



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad de Ginecología y Obstetricia

PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON CITOLOGIA NORMAL CLASE I Y II EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER DEL 01 DE NOVIEMBRE DEL 2002 AL 31 OCTUBRE DEL 2003.

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener la especialidad en Ginecología y Obstetricia.

Presenta:

Med. Gral. Lorena Castro Cerón

Dirigido por:

M. en C. Genaro Vega Malagón

SINODALES

M. C. Genaro Vega Malagón
Presidente

Med. Esp. Humberto Saucedo Rogel
Secretario

Med. Esp. Tomás Guzmán Lemus
Vocal

Med. Esp. Mirna Salgado Manjarrez
Suplente

Med. Esp. Juan José Esquivel
Suplente

Med. Esp. Benjamín Moreno Pérez
Director de la Facultad de Medicina

Firma
Firma
Firma
Firma
Firma
Dr. Sergio Quesada Aldana
Director de Investigación y Posgrado

BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

Centro Universitario
"Santiago de Querétaro,"
Abril 2005
México

No. Adq. 1470135
No. Título _____
Clas. 616-994
1355 p
ej. 1

[Handwritten signature]

06817

[Faint mirrored text, likely bleed-through from the reverse side]

RESUMEN

El cáncer cervicouterino es la Neoplasia más frecuente en México y una de las primeras causas de muerte en la población femenina, siendo el principal factor de riesgo la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

El objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con PAP clase I y II en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer "Dr. Felipe Núñez Lara".

Se realizó un estudio descriptivo en el periodo del 1° de Noviembre del 2002 al 31 de Octubre del 2003, en pacientes que acudieron a planificación familiar con citologías exfoliativas clase I y II en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer a las que se les practicó cepillado cervical para el estudio mediante la técnica de reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) para el diagnóstico de infección por VPH. El tamaño de la muestra se determinó con ayuda del EPI INFO 2002 con un nivel de confianza del 95 %.

Se estudiaron 73 pacientes con una media de edad de 30.8 años, en 10 (14%) muestras indicaron infección por VPH, en pacientes con resultado de citología clase I y II predominando los de alto riesgo (10.9%).

La citología exfoliativa (papanicolau) tiene un alto porcentaje de altos positivos para diagnosticar infección VPH. La técnica de PCR es de gran utilidad ya que detecta cantidades mínimas de ADN de VPH que no han producido cambios estructurales celulares.

PALABRAS CLAVE: Cáncer Cervicouterino, reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) y virus del papiloma humano (VPH)

SUMMARY

Cervicouterine cancer is the most frequent neoplasia and one of the main causes of death among the female population. The main risk factor is infection caused by the human papiloma virus (HPV).

Objective: To determine the prevalence of human papiloma virus among women with PAP class I and II in The Child and Woman Specialty Hospital "Dr. Felipe Nuñez Lara".

Methods. A descriptive study was made from November 1st, 2002, to October 31, 2003 in patients who attended family planning sessions and who presented exfoliative cytologies class I and II in the Child and Woman Specialty Hospital. A cervical brushing was undertaken in swabs in order to get this study. Polimerasa chain reaction (PCR) technique was utilized in order to get the diagnosis of VPH infection. The size of the sample was determined with the help of EPI INFO 2002 with 95% confidence level.

73 patients were studied with a mean age of 30.8. 10 samples (14%) indicated infection by VPH in patients with results of cytology class I and II prevailing the ones with high risk (10.9%).

The exfoliative cytology (Papanicolau) has a high percentage of false corroboration in diagnosing the infection caused by HPV. The PCP technique is very useful since it detects minimum quantities of HPV's DNA which haven't produced cellular structural changes.

Key Words: Cervicouterine cancer; PCR (Polimerasa Chain Reaction), HPV (Human Papiloma Virus)

DEDICATORIAS

A mis dos grandes tesoros , por ser el ejemplo de fortaleza y superación en mi vida, a ti abuelita y mamá.

A mis hermanos por su apoyo y comprensión.

A mi novio Benjamín, por su amor incondicional.

A un alma solitaria que le dio luz a mi vida, al final de la cuesta.

AGRADECIMIENTOS

Al M. En C. Genaro Vega Malagón por su tiempo empleado en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Teresita por su oportuna asesoría.

A la Dra. Dulce y Enf. Juanita por su apoyo.

A todas las pacientes que hicieron posible la realización de este estudio.

CONTENIDO

| | |
|---------------------------------|-----|
| RESUMEN | i |
| SUMMARY | ii |
| DEDICATORIAS | iii |
| AGRADECIMIENTOS | iv |
| CONTENIDO | v |
| INDICE DE GRAFICAS Y FIGURAS | vi |
| INDICE DE GRAFICAS | vi |
| INDICE DE CUADROS | vii |
| I.- INTRODUCCIÓN | 1 |
| II.- REVISIÓN DE LA LITERATURA | 3 |
| III.- METODOLOGÍA | 24 |
| IV.- RESULTADOS | 28 |
| V.- DISCUSIÓN | 40 |
| VI.- CONCLUSIONES | 43 |
| VII.- COMENTARIO | 44 |
| VIII.- LITERATURA CITADA | 45 |
| IX- APENDICE | 51 |
| A) HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 51 |
| B) GLOSARIO | 52 |

INDICE DE GRAFICAS Y FIGURAS

| Figura | Página |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| Gráfica 1 Prevalencia del Virus del Papiloma Humano | 31 |
| Gráfica 2 Distribución por grupos de edad | 32 |
| Gráfica 3 Antecedentes oncológicos | 33 |
| Gráfica 4 Grupos de edad de la menarquia | 34 |
| Gráfica 5 Número de gestaciones | 35 |
| Gráfica 6 Grupos de edad de inicio de vida sexual activa | 36 |
| Gráfica 7 Número de compañeros sexuales | 37 |
| Gráfica 8 Antecedentes de circuncisión de las parejas sexuales | 38 |
| Gráfica 9 Muestras positivas por PCR y su Clasificación oncogénica | 39 |

INDICE DE CUADROS

| Cuadro | | Página |
|---------------|-----------------------------------------------------------|---------------|
| Cuadro 1 | Prevalencia del Virus del Papiloma Humano | 31 |
| Cuadro 2 | Distribución por grupos de edad | 32 |
| Cuadro 3 | Antecedentes oncológicos | 33 |
| Cuadro 4 | Grupos de edad de la Menarquia | 34 |
| Cuadro 5 | Número de Gestaciones | 35 |
| Cuadro 6 | Grupos de edad de inicio de vida sexual activa | 36 |
| Cuadro 7 | Número de compañeros sexuales | 37 |
| Cuadro 8 | Antecedentes de circuncisión de las parejas sexuales | 38 |
| Cuadro 9 | Muestras positivas por PCR y su clasificación oncogénica. | 39 |

I.- INTRODUCCIÓN

En el ámbito mundial el cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública ocupa el 5º lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas con 7.3%. En países con vías de desarrollo ocupa el 1er lugar en orden de frecuencia, con el 11.7%.

En México en los últimos 25 años, la mortalidad por esta causa a presentado una tendencia ascendente hasta 1990 año en que se registraron 4280 defunciones con una tasa de 24.9 por cada 100,000 mujeres de 15 años o mas. En 1998 la tasa de mortalidad por esta enfermedad fue de 20.1 defunciones por cada 100.000.

La infección del Virus del papiloma Humano (VPH) es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervicouterino, el ciclo de vida del VPH esta ligado al proceso de diferenciación epitelial. Cuando estos virus infectan las células basales se mantienen como elementos auto replicativos con bajos niveles de expresión génica. La última clasificación epidemiológica por la Agencia Internacional para el Estudio del Cáncer en el año 2003, se clasificaron como los VPH de alto riesgo a los tipos en orden de frecuencia: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 56, 59, 68, 73 y 82. Como probable alto riesgo: 26, 53 y 66. Mientras que los VPH de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81.

La Reacción en Cadena de la Polimerasa, es un proceso enzimático empleado para amplificar secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), es decir generar grandes cantidades de una sola copia de genes provenientes de un ADN genómico. Consiste en 3 fases principales: Desnaturalización del ADN, Fusión de iniciadores, Amplificación del ADN.

La utilización de la prueba se justifica porque el CaCu y sus precursores presentan generalmente largos periodos de latencia, período cercano a los 10 años esto permite la detección directa de VPH con un diagnóstico más precoz y una mayor precisión que la conseguida con la citología, para un tratamiento más temprano y mejor atención hacia la paciente.

El propósito de este estudio es determinar la prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres que acuden a planificación familiar con papanicolau clase I y II en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer y su canalización oportuna a la clínica de displasias

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia del virus del Papiloma Humano en mujeres con PAP clase I y II en el Hospital de Especialidades del niño y la Mujer "Dr. Felipe Núñez Lara".

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar el grupo (s) de edad más afectados.
- Determinar la frecuencia de paridad del VPH en PAP clase I y II.
- Identificar la edad de la menarquia, el inicio de la vida sexual activa y el número de compañeros sexuales en las pacientes con PAP clase I, II y su relación con el VPH.
- Identificar la frecuencia de los diferentes serotipos del VPH en mujeres con PAP clase I y II.

II REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. Replicación del virus del papiloma humano en el epitelio estratificado.

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus pequeño de ADN de doble cadena circular, que infecta el epitelio estratificado. El genoma del VPH contiene 6 genes tempranos (E) y dos genes tardíos (L) los genes tempranos están implicados en la regulación y replicación del virus, y los genes tardíos codifican las proteínas de la cápside vírica. Hasta hoy se han identificado mas 200 tipos de VPH diferentes, los cuales pueden ser divididos en aquellos que infectan superficies cutáneas y los que infectan superficies mucosas. Estos virus infectan a las células basales a través de microlesiones presentes en la superficie de los epitelios. Hasta ahora, no se ha podido identificar el receptor que permite la entrada del VPH a las células epiteliales. Sin embargo, se ha propuesto diversos candidatos para esta labor, y uno de los cuales es la integrina alfa-6, beta- 4². Esta proteína de superficie se expresa durante el proceso de restauración de un tejido dañado, lo que hace una candidata muy apropiada para esta función; sin embargo, ningún estudio funcional a podido demostrarlo. Por su parte, se ha visto que los viriones de VPH se unen a heparina presente en la superficie celular, lo cual podría proveer un anclaje inicial, seguido de la formación de un complejo que permita su entrada a través de un endosoma.

