



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS

ALGORITMO DE TAMIZAJE MEDIANTE TRUSCREEN PARA DETECCION DE LESIONES PRECURSORAS DE
CANCER CERVICOUTERINO EN LA CLINICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN

GINECOLOGIA Y OBSTETERICIA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

PRESENTA:

DR. DANTE MARCO POLO OCHOA CONTRERAS

TUTOR DE TESIS

DR. ANTONIO GUTIERREZ RAMIREZ

JEFE DE SERVICIO DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETERICIA

DR. JUAN JIMENEZ HUERTA

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETERICIA

TITULAR DE CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETERICIA

CD.MX. 2018



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DR . VICTOR MANUEL FLORES
Jefe de Enseñanza del Hospital Juarez de Mexico

Dr. Juan Jimenez Huerta
Profesor Titular del curso de Ginecologia y Obstetricia, Hospital Juarez de Mexico

Dr. Antonio Gutierrez Ramirez.
Asesor Metodologico de Tesis

Dr. Victor Manuel Flores
Asesor Estadistico

Dr Dante Marco Polo Ochoa Contreras
Tesista

INDICE

Agradecimientos.....	Pag. 3
Marco teorico.....	Pag. 4
Epidemiologia.....	Pag. 4
Morbilidad.....	Pag. 6
Mortalidad.....	Pag. 7
Generalidades de Virus de Papiloma humano.....	Pag.11
Mecanismos de transformación.....	Pag.12
Integracion genomica.....	Pag.14
Cribado de cancer de cervix.....	Pag.18
TruScreen.....	Pag.21
Planteamiento del Problema.....	Pag.22
Justificacion.....	Pag.22
Hipotesis.....	Pag.22
Obejtivo	Pag.22
Objetivo general.....	Pag. 22
Objetivo especifico	Pag.22
Metodología.....	Pag. 23
Tipo y diseño de estudio.....	Pag. 23
Población.....	Pag. 23
Tamaño de la muestra	Pag. 23
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	Pag. 24
Procedimiento.....	Pag.25
Análisis estadístico.....	Pag.25
Cronograma de actividades.....	Pag. 26
Aspectos éticos y de bioseguridad	Pag.26
Relevancia y expectativas.....	Pag.26
Recursos disponibles	Pag.26
Recursos necesarios.....	Pag.26
Resultados	Pag.27
Discusion.....	Pag.30
Conclusiones.....	Pag.31
Bibliografia.....	Pag.32

AGRADECIMIENTOS

“CON TODO MI AMOR A MI MADRE PAULA QUE SIEMPRE ESTUVO AHÍ CONMIGO PARA GUIARME EN LOS MOMENTOS MAS DIFICILES Y SIEMPRE DARME PALABRAS DE ALIENTO Y NUNCA DARME POR VENCIDO , A MI PADRE LEOPOLDO POR DEMOSTRARME DIA A DIA CUANTO ME QUIERE Y SIEMPRE DARME UN ACONSEJANDOME PARA SER MEJOR , MI HERMANO CESAR QUE A PESAR DE TODAS LAS ADVERSIDADES SIEMPRE ESTAMOS JUNTOS PARA LOS MOMENTOS DIFICILES , MI ESPOSA JENNIFER POR COMPARTIR ESTE GRAN LOGRO CON ELLA, AYUDANDOME EN LOS MOMENTOS DIFICILES Y SER MI COMPAÑERA DE VIDA “

DANTE MARCO POLO OCHOA CONTRERAS

ALGORITMO DE TAMIZAJE MEDIANTE TRUSCREEN PARA DETECCION DE LESIONES PRECURSORAS DE CANCER CERVICOUTERINO EN LA CLINICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

1. MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

A pesar de ser prevenible, el cáncer cervical cervicouterino (Cacu) es el cuarto tipo de cáncer más común entre las mujeres y el séptimo entre la población general. En 2012, se informaron 528.000 casos nuevos, lo que representaba una tasa de incidencia ajustada por edad de 14,0 por 100.000 mujeres . Las regiones de alto riesgo (con tasas estimadas de incidencia estandarizada por edad de > 30 por 100.000 mujeres) incluyen África oriental Melanesia y África meridional y media . Las tasas más bajas estuvieron presentes en Australia / Nueva Zelanda y África occidental . En 2012 se estimaron alrededor de 266.000 muertes en todo el mundo, lo que representa el 7,5% de todas las muertes de mujeres atribuidas al cáncer y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 6,8 por 100.000 mujeres .

De las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), África y Asia sudoriental tienen la mayor mortalidad en el mundo (21,5 y 11,3 muertes por 100.000, respectivamente). Cabe destacar que aproximadamente 9 de cada 10 defunciones debidas a este tumor maligno ocurren en regiones menos desarrolladas . Una gran parte de la carga global (aproximadamente el 85%) se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa el 12% de casi todos los casos de cáncer en mujeres. Esta enfermedad afecta principalmente a las mujeres jóvenes de bajo nivel socioeconómico durante su edad reproductiva, lo que también afecta a sus familias. Por lo tanto, este tipo de cáncer demuestra la falta de igualdad en el estado de salud que existe .

AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

Según GLOBOCAN, en 2012 en América Latina y el Caribe, el cáncer de cuello uterino tenía una tasa de incidencia estandarizada por edad de 21,2 por 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 8,7 por 100.000 mujeres, lo que representa aproximadamente 69.000 nuevos casos y aproximadamente 29.000 muertes. Es el segundo tumor maligno más común después del cáncer de mama, que es responsable de más casos nuevos (27% y 12,2%, respectivamente) y defunciones (14,9% y 9,9%, respectivamente) en estas regiones.

Los países con tasas de mortalidad más altas son Guyana, Nicaragua, Paraguay, Surinam, Belice y Haití, y Guyana, Surinam, Guayana Francesa, Nicaragua y Paraguay (Tabla 2.1). La tasa estimada de prevalencia a 1 año de esta enfermedad en la población adulta es de 54.508 casos, pero se espera que las tasas de prevalencia sean cuatro veces superiores (227.273 casos) .

Con respecto a las tasas de mortalidad en el año 2012, se registraron 28.565 defunciones en esta región, con una tasa estandarizada por edad de 8,7 por 100.000 mujeres. Esta tasa corresponde al 10,7% de todas las muertes en todo el mundo .

Actualmente, en las Américas, se estima que las muertes debidas a CxCa son responsables de una gran cantidad de años de vida potencial perdida. Según informó la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre 1996 y 2001 murieron 74.855 mujeres de 13 países de América Latina por cáncer de cuello uterino, de las cuales 50.032 tenían entre 25 y 64 años. Esto indica que se perdieron más de 1,56 millones de años de vida potencial debido a la muerte prematura de estas mujeres. Cuando la carga de morbilidad se calcula en años de vida ajustados por discapacidad (lo que equivale a perder 1 año de vida sana), las estimaciones de la OMS sugieren que en América Latina esta enfermedad es responsable de 471.000 años de vida ajustados a la discapacidad, lo que implica una carga mucho mayor en comparación con cualquier otro tipo de cáncer en las mujeres .

De acuerdo con los datos de la OPS, en las Américas, 83.000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en 2012 y 36.000 de ellas murieron a causa de esta enfermedad. Si esta tendencia continúa, el número de muertes aumentará en un

45% para 2030. Las tasas de mortalidad en América Latina y el Caribe siguen siendo tres veces más altas que en América del Norte, lo que sirve como testimonio de las considerables desigualdades en el estado de salud que existen .

En cuanto al número de defunciones por esta causa, entre todas las otras neoplasias, diez países se destacan en la región de América Latina y el Caribe, con proporciones superiores al 11%. Estos mismos países pueden subclasificarse en dos grupos, el primer subgrupo, donde $\geq 18\%$ del total de muertes se deben a neoplasias malignas (Guyana 21,3%, Paraguay 18,7%, Haití 18,3% y Suriname , 17,7%), y la

MÉXICO

Tanto la incidencia como la mortalidad de esta neoplasia maligna se asocian con la transición demográfica porque existe una relación directa entre el envejecimiento de la población y la aparición de nuevos casos. Sin embargo, el estilo de vida y la capacidad de respuesta de los departamentos de salud limitan el panorama regional de esta situación. En México, el cáncer de cuello uterino se considera un problema de salud pública, y este cáncer es la segunda causa más común de tumores malignos en mujeres mayores de 25 años. El cáncer de cuello uterino representó el 9% (529.800) de todos los nuevos casos de cáncer y el 8% (275.100) del total de muertes de mujeres por cáncer en 2008.

