



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SERVICIO DE SEGURIDAD SOCIAL DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE

**FRECUENCIA DE LESIONES CAUSADAS POR INFECCIÓN DEL VPH  
EN LA CLINICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA  
DEL I.S.S.S.T.E.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA GARCÍA HERNÁNDEZ

TUTOR:

DR. RAFAEL GERARDO BUITRÓN GARCÍA FIGUEROA

**CIUDAD DE MÉXICO, 2016.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres Andrea y José Héctor*

*A mis hermanas Carolina y Andrea*

*Al hospital General Tacuba del ISSSTE*

*A mis profesores y amigos residentes*

## FIRMAS

Dr. Arturo Baños Sánchez  
Jefe de Enseñanza e investigación  
Hospital General ISSSTE Tacuba

Dr. Sergio Fuentes Morales  
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia  
Hospital General ISSSTE Tacuba

Dr Rafael Gerardo Buitrón García Figueroa  
Asesor Titular de Tesis  
Médico Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. Alejandra García Hernández  
Residente de 4º año de Ginecología y Obstetricia  
Hospital General ISSSTE Tacuba

## ÍNDICE GENERAL

Índice general	.....	1
Antecedentes Científicos	.....	2
Material y métodos	.....	10
Resultados	.....	12
Discusión	.....	23
Conclusión	.....	25
Bibliografía	.....	26

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer cervicouterino (CaCu), es un problema de salud pública, que a pesar de ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. Afecta a mujeres con desventaja económica, social y cultural, lo que lo hace común en países en vías de desarrollo (85%) (Siegel R et al, 2014).

El CaCu posee una etiología viral y las investigaciones se enfocan en entender mejor las bases moleculares de la enfermedad y como ciertas oncoproteínas del virus del papiloma humano (VPH) interactúan con la maquinaria celular y la respuesta inmune.

### Epidemiología

El VPH pertenece a la familia Papovaviridae, se caracteriza por ser un pequeño virus que presenta una cápside compuesta de 72 capsómeros, en la cuál se encuentra el genoma viral, el cual presenta un DNA (ácido desoxirribonucleico) circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pb, dividido en tres regiones. La primera contiene una región larga de control (LCR) no codificante, que presenta sitios de regulación de la replicación y transcripción viral, la segunda es una LCR que codifica para proteínas de expresión temprana (E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7), E1 y E2 participan en la replicación del DNA viral.

La regulación se pierde cuando el DNA viral se integra en el genoma celular, ya que la secuencia codificante para las proteínas E1 y E2 se rompe como consecuencia de la integración, lo cual permite un aumento en la transcripción de genes E6 y E7, lo que da inicio al proceso de transformación, la tercera LCR codifica para las proteínas estructurales de la cápside viral L1 y L2. (Maglennon GA et al, 2012)

La gran mayoría de las mujeres infectadas por algún tipo de VPH oncogénico nunca presenta CaCu debido a que una respuesta inmune adecuada es capaz de controlar la infección por VPH y evitar la progresión a lesión cancerosa. Esto sugiere que otros factores adicionales que actúan conjuntamente con el VPH influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad. En muchos de los estudios de casos y controles que se han realizado se incluye a mujeres HPV positivas, para poder estimar la contribución de factores adicionales al VPH en la etiología del CaCu (Almonte M et al, 2008)

Cofactores como paridad, uso de anticonceptivos orales por más de cinco años, tabaquismo, infección por otras enfermedades de transmisión sexual y desnutrición se han asociado con la aparición de CaCu invasivo. La edad de comienzo de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales, los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y otras características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer VPH. El incremento de la edad, carga viral elevada, edad temprana al inicio de la vida sexual y nivel socioeconómico bajo se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad en

mujeres VPH positivas. Las variaciones en incidencia y mortalidad de CaCu se relacionan con la situación económica (niveles de pobreza), acceso limitado a los servicios y calidad de los mismos, otros factores que influyen pueden ser la ubicación geográfica (en especial las zonas rurales), bajos niveles de educación, así como aspectos culturales y psicosociales.

En México, las variaciones dentro del país parecen estar ligadas a los niveles de pobreza, aunque no está claro si la pobreza es un obstáculo determinante para el acceso a los servicios o si las autoridades sanitarias no han sido capaces de dar servicio a las poblaciones destinatarias en estas áreas. (Palacio-Mejía L et al, 2003)

Un metaanálisis, de 2003, describió la relación entre inequidad social y CaCu, se encontró un incremento en el riesgo de CaCu de 100% y de 60% para displasia y cáncer in situ en mujeres de clase social baja. (Parikh S et al, 2003).

La historia natural de la infección depende primordialmente del tipo de VPH, del estado inmunitario de la paciente y de su edad, en las menores de 35 años, son susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus oncogénicos, mismas que desaparecen en la mayoría de los casos; al contrario en mujeres mayores de 35 años, comúnmente la lesión persiste, con cambios clínicos y morfológicos, además de presentar mayor riesgo de progresión. (Lazcano PCE et al, 2001)

El sistema inmunitario juega un papel relevante durante la historia natural de la infección por VPH dado que la mayoría de las infecciones por VPH de alto riesgo (90%), como la mayoría de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (75%) se eliminan. (Lee SL et al, 2012)

La prevalencia mundial de infección por VPH en mujeres sin anomalías del cuello del útero es de 11 – 12 % con tasas más altas en el África subsahariana (24%), Europa del Este (21%) y América Latina (16%), siendo los más frecuentes el HPV 16 (3.2%) y VPH 18 (1.4%) (Insinga RP et al, 2011)

En el caso de México, una revisión sistemática reciente, reportó datos de prevalencia y distribución de genotipos de VPH, encontrando en mayor porcentaje paciente con lesiones de bajo grado (1,425) con genotipos 16 (13.1%) 33 (7.4%), 18 (4.2%) y 58 (2.6%), lesión de alto grado (364) con genotipos 16 (28.1%), 58 (12.6%), 18 (7.4%) 33 (6.5%), CaCu con genotipos 16 (63.1%), 18 (8.6%) 58 y 31 (5%). Los tipos de alto riesgo más frecuentemente detectados fueron VPH 59, 16, 31, 52 y 58. Los tipos de bajo riesgo más frecuentes fueron los VPH 62,71, 81 y 54.(Peralta-Rodríguez R et al, 2012)

### Patogénesis cervical

La mayoría de los casos de cáncer cervical se desarrolla en la zona de transformación, donde el epitelio columnar del endocérvix se une al epitelio estratificado del exocérvix. La infección de este tejido con VPH de alto riesgo induce verrugas planas cervicales, que normalmente son asintomáticas y regresan

espontáneamente de manera frecuente. (Hildesheim A et al, 1994)

No obstante un fracción de estas infecciones genera incremento en la población de células displásicas, que pueden culminar en carcinoma in situ. (Koutsky LA et al, 1992)

La integración de genoma viral al genoma celular es un evento que interrumpe la expresión de los genes E1 y E2, previene la replicación de DNA viral y estimula el crecimiento celular. Aunque la proteína E2 es un factor de transcripción esencial, también puede funcionar como represor del principal promotor viral. (Bernard HU et al, 1994). En consecuencia, la pérdida de la función de E2 – debido a la integración del DNA viral – induce una liberación del promotor a partir del cual se expresan las proteínas E6 y E7, principales estimulantes oncogénicos codificados por HPV. En ausencia de la integración del genoma viral, la expresión de E6 y E7 puede incrementarse por otros mecanismos como por ejemplo, mutaciones en los sitios de unión a E2.