El ciclo de vida del VPH puede dividirse en dos etapas: una productiva y otra no productiva. En la etapa no productiva, el genoma vírico permanece como un elemento extracromosomal en forma de episoma (Elemento genético auto replicativo). Este evento ocurre en las células basales del epitelio estratificado, donde el virus replica su ADN para mantener un número de 50 a 100 copias del genoma dentro de la células basales y parabasales. Al dividirse la célula infectada, una de las células hijas permanece en la parte basal del epitelio, mientras que la otra célula inicia un proceso de diferenciación en la parte superior

del epitelio. El virus necesita la maquinaria replicativa de la célula para la síntesis del ADN vírico, la cual es poco eficiente en las células diferenciadas. Sin embargo el virus estimula la progresión de la fase celular G1-S en una célula diferencial y de esta forma produce un ambiente adecuado para la replicación del ADN. En la etapa productiva, el genoma vírico se amplifica de modo que aumenta el número de copias presentes en la célula y se expresan los genes tardíos que codifican las proteínas de la cápside. Los promotores tardíos que regulan la transcripción del ARNm que codifica las proteínas de la cápside (L1 y L2), se activan solamente en las células parcialmente diferenciadas. La síntesis de las proteínas de la cápside solo ocurre dentro del programa de diferenciación celular, dado que puede observarse exclusivamente en los estratos superiores del epitelio y no en las placas basales. Debido a que la producción de las partículas víricas está restringida a las placas superiores del epitelio, las células basales no son lisadas durante la producción de los viriones, y así la infección permanece durante largos periodos de tiempo. Podría pensarse en el ciclo vírico productivo y no productivo ocurre de forma independiente, pero sucede dentro de la misma célula. De esta forma las células infectadas y parcialmente diferenciadas amplifican el ADN vírico en la placa granular, transcriben y traducen los genes tardíos en la parte superior del epitelio, donde se ensamblan las partículas víricas infecciosas (De la Cruz 2004.)

2. E1 Y E2 en la iniciación de la replicación.

El mantenimiento del genoma vírico en las células infectadas del epitelio basal es esencial para el ciclo de vida del virus. La replicación del ADN vírico se inicia en la unión de E1 y E2 a secuencia específica del ADN dentro de la región larga de control. Tanto E1 como E2 se unen de forma independiente a su respectiva secuencias. La proteína E1 funciona como un iniciador de la replicación, se une específicamente al origen de la replicación vírica e interactúa con diversas proteínas celulares requeridas para la replicación. El origen de replicación del virus del papiloma consiste en secuencias ricas en A/T flanqueadas por dos o tres sitios

de unión de E2. la proteína E1 se une a la secuencias A/T con baja afinidad mientras que E2 se une con alta afinidad.

El gen E2 codifica 3 proteínas diferentes generadas por procesamiento alternativo, una proteína de longitud completa (E2), la cual regula la transcripción del ARN vírico y la replicación del ADN vírico, funcionando como un elemento transactivador. El genoma vírico contribuye a las funciones genéticas de la célula, compensando las funciones celulares perdidas para la replicación del ADN vírico. Unos de los principales oncogenes involucrados es E7, el cual interviene en la iniciación de la síntesis de ADN como resultado de la activación de la transición de la fase G1/S del ciclo celular. Este efecto es corregido a través de la maquinaria vírica que previene la apoptosis dentro de las células infectadas, proceso mediado por el oncogen E6. de esta forma ambos genes poseen funciones complementarias para la replicación del virus, E7 promueve la replicación del ADN y el crecimiento celular, mientras que E6 inhibe la apoptosis, prolongando la supervivencia de las células, incluso de aquellas que llevan mutaciones dentro de su genoma. (Kurth 2002.)

3. Expresión de genes tardíos.

La transcripción de los genes víricos tardíos está regulada por un promotor específico que se encuentra localizado dentro del marco de lectura del gen E7 dicho promotor depende del proceso de diferenciación celular, controla la expresión de las proteínas de la cápside, L1 y L2 así como la proteína E4, generadas a partir de un ARNm policistrónico. La proteína E4 se expresa solamente en las células diferenciadas del epitelio, su marco de lectura está localizado dentro de la región temprana. Sin embargo, al encontrarse bajo la acción de un promotor específico de la diferenciación se expresa como un gen tardío. La función principal de E4 consiste en inducir la ruptura de las redes de citoqueratina, permitiendo la liberación de los viriones sintetizados durante la fase productiva de la replicación vírica. Además de esta función, se ha observado que

E4 detiene el ciclo celular en la fase G2/M, lo que permite la síntesis de ADN y división nuclear en ausencia de división celular.

El efecto directo de los oncogenes víricos sobre las células epiteliales del cervix inicia una serie de cambios progresivos que alteran las funciones normales del ciclo celular, de apoptosis y diferenciación; estas alteraciones pueden incrementar la susceptibilidad de la célula a sufrir daños en el ADN e inestabilidad cromosómica. Con frecuencia, estas alteraciones están acompañadas de la integración del genoma del virus en el genoma celular, lo que garantiza la expresión perpetua de los oncogenes víricos. (Alex 2002.)

El virus del papiloma humano pertenece a la familia de los papovavirus es una gran familia de virus DNA constituida por dos géneros, el género A, que comprende el virus del papiloma y el género B, que comprende el virus del polioma.

El virus del papiloma humano son estructuras icosaédricas de 55 micras de diámetro, con un núcleo central denso de DNA, una cápsula proteínica que lo rodea y un peso molecular de aproximadamente 5×10^6 a la 6×10^6 daltons. EL DNA del HPV es de doble banda y se presenta en forma de círculo cerrado, con 800 pares de bases, son virus epiteliotrópicos, infectan los núcleos de las células epiteliales.

En el ámbito mundial el cáncer cervicouterino es un problema de salud pública. En los países en vías de desarrollo ocupa el 1er lugar en el orden de frecuencia entre las neoplasias malignas, con el 11.7% del total de neoplasias en comparación con el 3% en países desarrollados. En Latinoamérica se considera de alto riesgo para esta enfermedad, se estiman 52 000 casos por año y 30 000 muertes debido a esta enfermedad.

En México en los últimos 25 años, la mortalidad por esta causa ha presentado una tendencia ascendente hasta 1990, año en que se registraron 4280

defunciones y una tasa de 24.9 defunciones por cada 100 000 mujeres de 15 años o mas. En 1998 la tasa de mortalidad por esta enfermedad fue de 20.1 defunciones por cada 100 000 mujeres de 15 años o mas.

La citología exfoliativa fue introducida por papanicolau en 1941, y propuesta para el diagnostico de lesiones precursoras de cáncer cervical invasor en mujeres con vida sexual activa. La prueba de papanicolau se justifica porque el CaCu y sus precursores presentan largos periodos de latencia, se estima un periodo cercano a 10 años en el transcurso de un estadio precursor a cáncer insitu, esta situación hace posible detectar los procesos malignos incipientes en el cuello del útero antes de sus manifestaciones clínicas.

Durante 1999 el programa de detección oportuna de cáncer de la SESEQ, reporto la realización de 55 390 citologías en mujeres de 15 años o más la clasificación del PAP según clasificación de BETHESDA fue normal 98.69% lesiones de bajo grado .97% lesiones de alto grado .29% y CaCu 0.05%. el 34% de las citologías reportadas, como normales correspondió al grupo de 25 a 34 años lesiones de alto grado grupo de 35 a 44 años, CaCu al grupo de 45 a 64 años; reportó una asociación el VPH de .2% de PAP normal lesión de bajo grado de 36.2%, 38.5% para lesión de alto grado y 13.6% para CaCu (Rangel, 2003.)

El genoma del virus del papiloma puede dividirse en dos regiones codificadoras separadas por un segmento no codificador. La región codificadora E, que representa cerca del 45% del genoma viral, contiene, dos genes E1-E8 necesarios para la reclinación viril y para la transformación celular. Los genes E6-E7 están implicados como genes de transformación oncogénica del HPV16 y 18. La región codificadora L, que representa alrededor del 40% del genoma viral, contiene los genes L1 y L2 que codifican para las proteínas estructurales de la cápside viral. La región no codificadora esta localizada entre la terminal de la región L y el comienzo

de la región E denominada por lo común LCR que representa cerca del 155 del genoma viral. (Campion 2001)

La especificidad para los tejidos de los virus del papiloma humano es aparentemente exclusiva para el epitelio pavimentoso de la piel y de las mucosas. Se dividen dos grupos: los virus cutáneos trópicos (en individuos inmunológicamente normales y en individuos inmunodeficientes) y los virus mucoso trópicos que infectan las mucosas genital, bucales y respiratorias.

La infección genital por HPV se considera una enfermedad de transmisión sexual su mayor incidencia se encuentra en la edad comprendida entre los 20 y los 40 años, como enfermedad de la madures sexual, más frecuente en individuos dados a la promiscuidad sexual.

La infección por el HPV del aparato genital inferior se divide en: clínica, subclínica y latente.

Clínica. Es la forma que se evidencia clínicamente es decir, mediante la observación a simple vista.

Subclínica es la forma que sólo se evidencia con el uso del colposcopio.

Latente es la forma que sólo se evidencia mediante técnicas de hibridación del DNA en individuos con tejidos clínicamente e histológicamente normales.

4. Infección clínica.

Los condilomas acuminados (termino que deriva del griego "Kondylus", excrescencia carnosa, tumor condiloma) de los genitales externos son bien conocidos por ginecólogos, urólogos y dermatólogos, y eran conocidos desde tiempos antiguos con precisión por griegos y romanos.

El aspecto microscópico de los condilomas exofíticos (condilomas acuminados) es de pequeñas neo-formaciones sésiles, papilares, múltiples en forma de pequeñas crestas, cubiertas por epitelio queratósico. Se localizan en regiones húmedas, en especial en aquellas expuestas a roces durante el coito, los sitios más comunes en la mujer son: los labios menores, el vestíbulo, en el hombre el glande, el prepucio, el surco balanoprepucial y, en ambos sexos la zona anal y perianal. Con menos frecuencia resulta interesado el capuchón del clítoris, el propio clítoris y los labios mayores y el cuerpo del pené en la gran mayoría de las lesiones exofíticas esta relacionada con HPV 6 (65%) y HPV 11 (20%) las restantes con otros tipos menos comunes.

La infección clínica es rara en su localización cervical. (Berumen 1996)

5. Infección subclínica.

La identificación de los condilomas no acuminados (condilomas planos, infección subclínica por HPV) es reciente.

La forma subclínica es la más frecuente de infección por HPV del cuello uterino.

El diagnóstico solamente es posible mediante el empleo del colposcopio después de la aplicación de la solución acuosa del Ácido acético al 5%.

