papiloma humano (VPH) en más del 95% de las pacientes con CaCU, por lo cual la detección de la infección por virus del papiloma humano en mujeres en edad reproductiva, es importante, ya que se debe impactar en ellas antes de sufrir las consecuencias a las que están expuestas si no se detecta a tiempo la enfermedad y con ello el desarrollo muy probable de lesiones precancerosas o inclusive el cáncer cervico-uterino. El VPH se considera el agente más común de las enfermedades de transmisión sexual por su forma de contagio, piel a piel o mucosa a mucosa. En México la infección por el VPH se menciona con una incidencia de 6.2 millones y la prevalencia de 20 millones, con picos en edades de menos de 25 años y más de 60 años.

La citología cervico vaginal es uno de los métodos de detección precoz de lesiones cervicales más eficientes que ha disminuido considerablemente las cifras de morbimortalidad a causa de esta neoplasia. Sin embargo, esta técnica tiene importantes fallas que llegan a ser hasta en el 64% en la toma de las muestras, un índice de falsos negativos de hasta 50% y de falsos positivos de 30%, atribuido a la subjetividad de los criterios citológicos diagnósticos de este método.

Cuando se tiene el diagnóstico citológico que sugiere o establece infección por VPH se recurre a la colposcopia, estudio que permite visualizar el cérvix uterino y corroborar o no la infección por este virus. Por supuesto, la colposcopia también tiene limitaciones, que dependen sobre todo de la posibilidad de observar las lesiones cervicales y la habilidad del colposcopista para interpretarlas.

El diagnóstico de infección por VPH a partir de las manifestaciones clínicas no es sencillo, ya que la paciente puede no presentarlas, o ser inespecíficas. El diagnóstico clínico presuntivo se establece más bien a partir del antecedente de esta infección, promiscuidad sexual, relaciones sexuales sin protección, etc.

Ningún método es infalible, todos ellos pueden ser muy efectivos cuando son realizados por personal bien entrenado y en condiciones óptimas, lo cual con frecuencia no se logra debido a las limitaciones ya mencionadas, además de la desvinculación entre el médico, el citólogo y el colposcopista, lo que lleva a que el diagnóstico de infección por VPH no se realice en muchos casos de manera oportuna y las alteraciones celulares aumenten en gravedad, disminuyendo a la vez las posibilidades de curación de las pacientes.

Ante este escenario, en el que se cuenta con buenos métodos para el diagnóstico temprano de infección por VPH y que deberían ser complementarios entre sí, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe congruencia entre el diagnóstico clínico, citológico y colposcópico de infección por VPH en las mujeres de la localidad de San Bartolo el Viejo, municipio de Zinacantepec, Estado de México?

CAPITULO III. JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervico-uterino es una causa preponderante de mortalidad femenina en todo el mundo. Esta enfermedad es totalmente prevenible y curable a bajo costo y con bajo riesgo, siempre y cuando se cuente con métodos para tamizaje en mujeres asintomáticas para hacer un diagnóstico oportuno. Por tanto, es indispensable conocer la efectividad del estudio de citología cervico-vaginal y colposcopia, los cuales bien realizados, son métodos eficaces para identificar este padecimiento, y su congruencia ayudaría a disminuir la morbilidad y la mortalidad que causa esta enfermedad a través de una detección oportuna y un tratamiento adecuado.

Otro método de control de calidad es la comparación de la citología con los hallazgos histológicos. A las mujeres con citología cervical anormal se les practica una colposcopia, procedimiento que generalmente aclara la naturaleza de las anomalías. Como método único de diagnóstico, tiene sensibilidad de 95% y especificidad de 98%, ya que es posible realizar una valoración sistemática del cuello del útero y la toma de biopsia bajo visión directa de las áreas sospechosas de malignidad. Sin embargo, es frecuente el diagnóstico incorrecto por citología y colposcopia; por tanto, estos métodos deben ser comparables y evaluados con los hallazgos histológicos. El riesgo de padecer cáncer de cuello uterino después de varios frotis negativos es similar en edades tempranas que en mayores de 50 años. Debe considerarse la detección en pacientes jóvenes y mayores, ya que no existen pruebas suficientes que indiquen que esta enfermedad sea más común después de los 50 años de edad.

No existe relación entre la citología y la colposcopia con respecto al diagnóstico histológico y ello es resultado de la escasa experiencia en la obtención del espécimen. Ambos métodos deberían ser comparables; sin embargo, no es así, por lo que es necesario identificar los factores que contribuyen a la falta de congruencia, como son la falta de preparación del personal encargado de la toma de muestras, deficiente calidad de los reactivos y ausencia de control de calidad en el muestreo de la zona de transformación.

La presente investigación es importante porque permitirá determinar si existe congruencia en los diagnósticos clínico, citológico y colposcópico de infección por VPH, lo cual es de suma importancia para identificar la enfermedad en etapas iniciales e instituir tempranamente el tratamiento. En caso de no existir tal congruencia permitirá sugerir estrategias para elevarla.

La investigación es factible, pues dispone de los recursos necesarios, como son: el médico, el citólogo y el colposcopista, así como las instalaciones adecuadas para realizar cada uno de los procedimientos diagnósticos.

El estudio es trascendente, ya que va encaminado a mejorar la congruencia diagnóstica en la infección por VPH y con ello disminuir la morbi-mortalidad por CaCU.

CAPITULO IV. HIPOTESIS

- ✓ La congruencia diagnóstica de infección por VPH a través de clínica, colposcopia y citología es menor al 50%.
- ✓ La mayor congruencia en el diagnóstico de infección por VPH se logra con colposcopia y citología aunadas.
- ✓ Los factores de riesgo tales como inicio de vida sexual, número de embarazos, número de parejas sexuales, uso de métodos anticonceptivos, menarca, antecedente de infección de virus del papiloma humano en familiares así como las características socio-demográficas (edad, ocupación, estado civil, escolaridad) influyen en la presentación de infección por Virus del Papiloma Humano.

CAPITULO V. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Determinar si existe congruencia entre el diagnóstico clínico, citológico y colposcópico, así como determinar los factores de riesgo asociados en el diagnóstico de infección por virus de papiloma humano, en las mujeres de la localidad de San Bartolo el Viejo, municipio de Zinacantepec, Estado de México.

5.2 ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de la infección por VPH por grupo de edad en la población mencionada.
2. Identificar las variables socio-demográficas (ocupación, estado civil, escolaridad), de las pacientes que acuden al centro de Salud San Bartolo el Viejo municipio de Zinacantepec, Estado de México.
3. Identificar los factores de riesgo importantes tales como Gineco-obstetricos y Heredofamiliares para infección por VPH (número de parejas sexuales, uso de método anticonceptivo, antecedente de infección por VPH, inicio de vida sexual, menarca, número de embarazos) de las pacientes mencionadas.
4. Determinar el diagnóstico clínico de estas pacientes.
5. Determinar el diagnóstico citológico de estas pacientes.
6. Determinar el diagnóstico colposcópico de estas pacientes.

CAPITULO VI. MATERIAL Y METODOS.

6.1 DISEÑO;

Se realizó un estudio analítico observacional en la población de San Bartolo el Viejo, Zinacantepec, Estado de México, que es donde se encuentra el centro de salud sede para la investigación, se contó además con la participación del laboratorio CURIE Zinacantepec, con la química Georgina Cid Del Prado quien fue la responsable directa de la interpretación de las muestras obtenidas durante el estudio citológico y la Asociación ASBIS del Estado de México en la realización del estudio colposcópico.

6.2 UNIVERSO;

Pacientes del sexo femenino que acudieron al Centro de Salud San Bartolo el Viejo en el municipio de Zinacantepec las que previo consentimiento informado estuvieron de acuerdo en realizarse los estudios de citología y colposcopia las cuales habían iniciado su vida sexual sin importar la edad. La muestra de pacientes fue de 117 entre 18 y 75 años

6.3 TIPO DE UNIVERSO;

Finito.