La proteína E5 es considerada otro oncogen codificado por los HPV – AR, que se expresa en algunos de los casos de CaCu.

Los keratinocitos primarios provenientes del cérvix poseen un número limitado de divisiones en cultivo y pueden ser inmortalizados eficientemente por la coexpresión de E6 y E7 de los HPV – AR, adicionalmente las proteínas E6 estimulan la expresión de la subunidad catalítica de la telomerasa, una DNA polimerasa dependiente de RNA que mantiene los extremos cromosomales en la células somáticas proliferantes. (Gewin L et al, 2001)

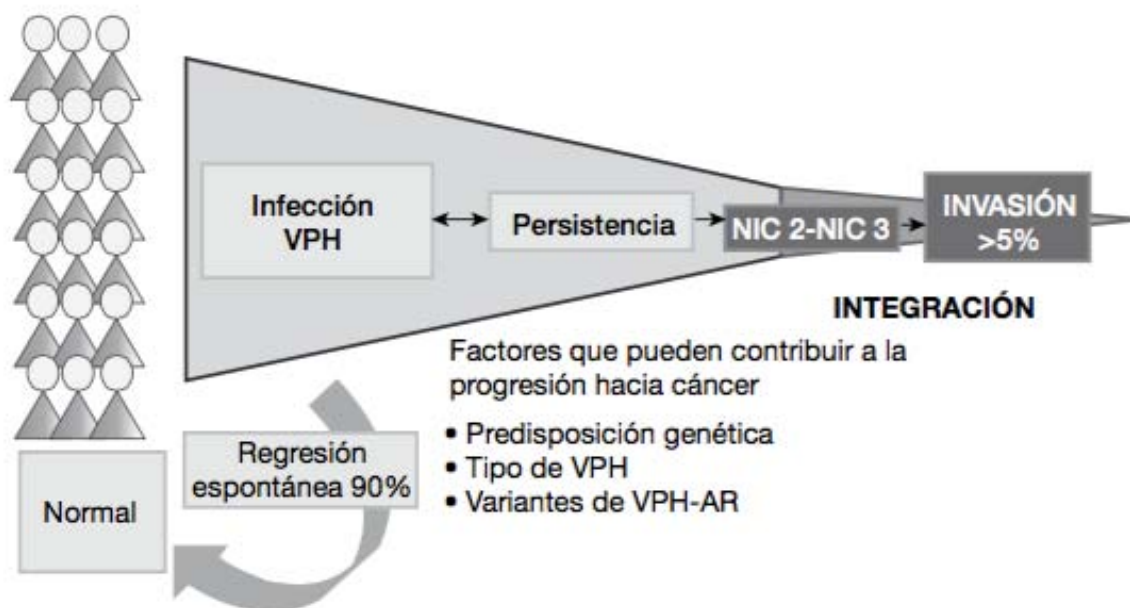
Las capacidades de las proteínas E6 y E7 de interferir con las funciones de p53 y pRb respectivamente, y de influir con la actividad de la telomerasa representan las bases de la inmortalización celular, pues éstas mismas vías se encuentran alteradas en los procesos de inmortalización celular independiente a HPV. Las proteínas E6 y E7 también son capaces de interactuar y modular las actividades de otras proteínas celulares, con lo cual contribuyen al efecto carcinogénico. (Antinore MJ et al, 1996)

Los genes E6 y E7 no poseen actividad inmortalizante, son embargo el pasaje continuo de dichas células resulta en la adquisición de capacidad transformante debido a la inestabilidad genética derivada de la acción permanente de los oncogenes virales al eliminar varios puntos de control celular en la célula, ello permite su replicación continua a pesar del daño al material genético, lo que resulta en la acumulación de mutaciones por la interferencia de las proteínas virales con la maquinaria de reparación del DNA y, como consecuencia de estos efectos, la inestabilidad genómica y anomalías cromosómicas son un “hallmark” en los cánceres inducidos por VPH (Dürst M et al, 1983)

La infección persistente por el VPH – AR es un factor fundamental en el establecimiento del CaCu ; sin embargo, existen otros factores de riesgo que elevan la posibilidad de desarrollarlo. Entre los determinantes de progresión están



la ausencia de programas de screening y la poca accesibilidad a los recursos diagnósticos; aunque otros factores, como el genotipo viral, la persistencia de la infección, probablemente la carga viral, la integración del DNA viral en el genoma celular y periodos de inmunosupresión en el organismo contribuyen a la aparición de la enfermedad. La predisposición genética representa 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. (Berumen J et al, 2001)



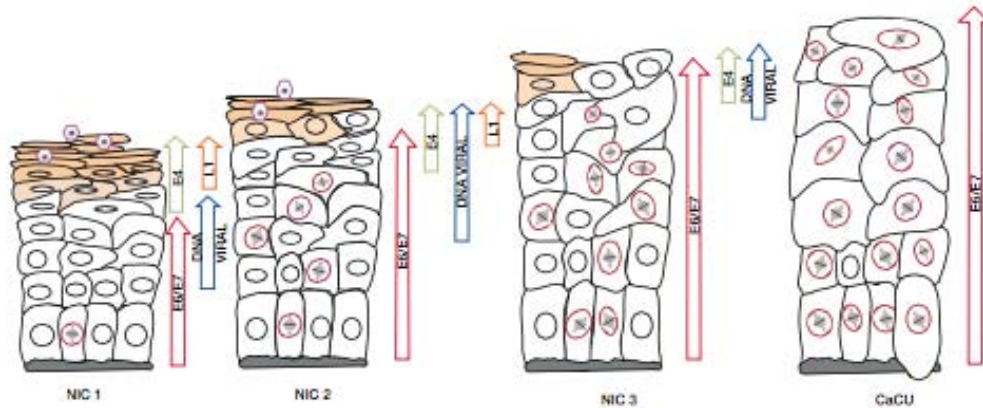
El cáncer cervical evoluciona a partir de lesiones premalignas no invasivas, referidas como NICs o lesiones intraepiteliales escamosas (LIEs).

Histológicamente, las alteraciones precancerosas se gradúan de la siguiente forma:

- NIC I: displasia leve
- NIC II: displasia moderada
- NIC III: displasia grave y carcinoma in situ

En las extensiones citológicas, las lesiones precancerosas se separan sólo en 2 grupos:

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE –BG): corresponden a NIC I o condilomas planos
- Lesión intraepitelial escamosas de alto grado (LIE-AG): corresponden NIC II o NIC III.



## Biología molecular para el diagnóstico de cáncer cervicouterino

Los programas de detección oportuna de cáncer cervicouterino permite detectar lesiones precancerosas por prueba de Papanicolaou, y han reducido significativamente este padecimiento en los países desarrollados. Sin embargo no han tenido el mismo efecto en los países en vías de desarrollo, siendo el principal problema la baja calidad del sistema de diagnóstico, ya que se estima que menos del 15% de los casos de cáncer son identificados tempranamente, por lo que se requiere el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico, más sensibles y específicas.