Desafortunadamente, este tipo de cáncer afecta predominantemente a las mujeres en sus años reproductivos que se vulnerables a nivel económico y social, lo que implica un impacto considerable tanto desde el punto de vista económico como social y actualmente es la segunda causa de muerte por neoplasias en mujeres en edad reproductiva (40-59 años) y en mujeres mayores (55-59 años) .

MORBILDAD

La Dirección General de Epidemiología de México reúne información sobre las tasas de incidencia y el número de nuevos casos en sus informes anuales. Estos datos muestran que en México se registraron 3063 nuevos casos en 2014 (tasa de incidencia de 6,1 casos por cada 100.000 mujeres mayores de 10 años), mientras que en 1992 el número de

casos notificados fue de 4378; esto representa una disminución del 30% en el número total de casos presentados en México en los últimos 22 años. Teniendo en cuenta los diferentes grupos de edad, la tasa de incidencia más alta está presente en mujeres mayores de 45 años, especialmente entre los 60-64 años (tasa de incidencia de 15,5), seguidos por los de 45 a 49 años (tasa de incidencia de 12,6) y, por último, pero cercana a la primera, el grupo de mujeres entre 50 y 59 años de edad (tasa de incidencia de 12,4; en los tres casos, las tasas se calculan por cada 100.000 mujeres mayores de 10 años). La distribución del caso CxCa fue heterogénea entre los diferentes estados federales de la república en 2014 , con las tasas de incidencia más altas se reportaron en los estados de Colima, Campeche y Aguascalientes (43.4, 18.6 y 15.6 por 100.000) mujeres con más de 10 años de edad, respectivamente) y las menores tasas de incidencia fueron reportadas en los estados de Zacatecas, Oaxaca y Morelos (1,8, 1,5 y 1,3 por cada 100,000 mujeres mayores de 10 años respectivamente).

De los casos totales de cáncer de cuello uterino registrados en 2014, la mayoría fueron reportados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), seguido por la Secretaría de Salud y otras instituciones. En los estados federales donde la Secretaría de Salud no es la principal institución informante, como Jalisco, Nuevo León, Yucatán y Baja California, su papel es reemplazado por el IMSS o el Instituto de Seguros y Seguridad Social para Trabajadores del Estado (ISSSTE) .

MORTALIDAD

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres desde 2006, y entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), México es el país con la mayor tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino.

Un total de 3784 defunciones de mujeres fueron registradas en México en 2013, con una tasa bruta de 7,0 defunciones por 100.000 mujeres. Específicamente, en el grupo de mujeres de 25 años o más, se registraron 3776 muertes, con una tasa bruta de 11,3 muertes por 100.000 mujeres y una edad media de muerte de 59 años . Se registró un total de 67.277 defunciones entre 1998 y 2013, y los grupos de edad más afectados fueron

de 50 a 69 años, seguidos del grupo de 30 a 49 años, mientras que el grupo menos afectado fue el de las mujeres más jóvenes (entre 10 y 29 años) .

Entre 2000 y 2013, las tasas de mortalidad cruda cayeron de 18.9 a 11.3 muertes por cada 100.000 mujeres mayores de 25 años, lo que representa una disminución del 40,2% en 13 años. Si los estados federales son considerados durante el último año , hay diferentes niveles de impacto de esta neoplasia

FACTORES DE RIESGO

Los estudios indican que la infección persistente con el virus del papiloma humano (VPH) es un requisito necesario para el desarrollo de cáncer de cuello uterino [8, 9]. Se transmite por contacto sexual, afectando a 8 de cada 10 personas (hombres y mujeres) en algún momento de su vida. Sólo una mujer de cada 10 que adquieren esta infección desarrollará cáncer [10]. Se sabe que ciertos factores que antes se creían asociados a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino eran factores de riesgo para la infección por VPH. Algunos de estos factores de riesgo son los siguientes :

- Consumo de tabaco
- ETS (herpes y clamidia)
- Uso de hormonas orales
- Deficiencias nutricionales
- Edad de inicio de la actividad sexual y ausencia de protección durante la adolescencia
- Comportamiento sexual de alto riesgo durante toda la vida (múltiples parejas sexuales)

Esta neoplasia es 100% prevenible con medidas como la vacunación contra el VPH, el uso de preservativos, y evitar el consumo de tabaco, así como la detección temprana y el tratamiento de las lesiones precancerosas.

En México, la distribución de la prevalencia del tipo de VPH no se conoce; estudios recientes han reportado la prevalencia y la distribución del genotipo del VPH en México en mujeres con cáncer de cuello uterino, con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado y con citología normal. De 8706 muestras de tejidos de mujeres mexicanas, que se estratificaron según el diagnóstico (499, cáncer de cuello uterino, 364, lesiones de alto

grado, 1425, lesiones de bajo grado y 6418, citología normal); los genotipos más frecuentes fueron los siguientes [18]:

- VPH 16 (63,1%), VPH 18 (8,6%) VPH 58 y VPH 31 (5%) para CxCa
- VPH 16 (28,3%), HPV 58 (12,6%), HPV 18 (7,4%) y VPH 33 (6,5%) para lesiones de alto grado

HPV 16 (13,1%), HPV 33 (7,4%), HPV 18 (4,2%), HPV 18 (4,2%) y HPV 58 (2,6%) para lesiones de bajo grado

- VPH 16 (3,4%), VPH 33 (2,1%), VPH 18 y VPH 58 (1,2% para citología normal)

Además, un estudio realizado en parejas heterosexuales informó que la prevalencia de la infección por VPH es del 13,7% para las mujeres. Los tipos de alto riesgo más frecuentemente detectados fueron los VPH 59, 16, 31, 52 y 58, y los de bajo riesgo detectados fueron VPH 62, 71, 81 y 54 entre las mujeres.

2.3 Evolución del Programa de Cáncer de Cuello Uterino en México

En la última década, la reducción de la mortalidad puede atribuirse a una baja incidencia causada por la combinación de actividades de prevención implementadas en los servicios de salud junto con oportunidad diagnóstica, tratamiento y mejoras en la calidad y el acceso al servicio de salud .

En México, se han tomado medidas para abordar asuntos de salud pública en los últimos 10 años, lo que ha aumentado la comprensión actual de esta neoplasia. Un ejemplo es el Instituto Nacional de Cancerología de México, una institución de asistencia pública creada el 25 de noviembre de 1946, que se especializa en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, junto con las medidas de salud pública diseñadas, incluyendo campañas nacionales contra el cáncer. En 1974 se creó el primer Programa Nacional de Detección Precoz del Cáncer Cervicouterino y se utilizó la prueba de Papanicolaou o la citología como medio de detección porque se había establecido durante décadas, era la prueba de referencia para el cribado del cáncer cervical en todo el mundo. había reducido la mortalidad de esta enfermedad en los países desarrollados con un montón de recursos .

En 1996, el sistema de salud de México contaba con suficientes recursos e infraestructura para llevar a cabo cerca de tres millones de pruebas de Papanicolau por año para una población de más de 16 millones de mujeres entre 25 y 65 años. En ese mismo año, las

normas mexicanas oficiales dictaban que la prueba de Papanicolau se recomendaba anualmente para las mujeres con un estilo de vida sexual activo, sin delimitar un límite de edad, y las mujeres con un diagnóstico de colposcopia de VPH e incluso presentar una ligera displasia la clínica de colposcopia con criocirugía, electroquirúrgica o láser de acuerdo con el protocolo técnico del país. Al mismo tiempo, el Programa Nacional de Detección Precoz del Cáncer Cervicouterino no consideró la vigilancia epidemiológica un factor importante, que podría haber garantizado el seguimiento y tratamiento de las anomalías detectadas en mujeres en las que se había realizado una prueba de Papanicolau.