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Las mujeres que se incluyeron en el estudio fueron todas aquellas que ya habían iniciado su vida sexual, sin límite de edad, que aceptaron participar en el estudio, y que acudieron al Centro de Salud San Bartolo el Viejo del ISEM a realizarse citología cervical, derechohabientes o no del seguro popular u oportunidades, excluyendo a todas aquellas que no desearon participar en éste.

6.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminaron del estudio las pacientes que no acudieron a realizar el estudio citológico o colposcópico.

6.6 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES

Variable dependiente.

Infección por VPH

Variables independientes.

Universales:

Edad.

Ocupación.

Estado civil.

Escolaridad.

Gineco-obstetricas:

Menarca.

Inicio de vida sexual activa.

Método de planificación familiar.

Número de hijos.

Número de parejas sexuales.

Número de partos.

Número de cesáreas.

Número de abortos.

Enfermedades vaginales.

Heredofamiliares:

Antecedentes de infecciones de VPH en familiares

VARIABLE	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICION	CALIFICACION	FUENTE	ANALISIS/CONTROL
EDAD	CUANTITATIVA	Número de años vividos hasta el momento del registro	Tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.	Numérica	Años cumplidos en dos dígitos	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
ESTADO CIVIL	CUALITATIVA	Condición de soltería, matrimonio, viudez.	Condición de un individuo en lo que toca a sus relaciones con la sociedad	Nominal Categórica	1= Soltera 2= Casada 3= Unión libre 4= Divorciada 5 = Viuda	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
ESCOLARIDAD	CUALITATIVA	Nivel de escolarización hasta el momento del estudio	Nivel escolar referido por el (la) paciente	Nominal categórica	1 = Analfabeta 2 = Primaria 3 = Secundaria 4 = Preparatoria 5 = Licenciatura	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
OCUPACION	CUALITATIVA	Actividad económica a la que se dedica	Actividad a la que se dedica una persona	Nominal	1= Ama de casa 2= Comerciante 3= Obrera 4= Profesionista 5= Otra	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	CUANTITATIVA	Numero de compañeros sexuales	Numero de compañeros sexuales que mencione la paciente.	Numérica	1 2 3 4	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
MENARCA	CUANTITATIVA	Edad a la que se inicio la primera menstruación	Es el día en el cuál se produce el primer episodio de sangrado vaginal de origen menstrual, o primera hemorragia menstrual de la mujer.	Cuantitativa	11 años 12 años 13 años 14 años 15 años 16 años	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA	CUANTITATIVA	Edad a la que tuvo el primer coito vaginal	Fecha en la cual la paciente inicia su actividad sexual	Numérica	11 años 12 años 13 años 14 años 15 años 16 años	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR	CUALITATIVA	Método de planificación utilizado hasta el momento del registro	Elección de algún método para evitar embarazo	Nominal	Métodos de barrera: Preservativo, diafragma, capuchón cervical Métodos anticonceptivos físico-biológicos	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta

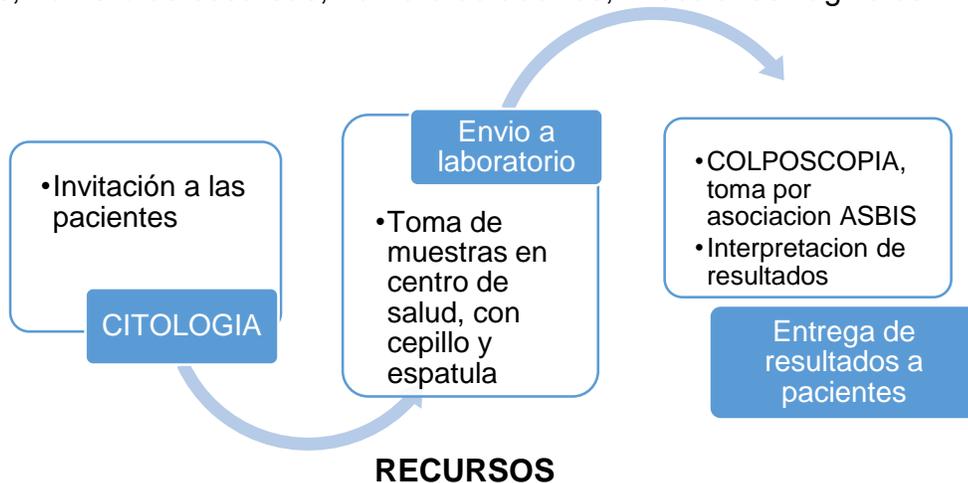
					Dispositivo intrauterino - DIU Métodos hormonales: Anillo vaginal, píldora anticonceptiva, anticonceptivo subdérmico, parches anticonceptivos, hormonas inyectables Métodos químicos Espermicida (químico) Métodos anticonceptivos permanentes: Ligadura de trompas, vasectomía, histerectomía		
ANTECEDENTES DE CONTAGIO DE FAMILIARES DE VPH	CUALITATIVA	Caso positivo de infección de VPH en uno o más familiares hasta el momento del estudio	Familiares que refiera la paciente con antecedentes de infección por VPH	Nominal	SI, NO	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta
NUMERO DE HIJOS	CUANTITATIVA	Número de hijos hasta el momento del estudio	Número de embarazos referidos por la paciente	Numérica	Número de hijos en 1 o 2 dígitos	Cedula de encuesta	Cedula de encuesta

6.7 METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

Una vez registrado el proyecto ante el Comité Académico de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, se invitó a las pacientes que acudían a consulta al Centro de Salud a participar en el proyecto de investigación.

Dentro del centro de salud en el área de citologías se realizó la toma de citología cervical, previa colocación de la paciente en posición ginecológica, se introdujo un espejo vaginal desechable sin lubricación, se identificó por observación directa el cuello uterino y con cepillo endocervical se hace la toma de muestra y con espátula de Ayre de la región exocervical, posteriormente se coloca la muestra en porta-objetos y se fija con solución alcoholada al 96% por 30 minutos, se envían las muestras al laboratorio para su interpretación, posteriormente se toma Colposcopia por asociación ASBIS y se analizan los resultados

Se aplicó 1 cuestionario, a cada paciente realizado ex profeso para evaluar variables como: edad, ocupación, estado civil, escolaridad, antecedentes gineco-obstetricas como son: Menarca, número de hijos, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, método de planificación familiar, número de embarazos, número de partos, número de cesáreas, número de abortos, infecciones vaginales.



Humanos: Investigadores
MPSS CALDERON BALDERAS MARIO ALBERTO
QFB. GEORGINA CID DEL PRADO I.
Dra. VERONICA ROCHA RODRIGUEZ

Materiales; Hojas de papel, computadora, espátulas de Ayre, porta-objetos, silla, escritorio, lápiz, lapicero, goma, cepillos para toma de muestra endocervical, alcohol para fijación, fotocopias, diskette, CDS, USB, Internet, programas de computación como Word y Excel durante el estudio.

Financieros:

Se realizaron con los recursos propios del investigador.

ANALISIS ESTADISTICO. Se utilizaron pruebas de la estadística descriptiva: frecuencias relativas mediante el programa de Excel

6.8 CONSIDERACIONES ETICAS

La presente investigación se considera sin riesgo, ya que los pacientes no se expondrán a hechos o danos innecesarios por el investigados, (art. 17 fracción 1, capitulo 1, titulo segundo del reglamento de la ley general de salud en materia de la investigación en salud). Además se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos, de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, con modificaciones de Tokio Japón en el año de 1975.