El origen viral del CaCu ha sido demostrado hasta en un 99.7% por la presencia del DNA de papillomavirus Humano, la infección persistente de largo plazo con HPV de alto riesgo precipita el desarrollo de las lesiones preneoplásicas, mismas que son detectadas por Pap, la mayoría son regresivas y no requieren tratamiento. A pesar de que la citología cervical es de gran utilidad en la detección de CaCu, la identificación de lesiones tempranas y de alto riesgo sigue siendo una limitante en este sistema. La colposcopia y la citología mediante la tinción de Pap son estándares mundiales para la detección.

La citología es un método de tamizaje de lesiones preneoplásicas con un porcentaje relativamente alto de falsos negativos, debido en buena medida a los defectos en la toma y análisis de las muestras, ya que con frecuencia se presentan falsos positivos por aplicar criterios citológicos que son demasiado amplios en casos de citologías inflamatorias. (Gutiérrez-Xicoténcatl L et al, 2009)

Por su parte la colposcopia es una prueba bastante inespecífica, dado que la detección se torna positiva ante cualquier proceso inflamatorio presente en el sitio por causas que pueden ser diferentes a la generación de lesiones que pueden ser diferentes a la generación de lesiones por VPH. De modo que se considera poco útil en la identificación de lesiones precursoras, así como en lesiones muy tempranas. (Gutiérrez-Xicoténcatl L et al, 2009)

Actualmente, existen diferentes técnicas moleculares para la detección del DNA de VPH, entre los que se encuentran la hibridación de DNA, amplificación de la señal positiva y de ácidos nucleicos, hibridación de ácidos nucleicos. Éste último es el más sensible para la detección de VPH en muestras biológicas, entre los formatos que se pueden utilizar en esta técnica están el Southern blot, Dot blot e hibridación in situ. (Abreu AL et al, 2012)

Recientemente, se ha aceptado el uso de pruebas que detectan VPH de alto riesgo en mujeres con citología de resultados ambiguos para el seguimiento de las pacientes con lesiones de neoplasia intraepitelial cervical después del tratamiento y, más recientemente, como prueba de tamizaje. (Poljak M et al, 2012)

Prueba	Tipo de muestra	Metodología	Sensibilidad	Especificidad	Lesión asociada	Referencias
Papanicolaou	Células cervicales	Determinación de anomalías celulares	50 - 84	91 - 99	Lesión cervical	Hedge et al., 2011 Albert, et al., 2012
Colposcopia	Revisión directa y biopsia	Detección de lesiones visibles	81 - 95	24 - 63	NIC II+/Ca in situ	Pretorius y Belinson, 2012 Underwood, et al., 2012
Virapap/ViraType	DNA - HPV	Detección de 7 HR-HPV	43 - 57	83 - 96	Cáncer invasor	Guerrero, et al., 1992
PCR - restricción	DNA - HPV	Detección y genotipificación de HPV	99.5	97	CaCu	Walboomers, et al., 1999
Hybrid Capture 2 (HC2)	DNA - HPV	Detección de 13 HR - HPV y 5LR-HPV	93 - 98	60 - 85	NIC II/III+	Cox, 2009 Meijer, et al., 2009 Arbyn et al., 2006, 2008, 2013 Lazcano et al., 2011 Szarewski, et al, 2012 Bruni, et al., 2013 Stoler et al., 2013
Cervista HPV	DNA - HPV	Detección de 12 HR - HPV; HR - HPV; 1LR - HPV y Tipos 16/18	90 - 100	47	NIC II/III+	Einstein, et al., 2010 Belinson, et al., 2011 Tao, et al., 2012
INNO - LIPA	DNA - HPV	Detección de 18 HR - HPV y 10 LR - HPV	98	79	NIC III+	Else, et al., 2010 Barzon, et al., 2012
Linear Array/ genotipificación	DNA - HPV	Detección y genotipificación de 25 HR - HPV y 11 LR - HPV	93	84	NIC II/ Carcinoma de células escamosas	Comar, et al., 2010 Song, et al., 2012 Tabrizi, et al., 2012 Lee, et al., 2013
AMPLICOR HPV test	DNA - HPV	Detección de 13 HR - HPV	92 - 95	49 - 87	NIC II/NIC III	Mosonogo, et al., 2005 Mo, et al., 2012 Tabrizi, et al., 2005
COBAS 4800 HPV	DNA - HPV	Detección de 14 HR - HPV y por separado 16/18	95 - 98	85	NIC II	Martinez, et al., 2012 Szarewski, et al., 2012 Cuzick, et al., 2013
Abbott Real Time	DNA - HPV	Detección de 14 HR - HPV Genotipificados	93 - 95	47 - 86	NIC II/NIC III	Tang, etc al., 2009 Halfon, et al., 2010 Wong, et al., 2011 Szarewski, et al., 2012 Cuzick, et al., 2010, 2013

De esta manera, actualmente existen métodos comerciales con aprobación de la FDA para identificación de DNA de VPH, las que utilizan amplificación de la señal positiva de hibridación, y permiten la detección de múltiples tipos de HR – HPV en un solo paso.

De los sistemas que utilizan amplificación de ácidos nucleicos, existe al menos 7 diferentes pruebas que utilizan el PCR como base, y son ampliamente sensibles y específicas. Los protocolos de VPH – PCR hacen uso de los oligonucleótidos consenso MY09/11 o GP5+/6+, los cuales permiten la detección de un gran número de VPH en una sola reacción y puede ser genotipificados por polimorfismos de longitud fragmentos de restricción, sin embargo el sistema no funciona adecuadamente para infecciones múltiples, por lo que se desarrolló la hibridación reversa donde, además de la identificación viral, también se puede identificar a los VPH en un solo paso. (Gravitt PE et al, 2000)

Linear Array es uno de los sistemas de detección de VPH más completos, ya que incluye hasta 36 sondas en su última versión para los tipos de HPV de alto y bajo riesgo, éstos sistemas de genotipificación poseen alta sensibilidad para

detectar NIC 2, pero baja especificidad para detectar las lesiones de bajo grado, lo que las vuelve herramientas importantes para tamizaje de la infección por HPV a nivel poblacional. (Abreu AL et al, 2012)

La detección de DNA del VPH como indicador de la presencia del virus no determina la existencia de una infección activa, por lo que debe ser acompañada de otro método diagnóstico, la carga viral del VPH se ha sugerido como un biomarcador de infección persistente porque las anomalías citológicas porque las anomalías citológicas en lesiones NIC 2/NIC 3 y CCU son más comunes en pacientes con elevada carga viral. (Huang Y et al, 2008) La carga viral se determina por PCR en tiempo real, como un sistema altamente sensible y específico, el cual, además de poder genotipificarse en el mismo ensayo, es altamente reproducible, rápido y puede aplicarse en un gran número de muestras a la vez.

Dos sistemas de diagnóstico han sido recientemente desarrollados a partir de esta metodología, los cuales han sido empleados en estudios epidemiológicos, el Abbott Real Time HR – VPH y el COBAS 48000 VPH, ambos sistemas detectan 14 tipos de HR – VPH en una sola reacción y, por medio de un sistema de detección multicolor, pueden diferenciar por separado a los tipos 16 y 18.

