



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD DE GINECO OBSTETRICIA

“EFICACIA DE LA ELECTROFULGURACION EN EL TRATAMIENTO DE
LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE BAJO GRADO
ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO”

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Med. Gral. Bethzabé Gárate Flores.

Dirigido por:

M. en C. Genaro Vega Malagón

SINODALES

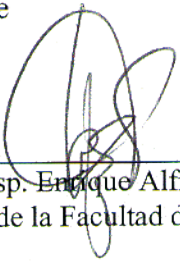
M. en C. Genaro Vega Malagón
Presidente

Med. Esp. Juan J. Esquivel Mondragón
Secretario

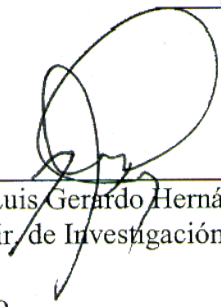
Med. Esp. Carlos A. Rebolledo Fernández
Vocal

Med. Esp. Jorge Rafael Barón Sevilla
Suplente

Med. Esp. Mirna Salgado Manjarréz
Suplente



Med. Esp. Enrique Alfredo López Arvizu
Dir. de la Facultad de Medicina



Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Dir. de Investigación y Posgrado

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

RESUMEN

Introducción: La lesión intraepitelial cervical asociada al virus del papiloma humano es la principal precursora del desarrollo del cáncer cervicouterino que afecta a la población femenina siendo éste una de las principales causas de muerte en la mujer por cáncer. Por lo que es muy importante prevenir el cáncer cervicouterino mediante el adecuado tratamiento de las lesiones precursoras del mismo. **Objetivo:** Determinar la efectividad del uso de la electrofulguración en el tratamiento en las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano de mujeres que acuden al Hospital de especialidades del Niño y la Mujer en el estado de Querétaro del 01 de Septiembre del 2009 al 30 de Septiembre del 2010. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional prospectivo con 98 pacientes femeninas con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano mediante papanicolau y colposcopia así como biopsia cervical positiva de entre 18 y 50 años. Se les aplicó electrofulguración como tratamiento y se les dio seguimiento por 3, 6 meses y 1 año, observándose las pacientes que remitieron el cuadro, las que presentaron persistencia y las que presentaron recurrencia de la lesión. Se utilizó estadística descriptiva con porcentajes mediante el programa estadístico de SPSS 13.0. **Resultados:** Se observó una gran eficacia en el uso de la electrofulguración como tratamiento para lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado con remisión de las lesiones en un 97.93% de los casos a 3 meses, de un 100% a los 6 meses y de un 98.82% de los casos al año del tratamiento. **Conclusiones:** La electrofulguración es un método adecuado para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano, con una eficacia y remisión de hasta el 98.82% al año de su tratamiento, evitando al tratar estas lesiones su progresión a lesión de alto grado y a un cáncer cervicouterino oportunamente. **(PALABRAS CLAVE:** Electrofulguración, lesión intraepitelial cervical, virus del papiloma humano, cáncer cervicouterino.)

SUMMARY

Introduction: The squamous intraepithelial lesion associated with human papilloma virus, is the main precursor of development cervical cancer, that affects the female population; being this one, the main cause of death in latinoamerican women by cancer. This is the reason why it is very important to prevent the cervical cancer by mean of a suitable treatment with the precursory lesion of them. **Objective:** To determine the effectiveness using the electrofulguration, like a treatment in low grade squamous intraepithelial lesion associated to the human papilloma virus infection, in women who attended the “Especialidades del Niño y la Mujer Hospital” in Queretaro state; from September 1st, 2009 to September 30th, 2010. **Material and methods:** 98 female patients with low grade squamous intraepithelial lesion associated to human papilloma virus infection, by means of papanicolaou and colposcopy, included themselves as well as a positive cervical biopsy; women were among 18 and 50 years old. We applied electrofulguration on them as a treatment and occurred follow them by 3, 6 months and 1 year. We observed the patients that had lesion remission, those that presented persistence and recurrence of lesion. Descriptive statistic with percentage by the SPSS 13.0 Statistical Program was used. **Results:** A great effectiveness in the use of electrofulguration was observed as a treatment for low grade squamous intraepithelial lesion, with remission of lesion in 97.93% at 3 months, 100% at 6 months and 98.82% of cases at year of treatment. **Conclusions:** Electrofulguration is a good method for treatment of low grade squamous intraepithelial lesion associated to human papilloma virus infection, with an effectiveness of 98.82% of cases at year of applied treatment; avoiding the progression to a high grade squamous intraepithelial lesion or cervical cancer opportunely.