CAPITULO VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 117 mujeres que acudieron de manera voluntaria y previo consentimiento informado obteniéndose los siguientes resultados:

El rango de edad de las pacientes fue entre los 18 y los 75 años, de las cuales la mayoría de ellas tuvo entre 30 y 49 años, con un total de 34 pacientes las cuales representan el 29.06% y en menor proporción con una paciente la cual representa el 0.85% en el rango de edad de menos de 20 años.

Con respecto al estado civil 104 pacientes son casadas, las cuales representan el 88.89%, 4 de ellas son solteras y 4 viven en unión libre, las cuales representan el 3.42%.

Con respecto a la escolaridad de las pacientes la mayoría de ellas el nivel de estudios fue primaria, con 70 pacientes, las cuales representan el 59.83% y el menor porcentaje de ellas con el 0.85% que representa a una paciente es con nivel licenciatura.

En lo que respecta a la ocupación de las pacientes el 91.45% que representa a 107 pacientes se dedican al hogar, solo el 3.42% (4 pacientes) son comerciantes y el 5.13% (6 pacientes) son empleadas.

En cuanto a los antecedentes Gineco-Obstetricos el inicio de vida sexual encontrado en esta comunidad fue en mayor proporción antes de los 20 años con un 76.07% (89 pacientes) y después de los 20 años el 23.93% (28 pacientes).

Del total de pacientes 100 de ellas refirieron tener solo una pareja sexual que representa el 85.47%, dos parejas solo 12 pacientes con el 10.25% y 3 o más parejas 5 pacientes con el 4.27%.

El no usar algún método de planificación familiar representa el mayor porcentaje con un 47.87% (56 pacientes), 20 pacientes se realizaron OTB el 17.09%, 18 utilizan DIU el 15.38% y el resto utilizan hormonales inyectables, orales, implantes subdermicos, y preservativos.

Del total de pacientes que intervinieron en la realización del estudio 111 refirieron no contar con familiares con el diagnóstico de infección por virus del papiloma humano, lo cual representa el 94.87% y solo 6 pacientes el 5.13% refirieron contar con al menos un familiar con el antecedente de esta infección.

TABLA 1 CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

VARIABLE	N	%
EDAD		
< 20	1	0.85
20-29	24	20.51
30-39	34	29.06
40-49	34	29.06
50 Y MAS	24	20.51
ESTADO CIVIL		
SOLTERA	4	3.42
CASADA	104	88.89
VIUDA	5	4.27
UNION LIBRE	4	3.42
ESCOLARIDAD		
ANALFABETA	12	10.26
PRIMARIA	70	59.83
SECUNDARIA	26	22.22
TECNICA	8	6.84
LICENCIATURA	1	0.85
OCUPACION		
HOGAR	107	91.45
COMERCIANTE	4	3.42
EMPLEADA	6	5.13