En 1997, se tomaron medidas para mejorar la detección temprana y la vigilancia de los pacientes, a saber, el Comité Nacional para la Prevención y Control del Cáncer Cervical y del Mama. Luego, en 1998, la Secretaría de Salud creó la Dirección General de Prevención y Control del Cáncer Cervical [24]. Además, desde 2004 se ha iniciado el Programa Popular de Seguros, que incluye el cáncer cervicouterino con el apoyo del Fondo para la Protección de los Desastres Catastróficos, lo que significa que cualquier mujer, sin importar su situación económica o ubicación geográfica, hospitales del Programa Popular de Seguros . Las recientes implementaciones en el sistema de atención de la salud, como la vacunación programada en un esquema de dosis prolongada, con dos dosis a los 0-2 meses o 0-6 meses y una tercera dosis después de 60 meses en las niñas entre 9 y 11 años de edad , vale la pena mencionar .

Por último, hay evidencia de que la mejora socioeconómica y la implementación de programas de detección temprana han influido significativamente en la disminución y reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino. En México, esta reducción es una prioridad y, según los resultados de la ENSANUT 2012, el 44,3% de las mujeres entre 25 y 65 años realizaron una prueba de Papanicolau en el año anterior a esta encuesta, mientras que 37,1 y 29,4% pruebas realizadas un año antes de las encuestas ENSANUT 2006 y ENSA 2000. Además, en el año 2012 se realizó también la prueba de detección de VPH en mujeres (10% de mujeres entre 35 y 50 años) .

Sin embargo, a pesar del beneficio de la atención preventiva, todavía existe una tendencia a asignar una gran mayoría de los gastos de atención de la salud a medidas curativas, mientras que se descuidan los esfuerzos preventivos. Los hábitos alimenticios saludables,

el aumento de la actividad física, el consumo controlado de alcohol y la promoción del sexo seguro y la vacunación para la prevención de los principales serotipos del VPH asociados con este tipo de cáncer pueden reducir su incidencia .

GENERALIDADES DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, VIDA , CICLO Y GENOMA

Los papilomavirus humanos (VPH) son miembros de la familia papovaviridae. La estructura viral consiste en una cápside de 72 cápsulas; capsómeros son dos proteínas estructurales: 57 kD proteína tardía L1 (80% de la partícula viral) y 43-53 kD pequeña proteína cápside L2 . La ausencia de envoltura del VPH los hace estables y los deja permanecer infecciosos durante meses en ambientes hostiles . Los VPH están presentes en los vertebrados superiores, sin embargo, muestran un patrón de la especie-especie de la ciudad, pero la transmisión horizontal de los no primates a los seres humanos no se ha informado. El VPH causa una infección local en el epitelio estratificado e induce una replicación productiva con diferenciación en una enfermedad no aguda, pero produce una enfermedad crónica donde no se produce la propagación viral o la viremia. El ciclo de vida del VPH se asocia con el programa de diferenciación de las células epiteliales. En las células epiteliales normales, las únicas células que se dividen activamente están presentes en las capas basales del epitelio estratificado, que está formado básicamente por "células amplificadoras de tránsito" (TAC) y células madre. Las células que proliferan y pueden diferenciarse terminalmente son TAC y las células, que tienen el potencial de proliferar indefinidamente, son células madre, aunque se dividen con poca frecuencia para reponer el pool TAC . Después de la infección viral, los VPH depositan su genoma de ADN de doble hebra en núcleos de células infectadas y se establecen como plásmidos extra-cromosómicos o episomas . VPH gana la entrada a las células en la capa basal del epitelio que se expone a través de micro-abrasiones. El genoma del VPH tiene tres regiones genómicas, los genes E y L, que están numerados de acuerdo con el tamaño: 4-kb early (E) región que codifica las proteínas no estructurales, 3-kb late (L) región que codifica dos cápside proteínas (L1, L2 genes) y 1-kb no codificante largo control región (LCR) que regula la replicación viral y la expresión génica . El ciclo de vida del virus del papiloma está ligado al programa de diferenciación de las células epiteliales infectadas e infecta las

células epiteliales basales en la única capa celular del epitelio que se divide activamente. Aunque la integrina-6 se ha relacionado, receptor de HPV (s) no se ha caracterizado . El ADN-VPH viral está en el núcleo de las células huésped infectadas en un número de copias bajo y últimamente experimenta una diferenciación que se mueve hacia la superficie del epitelio. El mecanismo cambia cuando el ADN del VPH está presente en células terminalmente diferenciadas; el virus se replica en un gran número de copias, los genes tardíos se expresan, y el virus de la progenie se produce . Los VPH no son virus líticos y el virus de la progenie se vierte en el medio ambiente como una carga dentro de la cáscara epitelial. Esta revisión discute los diversos mecanismos de transformación y los papeles que desempeña el VPH en la carcinogénesis cervical.

MECANISMOS DE TRANSFORMACIÓN DE LAS ONCOPROTEÍNAS VIRALES DE VPH

El potencial de HPV para promover la transformación maligna es la clave para la clasificación de riesgo bajo y alto creada a partir de las observaciones de tipos de VPH que se encuentran en los cánceres como de alto riesgo y los encontrados en lesiones benignas como de bajo riesgo -HPV), y por pruebas experimentales que demostraron sus habilidades para modificar la proliferación y la estabilidad del genoma. Los aspectos moleculares generales y las funciones de las proteínas del virus del papiloma humano . Las proteínas oncogénicas más importantes son E6 y E7, debido a su gran potencial inmortalizante y transformador, tanto en modelos animales como en modelos 'in vitro'. Los signos distintivos de las lesiones de displasia (bajo y alto grado) como precursor del cáncer de cuello uterino son la expresión de genes HR-HPV E6 / E7; la expresión de ambos genes contribuye a la estabilidad genómica y la progresión maligna . HPV E6 es una proteína de 150 aminoácidos que contiene dos motivos de unión de metal , que actúa como centro de organización molecular para las vías de transducción de señales celulares . Existe un mecanismo de defensa celular que induce la síntesis de ADN aberrante y / o viral en queratinocitos diferenciados, lo que elimina las células de forma selectiva y específica procesos tales como apoptosis, diferenciación y senescencia; el nombre de dicho mecanismo es "respuesta de centinela trófica" (TSR) . Uno de los mecanismos moleculares de la proteína E6 para promover la malignidad en las células epiteliales es la inducción de la ubiquitinación TP53 y la degradación del proteasoma por retargeting E6-

AP . Se ha informado que un número considerable de proteínas celulares se asocian con E6 . HR-HPV E6 proteínas eliminar la TSR desencadenada por E7 expresión a través de la inactivación de TP53 . El casete de HPV16 E6 / E7 ORF está regulado por la vía del factor de crecimiento epidérmico (EGF); hay un gradiente natural de EGF y EGFR expresión en el epitelio estratificado, y es la razón para suponer que el EGF modula E6 / E7 empalme durante el ciclo de vida viral y la transformación . HPV E7 es una proteína de bajo peso molecular de aproximadamente 100 aminoácidos sin actividades enzimáticas intrínsecas. La oncoproteína E7 de HPV-16 tiene un residuo amino-terminal de 37 aminoácidos similar a las secuencias de CR1 ya CR2 de la proteína E1A de Adenovirus (Ad E1A). Las secuencias CR1 son responsables de la degradación de la proteína supresora de tumor de retinoblastoma (pRB) y de la transformación celular; Las secuencias CR2 son el sitio de unión a pRB (LXCXE), necesario para la transformación celular. E7 contiene un motivo de unión metálica para la asociación con proteínas celulares huésped, que incluyen enzimas modificadoras de histonas, con el fin de contribuir a la transformación maligna. Tales como AdE1A y el antígeno T de SV40, la proteína E7 del VPH interactúa con varias proteínas celulares del huésped . La capacidad del antígeno T de HPV E7, Ad E1A y SV40 para asociarse con pRB es básica para la replicación del genoma viral. HR-HPV-E7 proteínas derivadas de interactuar con pRB más eficazmente que el E7 proteínas codificadas por LR-HPVs [12]. E7 interactuar proteínas, incluidos los factores de transcripción, los reguladores del ciclo celular, y las enzimas metabólicas, parecen asociarse con el carboxilo terminal E7 secuencias . El HPV E7 amino-terminal pRB sitio de unión de proteínas ha sido implicado en la histona deacetilasa vinculante, un evento necesario para el VPH viral ciclo de vida [14]. HPV-16 E6 y E7 oncoproteins over-regulate el TGF-beta1 promotor en células tumorales cervicales . El HPV oncoproteínas E6 y E7 han sido implicados en la regulación de la Wnt / β -catenina vía .