(Key words: Electrofulguration, squamous intraepithelial lesion, human papilloma virus, cervical cancer.)

DEDICATORIAS

El presente trabajo de investigación está dedicado a todas las personas que han hecho posible mis sueños y metas:

Primeramente a Dios por permitirme desarrollar como persona y estar conmigo a cada paso.

A mis padres David y Amparo por su incondicional apoyo a lo largo de mi vida.

A mi esposo Pablo por brindarme su apoyo y haber estado a mi lado durante este camino de la residencia.

A mi hija Valeria por hacer que todo valga, eres mi sentido.

A mis hermanas Rebekah, Stacy, Damariz y mis sobrinas Rebe y Sofi por ser parte de quien soy el día de hoy.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas las personas que colaboraron con mi formación y enseñanza, hacer posible y poder lograr este sueño y proyecto de vida en especial:

A toda mi familia por su apoyo incondicional de siempre

A cada uno de mis maestros por haber sido parte de mi formación

Al Dr. Juan José Esquivel Mondragón y la Srita. Enf. Brisaelda Juárez Hernández del servicio de displasias del HENM por haberme ayudado a realizar este trabajo con amor y cariño

A todos y cada uno de los médicos, enfermeras y personal del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, que ayudaron a mi formación como especialista en este hospital.

A las pacientes por ser cada una un libro abierto y enseñarme que la medicina es parte importante de este camino, pero la humildad, la comprensión, dedicación y el amor hacia mi trabajo siempre serán mi mejor arma

INDICE

	Páginas
RESUMEN	i
SUMMARY	ii
DEDICATORIAS	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
CONTENIDO	v
ÍNDICE DE GRÁFICAS	vi
ÍNDICE DE TABLAS	vii
I INTRODUCCIÓN	1
II REVISION BIBLIOGRAFICA	3
III METODOLOGIA	31
IV RESULTADOS	34
V DISCUSION	44
VI CONCLUSIONES	47
VII BIBLIOGRAFIA CITADA	48
VIII APENDICE	52

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica	Página
1.- PORCENTAJE DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A 3 MESES	38
2.- PORCENTAJE DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A 6 MESES	39
3.- PORCENTAJE DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A 1 AÑO	40
4.- PORCENTAJE DE REMISION A 3, 6 MESES Y AÑO DE TRATAMIENTO	41
5.- PORCENTAJE DE PACIENTES DE ACUERDO AL GRUPO ETAREO	42
6.- PORCENTAJE DE PACIENTES SEGUN GESTACIONES	43
7.- PORCENTAJE DE PACIENTES SEGUN EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL	44
8.- PORCENTAJE DE PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.- PORCENTAJE DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A 3 MESES	38
2.- PORCENTAJE DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A 6 MESES	39
3.- PORCENTAJE DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO A 1 AÑO	40
4.- PORCENTAJE DE REMISION A 3, 6 MESES Y 1 AÑO DE TRATAMIENTO	41
5.- DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A GRUPO ETÁREO	42
6.- DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO AL NÚMERO DE GESTACIONES	43
7.- DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO EDAD DEL INICIO DE VIDA SEXUAL	44
8.- DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	45

I. INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino es uno de los problemas más grandes de salud pública en América Latina. Aunque se dispone de una tecnología eficaz para la prevención secundaria de esta afección, más de 30,000 latinoamericanas mueren anualmente por dicha causa.