N= 117

EDAD

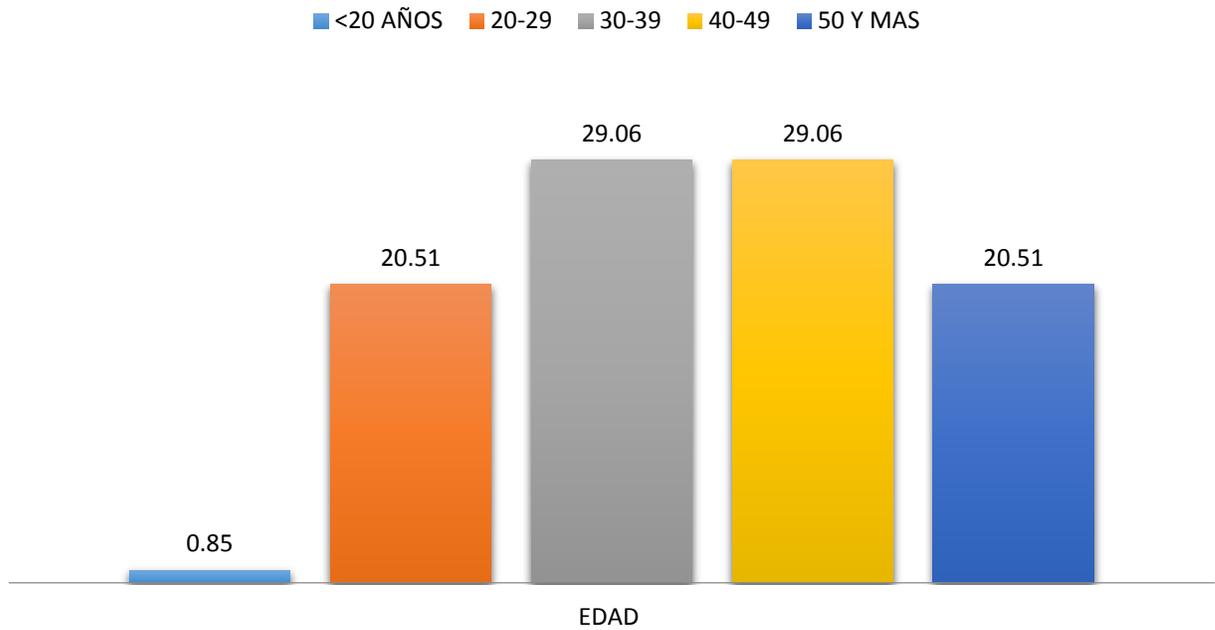


GRAFICO 1 N=117

ESTADO CIVIL

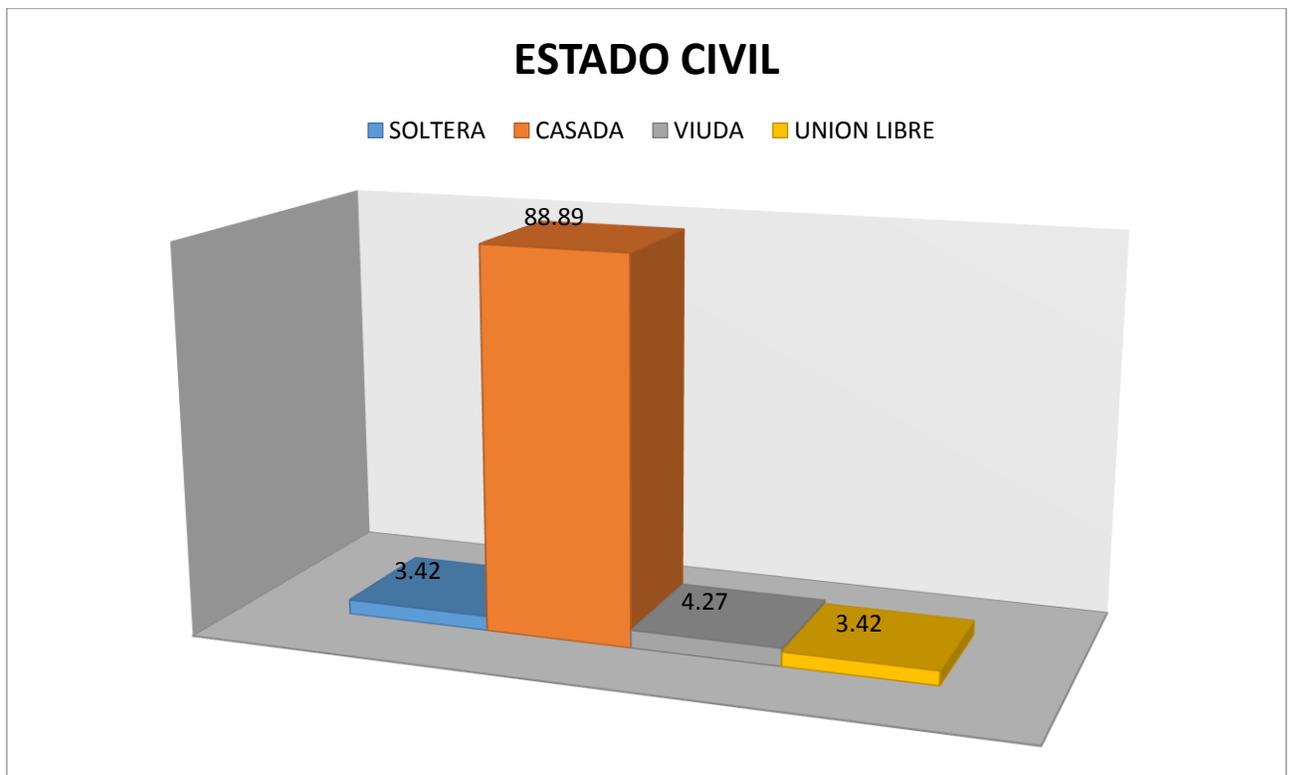


GRAFICO 2 N=117

ESCOLARIDAD

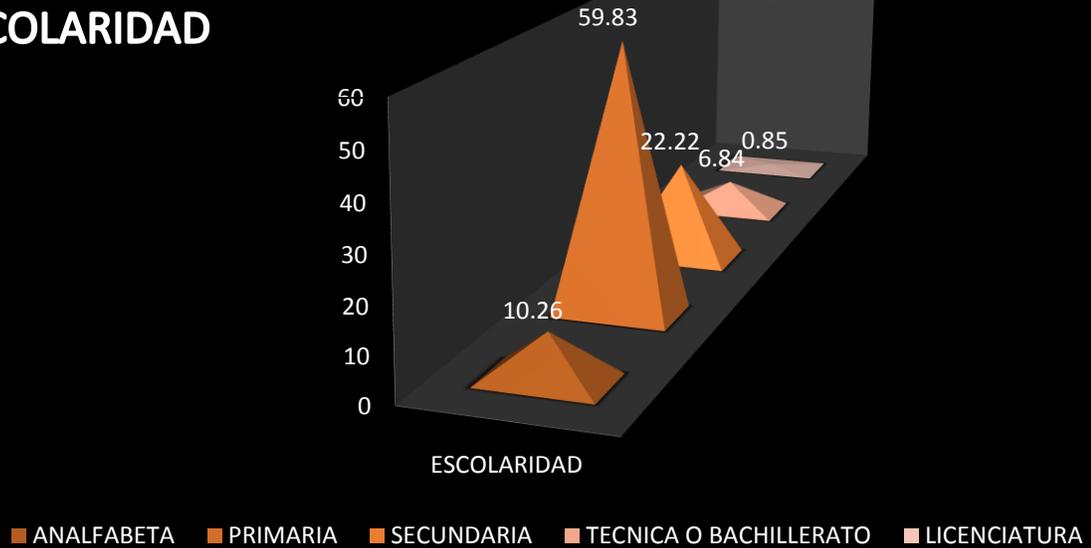


GRAFICO 3 N=117

OCUPACION

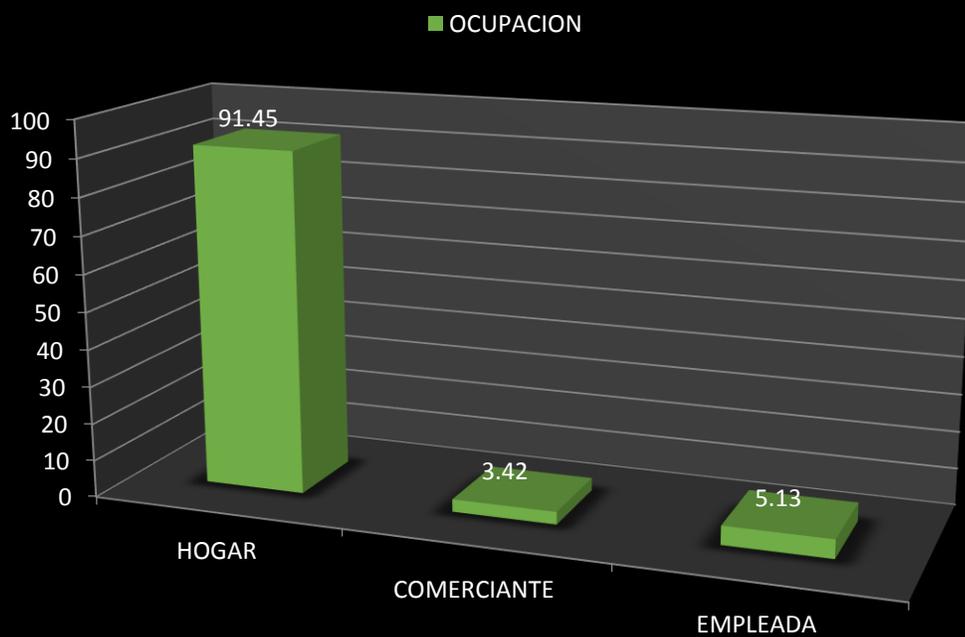


GRAFICO 4 N=117

TABLA 2. ANTECEDENTES GINECO-OSTETRICOS

VARIABLE	N	%
INICIO DE VIDA SEXUAL MEDIA= 18.3 AÑOS		
< 20	89	76.07
20 Y MAS AÑOS	28	23.93
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES		
1	100	85.47
2	12	10.26
3 Y MAS	5	4.27
MENARCA MEDIA 12.9 AÑOS		
<12 AÑOS	9	7.7
12 AÑOS Y MAS	108	92.3
METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR		
DIU	18	15.38
HORMONAL INYECTABLE	6	5.13
HORMONAL ORAL	7	5.98
IMPLANTE	7	5.98
CONDON	3	2.57
OTB	20	17.09
NINGUNO	56	47.87
ANTECEDENTE FAMILIAR DE INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO		
NO	111	94.87
SI	6	5.13
NUMERO DE HIJOS		
0	5	4.27
1-5	89	76.07
5 Y MAS	23	19.66

N=117

INICIO DE VIDA SEXUAL (Media 18.3 años)