INTEGRACIÓN GENÓMICA DE LA INDUCCIÓN DEL VPH Y LA INESTABILIDAD GENÓMICA DEL HOSPEDADOR COMO PASOS BÁSICOS HACIA LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA POR EL VPH

Las vías de transducción de señales celulares son disfuncionales en los tumores sólidos humanos , y se ha propuesto los pasos mínimamente oncogénicos necesarios para generar células epiteliales humanas transformadas "in vitro". La expresión del antígeno tumoral grande (T), antígeno tumoral grande (T) de SV40 del virus simio 40, inactiva los supresores tumorales TP53 y pRb, al igual que las oncoproteínas E6 y E7 del VPH; la subunidad catalítica de la telomerasa humana (hTERT) que el HPV E6 puede activar transcripcionalmente, y el oncogén H-Ras activado son necesarios para transformar las células epiteliales humanas primarias [18]. Por lo tanto, la expresión de la HR-HPV E6 / E7 oncogenes proporciona el mínimo carcinogénicos golpes primaria para la transformación de células epiteliales humanas .

El VPH infecta células epiteliales escamosas diferenciadas (crecimiento detenido) incompetentes para apoyar la síntesis del genoma, pero el genoma del VPH codifica funciones que crean y / o mantienen una competencia de replicación del genoma en queratinocitos diferenciados. Durante el ciclo de vida del VPH, se establece un mecanismo de persistencia viral a largo plazo en el epitelio escamoso. HR-HPVs han desarrollado mecanismos moleculares específicos para mantener la evasión inmune del huésped y escapar para garantizar la progenie viral y no para inducir un proceso oncogénico, que no es la función natural de la infección por VPH. Uno de los eventos de la carcinogénesis inducida por el VPH es la integración del genoma del VPH en un cromosoma del huésped, y es probablemente un mecanismo viral fallido. La integración del genoma del VPH se produce en sitios comunes frágiles del genoma humano , pero no hay puntos calientes aparentes para la integración y no hay pruebas de mutagénesis de inserción. Las proteínas E1 y E2 del papilomavirus desempeñan un papel en la re- presentación viral. La proteína E2 del papilomavirus funciona: (i) como un factor de transcripción de unión al ADN que interactúa con motivos específicos (ACCN6GGT) en la región LCR como un activador transcripcional o represor transcripcional en queratinocitos , asociado con la helicasa E1 de ADN viral para modular la expresión génica viral, con el fin de aumentar el

reconocimiento del origen y la replicación del genoma viral desempeñar un papel en la segregación del genoma viral durante la división celular amarrando los genomas virales a los cromosomas mitóticos en asociación con los cromosomas mitóticos por la interacción con el bromo-dominio de la proteína Brd4 . La integración del genoma del VPH al genoma del huésped sigue un patrón específico principal con respecto a la función del genoma del VPH, y la consecuencia es la expresión mantenida de forma consistente de los genes E6 y E7 viricos, mientras que otras regiones del genoma virico del ADN (tales como la región E2) y / o su expresión es perturbada . La expresión de pérdida de E2 es significativa y da como resultado una expresión desregulada de E6 y E7; cuando ocurre con HPV-16 un aumento de la expresión E6 / E7 y la estabilidad después de la integración del genoma se produce , y el huésped celular específicas alteraciones de la expresión génica aparece]. Las células infectadas con el genoma del VPH integrado que expresa E6 / E7 tienen una ventaja de crecimiento selectivo en comparación con las células infectadas que albergan el genoma episomal del VPH. La expresión E6 / E7 continua en las células cancerosas cervicales es un proceso obligado para el mantenimiento del fenotipo transformado . HPV 16 y 18 integraciones en las lesiones de alto grado se acompañan de anomalías cromosómicas . HR-HPV genomas se integran en el genoma del huésped en los cánceres más invasivos, una mayor capacidad de HR-HPV tipos de integrar en el ADN de acogida en comparación con los de bajo riesgo tipos . El ADN extra-cromosómico del VPH se encuentra en lesiones benignas y de bajo grado y la integración del VPH se puede encontrar en las lesiones premalignas de grado 2/3, como la neoplasia intraepitelial cervical (CIN2 / 3). Los tipos de LR-HPV rara vez se encuentran integrados en los tumores, lo que se demostró por la ausencia de estudios de transcritos E2 de longitud completa de muestras de tejidos de pacientes con antecedentes de papilomatosis respiratoria recurrente precoz benigna que desarrolla cáncer laríngeo. La integración del VPH distorsiona el gen E2 , por lo que la determinación de la amplificación ausente de las secuencias de E2 ha sido considerada un marcador molecular de integración o progresión en el cáncer de cuello uterino; desafortunadamente, los resultados obtenidos son ambiguos. La detección de transcritos de genes tempranos mediante PCR de transcripción inversa es más sensible en cánceres así como en muestras cervicales benignas o displásicas, en las que la presencia de genomas integrados se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, especialmente para el VPH . La integración de los

genomas del VPH es un paso fallido que afecta tanto a la expresión génica viral como a la del huésped. El aumento de la síntesis de proteínas E7 se correlaciona con la integración del ADN viral donde el ADN viral integrado confiere ventajas de crecimiento y cambios celulares fenotípicos con neoplasia de alto grado en comparación con las células de ADN viral extracromosómicas. El patrón de interrupción en el genoma viral no se produce en el genoma del huésped, en contraste, la integración de secuencias de ADN del VPH utiliza sitios preferenciales de cromosomas humanos y sugiere un patrón no aleatorio de integración, por ejemplo, en carcinomas cervicales se ha observado la integración del VPH en y alrededor del gen hTERT, lo que resultó en un aumento en la expresión de hTERT, o el ADN del VPH 18 se ha encontrado integrado en la proximidad del gen c-myc en varios cánceres cervicales, pero sorprendentemente no la regulación de la endógena proto-Oncogene expresión se observó. Se han encontrado secuencias de ADN de VPH 16 y 18 integradas en locos cromosómicos particulares conocidos como sitios frágiles comunes en cánceres cervicales. Se ha demostrado una asociación entre la pérdida de la expresión de las tetrads de histidina frágiles (FHIT) y la progresión de la NIC de HPV 16 positivas. Los cánceres invasivos de cuello uterino que expresan HR-HPV transcripciones E6 y E7 contienen normal FHIT transcripción, mientras que la baja cantidad de transcripciones virales se detectó cuando FHIT anormalmente se expresa, lo que sugiere E6 y E7 podría ser reprimido en presencia de aberraciones FHIT. Una revisión intensiva de los sitios de integración de HPV en la displasia cervical y el cáncer llegó a la conclusión de que la integración se distribuye al azar sobre todo el genoma del huésped con genómica sitios frágiles predilección. La modificación de los genes de la célula huésped que interfieren con la expresión o función de los genes virales eventualmente contribuirá a la evasión inmune; la progresión tumoral y la invasión son un evento importante para la transformación celular maligna. Tenemos que seguir buscando la relevancia física y funcional de los genes virales y celulares en los mecanismos de transformación mediados por el VPH, ya que la evidencia experimental podría ser una indicación de que la función principal de la integración del VPH es la conservación y estabilización de la expresión génica del VPH. Carcinogénesis humana se considera una enfermedad de la inestabilidad genómica. Sin embargo, los tumores sólidos humanos muestran aneuploidia; transformación de las células humanas generadas "in vitro" mantener su estabilidad del genoma. Por lo tanto, la inestabilidad genómica no es una manifestación genérica de la transformación