El impacto del cáncer cervicouterino (CaCU) en el mundo es devastador. En el informe anual de la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO) representa 5% de las neoplasias genitales femeninas, ubicándose en el cuarto lugar a nivel mundial. En México, el cáncer cervicouterino se ha mantenido como la segunda neoplasia más importante entre la población mexicana y como la primera causa en la población femenina. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 45 años, pero la enfermedad puede ocurrir inclusive en la segunda década de la vida y, ocasionalmente, durante el embarazo.

El costo socioeconómico invertido en la problemática de morbilidad por cáncer cervicouterino y sus secuelas es elevado, por lo que el tratamiento oportuno es un gran oportunidad de reducción de costos por el mismo.

Actualmente se plantea que existe una fuerte asociación entre las lesiones intraepiteliales cervicales y los virus del papiloma humano; se conocen en la actualidad más de 80 tipos, clasificados como de alto, mediano y bajo riesgo. Se ha profundizado en su comportamiento tanto como enfermedad de transmisión sexual como en su potencialidad de producir la transformación de células infectadas en células malignas, llegando a plantearse que los tipos oncogénicos son responsables de más de 90% de todos los cánceres cervicouterinos y sus precursores.

La infección por el virus precede en el tiempo a la aparición de la neoplasia intraepitelial cervical y, como todas las enfermedades de transmisión sexual, tiene relación directa con la edad de inicio de la actividad sexual y el número de parejas sexuales.

A pesar del desarrollo de las técnicas de biología molecular, que permiten la tipificación de los virus y el reconocimiento de las variedades de alto riesgo oncogénico, lo cual tiene un gran valor pronóstico, éstas no están al alcance de todos los pacientes en la práctica cotidiana. En nuestro país el diagnóstico de estas infecciones se basa fundamentalmente en la tríada citología-colposcopia-biopsia, y acorde con las normas, las lesiones de bajo grado compatibles con NIC I y las de alto grado son objeto de estudio, tratamiento y seguimiento.

La electrofulguración es un método sencillo que al aplicarse al cérvix cuando existe lesión intraepitelial de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano, ha demostrado una adecuada eficacia desde el inicio de su uso.

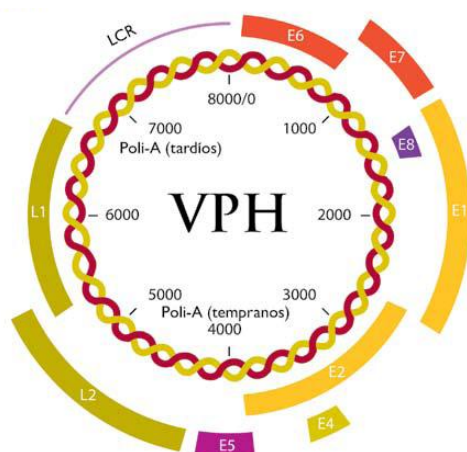
En el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer del estado de Querétaro, se cuenta con este tratamiento para lesiones de bajo grado en mujeres que acuden al servicio de displasias, y es el tratamiento que se aplica de primera instancia, según el tamaño de la lesión, siguiendo la modalidad de “ver y tratar” al contar con resultado de biopsia positivo, debido a que muchas mujeres acuden de localidades lejanas al hospital y no regresan a un tratamiento, seguimiento y control posterior, debido a que estas mujeres cursan con riesgo de progresión a lesión de alto grado, persistencia o recurrencia de la lesión, o a un cáncer cervicouterino de no ser tratadas oportunamente.