■ < 20 AÑOS ■ 20 Y MAS AÑOS

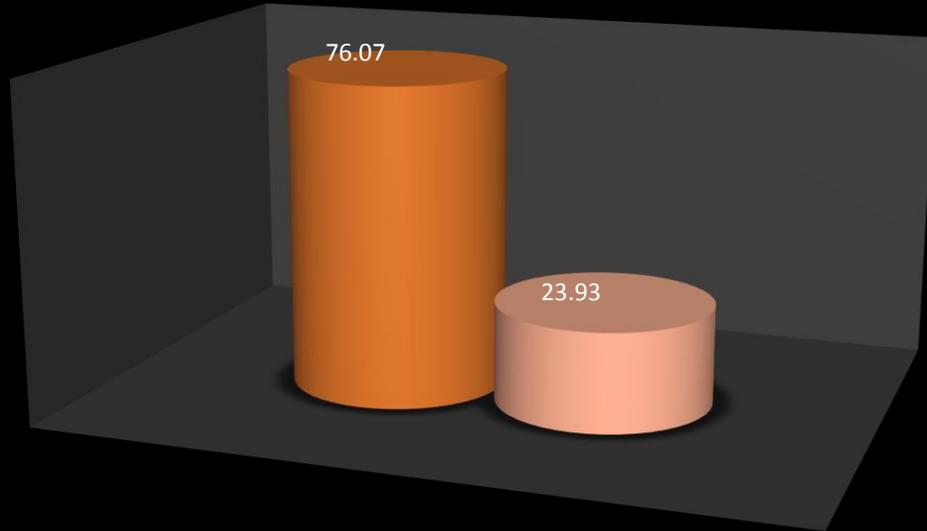


GRAFICO 5 N=117

PAREJAS SEXUALES

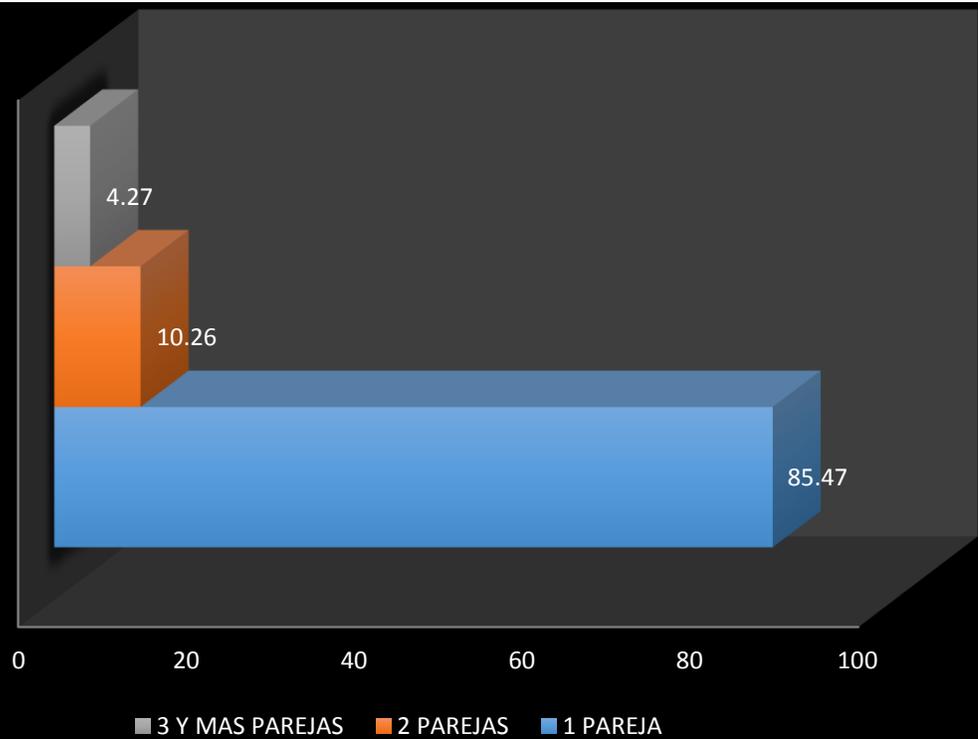


GRAFICO 6 N=117

MENARCA (Media 12.9 años)