Pese a los resultados alentadores obtenidos al estudiar los marcadores de DNA, RNA y subrogados, éstos aún no se han utilizado de forma rutinaria para detectar lesiones premalignas o cáncer de forma oportuna. Además de la variedad en costos y de que algunos sistemas de detección requieren de una alta tecnología para su desarrollo, la principal razón ha sido la variabilidad en la especificidad de todos ellos en los diferentes estudios poblacionales. (Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(Supl 4):25-32)

El objetivo fundamental de la detección del cáncer cervicouterino es prevenir la morbilidad y mortalidad causada por éste. Existe una fuerte asociación entre el virus del papiloma humano y el cáncer cervicouterino. Aunque la mayoría de las infecciones por dicho virus no progresan a cáncer, sólo las persistentes sí tienen un riesgo mayor de desarrollar lesiones precancerosas. (Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(Supl 4):25-32)

Actualmente, la evidencia propone que el tamizaje debe iniciarse a los 21 años de edad. El objetivo no es detectar cáncer, sino lesiones precursoras. Por lo tanto, es importante implementar un programa organizado, constituido por personal de salud comprometido y experimentado en el conocimiento de la prevención, detección, y seguimiento del cáncer cervicouterino. (Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(Supl 4):25-32)

Las estrategias básicas para lograr la detección oportuna del cáncer cervicouterino incluyen realización de citología exfoliativa con cobertura de 80% de la población blanco, adecuado intervalo de la aplicación del tamizaje, capacitación,

recapacitación y certificación de cada uno de los procesos de control de calidad interno y externo, estandarización de criterios morfológicos e implementación del sistema Bethesda (2001) para el reporte de la citología a nivel nacional y la correlación cito-colpo-histopatológica. Existen otros métodos de diagnóstico de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino validados internacionalmente; sin embargo, en México no todos ellos se realizan de manera rutinaria en todo el sector salud debido a su alto costo. (Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(Supl 4):25-32)

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

**Universo y población de estudio:** Pacientes que acudieron a la clínica de displasias del Hospital General Tacuba ISSSTE en el año 2015.

### Selección de la muestra:

- A) Tamaño de la muestra:** Se buscaron los registros en las libretas de 2015 todas las pacientes que acudieron al servicio de displasias
- B) Criterios de selección:** Todas las pacientes con diagnóstico de infección por virus del papiloma humano por PCR, colposcopia y biopsia realizado en la clínica de displasias del Hospital Tacuba ISSSTE
- C) Criterios de inclusión:** Todas las pacientes con diagnóstico de infección por virus del papiloma humano por PCR, colposcopia y biopsia realizado en la clínica de displasias del Hospital Tacuba ISSSTE
- D) Criterios de exclusión:** Mujeres menores de 19 años y mayores de 60 años, expediente incompleto.

### Procedimientos:

#### Descripción

1. Se revisaron en la base de datos del Servicio de Displasias de todas las pacientes que acudieron en el año 2015.
2. Se contabilizaron los resultados positivos para infección por VPH por PCR, colposcopia y biopsia.
3. Se revisaron en los expedientes clínicos y registraron en la hoja de datos todos los casos.
4. Se sacaron porcentajes de los casos registrados.
5. Se hicieron tablas y gráficas y de los casos obtenidos.

6. Se compararan los resultados obtenidos con lo mencionado en la literatura médica.
7. Se realizaron conclusiones de los resultados obtenidos.
8. Se realizó discusión del tema y los resultados obtenidos.

**Análisis Estadístico:** Se utilizó la estadística descriptiva y los resultados se expresarán en promedios (para las variables como la edad) y porcentajes así como medidas de tendencia central.

## RESULTADOS

De un total de 189 pacientes que acudieron al servicio de displasias del Hospital General Tacuba ISSSTE en el año 2015, se eliminaron 64 pacientes de acuerdo a los criterios de exclusión.

Fueron consideradas las pacientes con estudios positivos para infección por virus del papiloma humano (Papanicolaou, PCR, colposcopia o biopsia)

Tabla 1. POBLACION DE ESTUDIO

<b>Total de expedientes revisados</b>	<b>189</b>
<b>Total de incluidos</b>	<b>125 (100%)</b>
<b>Excluidos</b>	<b>64</b>

El tiempo de estudio comprendió las pacientes que acudieron a la clínica de displasias del Hospital General Tacuba del ISSSTE de enero de 2015 a diciembre del mismo año.

Se estudió un total de 125 pacientes de los cuales la edad promedio fue de 41.7 años, promedio de gestaciones de 1.81, de 0 a 4 partos (promedio 0.83), de 0 a 3 cesáreas (promedio 0.66), de 0 a 2 abortos (promedio 0.33), inicio de vida sexual activa en promedio a los 20.57 años, y número de parejas sexuales en promedio de 2.67 (de 1 hasta 20 parejas). (cuadro 1)

CUADRO 1.- VARIABLE NUMÉRICAS					
	N	MÍMINO	MÁXIMO	MEDIA	Std. Deviation
<b>EDAD</b>	125	20	73	41.70	10.128
<b>GESTAS</b>	125	0	5	1.81	1.249
<b>PARTOS</b>	125	0	4	.83	1.120
<b>CESÁREAS</b>	125	0	3	.66	.843
<b>ABORTOS</b>	125	0	2	.33	.606
<b>IVSA</b>	125	14	40	20.57	4.795
<b>NPS</b>	123	1	20	2.67	2.504



No se registraron antecedentes de ETS (cuadro 2)

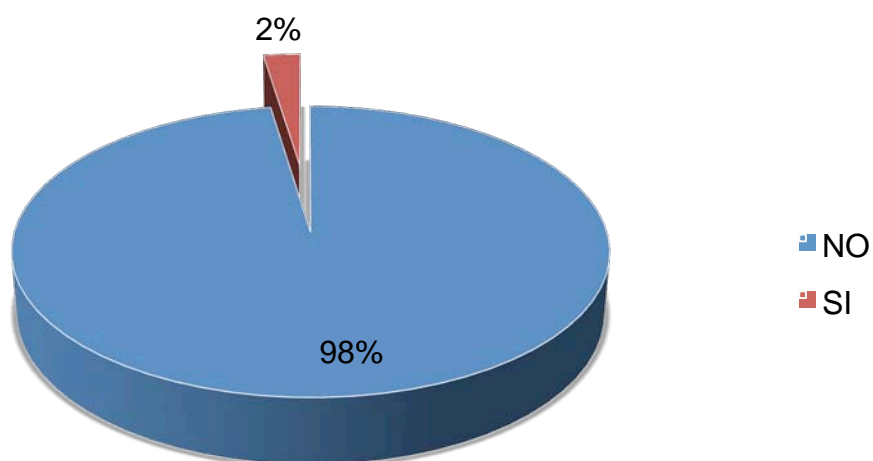
<b>CUADRO 2.-ETS</b>				
	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
NO	125	100.0	100.0	100.0

Se obtuvo una frecuencia de pacientes con HTA de 2.4 % (cuadro 3, gráfica 1)

<b>CUADRO 3 HTA</b>				
	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
NO	122	97.6	97.6	97.6
SI	3	2.4	2.4	100.0
Total	125	100.0	100.0	