oncogénica, sino que representa una característica de las células tumorales para adquirir alteraciones genéticas necesarias para la supervivencia y expansión clonal dentro del microambiente cambiante de neoplasia emergente. Recientemente, se ha demostrado que más allá de la inmortalización inducida por el VPH, las aberraciones cromosómicas están inversamente relacionadas con la capacidad de inmortalización del tipo HPV, lo que significa que los tipos HR-HPV con capacidad de inmortalización reducida necesitan más aberraciones genéticas de células hospedadoras para facilitar la inmortalización. explicar las diferencias en la prevalencia de tipo VPH en el cáncer de cuello uterino . La expresión combinada de las proteínas HR-HPV E6 y E7 en las células cancerosas cervicales provoca la inactivación de las vías supresoras tumorales p53 y pRb e induce la activación de la telomerasa; estas vías de transducción de señales se interrumpen en la mayoría de los tumores sólidos humanos y constituyen un mínimo subconjunto de golpes oncogénicos para generar transformado "in vitro" de las células humanas ; los eventos oncogénicos complementarios como la expresión E6 / E7 son necesarios para la transformación 'in vivo' y 'in vitro'. Los carcinomas cervicales muestran anomalías cromosómicas , tales como una ganancia específica en el cromosoma 3q para la transición de HR-HPV asociada a la displasia grave a carcinoma invasivo . La oncoproteína E7 de HPV-16 contribuye a la inestabilidad genómica por inducción de errores de duplicación de centrosomas y generación de defectos mitóticos y aneuploidía en células epiteliales humanas normales, así como las mitosis multipolar características en lesiones cervicales . Las anomalías centrósomáticas surgen como consecuencia de la citocinesis y / o defectos de la división celular, ocurriendo principalmente en células que también han acumulado anomalías nucleares [, también asociados defectos mitóticos están presentes en las células que expresan HPV-16 episomal con un bajo número de copias , de manera similar a las lesiones de bajo grado asociadas con el VPH , pero la incidencia de estas alteraciones aumenta en las células cuando el genoma del VPH se integra al genoma del huésped . La expresión del HPV E7 induce errores de duplicación de centrosoma y centriole primarios en células diploides normales, pero el mecanismo sigue ausente de una explicación . La expresión del HPV E7 tiene la capacidad de dirigirse a los miembros de la familia pRB y puede explicar la razón por la cual la expresión del HPV-16 E7 causa una mayor incidencia de anomalías del centrosoma en broblastos de embriones de ratón que la falta de pRB, p107 y p130 expresión . También se han detectado anomalías centrossómicas

en lesiones cervicales . La expresión del HPV-16 E7 funciona como mutante mitótico debido al aumento de los errores mitóticos en cada ronda de división celular, lo que induce la plasticidad genómica para la adquisición de mutaciones celulares que contribuyen a la progresión maligna . La presencia de rupturas de ADN de doble cadena en células que expresan E6 / E7 de HPV-16 es una racionalización mecanicista de lo que está facilitando la integración del genoma del VPH y por qué acompaña la progresión maligna . Sin embargo, la integración de genomas de HPV oncogénicos en lesiones cervicales es una consecuencia más que la causa de la inestabilidad cromosómica inducida por la expresión de oncogén E6-E7 de HR-HPV desregulada , y hay una ganancia del gen de la telomerasa humana TERC como importante asociado genético evento durante la progresión de la displasia de cáncer cervical

CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX

Los programas de cribado son una estrategia de prevención secundaria en la que se aplica una prueba a personas asintomáticas para clasificarlas según su probabilidad de padecer una enfermedad . El cribado de cáncer de cérvix puede considerarse además una estrategia de prevención primaria, al reducir la incidencia del carcinoma de cuello uterino. En los programas de cribado las personas que acuden están aparentemente sanas y los beneficios del cribado solo se van a producir en una pequeña proporción de la población cribada, en la que es posible detectar la enfermedad en la fase asintomática. Los programas de cribado también llevan asociados efectos negativos, que pueden afectar tanto a las personas sanas como a las que padecen la enfermedad. Estos efectos negativos pueden estar asociados al procedimiento o al resultado de las pruebas de cribado, ya que no son pruebas diagnósticas. Los programas deben procurar minimizar los efectos negativos del cribado, para que la relación entre beneficios y daños sea lo más favorable posible.

El cribado de cáncer de cérvix comenzó a implantarse en Europa en los años 60 en Finlandia, Luxemburgo y Suecia . Su objetivo es la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix, a través de la detección de lesiones precursoras (CIN) en el epitelio cervical que serían el antecedente del cáncer invasor .

En la Recomendación del Consejo sobre cribado de cáncer en la Unión Europea se aconseja no comenzar antes de los 20 años ni después de los 30 y en la guía elaborada por el Europe Against Cancer Programme recomiendan continuar el cribado hasta los 60-65 años .

La citología exfoliativa cervicovaginal (citología de Papanicolau o citología convencional) es la prueba de cribado propuesta en las Recomendaciones del Consejo sobre cribado de cáncer en la Unión Europea para la detección precoz de este tipo de neoplasias y la más empleada en la mayoría de los países europeos . La citología de Papanicolau consiste en la toma, observación e interpretación de una muestra de células del cérvix. Detecta cambios in amatorios, infecciosos o la presencia de células anormales y neoplásicas (4). La lectura de las muestras la realizan los citotécnicos y los anatómopatólogos. Para ello se emplean diferentes sistemas de clasificación citológica. En la actualidad el más usado es la clasificación de Bethesda (2001), que valora la calidad de la muestras (satisfactoria/insatisfactoria o inadecuada) y clasifica los hallazgos citológicos en negativos para lesión intraepitelial o malignidad, hallazgos no neoplásicos y anomalías en las células epiteliales. Las anomalías de las células epiteliales se clasifican en:

Células escamosas: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas en las que no se puede excluir una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H), lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL), lesión intraepitelial de alto grado (HSIL) y carcinoma de células escamosas.

Células glandulares: células glandulares atípicas (ACG), células glandulares atípicas probablemente neoplásicas, adenocarcinoma endocervical in situ (AIS) y adenocarcinoma.

En el Reino Unido se utiliza otro sistema de clasificación, propuesto por la British Society for Clinical Cytology que clasifica las anomalías de las células escamosas como discariosis leve, moderada y grave. La discariosis leve se corresponde con las lesiones LSIL de la clasificación de Bethesda, y las discariosis moderada y grave con las lesiones HSIL. El manejo inicial de las pacientes se realiza en función de la clasificación citológica del grado de las lesiones cervicales (y de la edad de la mujer). En las lesiones ASC-US y LSIL se recomienda la repetición de la citología. En la actualidad también se ha propuesto la realización de un test de detección de HPV como una opción alternativa a la repetición de la citología para las lesiones en mujeres adultas. En las lesiones ASC-H,

HSIL, AGC y en algunos casos de LSIL se recomienda la realización de una colposcopia .

La citología no es una prueba diagnóstica definitiva. La prueba de confirmación diagnóstica es la colposcopia con la biopsia de las lesiones cervicales. Los hallazgos patológicos en la biopsia se definen histológicamente como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN, cervical intraepithelial neoplasia) que presentan varios niveles de gravedad: leve (CIN1), moderada (CIN2) y severa (CIN3), carcinoma “in situ” (CIS, carcinoma in situ) y finalmente cáncer cervical invasivo (CCI). La histopatología proporciona el diagnóstico final sobre el que se planifica el tratamiento. Nunca debe realizarse el tratamiento sin una colposcopia previa y biopsia dirigida sobre lesiones sospechosas . La prueba de cribado lleva asociada una serie de riesgos potenciales que deben ser tenidos en consideración :

- Resultados falsos positivos (FP). La prueba de cribado determina la presencia de una lesión que obliga a realizar pruebas diagnósticas complementarias en las que no se diagnostican ni lesiones precursoras ni cáncer. Además los resultados falsos positivos pueden provocar altos niveles de ansiedad y estado de ánimo deprimido, que pueden persistir a largo plazo.

Resultados falsos negativos (FN). La mujer obtiene un resultado negativo en la citología, a pesar de tener una lesión precancerosa, lo que retrasa el correcto diagnóstico.

Sobrediagnóstico. Detección de lesiones cervicales, que nunca hubieran progresado, y que no se hubieran diagnosticado sin el cribado.

Sobretratamiento. Tratamiento de lesiones que con el tiempo regresarían espontáneamente a la normalidad y no hubieran necesitado tratamiento. La citología de Papanicolau ha demostrado ser efectiva en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (por encima del 70-80%), especialmente cuando se realiza en el marco de programas de cribado organizados . La sensibilidad y especificidad de la citología de Papanicolau no se conocen con precisión. En los estudios más recientes, la sensibilidad para detectar lesiones cervicales varía del 44% al 86% mientras la especificidad se sitúa alrededor del 98% . La calidad de la prueba de cribado depende de la toma de muestra y de la interpretación de la citología por parte del patólogo.