< 12 AÑOS 12 Y MAS AÑOS

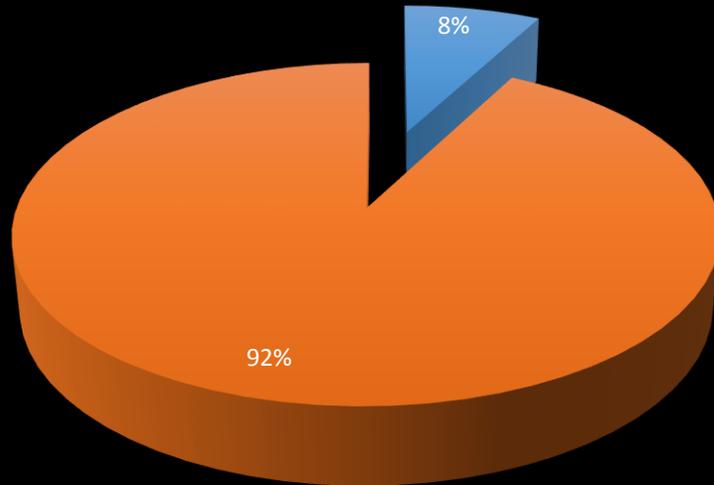


GRAFICO 7 N=117

METODO PF

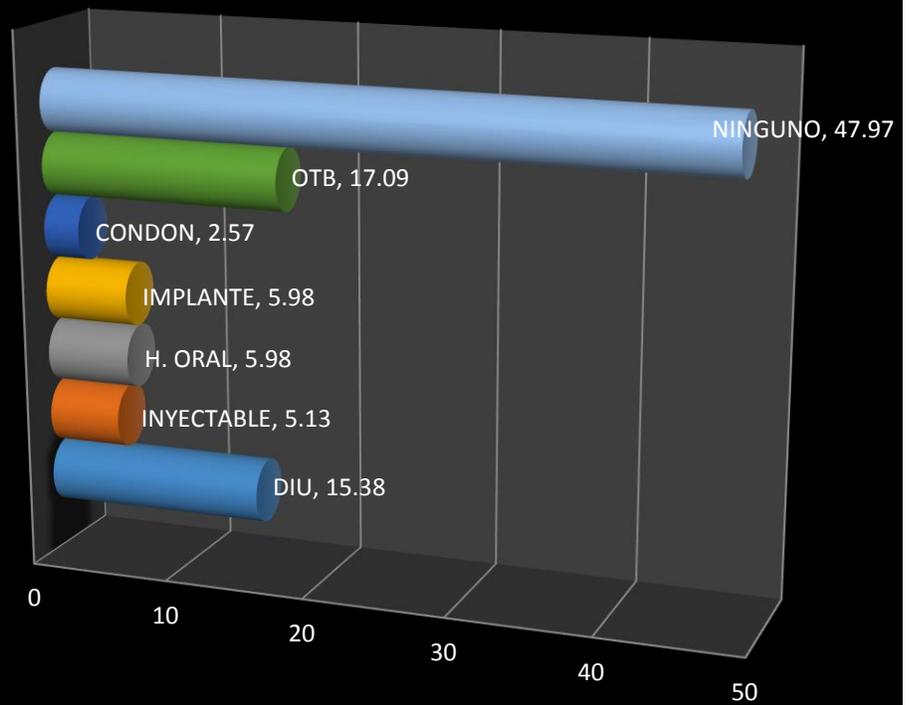


GRAFICO 8 N=117

ANTECEDENTE FAMILIAR DE INFECCION POR VPH

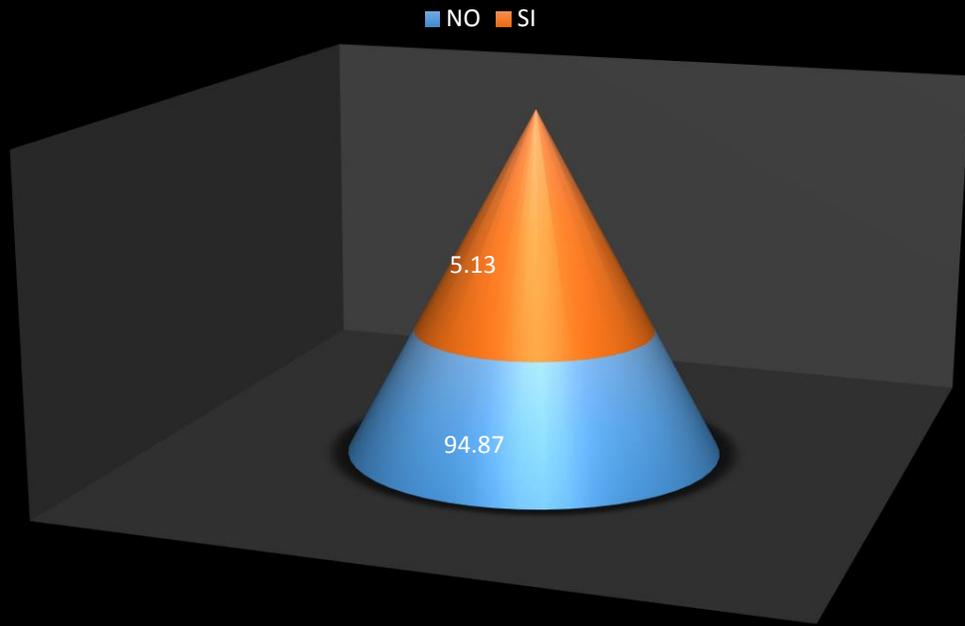


GRAFICO 9 N=117

NUMERO DE HIJOS

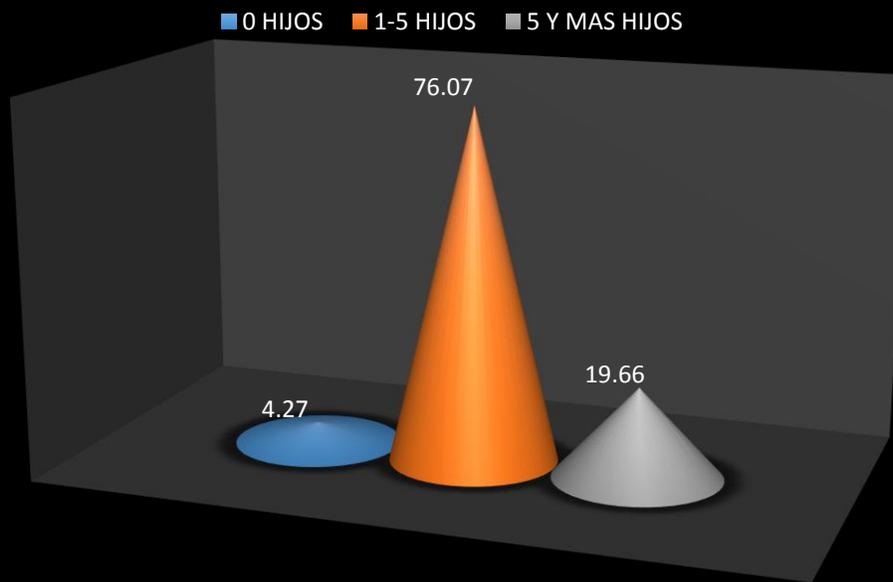
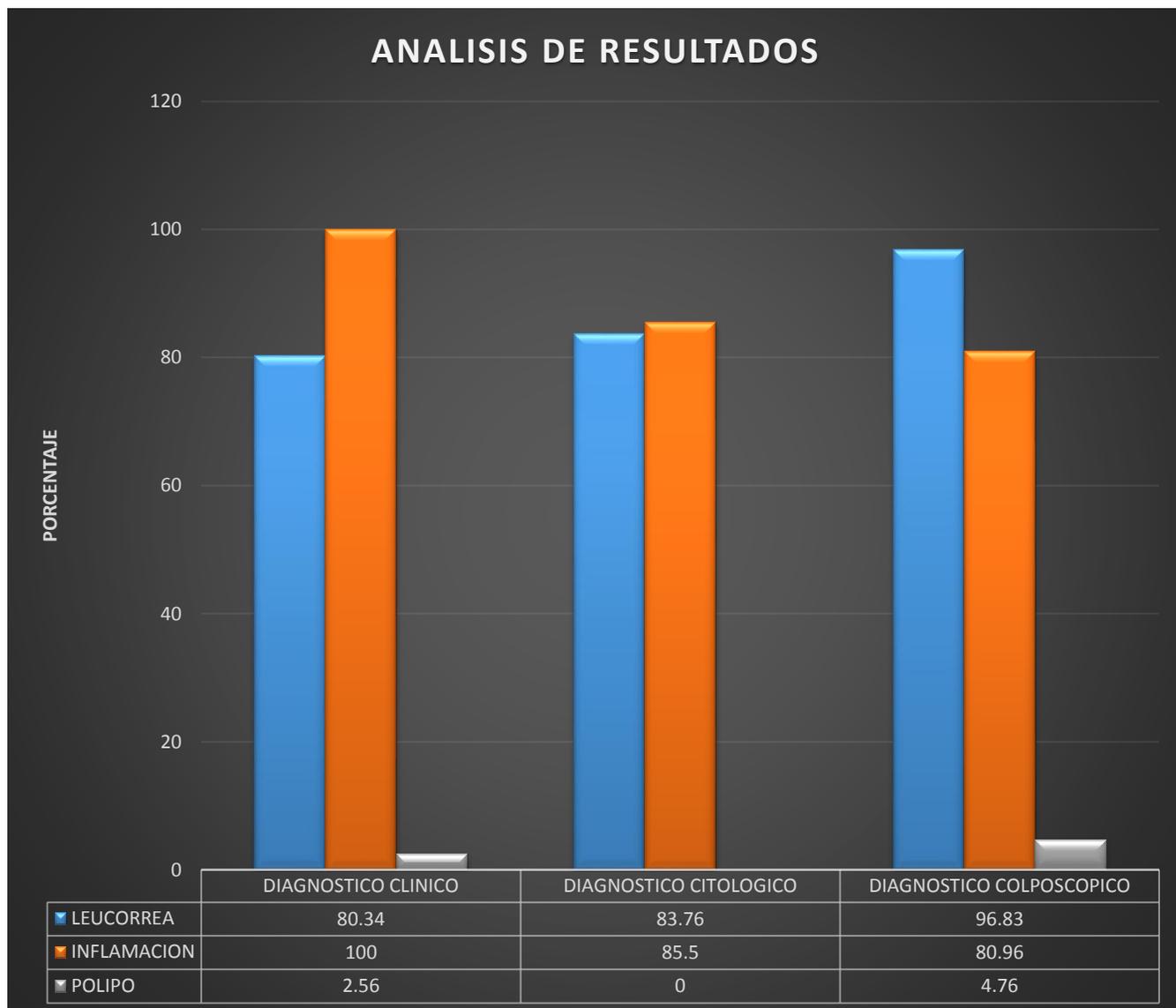


GRAFICO 10 N=117

CRITERIOS DIAGNOSTICOS		
CRITERIO	N	%
DIAGNOSTICO CLINICO N=117		
CUELLO APARENTEMENTE SANO	59	50.43
PRESENCIA DE LEUCORREA	94	80.34
PRESENCIA DE LESIONES EN CUELLO	28	23.93
CAMBIOS DE COLORACION EN CUELLO	29	24.79
PRESENCIA DE ECTROPION EN CUELLO	24	20.51
PRESENCIA DE POLIPO CERVICAL	3	2.56
DIAGNOSTICO CITOLOGICO N=117		
NEGATIVO A LESION INTRAEPITELIAL O MALIGNIDAD	116	99.1%
PRESENCIA DE FLORA BACILAR	64	54.70
PRESENCIA DE FLORA COCOBACILAR	34	29.06
ALTERACIONES INFLAMATORIAS	100	85.50%
ALTERACIONES ASOCIADAS A ATROFIA	14	11.97%
ANORMALIDADES CELULARES (CANCER)	1	0.85%
SIN FLORA BACTERIANA	19	16.24%
DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO N=63		
NO SE REALIZA ESTUDIO	54	46.15%
PRESENCIA DE SECRECION	61	96.83%
PRESENCIA DE LESIONES SUGESTIVAS DE VPH	6	9.52%
SATISFACTORIA	63	100%
NO SATISFACTORIA	0	0%
ALTERACIONES INFLAMATORIAS	51	80.96%
PRESENCIA DE POLIPO CERVICAL	3	4.76%
PRESENCIA DE EVERSION GLANDULAR	11	17.47%

NOTA: En la tabla anterior podemos observar que los porcentajes no suman el 100% ya que en un solo estudio pudimos observar más de uno de los criterios diagnósticos por lo que se obtiene en alguno de ellos más del 100%. En cuanto a las colposcopias se tomó el número de 63 pacientes que fueron las que se realizaron el estudio como el 100%