Desde el punto de vista histológico los dos tipos de lesiones definidas como infección clínica y subclínica pueden resumirse en: hiperplasia del estrato basal, acantosis y alteraciones citopáticas características tales como la presencia de halo coloitico, picnosis o aumento y homogeneización de la cromatina nuclear, núcleos dobles o múltiples, discrepancia de maduración núcleo citoplásmica conformación de pequeñas células con citoplasma maduro queratinizado y núcleo picnótico definidas como disqueratinocitos. Pueden encontrarse hiperqueratosis sobre todo en la vulva. (Vargas 1997).

Condiloma plano, que es la más frecuente expresión de la infección por HPV en localización cervical esta desprovisto del componente conectivo que confiere el típico aspecto al tan conocido condiloma acuminado.

Condiloma invertido. relativamente raro no es otro que un condiloma plano que se desarrolla a nivel de las criptas metaplásicas en la zona de transformación.

Condiloma puntiagudo. Como un condiloma plano con componente epitelial particularmente proliferativo al cual puede asociarse un componente conectivo de importancia misma a menudo es hiperqueratósico y su hallazgo es más frecuente en localización vulvar y vaginal.

La infección por HPV del aparato genital inferior puede estar asociada con una neoplasia intraepitelial, en tal caso se pueden encontrar tres situaciones desde el punto de vista histológico y colposcópico

1. -presencia de una neoplasia intraepitelial con evidencia de infección por HPV superpuesta.
2. - Presencia simultanea, en área separadas pero adyacentes, de neoplasia intraepitelial de infección por HPV.
3. - Presencia simultanea en áreas contiguas de neoplasia intraepitelial y con infección por HPV superpuesta y de infección por HPV. (De Palo 2000)

6. Infección latente.

Después del contagio el virus puede desaparecer vencido por las defensas del organismo o permanecer latente aún por periodos de tiempo prolongados.

Ya que a menudo las mujeres normales estudiadas eran las que presentaban sólo negatividad a la prueba del papanicolau, los datos recientes evidencian que en la población adulta sana, sexualmente activas, se puede identificar el HPV-DNA con técnicas de biología molecular en el 10% al 12% de los casos.

La infección latente puede ser activada en mujeres inmunodeprimidas lo mismo que durante tratamientos inmonosupresores en enfermedades neoplásicas o por enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, el contagio es provocado por la forma latente.

7. Prevalencia.

La infección clínica por HPV es en la actualidad una de las enfermedades de transmisión sexual más común. Se considera que el 25 % de todas las mujeres en edad fértil tienen HPV y 30% de ellas con actividad sexual están infectadas, alrededor del 25% al 65% de las personas que han tenido contacto sexual con personas infectadas la adquieren y sólo del 60% al 80% de los infectados a nivel anal informan una relación ano-genital.

Los factores de riesgo reproductivos y de historia sexual ampliamente descritos son: número de parejas sexuales, edad de inicio de vida sexual activa, edad durante el primer embarazo y multiparidad, pero el principal agente etiológico es la infección del virus del HPV.

Al parecer al prevalencia del ADN del VPH aumenta al progresar la lesión ya que un estudio se observó, en cervix normal una positividad del 25% en NICS de 50% al 88% en carcinoma del 91%.

Los condilomas genitales representaron la segunda causa de infección de transmisión sexual con una incidencia del 26%. (Leal 1996)

8. Patógenia

La vía sexual es la modalidad que contagia más común y la infección clínica (condilomas acuminados) que tiene una elevada carga viral, es más contagiosa que la infección subclínica.

El contagio de la infección se produce por pequeños fragmentos que penetran a través de microabrasiones producidas como consecuencia del traumatismo de la relación sexual. La topografía de las lesiones es, por lo

tanto, típica de los sitios más expuestos a traumatismo y de tal modo la zona de localización más frecuente en el cervix es la zona de transformación donde el epitelio es más frágil, y en la vulva las localizaciones más comunes se hallan en la cara interna de los labios menores y el vestíbulo.

El HPV penetra inicialmente en las células del estrato basal expuestas a una serie de microtraumatismos, los viriones pierden su involucro proteico y el genoma viral llega al núcleo de la célula donde se establece en forma episómica. (Campion 2001)

9. Incubación.

Se cree que el virus se replica en los núcleos de las células del estrato basal, donde se pueden ser colonizadas por la infección otras áreas contiguas del epitelio.

Fase activa.

Esta se manifiesta con una proliferación epitelial y un crecimiento estromal con capas vasculares. De la infección latente se pasa a la infección subclínica y después a la clínica, ambas productivas.

10. Respuesta del huésped.

El primer encuentro entre el virus y el sistema inmunológico se produce en el epitelio. La primera línea de defensa del huésped son las células de langerhans que desempeñan un papel en la activación de los linfocitos T. En la infección existe una reducción de las células de langerhans con una depleción relativa de los linfocitos T y predominio de los linfocitos B.

El periodo de incubación de la infección clínica es decir el intervalo entre la exposición al agente infeccioso y la manifestación clínica de la infección varía, de acuerdo con los informes entre cuatro y seis semanas y ocho meses, con una media de tres meses.

Es probable que el HPV pueda ser transmitido por fomites, es decir por contagio indirecto por medio de los objetos inanimados como toallas, ropa de cama e íntima, como también por verrugas cutáneas y aún a través de instrumental ginecológico.

Otra vía indudable de transmisión es el periparto. Esto a quedado demostrado por el hecho de que el HPV puede ser transmitido en el momento del nacimiento por medio de las secreciones vaginales infectadas a la mucosa oro faríngea, laríngea y genitales del neonato.

Es posible la auto inoculación del virus. Esto se demuestra por la posibilidad de una infección conjuntival en mujeres portadoras de infección genital.

11. Métodos de identificación.

Citología:

Para el diagnóstico de una infección por VPH se cuenta con varios métodos, uno de ellos es la clásica citología cervical (Papanicolau) que en el pasado se consideraba como la herramienta más útil en el diagnóstico con un índice relativamente alto de falsos negativos baja sensibilidad y de falsos positivos baja especificidad del orden de 20 y 15% respectivamente. (Frías 1999).

La citología exfoliativa fue introducida por Papanicolau en 1941 y propuesta para el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer cervical invasor en mujeres con vida sexual activa. A pesar de haber transcurrido 50 años de postulación de esta prueba el CaCu ocupa el 5to lugar en frecuencia de las neoplasias malignas con 7.3%.

El riesgo de sufrir esta neoplasia se incrementa hasta diez veces en aquellas mujeres con vida sexual y sin accesos al examen de papanicolau.

Tres son los aspectos más característicos de la infección por HPV: halo coilocítico, presencia de disqueratocitos, binucleación, la coilocitosis es el aspecto más clásico. (Barrasco 1999)

Los coilocitos del griegos Folios: vacío, son células superficiales e intermedias que muestran un gran halo perinuclear claro, ópticamente vacío el denominado halo coilocítico. Los coilocitos son células profundamente dañadas por el virus pero son células vivas e infecciosas; su desprendimiento del sitio de la infección primaria y su ulterior contacto con otras zonas del tracto genital representa un transporte metastásico de la infección. en la actualidad sé ha documentado que la coilocitosis es característica del HPV.

Microscopia electrónica.

La célula coilocítica vista en cortes semidelgados o con el microscopio electrónico de característica citoplasmática translúcida desprovista casi por completo de organelas celulares. Esta área se encuentra delimitada en su periferia por una fina banda densa de citoplasma. Los núcleos pueden estar agrandados y presentar aspecto claro con cromatina que de modo predominante se sitúa en sus márgenes o pueden ser pequeños y redondeados con cromatina compacta e hiper cromática.

Las partículas virales intranucleares se encuentran entre los núcleos de las células coilocíticas en el 50% de los casos, aproximadamente, de infección subclínica como clínica.

Tipificación del DNA.

Las pruebas de hibridación molecular de los ácidos nucleicos son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del HPV, en las infecciones productivas y no productivas, con alta sensibilidad e especificidad. Las pruebas de hibridación molecular son de dos tipos:

- Hibridación mediante inmunotransferencia en las cuales el objetivo es el ácido nucleico del HPV extraído de las células rotas.

- 2. -Hibridación in situ en la cual el objetivo es el ácido nucleico viral contenido en los núcleos de las células infectadas, representados en un corte histológico común incluido en parafina. Es la única que permite correlacionar la distribución y el tipo de virus con el tipo de células y, por lo tanto, con el tipo de lesión.

La reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), es una técnica de síntesis y amplificación enzimática in Vitro de secuencias específicas de DNA por medio de ciclos repetidos de desnaturalización, acoplamiento con oligonucleótidos específicos, complementarios de las regiones adyacentes de la secuencia que va a amplificar y extensión de ellas con la enzima termoestable Taq Polimerasa, se aumenta de modo exponencial el DNA objetivo en función del número de ciclos. El proceso de amplificación es tan eficiente como para permitir la generación de material amplificado partiendo, en teoría de una sola molécula de DNA. (Eeles 1999).

La PCR permite revelar cantidades mínimas de genomas virales y genes representados en una copia única a aún en los casos en el que el DNA objetivo es la calidad o cantidad insuficiente para ser analizado con éxito con los métodos estándares.

La sensibilidad y especificidad de la PCR pueden incrementarse más aún analizando el material amplificado con métodos moleculares de hibridación con sondas radiactivas específicas. Para reducir al mínimo la posibilidad de falso positivos, la técnica debe ser efectuada con las máximas precauciones, tanto en la obtención de las muestras que van a examinar como en el control de los reactivos e instrumentos usados para la fase de amplificación.

Colposcopia:

La colposcopia es el método indispensable para el diagnóstico de infección subclínica del cuello uterino, vagina, vulva, y del pene. Es indispensable para evaluar la extensión de la lesión y guiar la biopsia. Sin embargo, la colposcopia aún no permite distinguir con seguridad entre infección por VPH y CIN, como tampoco permite distinguir entre lesiones que contienen el HPV 6/11 y las que contienen HPV 16/18 u otros de alto riesgo oncogénico.

12. Aspectos clinicocolposcópicos

Cervix:

Se describe como un área localizada dentro y fuera de la zona de transformación, acetorreactiva, de color blancuzco transparente o blanco nieve, de bordes recortados y superficie irregular.

Los cuadros de infección por HPV del cuello uterino que pueden observarse en el colposcopio son múltiples, a continuación mencionaremos los distintos aspectos.

Puntos blancos.

Se presenta en la forma de lesiones pequeñas, redondeadas, de color blanquizco perlado, apenas sobreelevadas sobre el plano de la portio, lisas, con ligero engrosamiento queratósico, presentes ya sea sobre el epitelio pavimentoso nativo como, y con mayor frecuencia, en el contexto de una transformación normal.