TRUSCREEN

TruScreen es un nuevo método de detección fotoeléctrica en tiempo real para el cáncer cervical. Ha sido aprobado en la aplicación clínica en Australia, y más tarde obtiene la certificación en Europa y Japón . A medida que se produce una lesión cervical, el núcleo de las células epiteliales se agranda, con densidad creciente y forma irregular, etc. Estos cambios se recogen por penetración

TruScreen es un dispositivo en tiempo real que utiliza señales eléctricas y ópticas para clasificar los tejidos del cuello uterino con un enfoque de sistema experto . Un sistema experto es un dispositivo computarizado programado para mimetizar la capacidad de diagnóstico de especialistas humanos. TruScreen incorpora una consola portátil conectada a un dispositivo de mano en forma de sonda . La punta distal del dispositivo de mano está cubierta con un sensor de un solo uso de 5 mm de diámetro que se aplica al cuello uterino y que está diseñado para proteger contra la infección cruzada.

El dispositivo utiliza una combinación de biosensores incluyendo luz reflejada directamente, luz retrodispersada, y curvas de decaimiento eléctrico. El tejido se ilumina en cuatro longitudes de onda discretas en las regiones visibles e infrarrojas del espectro. Adicionalmente, el sistema incorpora medidas eléctricas de curvas de caída, donde la tasa de decaimiento eléctrico es inversamente proporcional al grado de anormalidad en el cuello uterino. Los pulsos de 0.8 V se aplican por 100 microsegundos, y la curva de caída eléctrica se evalúa mediante el muestreo de la magnitud en varios puntos e integrando el área debajo de la curva. Las mediciones ópticas y eléctricas se repiten a una tasa de 14 veces por segundo y varios parámetros se extraen de cada una de las señales de los biosensores. La información es filtrada, muestreada, y procesada por un microprocesador dentro de una consola portátil para extraer los parámetros de mayor valor para la discriminación del tejido. Un software para discriminar los tejidos clasifica el tejido sobre la base de los valores de los múltiples parámetros

El modelo inicial de TruScreen produce uno de dos posibles resultados de la exploración de la paciente: “normal” (epitelio escamoso normal, el epitelio cilíndrico, metaplasia fisiológica, o cambios relacionados con el VPH latente) o “anormal” (CIN 1 -3, cáncer invasivo).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El metodo de deteccion de Papanicolaou tiene en promedio un mes de retraso en entrega de resultado para valorar siguiente punto de decision como realizar colposcopia o decidir alta y seguimiento anual

3. JUSTIFICACIÓN

Los estudios de tamizaje sigue siendo el pilar para la deteccion de Lesiones precursoras de Cancer cervicouterino , por lo que tener un estudio el cual cuenta con una sensibilidad de 80 % y el cual es inmediato , ofreciendo a la paciente de manera oportuna un estudio de mayor especificidad como la colposcopia y de esta manera acortando el tiempo de inicio de tratamiento , asi mismo el sistema truscreen a pesar de ser operador dependiente la capacitacion del personal del salud es mucho mas sencilla ya que no necesita una infreestructura para procesamiento de tejidos ,no es necesario la recoleccion de tejidos teniendo un sistema de menor invasion a la mujer .

4. HIPÓTESIS

El metodo por truscreen comparado con Papanicolaou tiene un resultado inmediato y permite diagnosticar a las pacientes con lesiones precursoras de cancer cervicouterino en menor tiempo

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Estandarizar el algoritmo para tamizaje de lesiones precursoras con sistema Truscreen

5.2. Objetivos específicos

Implementar el metodo truscreen dentro del flujograma de deteccion de cancer cervicouterino, en lugar del Papanicolaou en la Clinica de Displasias de Hospital juarez de mexico .

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

Descriptivo, aleatorio y prospectivo

6.2. Población

Pacientes de 25 a 65 años de edad que acuden al Hospital Juarez de Mexico

6.3. Tamaño de la muestra

400 pacientes.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

-Criterios de inclusion:

Pacientes de 25 a 65 años de edad

-Criterios de exclusion :

Pacientes menores de 25 años o mayores de 65 años,
pacientes con antecedente de cirugía cervical en los últimos tres meses ,
pacientes embarazadas,
pacientes con menos de 4 meses postparto,
pacientes en los días 1-3 del ciclo menstrual
pacientes con antecedente de radioterapia en la región pélvica
pacientes que recibieron quimioterapia en los últimos 5 semanas
antecedente de histerectomía
pacientes con infección vaginal

-Criterios de eliminación:

-Pacientes que no completen protocolo con papanicolaou, colposcopia y truscreen

-Pacientes a las que no se completa el estudio truscreen

6.5. Definición de las variables

Independientes: alteraciones histológicas

Dependientes: edad, menarca, IVSA, NPS, gesta, partos, cesareas, aborto, metodo de planificacion familiar, cambios en la densidad epitelial, diagnostico colposopico, tabaquismo, histerectomia previa, cirugias cervicales previas.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
edad	Años de vida	Cualitativa o cuantitativa	Ordinal / Continua / Nominal /Dicotica
menarca	Edad a la que se presento	cuantitativa	ordinal
IVSA	Edad a la que se presento	cuantitativa	ordinal
NPS	Numero de parejas	cuantitativa	ordinal
gesta	Numero de embarazos	cuantitativa	ordinal
partos	Numero de partos	cuantitativa	ordinal
cesareas	Numero de cesareas	cuantitativa	ordinal
aborto	Numero de abortos	cuantitativa	ordinal

Metodo de planificacion familiar	Metodo utilizado	cualitativa	nominal
Cambios en la densidad epitelial	Diagnostico	cualitativa	nominal
Alteraciones histologicas	diagnostico	cualitativa	nominal
Diagnostico colposcopico	diagnostico	cualitativa	nominal
tabaquismo	Presente o ausente	cualitativo	dicotomica
Histerectomia previa	Presente o ausente	cualitativa	dicotomica
Cirugias cervicales previas	Presente o ausente	cualitativa	dicotomica

6.6. Procedimiento

A todas las pacientes que cumplan con los criterios de inclusion, sin criterios de exclusion o eliminaci3n

6.7. An3lisis estad3stico

El procesamiento estadistico mediante el programa estadistico Version 20 para windows SPSS IBM

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Julio: antecedentes

Agosto-diciembre: aplicaci3n de truscreen, papanicolaou, colposcopia

Enero: analisis de datos

Febrero: revision y presentacion de resultados

Marzo : entrega de tesis

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Todos los datos y estudios realizados y recabados del expediente de las pacientes es confidencial y no se daran a conocer datos personales sin fines de investigacion.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Esperamos cambiar el protocolo de tamizaje de las pacientes mediante el truscreen, disminuyendo costos y retraso en el diagnostico, obteiendo la misma sensibilidad y especificidad que ha demostrado el papanicolaou