□

**GRAFICA 1.-ANTECEDENTES DE HTA**

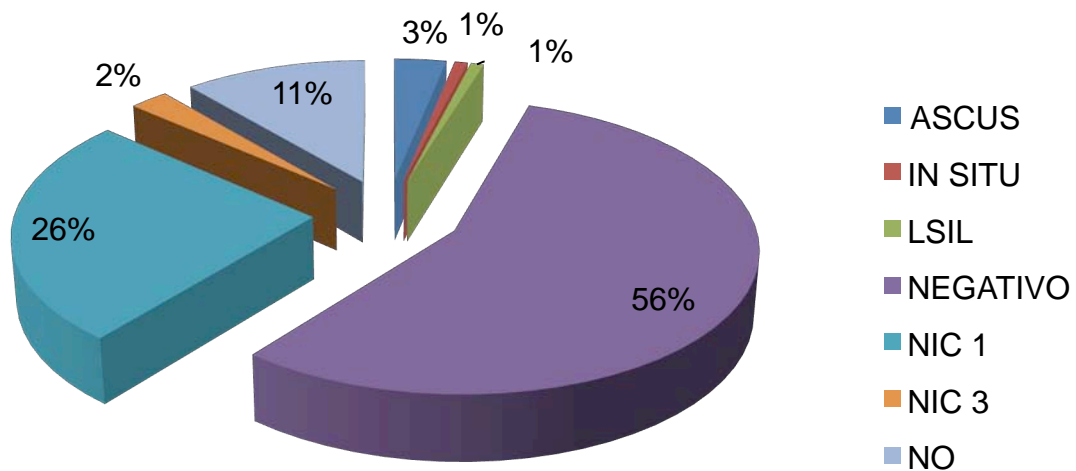


El resultado de PAP mostró ser negativo en el 56 %, NIC 1 en el 25.6 % y no se realizó en el 11.2% (cuadro 4, gráfica 2)

**CUADRO 4.- RESULTADOS DE PAP**

	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
ASCUS	4	3.2	3.2	3.2
IN SITU	1	.8	.8	4.0
LSIL	1	.8	.8	4.8
NEGATIVO	70	56.0	56.0	60.8
NIC 1	32	25.6	25.6	86.4
NIC 3	3	2.4	2.4	88.8
NO	14	11.2	11.2	100.0
Total	125	100.0	100.0	

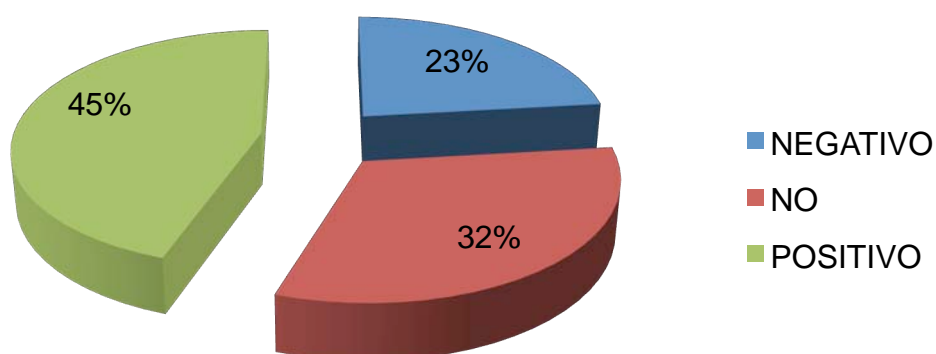
**GRAFICA 2.-RESULTADOS PAP**



Los resultados de PCR mostraron ser positivos en el 44.6 %. (cuadro 5, gráfica 3)

CUADRO 4.- RESULTADOS DE PCR				
	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
NEGATIVO	29	23.2	23.2	23.2
NO	40	32.0	32.0	55.2
POSITIVO	56	44.8	44.8	100.0
Total	125	100.0	100.0	

**GRÁFICA 3.-RESULTADOS PCR**

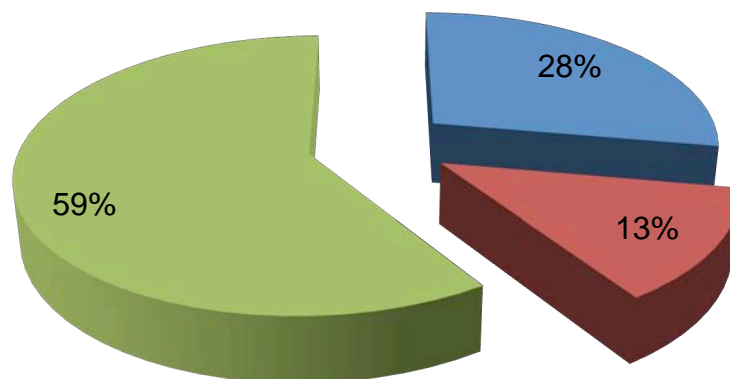


De las pacientes positivas para VPH por PCR, el 28% presentó genotipo para el virus 16, el 13% para el 18 y 59% para el pool (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (cuadro 5, gráfica 4)

CUADRO 5.- GENOTIPO				
	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
16	15	28	28	28
18	7	13	13	41
POOL	32	59	59	100
Total	56	100	100	100

## GRÁFICA 4.- GENOTIPO

■ 16 ■ 18 ■ POOL

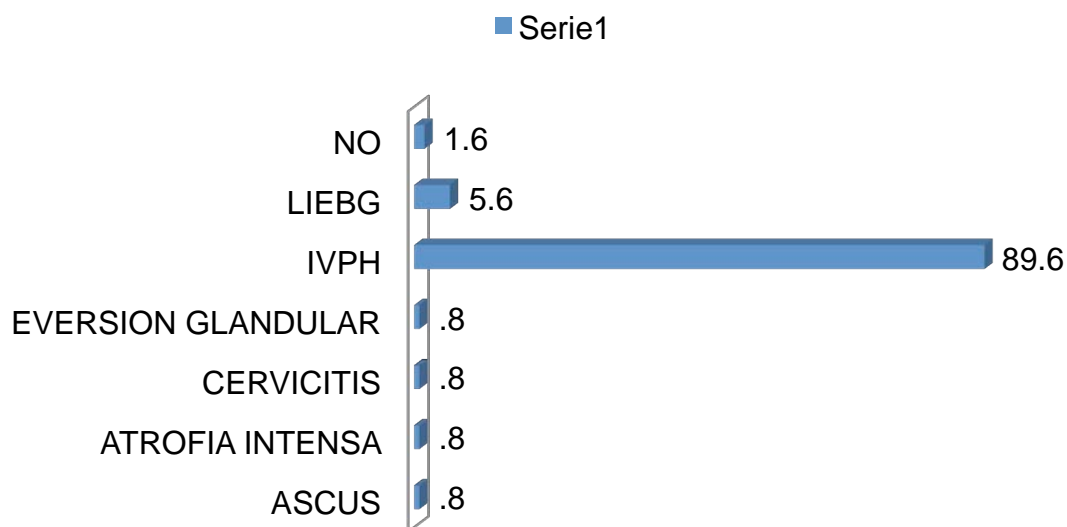


Los resultados de colposcopia muestran 89.6 % de IVPH y un 5.6 % de LIEBG (cuadro 6, gráfica 5)

CUADRO 6.- RESULTADOS DE COLPOSCOPIA

	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
ASCUS	1	.8	.8	.8
ATROFIA INTENSA	1	.8	.8	1.6
CERVICITIS	1	.8	.8	2.4
EVERSION GLANDULAR	1	.8	.8	3.2
IVPH	112	89.6	89.6	92.8
LIEBG	7	5.6	5.6	98.4
NO	2	1.6	1.6	100.0
Total	125	100.0	100.0	