Mosaiciforme.

Se define como un área bien delimitada, de forma y dimensiones variables, sobreelevada sobre el plano de la mucosa, blanquizca, formada por pequeños campos poligonales y/u ovalados separados por finos márgenes rojizos, con capilares de calibre uniforme y no dilatados. (De Palo 2000)

Mixta.

Es la asociación de dos aspectos de la infección por HPV, en general de la condilomatosis con puntos blancos y de la condilomatosis mosaiciforme.

Queratosiforme.

Tiene el aspecto de un área queratósica, alta sobre el plano de la mucosa, intensamente blanca, avascular grande y con bordes regulares.

Florida.

Tiene diversos aspectos, desde la forma papilomatosa visible a veces a simple vista, a las formas papilares y microfloridas que sólo pueden apreciarse en la colposcopia, aparece como una proliferación blanquizca, sobreelevada sobre el plano de la mucosa, de superficie en general mamelonada (imagen de roseta), a menudo multicéntrica.

En las infecciones subclínicas pueden estar presentes HPV 6/11 tanto como 16/18.

Las lesiones que contienen HPV 16/18 están localizadas dentro de la zona de transformación

Las lesiones que contienen HPV 6/11 pueden estar localizadas dentro de la zona de transformación tanto como en el epitelio nativo. En líneas generales una localización fuera de la zona de transformación se debe a HPV 6/11.

Las lesiones cervicales que contienen HPV 16/18 tienen un color blanco perlado.

Las lesiones que contienen HPV 6/11 tienen un blanco nieve.

Las lesiones cervicales queratosiformes, las lesiones vulvares y penianas con manchas están asociadas a menudo con HPV 16/18.

Cuando las lesiones por HPV están asociadas con CIN las primeras son periféricas con respecto a las segundas.

Si bien las lesiones colposcópicas focales múltiples alejadas de la unión escamocilíndrica pueden ser fácilmente correlacionadas con la infección por HPV.

El diagnóstico colposcópico se obtiene en cerca del 90 %, aproximadamente, de las pacientes con infección por HPV pero solo en el 37 % de las pacientes con CIN e infección por HPV. (Berumen 1996)

Vulva.

Lesiones clínicas:

Acuminadas: Excrecencias pequeñas, pediculadas, múltiples, verrugosas e hiperqueratósicas, en forma de crestas. Su localización es exclusiva en regiones con pelos.

Papilomatosa: Lesiones sésiles, de amplia base de implantación, papilares, con aspecto de roseta, de color blanco perlado, aisladas o múltiples, pueden observarse asas capilares.

Pápular: Pápulas pequeñas, de color blancuzco, redondeadas apenas sobreelevadas. Tienen localización exclusiva en regiones sin pelos, y en general son extensas y especulares.

Lesiones Subclínicas:

Pápular: Son excrecencias papilares, filamentosas, pequeñas, múltiples, rosadas, lisas, se localizan en cara interna de ambos labios menores con disposición simétrica, y sobre el vestíbulo.

Macular: Máculas de pequeños diámetros, apenas sobreelevadas, lisas, múltiples. Tendencia a las áreas sin pelos.

Micropápular: Es decir máculas en miniatura. Se extienden a periné, al ano y ala región perianal, y aun al canal anal.

Vagina: Parece ser menos receptiva para la infección por HPV con respecto al cervix y a la vulva. Dos cuadros son característicos: La condilomatosis florida y condilomatosis con puntos blancos. (Vargas 1997).

13. Control de la infección por HVP

Se basa en tres puntos:

1. - Educación de la población. Evitar parejas sexuales múltiples u ocasionales usar anticonceptivos de barrera, efectuar una visita médica al primer síntoma o signo de lesión, hacer examinar siempre al compañero sexual.

2. - Educación al personal sanitario. Enseñar los medios para llegar al diagnóstico correcto de la infección por VPH asociada o no con neoplasia.

3. - Tratamiento. Se han utilizado diferentes medios se pueden dividir en dos tipos, los invasivos y no invasivos. Los no invasivos comprenden agentes cáusticos como el ácido tricloroacético, antimicóticos como la podofilina, la podofilotoxina y el fluoracilo.

Los invasivos consisten en técnicas de destrucción de los tejidos como la dermotermo-coagulación y la vaporización de láser de CO₂.

Cervix

El cervix uterino es una estructura anatómica vulnerable al efecto oncogénico de los VPH 16 y 18. la vagina y la vulva al igual que las áreas anatómicas relacionadas, como meato uretral y región anal pueden sufrir transformación maligna asociada a los VPH 16, sin embargo son mas resistentes la infección por VPH al principio y durante muchos años es asintomático, en ambos sexos, esto hace que las parejas continúen su actividad sexual sin limitaciones, sin precaución y sin saber que son reservorios de los VPH.

La adaptación de los humanos a esta infección es muy efectiva ya que solo el 5% de los infectados desarrolla algún tipo de lesión premaligna y cáncer genital. Con la detección temprana se ayuda a la mujer a no ser víctima del CaCu y se proporciona el tratamiento lo mas oportuno que lo permita la evolución de la enfermedad. La terapia tópica de ácido acético, es una nueva estrategia terapéutica, encaminada a combatir a la infección por VPH a nivel cervical en sus etapas iniciales, es decir cuando la citología cervicouterina reporta: metaplasia escamosa, atipia coliocítica sin displasia cervical. En estos casos AATT (ácido acético terapia tópica) favorece que el cervix uterino recobre su apariencia citológica sin datos de metaplasia o atipia por condiloma muchas de estas lesiones sufren regresión espontánea en tres a seis meses, sin embargo con AATT pueden ser en menos tiempo un mes (John, 2004.).

Terapia tradicional para NIC

Generalmente los métodos tradicionales están encaminados a eliminar la lesión evidente y no a la infección subclínica adyacente. Los métodos tradicionales ofrecen control de 80 a 100% con recurrencia de 0 a 20% esto depende del grado de la lesión, extensión y del mismo método utilizado.

Crioterapia: este método logra el control del NIC I en 95% de los casos, NIC II 76-93% y NIC III 68 al 82%.

Asa diatérmica: este método logra el control del NIC I en 97% NIC II y III 85%.

Vaporización con láser de CO2: el láser de CO2 ofrece control en NIC I, NIC II y NIC III en 96% de los casos.

Cono quirúrgico: los resultados del control de las lesiones NIC I NIC II Y NIC III con el cono quirúrgico son de 75 a 100%.

Crioterapia mas AATT: ofrece control de la lesión en 95% NIC I, II y III con 5% de recurrencia. Solo el 2% requiere tratamiento quirúrgico, la falla al tratamiento se asocia a lesiones endocervicales, lesiones extensas que afectan mas al 50% del cervix.

Infección vulvo-vaginal por VPH y NIC .

En estos casos se combina la AATT con 2 procedimientos tradicionales, la crioterapia en el cervix uterino y la excisión con la pinza de biopsia por cervix de los conditomas en vulva y vagina, en la misma sesión de tratamiento. Los casos severos con afección extensa de vulva, vagina y cervix requieren aproximadamente de 3 sesiones en cervix y de 3 a 5 en vulva y vagina cada sesión con intervalo de 30 días.

Vulva

En casos sintomáticos progresivos se puede usar el IFN en pomada o vaporización con láser CO2. En las infecciones clínicas localizadas en áreas con pelo está indicado el tratamiento con ácido tricloroacético o con podoxifilina, o con la exéresis de láser CO2. En las infecciones clínicas sin pelos se indica la vaporización o resección con láser de CO2.

Vagina

Se usa 5- fluoracilo, una aplicación por día de 2.5 g de pomada mediante cánula vaginal durante 5 noches consecutivas cada dos semanas.

Ano

La pomada de 5- fluoracilo es útil para el tratamiento de la infección subclínica. Y la vaporización con láser CO2 es optimo para la infección clínica.

Periné

La vaporización con láser de CO2, es el tratamiento de elección de las localizaciones subclínicas y clínicas. (Collins 2001).

III. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y prospectivo en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer "Dr. Felipe Núñez Lara" de la SESEQ, en el periodo del 1° de noviembre del 2002 al 31 de octubre del 2003, se incluyeron a todas las pacientes que acudían a planificación familiar elegidas de manera aleatoria cuyo resultado de citología (papanicolau) correspondían a clase I y II que aceptaran participar en la investigación y completar el protocolo de estudio que consistió en:

- a) visualización directa del cuello cervical.
- b) Recolección de muestra por cepillado cervical para la detección y tipificación del VPH por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Las pacientes que presentaron muestras del cepillado cervical insuficiente, contaminada por exceso de moco o desecación se eliminaron del estudio.

De acuerdo a lo anterior fueron seleccionadas las pacientes cuyo resultado de citología correspondía a clase I y II. Se le realizó visualización directa cervical a través de la especuloscopia, se les tomo una muestra para realizar PCR con un cepillo cervical, removiendo inicialmente excedentes de moco sin rozar la superficie cervical, se realizo barriendo la zona de transformación y el endocervix, las muestras fueron colocadas en un tubo colector con solución de extracción y almacenados en refrigeración a 2 a 8 C° hasta su procesamiento.

La detección del DNA por PCR se realizó en el laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ) y en el Laboratorio de Biología Molecular Especializada.

La metodología fue:

- 1). Recolección de datos
- 2). Toma de muestra por especuloscopia
- 3). Reacción en cadena de la Polimerasa.

1. Recolección de datos.

Se diseñó una encuesta para obtener la siguiente información:

Nombre, número de expediente, domicilio, edad, antecedentes oncológicos, antecedentes G/O, resultado positivo negativo de PCR y el genotipo de VPH, la información fue obtenida a través de un interrogatorio directo, la toma de muestra y su procesamiento fue realizada por personal especializado.

El proyecto de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital General de Querétaro y de la Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro y todas las pacientes fueron informadas a cerca de la investigación.

2. Toma de muestra por especuloscopia

- a) previo a la toma de muestra la paciente recibió una amplia explicación del proceso.
- b) la toma se llevo a cabo bajo las condiciones ideales, fuera de periodo menstrual, sin uso de cremas o lubricantes previos y abstinencia de relaciones sexuales mínimo 24 horas.
- c) posición del litotomía de la paciente y explicación amplia del proceso.

d) colocación del espejo vaginal, se colocó el espejo vaginal lubricado y se realizó valoración visual inicial, buscando lesiones macroscópicas.

e) realización de la muestra de PCR. Remoción del moco excedente sin rozar superficie cervical, se procedió a barrer la zona exocervical, la zona de transformación y el endocervix, se depositó la muestra en el tubo colector con solución de extracción de DNA y se almacenó la muestra en refrigeración de 2 a 8 grados centígrados hasta su procesamiento.