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

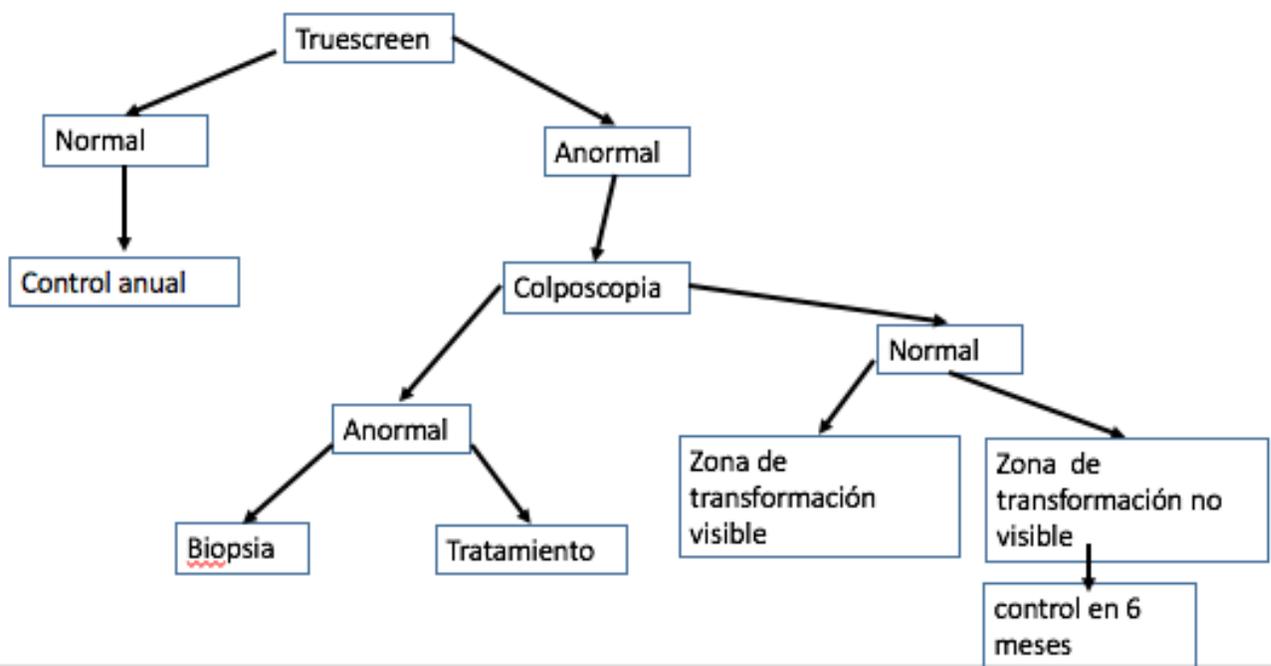
- Dispositivo Optp elctroico truscreen,
- Colposocopia Pantografico de la clinica de displasias hospital Juarez de Mexico
- Mesas de exploracion Ginecologica
- Pinzas de biopsia baby Tishler
- Asa Numerica para cono Cervical
- Especjos Vaginales desechables
- Solucion de Lugol
- Material de Curacion hisopos , gasas yagua osigenada
- Espatula de Ayre
- Citobrush
- Expedientes clinicos

11. RECURSOS NECESARIOS

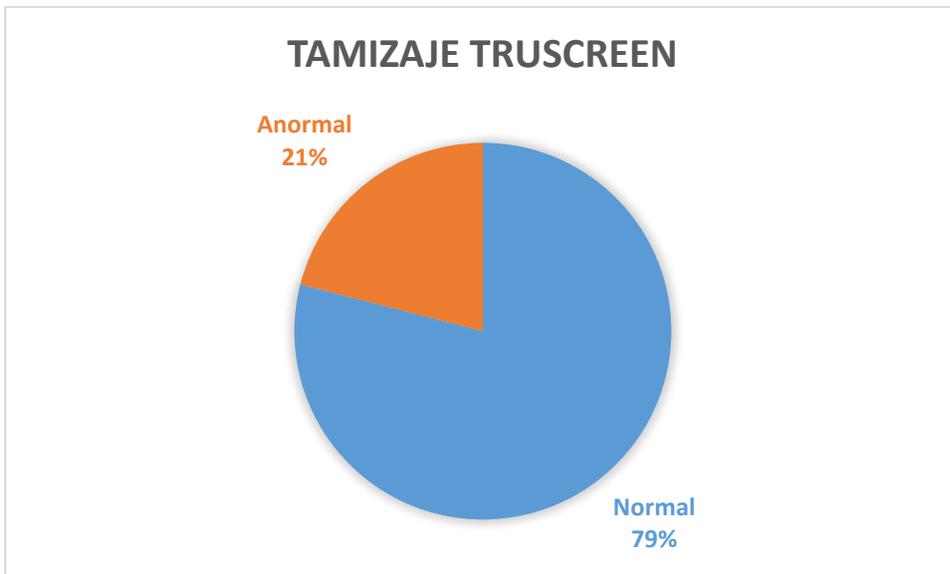
400 estudios de truscreen, papanicolau, colposcopia

12. RESULTADOS

Se realizo un estudio de tipo decriptivo , aleatorio , prospectivo , tipo prueba diagnostica, donde se realizo a las pacientes que acuden a la Clinica de Displasia del Hospital Juarez de Mexico para toma de citologia cervical convencional , sin antecedente de esiones precursoras , cancer precursoras y cirugia previa , realizando al mismo tiempo , tamizaje con el metodo optoelectronico y en caso de obtener el resultado “anormal” , La paciente se someteria a colposcopia . y de este manera acortar el tiempo de diagnostico e iniciar el tratamiento lo antes posible



De 400 pacientes el 84 de ellas se obtuvo un resultado "anormal" lo que equivale al 21 % de las pacientes que del total de la muestra



El promedio de tiempo el cual se obtiene el resultado de un Papanicolao es de 20 <+> 5 días , El truscreen es un resultado inmediato , por lo que la colposcopia se pudo realizar con retraso de solo de 1 – 5 días

De las 84 pacientes con truscreen positivo , 21 pacientes la colposcopia fue positivas para 63 pacientes la Colposcopia normal



Los rangos de edad que fueron diagnosticados con truescreen positivo son :

TRUSCREEN POSITIVO	EDAD MINIMA	EDAD MAXIMA	MEDIA
84	25	65	37.5

Hallazgos en la zona de transformacion de las 84 paciente con truescreen posiitivo

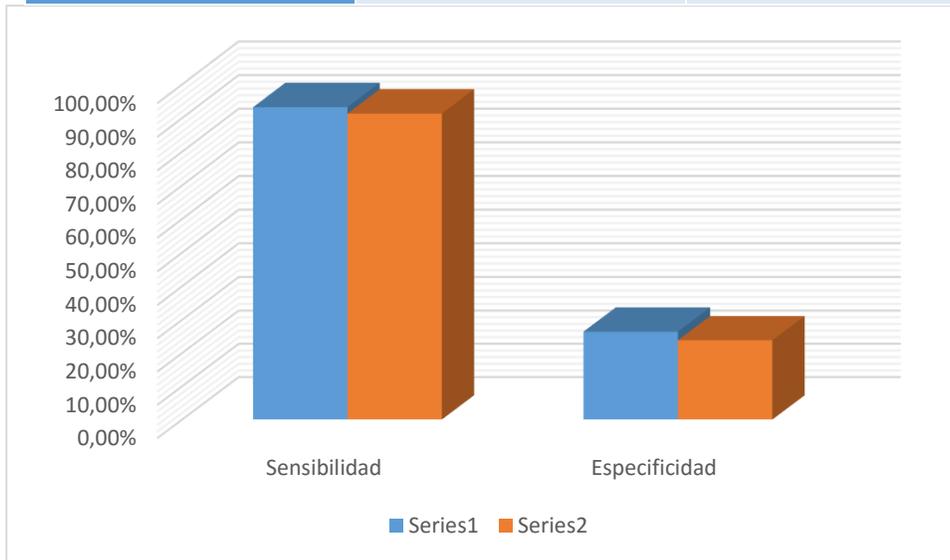
	Frecuencia	Porcentaje	Total
Hemorragia , Inflamacion y otros	19	22.6	22.6%
Ausencia	18	21.5	21.5%
Presencia	47	55.9	55.9%
Total	84	100%	100%

Aunque en nuestro estudio no es el objetivo calcular la especificidad y la Sensibilidad del metodo Truscreen se vuelve a corroborar la similitd que se obtiene en estudios reportados en la literatura y en el estudio previo realizado en el Hospitla Juarez de Mexico .