CAPITULO VIII. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Durante el tiempo que se realizó el estudio en la comunidad de San Bartolo el Viejo en el municipio de Zinacantepec Estado de México, se logró identificar una gran problemática con respecto a la salud en materia de prevención del cáncer cervicouterino, lo cual es en buena parte derivado de los programas establecidos por parte del Instituto de Salud del Estado de México los cuales limitan en forma importante la toma de las muestras a pacientes de edad superior a los 35 años, ya que están fuera del rango de edad y a ellas solo está dirigido el uso de la prueba de Virus del Papiloma Humano, la cual de acuerdo con los datos obtenidos en el presente estudio y la mayor incidencia de casos de infección por el virus en mujeres jóvenes, se debería invertir el uso de las pruebas dirigidas a pacientes jóvenes para un diagnóstico precoz y limitación de los daños. Por este motivo se comienza la práctica de este examen una vez comenzada la vida sexual, sin importar la edad. Recordemos que existen casos en mujeres muy jóvenes con cáncer cérvico-uterino¹³

En el presente estudio se encontró una paciente de 56 años con diagnóstico de Carcinoma Epidermoide invasor. Lo cual corresponde con lo citado en el artículo de Chavaro en el cual las refiere que en las mujeres jóvenes la UEC es localizada fuera del orificio cervical externo y el tumor tiende a crecer hacia afuera (crecimiento exofítico), en contraste, en pacientes de mayor edad, la UEC es localizada en el canal cervical, por lo que el cáncer cervical tiende a crecer hacia adentro, a lo largo del canal cervical (crecimiento endofítico)¹⁴ en la cual si se hubiese seguido el protocolo de las guías y no se realizara en ella la citología cervical no se podría haber realizado de manera oportuna el diagnóstico y con ello la limitación de los daños, se realizaron 2 tomas diferentes de citología y biopsia en la paciente y en los tres estudios se confirmó el resultado, se envió de forma oportuna al Centro Oncológico Estatal en donde de manera inmediata se realizó una histerectomía total abdominal y se encuentra en control en dicho hospital. Cabe destacar el compromiso de la paciente y sus familiares en la realización de los estudios pertinentes que permitieron limitar el daño en ella.

Otro de los factores determinantes es la falta de adiestramiento en la toma de las muestras de citología, ya que estas tomas se realizan solo con una espátula de Ayre modificada, la cual está indicada según los artículos revisados, pero solo para la toma exocervical y no para la toma endocervical para lo cual los manuales de toma de citología y la Norma Oficial Mexicana recomiendan el uso de un cepillo citológico para la toma de la muestra ya que al utilizar éste el contenido de células y la profundidad del raspado es mayor y se puede identificar de manera temprana el desarrollo de anomalías celulares a nivel basal o para basal donde inician los cambios celulares propios del cáncer cervico-uterino.

Otro de los factores que se identificaron es la alta incidencia de lesiones derivadas de procesos inflamatorios por infecciones vaginales repetitivas, las cuales son un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones asociadas a virus del papiloma humano, que en al menos 5 pacientes no se localizaron por estudio colposcópico ya que el proceso inflamatorio era severo, se proporcionó tratamiento local y

sistémico para revertir dichos cambios, los cuales disminuyeron de manera importante pero una vez disminuidos las lesiones sugestivas de infección por virus del papiloma humano aumentaron en número ya que estaban cubiertas por el proceso inflamatorio sin células infectadas por el virus, por lo cual sería recomendable el seguimiento adecuado de las pacientes que son reportadas solo con cambios inflamatorios y a las cuales muchas veces no se les da la importancia necesaria a este padecimiento, tal como lo menciona Chavaro Vicuña en su artículo las mujeres en edad reproductiva, la UEC se mueve hacia afuera por influencia hormonal. El pH ácido vaginal provoca irritación mecánica que induce el proceso de metaplasia escamosa, resultando una nueva UEC. Esta área entre la original y la nueva UEC es referida como la zona de transición¹⁴.

Con respecto a los resultados encontrados en el estudio se observó que la congruencia entre los tres estudios el diagnóstico clínico, citológico y colposcópico fue buena ya que del total de estudios realizados y comparando los resultados obtenidos 94 pacientes presentaban leucorrea al momento del estudio citológico, lo que representa el 80.34%, reafirmandose en el resultado de la citología con 98 pacientes reportadas con flora sugestiva de infección vaginal 64 (54.70%) con flora bacilar y 34 (29.06%) en total el 83.76% con flora mixta coco-bacilar, y 61 de las 63 pacientes en quienes se realizó el estudio colposcópico presentaban secreción de diversas características al momento del estudio, lo cual representó el 96.83%, Cabe mencionar que en el estudio colposcópico a pesar de que se insistió a las pacientes que se debían realizar el estudio completo para un mejor resultado, no todas lo realizaron porque este estudio fue patrocinado por la asociación civil ASBIS, la cual realizó un importante descuento en la realización del estudio colposcópico pero aún a pesar de ello algunas de las pacientes refirieron no contar con los recursos suficientes para realizarse dicho estudio, tomando en cuenta que para el análisis de los estudios citológico y clínico el universo es de 117 pacientes y para el colposcópico de 63 se infiere que la congruencia entre los tres estudios es casi del 100% por los resultados obtenidos.

Con respecto a los datos obtenidos en relación a la infección por virus del papiloma humano, clínicamente se observaron en 28 pacientes lesiones diversas en el cuello tales como quistes de Naboth, erosiones cervicales entre otras lesiones, en tres de ellas se encontró la presencia de pólipo cervical el cual fue corroborado por colposcopia en los 3 casos.

100 de las pacientes en los resultados del estudio citológico se encontraron con alteraciones inflamatorias, lo cual representa el 85.5% del total de las pacientes, que por su parte colposcópicamente 51 de las 63 pacientes, el 80.96% de estas obtuvieron resultados similares de alteraciones inflamatorias, existiendo un diagnóstico compatible en ambos estudios. Las lesiones observadas en 6 de las 63 pacientes sugestivas de VPH, se analizaron con estudio histológico, el cual confirmó la presencia de dicho virus en las pacientes, lo que no se logró evidenciar por medio del estudio citológico debido a que las lesiones que se ubicaron en las pacientes

por medio de la colposcopia se encontraban en la periferia del exocérnix y no en la zona de transformación que es el lugar que según la norma y los manuales de procedimientos de toma de citología es el lugar para la toma de la muestra, por lo que en este sentido la congruencia no fue exitosa, ya que el 99.15% de las pacientes por estudio citológico resulto negativa a VPH.

Otro de los factores determinantes encontrados en el estudio fue que la mayoría de las pacientes al momento del estudio citológico, tenían alteraciones inflamatorias severas así como la presencia de una cantidad abundante de flujo, los cuales son factor importante en el reporte citológico ya que solo muestra las alteraciones inflamatorias pero no los cambios que en el fondo de estas alteraciones está ocurriendo con las lesiones del VPH, situación que se reflejó de igual manera en el estudio colposcópico, en el cual 51 de las 63 pacientes presentaba alteraciones inflamatorias severas, a las cuales se les proporciono tratamiento médico repitiéndose nuevamente el estudio en un plazo de 30 días el estudio en donde de manera evidente se pusieron en manifiesto las lesiones que antes por el proceso inflamatorio eran difíciles de identificar.

Una alternativa de solución a la problemática identificada en la comunidad de San Bartolo el Viejo, seria primero que nada no condicionar ninguno de los estudios, ya sea citológico o colposcópico a la edad de la paciente, ya que el estudio citológico solo está dirigido a pacientes entre 24 y 34 años de edad excluyendo a las demás pacientes, además de que si no se encuentra alguna alteración no se realiza el estudio colposcópico en estas pacientes, pues según las normas del instituto de salud no está indicada su realización.