3. Reacción en cadena de la Polimerasa.

La reacción en cadena de la Polimerasa (RCP) es un proceso enzimático empleado para amplificar secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), es decir, generar grandes cantidades de una sola copia de genes provenientes de un ADN genómico consisten 3 pasos principales: desnaturalización del ADN, fusión de iniciadores, y amplificación del ADN.

La desnaturalización. Este primer paso del ciclo consiste en separar las dos cadenas de ADN a 94°C.

Fusión: después que el ADN es desnaturalizado o separado, la temperatura debe bajarse para que los iniciadores complementarios al ADN se unan a éste, la temperatura está en función de la composición de oligonucleótidos del iniciador 37°C -60°C.

Extensión. Una vez que los iniciadores se han fusionado al ADN molde, se inicia la polimerización a una temperatura óptima para la ADN Polimerasa de 72C°.

Componentes de la reacción

1. ADN molde
2. Iniciadores
3. Solución reguladora
4. Taq ADN Polimerasa



4 a 25 °C



Pasarla al termociclador



Ciclos



Amplificar el AD

IV.- RESULTADOS

En el periodo del 1ro de Noviembre del 2002 al 31 de Octubre del 2003, se ingresaron 73 pacientes con papanicolaou, clase I y II a las cuales se les toman muestras con cepillado cervical para PCR, se eliminaron 6 (8.2%) muestras por ser insuficientes o por desecación que impedía la extracción del ADN para su amplificación.

Del total de pacientes a quien se les realizó muestra para PCR (73 muestras) se reportaron 10 muestras positivas (14%) y 63 negativas (86%).

(Cuadro y Figura 1)

La media de edad del grupo estudiado fue del 30.8 años (límites: 17 y 58 años) y una desviación estándar de 9.2, los grupos formados de acuerdo al orden de frecuencia de 20 - 29 años 27 casos (36.4%) y para las mujeres con resultado positivo 5 casos (6.8%), seguido del grupo de 30 – 39 años 21 casos (28.7%) de 40 – 49 años 8 casos (10.9%) y los grupos menor de 20 y mayor de 50, 4 casos cada uno (5.4%)

(Cuadro y Figura 2)

En relación a los antecedentes oncológicos de las pacientes VPH negativas (15%) contaban con antecedentes, 52 pacientes (71.2%) no contaba. De los casos positivos el 12.3% no refirió antecedentes.

(Cuadro y Figura 3)

En cuanto a la variable de edad de la menarquia del total de pacientes que se ingresaron al estudio el grupo más frecuente fue de 11- 13 años con 36 casos (49.3%), el siguiente de 14- 15 con 21 casos (28.7%), y en portadoras del VPH el grupo que predominó de 11- 13 años (10.9%)

(Cuadro y Figura 4)

Considerando el número de gestas entre las pacientes se observó que 32 mujeres del total del grupo estudiado (43.8%) y 5 mujeres (5.5%) con reporte positivo de VPH tenían el antecedente de 2 - 3 embarazos, seguido de las nulíparas y primigestas 22 mujeres del total (30.1%), 4 mujeres con resultado positivo (6.3%).

(Cuadro y Figura 5)

La distribución de acuerdo a los grupos de edad de inicio de vida sexual activa del total de pacientes fué la siguiente: 19 casos (26%) para el grupos de 20 - 22 años correspondientes a VPH negativos y 1 caso (1.36%) de VPH positivo. Seguido del grupo de 15 - 17 años con 16 casos (21.9% para VPH negativos y , 4 casos (6.3%) VPH positivos, y por último el grupo de 18 - 19 años con 14 casos (19.1%) VPH negativos y 4 casos (6.3%) VPH positivos.

(Cuadro y Figura 6)

En relación al número de parejas sexuales de las pacientes analizadas se encontraron 53 casos (72.6%) con un compañero sexual, 20 casos (27.4%) 2 o más y el 11% de las pacientes positivas refirió un compañero sexual.

(Cuadro y Figura 7)

De acuerdo al antecedente de circuncisión en la (s) parejas sexuales 7 (9.6%) se la había realizado, 62 (84.9%) no se había llevado a cabo y 4 (5.5%) ignoraban el dato.

(Cuadro y Figura 8)

Finalmente en relación a la clasificación oncogénica realizada por la International Agency for Research on Cancer en el 2003 se encontró que de las 10 muestras positivas (14%), 2 (2.7%) corresponden a bajo riesgo y 8 (10.9%) se clasificaron como alto riesgo.

(Cuadro y Figura 9)

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro No. I.- Prevalencia del VPH en PAP clase I y II

| Pacientes | N | % |
|------------------|----------|----------|
| Positivo | 10 | 14 |
| Negativo | 63 | 86 |
| Total | 73 | 100 |

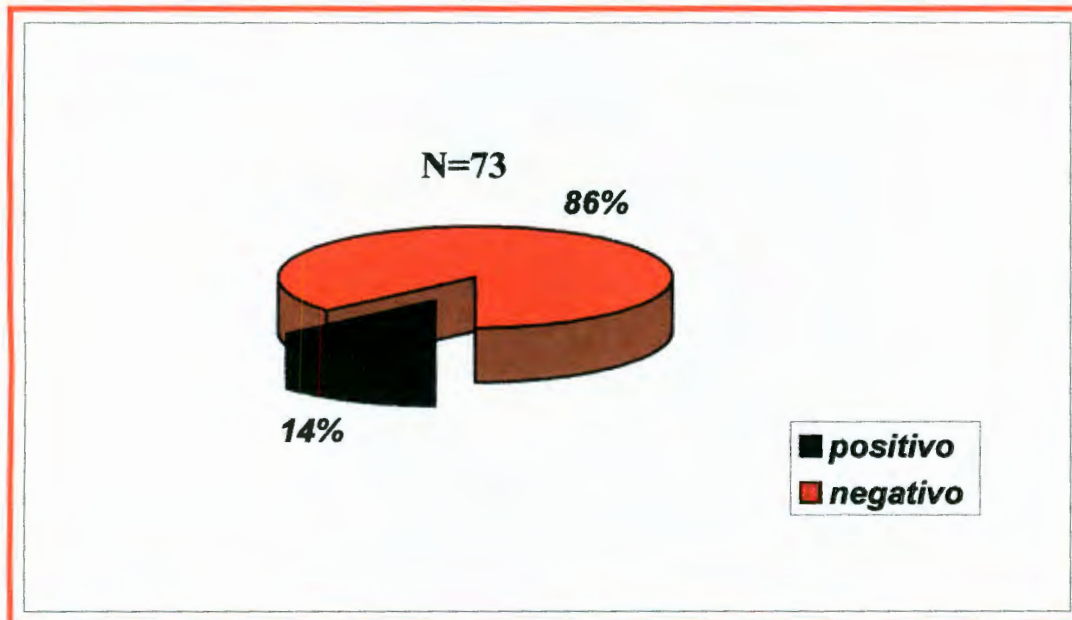


Figura No. 1 Prevalencia de VPH en PAP clase I y II

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro 2. Distribución por grupos de edad

| Edad (años) | VPH(-) | % | VPH (+) | % |
|--------------|-----------|-------------|-----------|---------------|
| < 20 | 3 | 5.40% | 1 | 1.36% |
| 20-29 | 27 | 43.80% | 5 | 6.80% |
| 30-39 | 21 | 34.20% | 4 | 2.70% |
| 40-49 | 8 | 10.90% | 0 | 0 |
| >50 | 4 | 5.40% | 0 | 0 |
| Total | 63 | 100% | 10 | 10.80% |

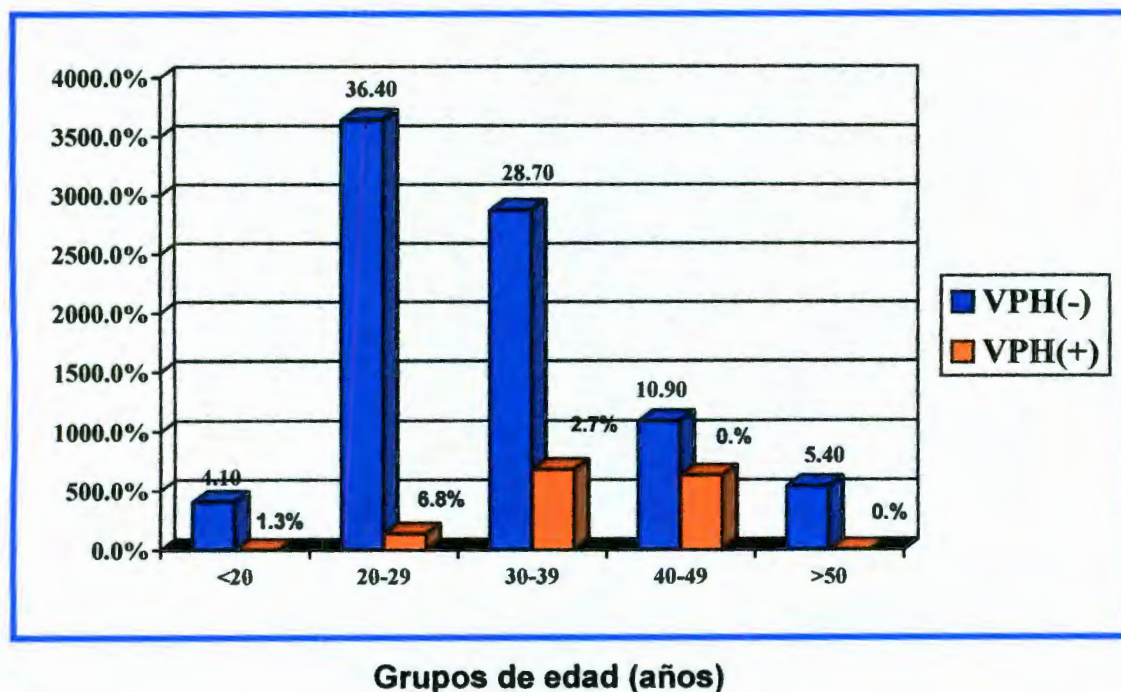


Figura 1. Distribución por grupos de edad.