## GRAFICA 5.- RESULTADOS COLPOSCOPIA

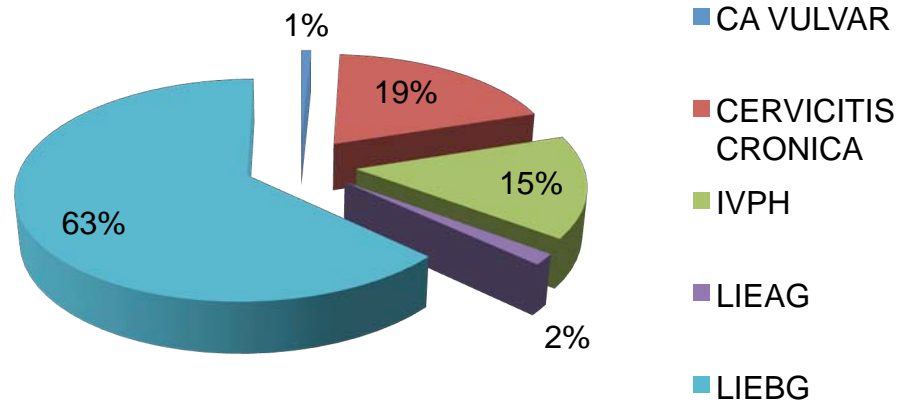


Los resultados de la biopsia mostraron 63.2 % para LIBG, 19 %, para IVPH un 15.2 % , LIEAG 1.6 % (cuadro 7, gráfica 6)

CUADRO 7.-RESULTADOS DE BIOPSIA

	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
CA VULVAR	1	.8	.8	.8
CERVICITIS CRONICA	24	19.2	19.2	20.0
IVPH	19	15.2	15.2	35.2
LIEAG	2	1.6	1.6	36.8
LIEBG	79	63.2	63.2	100.0
Total	125	100.0	100.0	

## GRAFICA 6.-RESULTADOS BIOPSIA

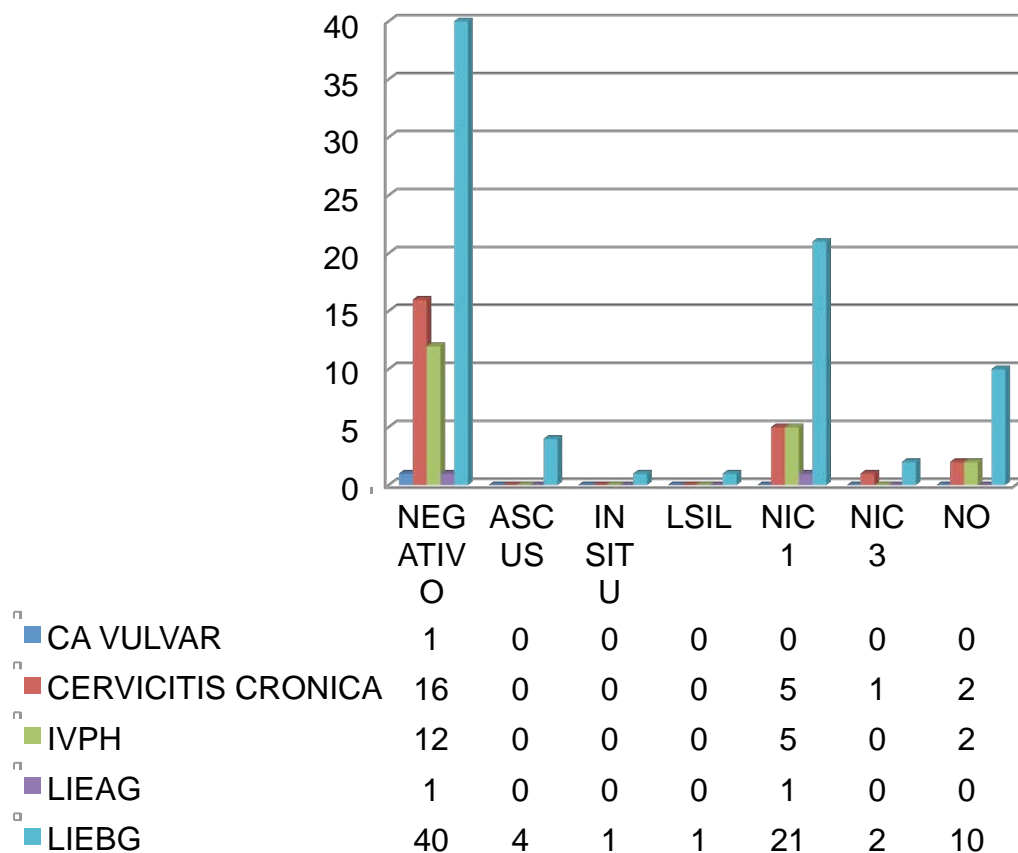


Con PAP negativo la biopsia mostró: cervicitis crónica en 16 pacientes, IVPH en 12 pacientes, CA valvular en 1 paciente. Con PAP con NIC1 la biopsia mostró 5 pacientes con cervicitis crónica y 5 pacientes con IVPH. En 10 pacientes sin PAP resultaron con LIEBG a la biopsia (cuadro 8, gráfica 7).

CUADRO 8.- COMPARATIVO BIOPSIA VS PAA

		BIOPSIA				
		CA VULVAR	CERVICITIS CRONICA	IVPH	LIEAG	LIEBG
<b>PAP</b>	ASCUS	0	0	0	0	4
		.0%	.0%	.0%	.0%	5.1%
	IN SITU	0	0	0	0	1
		.0%	.0%	.0%	.0%	1.3%
	LSIL	0	0	0	0	1
		.0%	.0%	.0%	.0%	1.3%
	NEGATIVO	1	16	12	1	40
		100.0%	66.7%	63.2%	50.0%	50.6%
	NIC 1	0	5	5	1	21
		.0%	20.8%	26.3%	50.0%	26.6%
NIC 3	0	1	0	0	2	
	.0%	4.2%	.0%	.0%	2.5%	
NO	0	2	2	0	10	
	.0%	8.3%	10.5%	.0%	12.7%	
<b>Total</b>		1	24	19	2	79
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