Otro de los problemas identificados es la falta de capacitación al personal de salud en la toma de las muestras ya que según la Norma Oficial Mexicana y los manuales de procedimientos para la toma de citologías se deben realizar con un cepillo cervical para la muestra endocervical y con espátula de Ayre para la toma exocervical, lo cual no se lleva a cabo por falta de recursos materiales en los centros de salud, ya que de igual forma en este estudio se encontró un caso de Carcinoma Epidermoide invasor el cual se logró diagnosticar por la toma de muestra con el cepillo cervical ya que la toma fue más profunda justo en el sitio de crecimiento del tumor, puesto que la paciente no tenía sintomatología ni cambios evidentes por colposcopia se realizó la toma en 2 ocasiones de citología y biopsia las cuales confirmaron el diagnóstico, por lo cual se evidencia la importancia de realizarse ambos estudios a la par para aumentar su sensibilidad y especificidad⁹.

CAPITULO IX. CONCLUSIONES.

Con los resultados obtenidos en el presente estudio, considero pertinente que se puedan realizar las siguientes acciones con el fin de lograr un diagnóstico y tratamiento más oportunos en las alteraciones producidas por el Virus de Papiloma Humano.

- Enfocar las campañas de detección e información para la toma de muestras de citologías cervico vaginales en mujeres con vida sexual activa, preferentemente jóvenes (20 a 40 años), sin descuidar otros grupos de edades.
- Búsqueda intencionada en toda mujer en etapa reproductiva, intensificando la pesquisa en aquellas zonas más vulnerables como lo serían las marginadas.
- Sensibilizar a la población en general sobre la importancia de la detección de cáncer cervico-uterino a través de campanas en medios de comunicación y centros de salud y cada consultorio, platicas en sala de espera e información en consultorio de medicina preventiva.
- Actualización y adiestramiento periódico para el personal encargado de la realización de citologías vaginales.
- Utilizar los instrumentos adecuados para la toma de las muestras citológicas, como el cepillo endocervical, el cual no se utiliza en el Instituto de salud por falta de recursos económicos.
- Realizar de manera conjunta los estudios tanto citológico como colposcópico, para con ello aumentar de manera considerable una mejora en el diagnóstico y evitar complicaciones a corto mediano y largo plazo.
- Evitar retrasos en el tratamiento de las pacientes ya que según las reglas del Instituto de Salud solo se deben realizar colposcopias a pacientes a las cuales se hallan identificado lesiones por virus del papiloma humano, y como se vio a lo largo de la realización de este estudio no en todas las pacientes se encontró alguna alteración por citología pero si por colposcopia lo cual nos indica la importancia de realizar ambos estudios de manera conjunta.

CAPITULO X. BIBLIOGRAFIA.

- ✓ Sellors WJ, M.D., Sankaranarayanan R., M.D., “La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical Manual para principiantes”, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 2003, 1-13.
- ✓ De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza- Quintana O, González-Ramírez R A., “Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico”, Revista Medicina Universitaria 2010;12(49):231-238.
- ✓ Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus (HPV). Accessed at www.cdc.gov/HPV/index.html on March 6, 2012.
- ✓ López Saavedra A, Lizano Soberón M, “Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina”, Cancerología 1 (2006): 31-55.
- ✓ American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2013*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- ✓ Puig-Tintoré LM., “Documento de Consenso LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS”, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia S.E.G.O. 2003.
- ✓ Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
- ✓ Leal Berumen I, Villalobos Figueroa C, “Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas para CaCu: Muestras de Mestizas y Tarahumaras del Hospital General Salvador Zubiran de la Ciudad de Chihuahua”. Tecno ciencia Chihuahua Vol1. IV, No. 2, Mayo-Agosto 2010.97-105
- ✓ Erazo Domínguez J V. “Manual de Patología Cervical”. Facultad de Ciencias de la Salud, departamento de Gineco-Obstetricia 2007 1-78.
- ✓ Betzabe Uzcátegui Y, C. Tovar M, Coromoto Lorenzo J, González M. “Patología vaginal: utilidad de la citología y la colposcopia como métodos diagnósticos”. Rev Obstet Ginecol Venez 2012;72(3):161-170.
- ✓ Rojas Mendoza G, Córdova Uscanga C, Sánchez López, y Paulín. “Evaluación del estudio de Papanicolaou y la colposcopia en el Diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical en la Unidad Especial Centro de Apoyo Diagnóstico San Rafael”. Rev Esp Méd Quir 2012;17 (2):76-80.

- ✓ Olmedo Buenrostro B A, Zepeda Pamplona V A, Enríquez Maldonado I G, Rodríguez Hernández A, Delgado Enciso I. "El cáncer cérvico-uterino: Implicaciones de la edad de inicio de vida sexual y el Papilomavirus humano". Revista Fuente Año 3 No. 8 Julio - Septiembre 2011.
- ✓ León Cruz G, Omar de Jesús Bosques D. "Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino". Rev Cubana Obstet Ginecol, 2005. 1-8.
- ✓ Chavaro Vicuña N, Arrollo Hernández G, Et al. "Cáncer Cervicouterino". Anales de Radiología México, 2009; 1:61-79.
- ✓ Serman Fe. "Cáncer Cervico-uterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. perspectivas en prevención y tratamiento". rev chilr eovb sctheitl ogbinsetceotl g 2in00e2c; o6l7 (240):0 321; 86-73(243).

CAPITULO XI ANEXOS.

ANEXO 1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA.**



CARRERA DE MEDICO CIRUJANO.

**CUESTIONARIO PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACION TESIS
PARA TITULACION 2013.**



**“CONGRUENCIA CLÍNICA, CITOLÓGICA Y COLPOSCOPICA EN
EL DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES QUE ACUDEN A REALIZARSE CITOLOGÍA EN EL
CENTRO DE SALUD SAN BARTOLO EL VIEJO EN EL MUNICIPIO DE
ZINACANTEPEC TOLUCA ESTADO DE MÉXICO.”**

- 1.- EDAD.
 - 2.- ESTADO CIVIL. (Si usted es casada, indique el oficio de su pareja y el lugar donde lo realiza).
 - 3.- ESCOLARIDAD.
 - 4.- OCUPACION.
 - 5.- EDAD EN LA QUE INICIO SU VIDA SEXUAL.
 - 6.- NUMERO DE PAREJAS SEXUALES.
 - 7.- EDAD EN LA QUE INICIO SU MENSTRUACION.
 - 8.- HA UTILIZADO ALGUN METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR, ¿Cuál? ¿Por cuánto tiempo?
 - 9.- ¿EN SU FAMILIA EXISTE ALGUIEN CON DIAGNOSTICO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO?
 - 10.- ¿CUÁNTOS HIJOS TIENE?
- PARTOS:
CESAREAS:
ABORTOS:



ANEXO 2.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA.
CARRERA DE MEDICO CIRUJANO.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROTOCOLO DE
INVESTIGACION TESIS PARA TITULACION 2013.



**“CONGRUENCIA CLÍNICA, CITOLÓGICA Y COLPOSCOPICA EN
EL DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES QUE ACUDEN A REALIZARSE CITOLOGÍA EN
EL CENTRO DE SALUD SAN BARTOLO EL VIEJO EN EL MUNICIPIO DE
ZINACANTEPEC TOLUCA ESTADO DE MÉXICO.”**

Yo: _____, estoy de acuerdo en participar en la investigación “Concordancia diagnostica de VPH por citologia cervical y colposcopia”. Se me ha explicado minuciosamente los objetivos y procedimientos del estudio y mi incorporación será voluntaria. Por tanto al firmar este documento autorizo me incluyan en esta investigación.

Firma del paciente

Firma investigador

ANEXO 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.							
ACTIVIDAD	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
ELABORACION PROTOCOLO							
REVISION BIBLIOGRAFICA							
TOMA DE MUESTRAS Y DIAGNOSTICO CLINICO							
DIAGNOSTICO CITOLOGICO							
DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO							
RECOPIACION DE RESULTADOS							
ANALISIS DE RESULTADOS							
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES							
PRESENTACION DE TRABAJO TERMINADO							