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro no. 3 Antecedentes oncológicos

| Antecedentes oncológicos | VPH(-) | % | VPH (+) | % |
|--------------------------|--------|--------|-----------|--------|
| Si | 11 | 15.00% | 1 | 1.36% |
| No | 52 | 71.20% | 9 | 12.30% |
| Total | 63 | 86% | 10 | 14.00% |

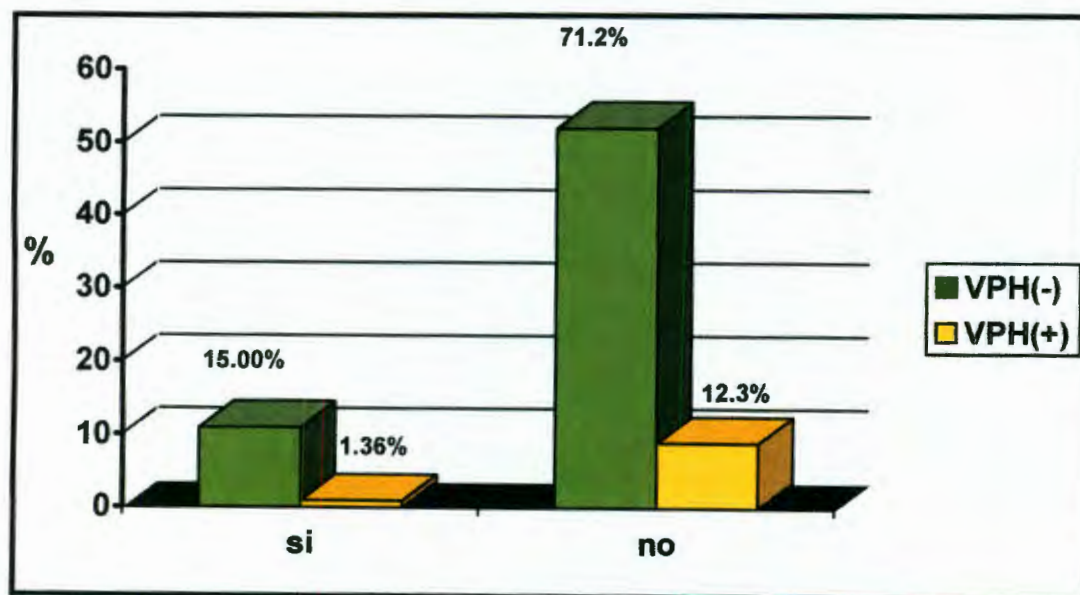


Figura 3.Antecedentes oncológicos.

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro no. 4. Edad de la menarquia.

| Edad (años) | VPH(-) | % | VPH (+) | % |
|--------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| <11 | 3 | 4.10% | 0 | 0.00% |
| 11-13 | 36 | 49.30% | 8 | 10.90% |
| 14-15 | 21 | 29% | 1 | 1.36% |
| 16-17 | 3 | 4.1 | 1 | 1.36 |
| Total | 63 | 86.00% | 10 | 14.00% |

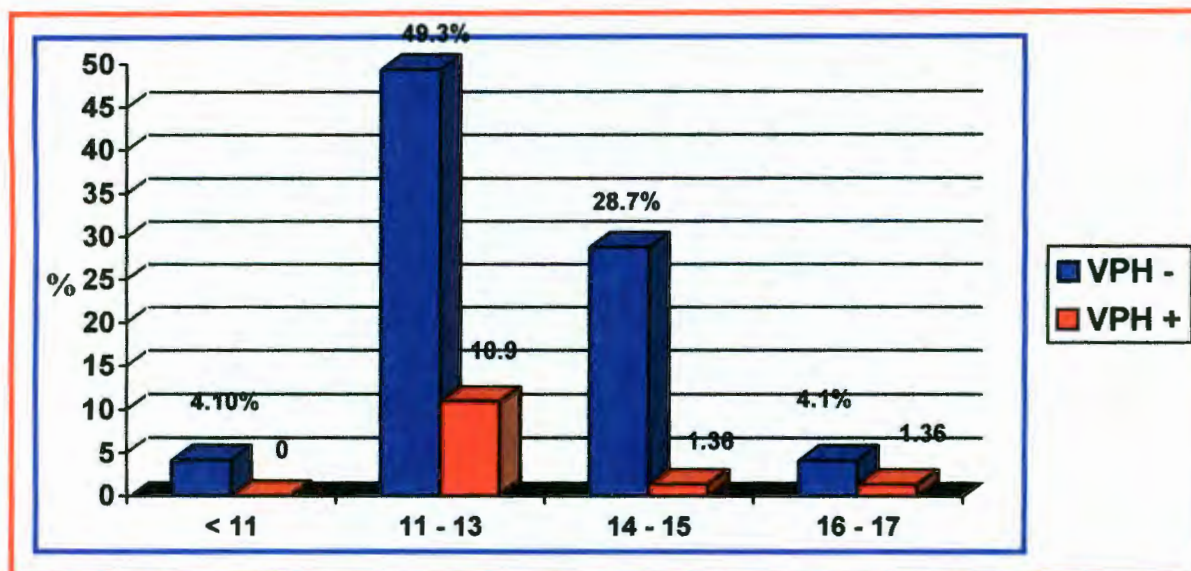


Figura 4. Edad de la menarquia.

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro no. 5. Número de gestas.

| No. de Gestas | VPH(-) | % | VPH(+) | % |
|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| 0-1 | 22 | 30.1 | 4 | 6.3 |
| 2-3 | 32 | 43.8 | 5 | 6.8 |
| 4-5 | 5 | 6.8 | 1 | 1.4 |
| >5 | 4 | 6.3 | 0 | 0.0 |
| Total | 63 | 86.00% | 10 | 14.00% |

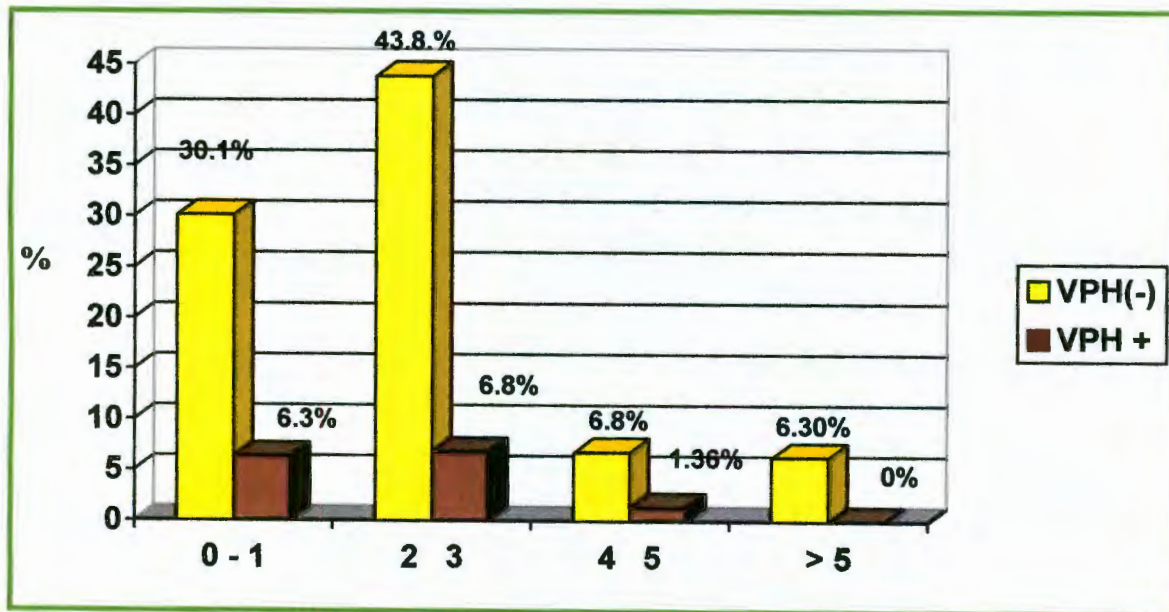


Figura No. 5 Número de gestas.

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro no. 6. Inicio de vida sexual activa.

| Edad (años) | VPH(-) | % | VPH (+) | % |
|-------------|--------|--------|-----------|--------|
| 15-17 | 16 | 21.9 | 4 | 6.3 |
| 18-19 | 14 | 19.1 | 4 | 6.3 |
| 20-22 | 19 | 26.0 | 1 | 1.4 |
| 23-25 | 9 | 12.3 | 1 | 1.4 |
| >25 | 5 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| total | 63 | 86.00% | 10 | 14.00% |

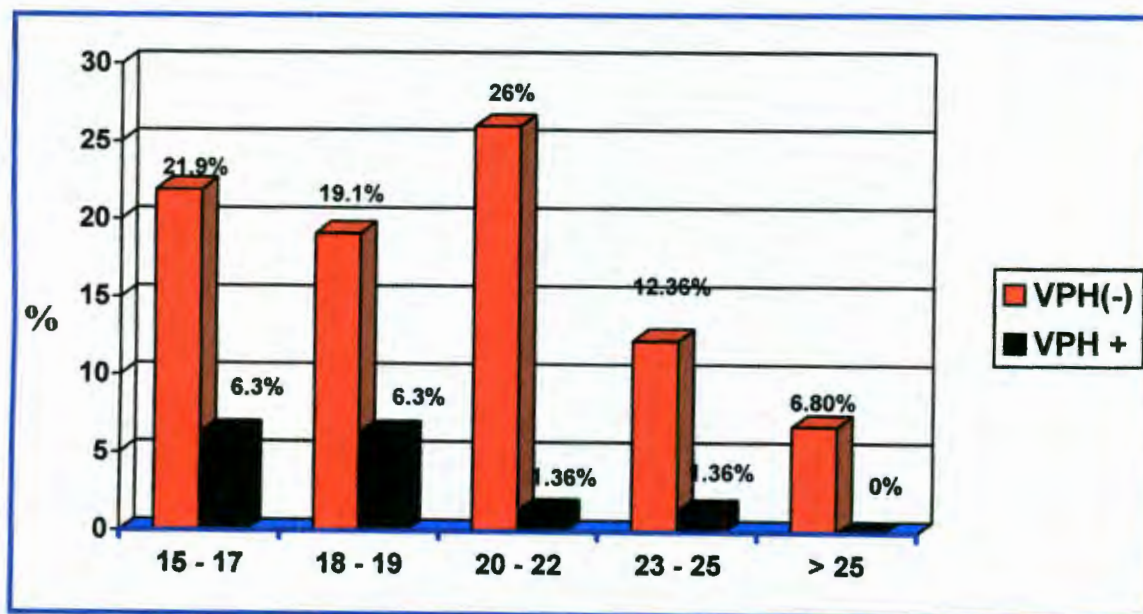


Figura No. 6 Inicio de vida sexual activa.