## GRAFICA 7.-PAP VS BIOPSIA

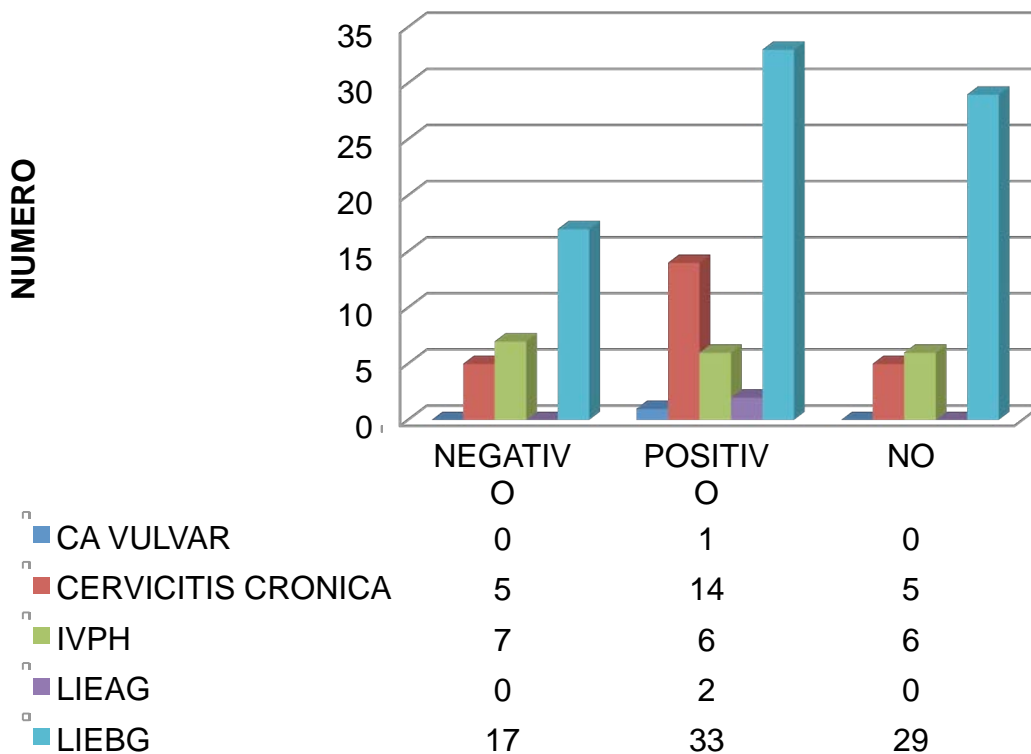


Con PCR negativo se presentó en la biopsia: 17 pacientes con LIEBG 7 pacientes IVPH y 5 pacientes con cervicitis crónica. Con PCR positivo presentaron en la biopsia 33 pacientes con LIEBG, 14 pacientes con cervicitis crónica, 6 pacientes con IVPH y 2 pacientes con LIEAG. En 29 pacientes que no se realizó PCR resultaron a la biopsia LIEBG y 5 con cervicitis crónica. (no se encontró significancia estadística) (cuadro 9, gráfica 8)

CUADRO 9.-COMPARATIVO PCR VS BIOPSIA

		BIOPSIA				
		CA VULVAR	CERVICITIS CRONICA	IVPH	LIEAG	LIEBG
PCR	NEGATIVO	0	5	7	0	17
		.0%	20.8%	36.8%	.0%	21.5%
NO		0	5	6	0	29
		.0%	20.8%	31.6%	.0%	36.7%
POSITIVO		1	14	6	2	33
		100.0%	58.3%	31.6%	100.0%	41.8%
Total		1	24	19	2	79
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

GRAFICA 8.-PCR VS BIOPSIA

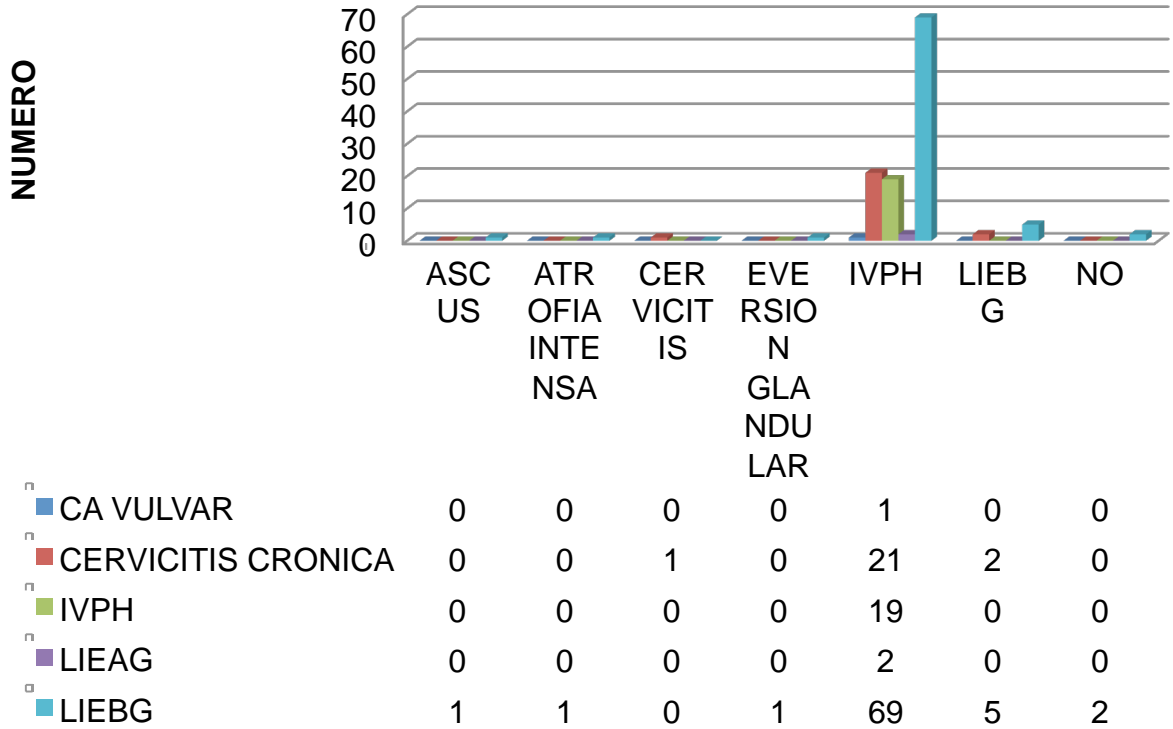




Colposcopia con ASCUS mostro en la biopsia: 1 paciente LIEBG. Con colposcopia con atrofia intensa la biopsia mostró 1 paciente con LIEBG. Con cervicitis crónica en la colposcopia a la biopsia mostró 1 paciente con cervicitis crónica. Con eversión glandular en la colposcopia la biopsia mostró 1 caso de LIEBG. Con colposcopia con IVPH la biopsia mostró 69 pacientes con LIEBG, 21 pacientes con cervicitis crónica, 19 pacientes con CA valvular. Con colposcopia con LIEBG la biopsia mostró 5 pacientes con LIEBG. ( no se encontró diferencia estadística) (cuadro 10, gráfica 9)

		BIOPSIA				
		CA VULVA R	CERVICITI S CRONICA	IVPH	LIEAG	LIEBG
<b>COLPOSCOPIA</b>	ASCUS	0	0	0	0	1
		.0%	.0%	.0%	.0%	1.3%
	ATROFIA INTENSA	0	0	0	0	1
		.0%	.0%	.0%	.0%	1.3%
	CERVICITIS	0	1	0	0	0
		.0%	4.2%	.0%	.0%	.0%
	EVERSION GLANDULA R	0	0	0	0	1
		.0%	.0%	.0%	.0%	1.3%
	IVPH	1	21	19	2	69
		100.0%	87.5%	100.0%	100.0%	87.3%
LIEBG	0	2	0	0	5	
	.0%	8.3%	.0%	.0%	6.3%	
NO	0	0	0	0	2	
	.0%	.0%	.0%	.0%	2.5%	
<b>Total</b>	1	24	19	2	79	
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

### GRAFICA 9.- COLPOSCOPIA VS BIOPSIA



## DISCUSIÓN

En nuestro hospital de un total de 500 paciente que acudieron a la clínica de Displasias, 189 se reportaron con infección por virus por diferentes métodos de tamizaje, sin embargo del total se eliminaron 64 pacientes en base a los criterios de exclusión.