Periodo comprendido de septiembre del 2017 a Abril del 2018			
	Sensibilidad	Especificidad	
Truscreen	92.22%	25.41 %	

“DETECCIÓN DE LESIONES PRECURSORAS Y CANCER CERVICO UTERINO CON EL METODO OPTOELECTRÓNICO EN POBLACIÓN MEXICANA EN EDAD REPRODUCTIVA”

	Sensibilidad	Especificidad	
Truscreen	91.3%	23.82 %	

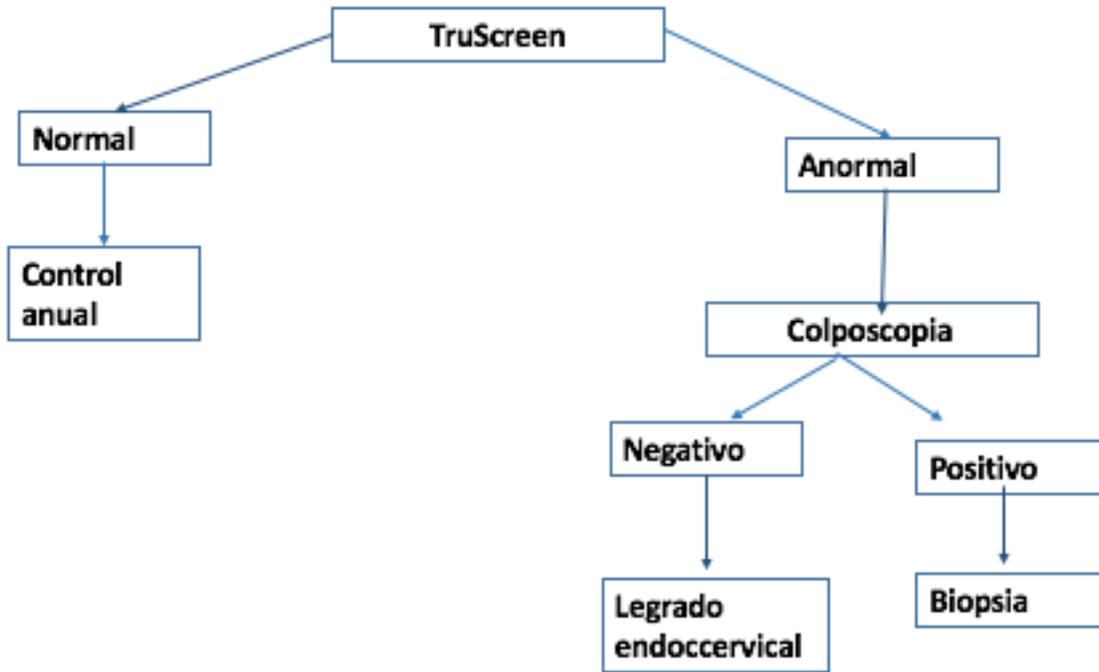


13.-DISCUSION

En nuestro estudio planteamos como hipótesis “El método por truscreen comparado con Papanicolaou tiene un resultado inmediato y permite diagnosticar a las pacientes con lesiones precursoras de cáncer cervicouterino en menor tiempo “ encontrando como resultados que las pacientes se diagnosticaron en máximo de 5 días , por lo que se acorta el tiempo en el obtenemos el resultado con papanicolao.

El truscreen es un excelente método de tamizaje para en lugares en los cuales no se cuenta con acceso a la infraestructura para poder procesar en papanicolao , aun se necesitan

seguimiento a largo plazo para evaluar el método TruScreen, ya que al evaluar la colposcopia en 18 de nuestras pacientes se encontró ausencia de la zona de transformación por lo que se propone el siguiente algoritmo de tamizaje para seguimiento en la paciente que no se logró visualizar la zona de transformación.



Este algoritmo nos ayuda a seguir a un corto plazo a las pacientes con ausencia de zona de transformación, ya que al tener 2 TruScreen con resultado anormal nos hace pensar que la lesión se encuentra en el endocervix.

14.-CONCLUSIONES

El tamizaje por TruScreen tiene la ventaja de acortar el tiempo de diagnóstico y en caso de ser “anormal” tomar una decisión inmediata, se acorta el tiempo para que la paciente inicie un tratamiento.

El TruScreen es un estudio que tiene una alta sensibilidad, lo que significa que es una prueba que detecta la enfermedad en sujetos enfermos, estos porcentajes ya se encuentran reportados en diversos estudios y en un estudio previo en nuestra institución, sin embargo su baja especificidad nos hace darnos a la tarea de implementar algoritmos de

tamizaje con seguimiento a corto plazo , sobretodo en pacientes en las cuales no se visualiza la zona de transformacion , es aqui donde el TruScreen puede tener mayor importancia para el tamizaje de lesiones precursoras de cancer cervicouterino .

El Metodo TruScreen es un excelente metodo para tamizaje en los lugares en donde no se cuenta infreestructura necesaria para toma Papanicolao.

13. BIBLIOGRAFIA

1. ojas Mendoza, G., Córdoba Uscanga, C., & Sanchez López, J. (2012). Evaluación del estudio de Papanicolar y la colosco- pia en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical en la Unidad Especial Centro de Apoyo Diagnóstico San Rafael. *Revista de Especialidades Médico-Quirurgicas*, 76-80.
2. Seañez, J., & Aguilar Alemán, J. (2007). Towards reliable cancer diagnosis using incomplete and/or noisy data. Dispositivo Portátil de Diagóstico de CaCu. Monterrey, Nuevo León, México.
3. Sung Jong Lee, Jeong Hoon Bae, Jin Hwi Kim, Sung Ha Lee, Sung Eun Namkoong, & Jong Sup Park. (2009). A real-time optoelectronic device in screening of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Women's Medicine*, 2(1), 23-28.
4. Valderrama, M., Campos, F., Cárcamo, C., & García, P. (2007). Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudi- antes de Lima. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 235-239.
5. Wade, R., Spackman, E., Corbett, M., Walker, S., Light, K., Naik, R., . . . Eastwood, A. (2013). adjunctive colposcopy technolo- gies for examination of the uterine cervix – Dysls, luViva advanced cervical scan and niris Imaging system: a system- atic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 1-171.
- 6.
7. Bosch FX, de Zanjase S (2003) Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer- burden and assessment of causalita. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:3–13
8. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S et al (2005)

- Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 366:991–998
9. De Palo G, Dexeus S, Chanen W (2007) *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*, 2nd edn. Elsevier-Masson, Barcelona
 10. Dexeus S, López-Marín L, Labastida R, Cararach M (1989) *Tratado y atlas de patología cervical*. Salvat Editores, Barcelona
 11. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D (2002) The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 23:269–277
 12. Dexeus S, Cusidó MT, Cararach M (2005) The colposcopic appearances of invasive lesions of the cervix (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma). *CME J Gynecol Oncol* 10:77–80
 13. Dunne EF, Unger ER, Stemberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS et al (2007) Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 297:813–819
 14. Agnantis NJ, Sotiriadis A, Paraskevaïdis E (2003) The current status of HPV DNA testing. *Eur J Gynaecol Oncol* 24:351–356
 15. Agorastos T, Sotiriadis A, Chatzigeorgiou K (2010) Can HPV testing replace the pap smear? *Ann N Y Acad Sci* 1205:51–56
 16. Amortegui AJ, Meyer MP (1990) In-situ hybridization for the diagnosis and typing of human papillomavirus. *Clin Biochem* 23:301–306
 17. Apgar BS, Brotzman G (1999) HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Am Fam Physician* 59:2794–2801
 18. Arbyn M, Cuzick J (2009) International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. *Cancer Lett* 278:1–2
 19. Arbyn M, Paraskevaïdis E, Martin-Hirsch P et al (2005) Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of
 20. S. Abdul, B. Brown, P. Milnes, and J. Tidy, “The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia”, *Int. J. Gynecol. Cancer* 16, 1823–32 (2006).
 21. S. Quek, T. Mould, K. Canfell, A. Singer, V. Skladnev, and M. Coppleson, “The polarprobe-emerging technology for cervical cancer screening”, *Ann. Acad. Med.* 27, 717–721 (1998).

22. R. Stoy, K. Foster, and H. Schwan, "Dielectric properties of mammalian tissues from 0.1 to 100 MHz: a summary of recent data", *Phys. Med. Biol.* 27, 501–13 (1982).
23. D. Jones, R. Smallwood, D. Hose, B. Brown, and D. Walker D, "Modelling of epithelial tissue impedance measured using three different designs of probe", *Physiol. Meas.* 24, 605–23 (2003).
24. Singer, M. Copleston, K. Canfell, V. Skladnev, G. Mackellar, N. Pital, and A.
25. Aparicio Llanos, A., & Morera Salas, M. (2007). Variabilidad geográfica en la detección temprana del cáncer cervicouterino entre servicios integrados de atención en Costa Rica, 2004 - 2005. *Revista Costarricense de la Salud Pública*, 54-61.
26. Biscotti CV, D., Dziura B, G. L., & Darragh T, R. (2005). Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. *American journal of clinical pathology*, 123-291.