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro no. 7. Número de compañeros sexuales.

| No. de compañeros sexuales | VPH(-) | % | VPH (+) | % |
|----------------------------------|--------|--------|-----------|--------|
| 1 | 45 | 61.6 | 8 | 10.9 |
| 2 o mas | 18 | 24.6 | 2 | 2.7 |
| total | 63 | 86.00% | 10 | 14.00% |

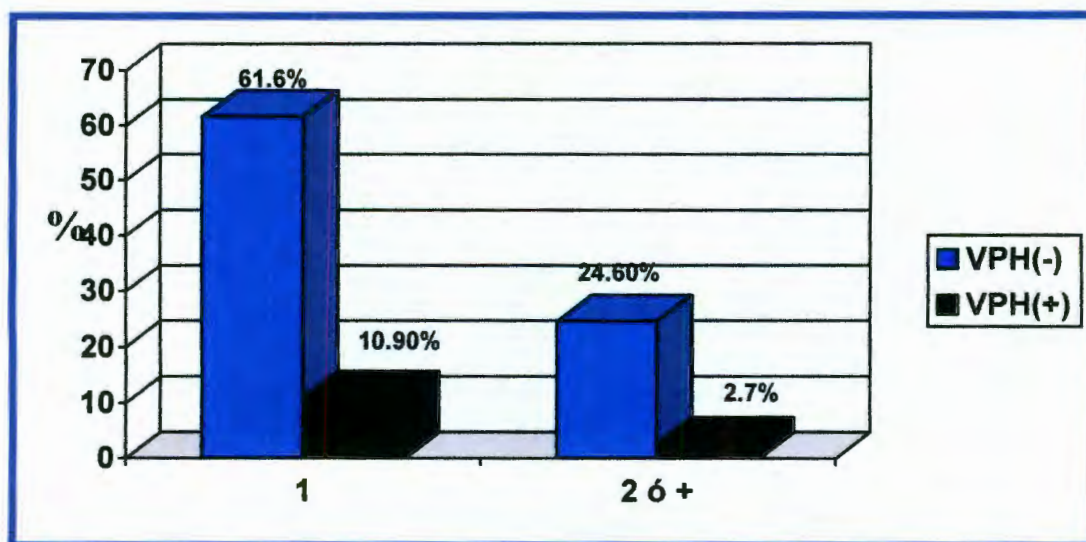


Figura No. 7 . Número de compañeros sexuales.

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro no. 8. Antecedente de circuncisión de las parejas sexuales.

| Antecedente circuncision | VPH(-) | % | VPH (+) | % |
|--------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| Si | 7 | 9.5 | 8 | 10.9 |
| No | 52 | 71.2 | 2 | 2.7 |
| Ignora | 4 | 6.3 | 0 | 0.0 |
| Total | 63 | 86.00% | 10 | 14.00% |

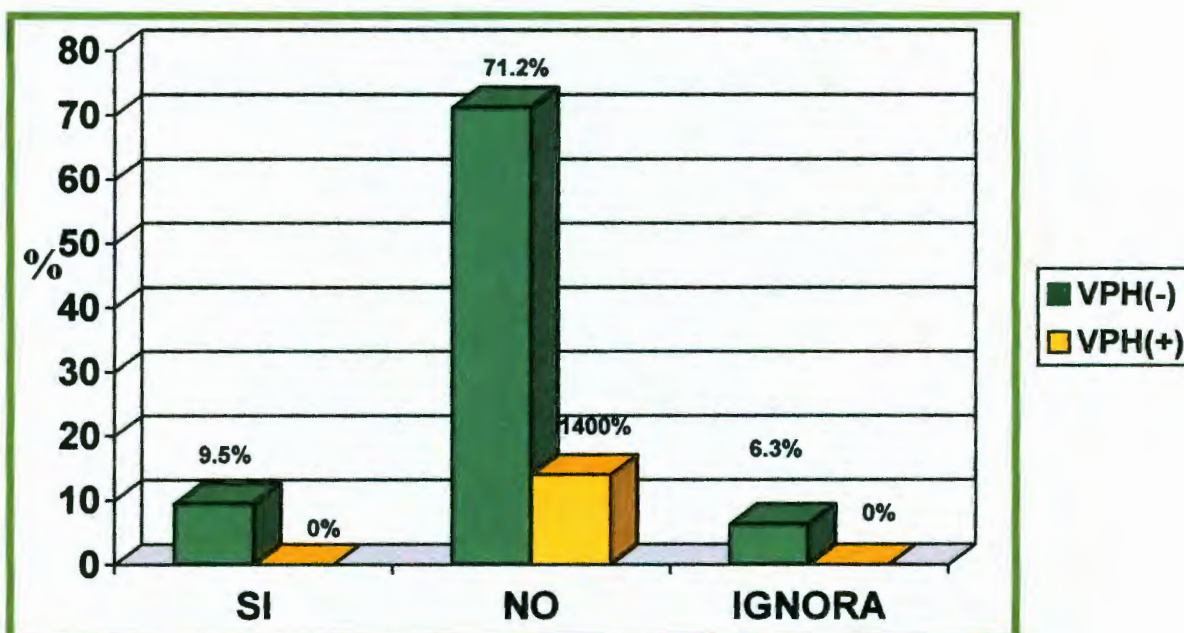


Figura No. 8 Antecedente de circuncisión de las parejas sexuales.

n=73

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Prevalencia del Virus del Papiloma Humano
En Mujeres con Citología normal clase I y II en el
Hospital del Niño y la Mujer Qro.**

Cuadro no. 9. Muestras positivas por PCR y su clasificación oncogénica.

| Clasificación | Casos | % |
|----------------------|--------------|----------|
| Bajo riesgo | 2 | 14.2 |
| Alto riesgo | 8 | 57.1 |
| Total | 10 | 14 |

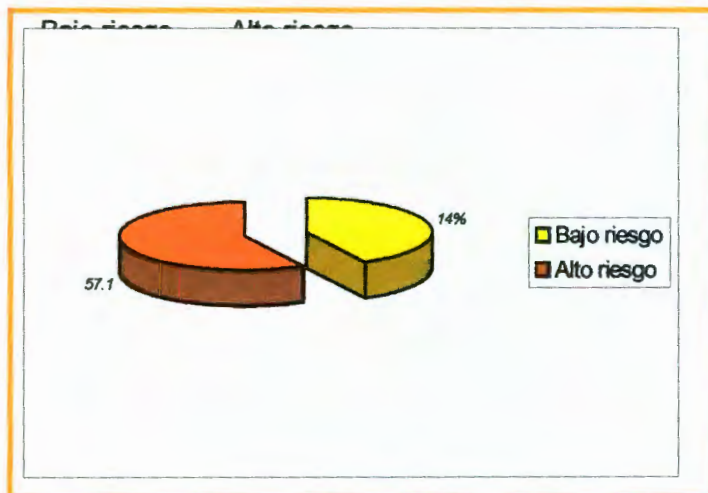


Figura No. 9 . Muestras positivas por PCR y su clasificación oncogénica.

Bajo riesgo: 6,11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70 y 72

Alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,58, 59, 68, 73 y 82

n=8

Fuente: Hoja de recolección de datos.

V.- DISCUSIÓN

En el estudio se tomaron 73 muestras para PCR en pacientes con PAP clase I y II que acudieron a la Clínica de Planificación Familiar del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer de SESEQ, Qro. de las cuales se eliminaron 6 (8.2%) por presentar exceso de moco, desecación o contaminación de la muestra y no fue posible concluir el estudio, uno de los principales inconvenientes de esta técnica es su alta sensibilidad a agentes externos y partículas biológicas (Eeles 1999, Kevin 2003).

Las mujeres clínicamente normales (asintomáticas) también pueden presentar ADN de VPH el porcentaje varía de un trabajo a otro. En un extremo algunos estudios reportan una positividad del 5% y en otro están los que aseguran que la mayoría 85% y aún a expensas de muestras provenientes de mujeres con citología cervical normal, tienen secuencias de VPH.

La prevalencia de infección por VPH en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en las pacientes con PAP clase I y II fue del 14%, estos resultados concuerdan con la mayoría de las referencias bibliográficas descritas.

En diferentes partes del mundo se ha estudiado la prevalencia de secuencias de VPH en mujeres clínicamente normales y los resultados varían mucho. Berumen 1999 encontró una prevalencia del 31.4%, Zamora 1998 reporta una prevalencia del 8% en un estudio realizado a 112 mujeres sin lesión aparente, Jessica 2002 refiere una prevalencia del 30 – 50% en la población adolescente y adultos jóvenes; los tipos específicos de VPH son asociados con el desarrollo de condilomas anogenital, displasia cervical y cáncer cervical. Luc 2001 presenta una prevalencia del 16% en chicas adolescentes de 14 – 17 años en una población de 44 casos. Mo. Jeanne 2001

demostró una prevalencia del 13% en mujeres con vida sexual activa. De Palo 2000 refiere una prevalencia del VPH comprendida entre .5 y 4.1% , mientras que pacientes vistas en consultorios externos de ginecología alcanza cifras del 16%.

De las 73 muestras tomadas el promedio de edad fue de 30.8 años y el grupo más frecuente de los 20 – 29 años, ya que el 17% de las mujeres entre los 35 y 49 años son potencialmente usuarias de los servicios de detección en el país (Meneases 1999) ya que toman mayor consciencia de las diferentes medidas preventivas en salud, este grupo se encuentra con un riesgo mayor de adquirir infección por VPH por lo que se requiere reforzar la orientación a la población objetivo de los 15 – 30 años lo que un futuro permitirá incrementar la detección oportuna de infección por VPH y cáncer cervicouterino.

Se ha publicado que los antecedentes oncológicos están asociados con lesión intraepitelial cervical e infección por VPH (Frías 1999), sin embargo en la investigación se encontró que el 14 % de los casos positivos no tenía antecedentes.

En lo que se refiere a la menarquía la edad más frecuente fue de 11 – 13 años (60.27%) lo que condiciona mayor riesgo de exposición a la infección por VPH, por los constantes cambios de reepitelización en la zona de transformación y a su vez un inicio de vida sexual activa temprana. (De Palo 2000)

La paridad en diferentes trabajos ha mostrado ser factor asociado a CaCu e infección por VPH (Rangel 2003). En este estudio se encontró que el número de partos es un factor de riesgo pero no se incrementó con el número de partos.