No se cuenta con reportes anteriores de la frecuencia de lesiones causadas por virus del papiloma humano en nuestro hospital.

Se encontraron 125 pacientes con resultados positivos para infección por virus del papiloma humano por diferentes métodos de tamizaje entre ellos papanicolaou, PCR y colposcopia.

Con respecto al Papanicolaou, se encontró un alto porcentaje de resultados negativos (70%), así como un porcentaje significativo de NIC 1 y NIC 3, sin embargo al compararlo con la colposcopia encontramos que de las 125 pacientes se realiza diagnóstico de IVPH en el 89.6%, con un bajo porcentaje de LIEBG, lo que nos corrobora como el Papanicolaou tiene una baja sensibilidad.

De las 125 pacientes, 85 se realizaron prueba de PCR, de las cuales, 56 resultaron positivas, todas contaban con biopsia, en donde se observó que el 33% presentaron LIEBG, 6% con IVPH, 2 % LIAG y un 14 % cervicitis crónica, con lo que cuál se puede observar que las pacientes con resultado positivo para PCR presentarán lesión en la mayoría de los casos, sin embargo existe un porcentaje menor que a pesar de contar con resultado positivo no presenten cambios.

La colposcopia se realizó en 123 de las 125 pacientes, de las cuales 113 se diagnosticaron con IVPH, se corrobora diagnóstico en 19 pacientes, sin embargo de estas 113 pacientes se encontraron 69 casos de LIEBG, 21 casos de cervicitis crónica e incluso 2 de LIAG, lo cual se traduce en que la colposcopia detecta más casos de lesión, con una alta sensibilidad, con un numero de falsos positivos nada despreciable.

Con todos los métodos de diagnóstico disponibles en el servicio no se detectó ningún caso de cáncer cervicouterino, el caso reportado como cáncer in situ por Papanicolaou, se concluyó como LIEBG por biopsia.

En la literatura, se describe que es necesario complementar cualquiera de las pruebas de tamizaje que existen para cáncer cervicouterino, es decir, ya que el Papanicolaou presenta una baja sensibilidad, es necesario complementarlo con colposcopia o estudio de PCR si es posible, también es necesario continuar educando a los trabajadores de la salud en la correcta toma del mismo, ya que por eso existen mucho falsos negativos.

En nuestra institución, la mayor frecuencia de lesiones causadas por infección del VPH, se trató de LIEBG, la cual se trata de una displasia leve.

La mayoría (90%) de las infecciones por VPH son transitorias. La duración media de la infección varía entre 6-12 meses y 2 años. Se ha establecido que la duración es mayor en los VPH de alto riesgo (duración media: 13,5 meses) que para los de bajo riesgo (8,2 meses).

El 25% de las mujeres con infecciones por el VPH presentan cambios citológicos propios de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) detectables en la citología (neoplasia intraepitelial cervical o NIC 1). Se ha observado que la lesión NIC 1 remite a los 12 meses en 61% de los casos (IC 95%: 53-70) y a los 36 meses en el 91% de los casos (IC 95%: 84-99), en especial en adolescentes y mujeres jóvenes. La probabilidad de remisión es menor a edades más avanzadas. En mujeres con una edad promedio de 32 años (18-55), la remisión de la LIEBG a los 2 años de seguimiento es de 54,9% (IC 95%: 41,9-67,9) y la tasa de progresión del 19,8% (IC 95%: 9,5-30,1).

La literatura médica sugiere que las lesiones NIC 1 remiten espontáneamente en el 60% de los casos, persisten en el 30%, progresan a NIC 3 en el 10% y a invasión en el 1%.

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados evidencian que la clínica de displasia del Hospital General Tacuba, se realiza la detección de manera oportuna de lesiones causadas por virus del papiloma humano,

Esto se logra utilizando los métodos de tamizaje ya descritos, en la literatura se sugiere que se realicen en conjunto, ya que como se puede observar tanto en la literatura como en nuestro estudio el papanicolaou cuenta con una sensibilidad muy baja, si no se realizaran otros métodos de diagnóstico muchos de los casos de pacientes con lesiones de bajo grado, se manejarían como pacientes sanas, y no se les daría el seguimiento adecuado.

Ya que el estudio de histopatología resulta ser el más objetivo, al compararlo con los métodos de tamizaje se puede observar que la colposcopia fue el método con el que se diagnosticó mayor número de pacientes con cambios por infección de virus del papiloma humano, en comparación con el papanicolaou e incluso el estudio de PCR, que a pesar de tener una sensibilidad del 95%, puede resultar positivo y no necesariamente la paciente presentará alguna lesión.

Como se había mencionado, la LIEBG, se trata de la lesión más frecuente encontrada en nuestra población y se recalca que en estudios previos se ha descrito que éstas remiten en el 60% de los casos, requiriendo en su mayoría de vigilancia estrecha y tratamiento en caso de progresión.

## BIBLIOGRAFÍA

Siegel R, Jiemin Ma, Zou Zhaochui. et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.

Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. Open Virol J 2012;6(Suppl 2: M4):190-197.

Almonte M, Albero G, Molano M, et al. Risk factors for human papillomavirus exposure, and cofactors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. Vaccine 2008;19;26(Suppl 11):L16-36

Palacio-Mejía L, Rangel-Gómez G, Hernández-Ávila M, et al. Cervical cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in Mexico. Salud Pública Mex 2003;45(3):315-325

Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. Int J Cancer 2003;105(5):687-691

Lazcano PCE, Herrero R, Muñoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. Int J Cancer 2001;91:412-420

Lee, SL, Tameru AM. A mathematical model of human papillomavirus (HPV) in the United States and its impact on cervical cancer. J Cancer 2012;3:262-268

Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al. FUTURE I Investigators. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:287-296

Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. Infect Agent Cancer 2012;7(1):34.

Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. J Infect Dis 1994;169(2):235-240

Koutsky LA, Holmes KK, Crichtlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992 Oct 29;327 (18):1272 – 1278

Bernard HU, Apt D. Transcriptional control and cell type specificity of HPV gene expression. Arch Dermatol 1994;130(2):210-215

Gewin L Galloway DA. E box – dependent activation of telomerase by human papillomavirus type 16 E6 does not require induction of c – myc. J Virol 2001;75 (15):7198 – 7201

Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, et al. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and transactivates the AP1 family of transcription factors EMBO J 1996;15(8):1950- 1960

Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80(12):3812 – 3815

Berumen J, Ordoñez RM, Lazacano E, et al. Asian – American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case- control study. J Natl Cancer Inst 2001;93(17):1325-1330.

Gutiérrez-Xicoténcatl L, Plett-Torres T, Madrid-González CL, et al. Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. Rev Salud Pub 2009;51:S479- S488

Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, et al. A review of methods for detection of human papillomavirus infection. Virol J 2012;9:262

Huang Y, Huang MN, Li N, et al. Association between human papillomavirus DNA load and development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18(4):755-760

Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, et al. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. Vaccine 2012;30(Suppl 5):F100-106)

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses, J Clin Microbiol 2000;38(1):357- 361.

Gutiérrez-Xicoténcatl L, Plett-Torres T, Madrid-González CL, et al. Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. Rev Salud Pub 2009;51:S479- S488.