Respecto a las variables ginecológicas, se ha encontrado que el factor de riesgo no reproductivo más fuertemente asociado CaCu es la edad de inicio de vida sexual activa. Sin embargo, algunos estudios indican resultados en los que no se ha encontrado asociación entre estas 2 variables. A pesar de estas diferencias en los hallazgos, la mayoría de los trabajos mostraron que el inicio temprano de la vida sexual activa puede ser considerada como factor de riesgo para NIC. (Frías 1999). Nuestros resultados mostraron que el inicio precoz de vida sexual activa estaba asociado a infección por VPH 26% para el grupo de 20 -22 y 21.9% para el de 15 – 17, 5 casos (6.9%) para las VPH positivas.

Considerando los factores de riesgo masculinos para las lesiones intraepiteliales cervicales, la circuncisión fue uno de los aspectos evaluados, demostrando en este estudio que el 9.6% son circuncidados.

Del grupo de estudio donde se realizó el procesamiento de PCR 73 muestras 10 fueron positivas (14%) se adoptó la última clasificación realizada por la Internacional Agency for Research on cancer 2003, 8 casos (10.9%) corresponden a las de alto riesgo y 2 (2.7%) a bajo riesgo. Siendo el CaCu un problema de salud pública, ocupa el 5º lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas y en los países en vías de desarrollo ocupan el 1er lugar en frecuencia (Rangel 2003). Es importante la detección oportuna de infección y tipificación del virus del papiloma humano ya que asociado a los factores como sexo, cervicovaginitis, tabaco, inmunodepresión y edad predisponen a desarrollar lesión intraepitelial cervical.

VI.- CONCLUSIONES

El promedio de edad de las pacientes que ingresaron al estudio portadoras de PAP clase I y II que se les realizó la prueba de Reacción de la Polimerasa en Cadena fue de 30.8 años, con una D.E. de 9.2 y un rango de edad entre los 17 – 58 años. El grupo de edad más frecuente de 20 – 29 años.

La prevalencia del VPH en mujeres con PAP clase I y II en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer que se encontró fue del 14% y el virus predominante correspondió a alto riesgo (10.9 %).

En relación a los factores de riesgo analizados en el estudio, se concluyó que existe una correlación de la edad, paridad, inicio de vida sexual activa, monarquía y número de parejas sexuales con la infección del virus del papiloma humano.

La aplicación de la técnica de PCR es más específica que la citología cervical para la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo, bajo riesgo y probable alto riesgo ya que detecta cantidades mínimas de VPH que no han producido cambios estructurales celulares.

VII.- COMENTARIO

La citología cervicovaginal no sustituye a la PCR, son dos estudios complementarios, en donde la PCR detecta cantidades mínimas de ADN de VPH que no han producido cambios estructurales celulares capaces de ser discriminados por el ojo humano. La prueba permite identificar los virus de bajo y alto riesgo oncogénico, esto disminuye la posibilidad de errores en el tratamiento, facilita la implementación de estrategias de seguimiento y evita la posibilidad de complicaciones dentro de las cuales la más grave es el desarrollo de carcinoma cervicouterino.

Por lo que es conveniente que las pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de CaCu se sometan a dicho procedimiento.

VIII.- LITERATURA CITADA

Abramson AL. Laringeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. Laryngoscope 97:678,2000

Alex Ferenczy. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. American journal of obstetrics and gynecology. 2002 3(1)

Barrasso R. Coupez F, Human Papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia: the role of colposcopy. Ints. Nat Oncg. 2000 2:197-199

Berumen Jaime, Casas Leonora. Genome amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical carcinomas is related to the relation of E1/E2. Inst. J Cáncer 1996, 56. 640-645.

Berumen Jaime. Miranda E. Epidemiología Molecular de cánceres de Alta incidencia en México. Gac. Med, Méx. 133(1): 35-1

Berumen Jaime, Unger Elizabeth, Amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in invasive cervical cancer man pathology, 1996 26 (6): 676-681

Campion MJ, Clinical manifestations and natural history of genital humanpapillomavirus infection. Obstet gynecol. Clin 14:363-365 2001

Clake j, A study to estimate the prevalence of upper respiratory tract papillomatosis in patients with genital warts. Inst. J STD 2:114-118 2000

Collins Stuart Winter Heather. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study. The Lancet 2001 357:1831-1836

David Boyd. HPV-16 vaccine prevented persistent HPV-16 infection and the development of HPV-16 related cervical neoplasia. Evidence-based obstetrics gynecology. 2003 5(1)

Della Torre G. Pilloti, Human papilloma virus in cervical flat condilomata. Symposium combined modalities approach en Mexico, Mayo 19,20, 1999 106-108

De Palo, Colposcopia y patologia del tracto genital inferior. Ed. Panamericana. 2da edic. 3ra reimpression, febrero del 2000.

De Willers EM. Human papillomavirus infections en women with and without abnormal cervical cytology. Lancet 703, 1999

Duarte Franco Eliane, The merits of new alternatives to the papanicolau test/the aulthos respond. Canadian Medical Association journal 2001 165:1-3

Duerr, Burney MS, Human Papillomavirus- associated cervical cytology abnormalities among woman with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. 2001 184(4) 584-590

E. de la Cruz Hernández. Elementos víricos y celulares que intervienen en el proceso de replicación del virus del papiloma Humano. Revista de oncológica. 2004 6(5): 263-269

Eeles RA. The PCR revolution J Cancer 28:289-290 1999

Elizabeth Stier. Cervical neoplasia and the HIV-infected patient. Hematology oncology clinics of north America. 2003 17(3)

Favre M, Two new human papillomavirus types (HPV 54 y 55) characterized from genital tumours illustrate the prevalence of genital HPV Inst J cancer 45:40, 1999

Frias Medivil M, Mohar Betancour A, Factores de riesgo asociados a cáncer cervicouterino, un estudio de casos y controles. Rev. Inst. Nat de Cancerología Méx, 1999 -45 (4):209-6

Jeanne M. Genital Human Papillomavirus infection in women who have sex with women: a review. American journal of obstetrics gynecology. 2000 183(3)

John O. Schorge, P16 a molecular biomarker of cervical adenocarcinoma. American journal of obstetrics gynecology 2004 190(3)

John W. incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. Canadian medical association journal, 2003 168(4)

J. Thomas Cox. Management of women with cervical cancer precursor lesions. Obstetrics and gynecology clinics. 2002 29(4)

Kevin A. human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine obstetrics and gynecology clinics 2003 30(4)

Kurth Herm. Antibodies to human papillomavirus 16 L1 virus-like particles as an independent prognostic marker in cervical cancer. American journal of obstetrics and gynecology 2002 186(4)

Leal Garza Carlos. Detección molecular del virus del papiloma humano en mujeres con CACU. Gac. Med Mex. Vol 132 No 3 1996: 296 -9

Lennart Kjellberg. A population-based study of human papillomavirus deoxybonucleic and testing for predicting cervical intraepithelial neoplasia. American journal of obstetrics gynecology. 1998 179(6)

Lennart Kjellberg. Regular disappearance of the human papillomavirus genome after conization of cervical dysplasia by carbon dioxide laser. Obstetrics and gynecology clinics. 2002 183(5)

Lin Tao- MD Cheng, Value of human papillomavirus deoxirribonucleic acid testin after conizacion in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. American Journal of obstetrics and Gynecology 184(5) april 2001 940-945

Luc L. Human Papillomavirus PCR direct secuencing study of cervical precancerous lesions in Quebec Children. Sexually Transmitted Infections. 2001 77 (5): 391 - 9

Matti lehtinen. Evaluation of antibody response to human papillomavirus early proteins in women in whom cervical cancer developed I to 20 years later. American journal of obstetrics angynecology 2003 188(1)

MENESES González F, Lascano Ponce E. Prevalencia del uso de Papanocolauo en mujeres de 15 a 49 años en México, Rev Inst. Nac. De Cancerología Méx, 1999 45 (1):17-3

Meyers C, Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. *Sciens*257: 971, 1999

Mo Jeanne, Marrazzo, Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *American journal of public health* 2001 91(6) 947-952

Moscick, Risk for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. 2001 285(23) 2995-3002

N. Engl Clasificación epidemiológica de los tipos de papiloma virus humano asociado con cáncer cervical. 2003 Agency Internacional for Research on cancer. 2003,348: 518 -27

Nicolas F. persistence of the same HPV type over 2 years increased 800-fold the risk of developing high grade cervical lesions. Evidence – based obstetrics and gynecology. 2003 5(2)

Rangel Solorio. Frecuencia de displasias y cancer cervical en mujeres del estado de Queretaro. *Revista de oncologia*. 2003 5(8): 471-478

Simard Piene, Bracho, Human Papillomavirus PCR direct sequencing study of cervical precancerous lesions in quebec children sexually transmitted infections. 2001 1-3

Toledo Cuevas Elva, García Cauraca Alejandro. La Proteina P53, y los oncogenes del Papilomavirus humano en la carcinogénesis del cuello uterino. *Rv. Inv Clin*, 1996 (48):59-8

Tonnon Andrés Sergio, Identificación of human Papillomavirus 16 in uterine cervix smears. Revista latinoamericana de Microbiología. 2000 42:117-120

Vargas Hernández Victor Manuel. Virus del Papiloma Humano, Aspectos Epidemiológicos, carcinogénica, diagnósticos y terapéuticas. Ginecología y Obstetricia de México. Vol 64, 1997: 411 - 7

Zamora Palma Alberto, Torres Speziale Arturo. Infección por virus del Papiloma Humano en mujeres y hombres mexicanos. Revista Mexicana de Patología Clínica. 1998 45 (1) 9-15

Zuzana Bercova the effect of time interval between retinal and colposcopy on detection of human papillomavirus DNA and on outcome of biopsy American journal of obstetrics and gynecology 2003 188(4)

IX.- APENDICE

A) HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1) FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE. _____
NUMERO DE EXPEDIENTE _____
DOMICILIO _____
EDAD _____

2) ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES ONCOLOGICOS

SI _____ NO _____

3) EDAD DE LA MENARQUIA

4) ANTECEDENTES OBSTETRICOS

G: _____ P: _____ A: _____ C: _____

5) INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA

6) ESPOSO CIRCUNCIDADO

SI _____ NO _____

7) COMPAÑEROS SEXUALES

UNO _____ DOS O MAS _____

**8) RESULTADOS DE INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
(PCR).**

9) GENOTIPO DE HVP

B) GLOSARIO

Antecedentes oncológicos = Antecedentes de cáncer en familiares de línea directa.

Menarquia: Inicio del primer periodo menstrual.

IVSA: Inicio de la vida sexual activa.

Circuncisión: Escisión del prepucio.

PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa.

PAP: (Papanicolau) Citología cervical.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido Ribonucleico.

AATT: Terapia tópico con ácido acético.