En este estudio se pretende comprobar la eficacia de la electrofulguración en lesiones de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano con un porcentaje elevado para justificar su uso en las pacientes que cursan con las mismas.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papillomaviridae, infectan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles. La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contienen al genoma viral. Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 en mayor proporción y L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses. El genoma del VPH consiste de una molécula de DNA circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb (8,000 pares). Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2). Se han identificado más de 120 tipos, de éstos cerca de 30 son transmitidos sexualmente e infectan el aparato genital masculino y femenino, y 13 son considerados de alto riesgo. (López Saavedra, Lizano Soberon,2006)



A pesar de que las verrugas son conocidas desde tiempos remotos, su naturaleza infecciosa solo se reconoció a principios del siglo pasado. Shope, en 1933, demostró su naturaleza infecciosa al infectar conejos cola de algodón salvajes, denominándolo más tarde Virus del Papiloma del conejo cola de algodón. Debido a la imposibilidad de hacer crecer el VPH en cultivos tisulares, el progreso de su conocimiento fue mínimo hasta que se realizaron adelantos en biología molecular con técnicas de hibridación y clonación. Zur Hausen sugirió que el VPH era, dada su condición de agente de transmisión sexual, un candidato probable en la génesis de las neoplasias genitales. Posteriormente, durante la misma década, Meisel publicó una serie de artículos en los que describía una nueva lesión condilomatosa del cuello uterino inducida por virus. Estos autores subrayaron la presencia del VPH intranuclear en las células cervicales y más tarde comprobaron su asociación con neoplasia intraepitelial. En contraste con la clásica lesión en coliflor, se apreció que el VPH producía una lesión plana y blanquecina, visualizable por colposcopia, que se consideró precursora de la neoplasia cervical, Sabia en 1977 describió cambios en el cuello uterino con características citológicas idénticas a las del condiloma acuminado pero sin su aspecto papilar, estas lesiones planas eran clínicamente indistinguibles de la displasia cervical de bajo grado. Las células de los condilomas planos se denominan Coilocitos (del griego *Koilos*, hueco) y fueron descritas por Koss y Durfee en 1956 para describir las células que tienen un citoplasma claro perinuclear en tomas provenientes de lesiones precursoras y de cáncer cérvico uterino (CaCu). En 1978, Della Torre y col. y Lavertt y col. detectaron partículas virales en condilomas planos utilizando microscopía electrónica y la evidencia de que el virus era realmente el VPH fue proporcionada por Jensen y col. en 1980, quienes desarrollaron anticuerpos específicos de grupo que actuaban contra proteínas de cápside de papilomavirus animales y humanos. (Spinoso C, et al. 2008)

A finales de los 80 ya se había acumulado un volumen importante de conocimientos :

- Se detectaron ADN de VPH en biopsias de cáncer de cuello uterino en todo el mundo.
- En la totalidad de estos cánceres se expresaron productos de transcripción de los genes virales E6 y E7.
- Estos genes eran capaces de inmortalizar células epiteliales ano genitales y la transformación maligna de células de roedores.

-Los mismos eran esenciales para el mantenimiento del fenotipo maligno de las células del cáncer de cuello uterino. (Zur Hausen H 1996)

Desde hace casi 30 años se sugirió que el Virus del Papiloma Humano (VPH) era el agente causal del cáncer del cérvix uterino. Esta idea le concedió el Premio Nobel en 2009 al profesor Harald zur Hausen. Actualmente se ha establecido que la infección persistente por tipos oncogénicos de VPH es la causa necesaria del cáncer del cérvix. Mediante múltiples estudios epidemiológicos, moleculares y clínicos se ha demostrado que esta neoplasia es una secuela de una infección no resuelta de ciertos genotipos de VPH. En esencia todos los cánceres de cérvix contienen DNA de algún tipo de VPH de alto riesgo.

Los papilomavirus han cohabitado con la especie humana a través de miles de años, sufriendo pocos cambios en su composición genómica. Como ya se mencionó, basado en el análisis de secuencia de DNA, se han reconocido más de 120 genotipos de VPH que causan un diverso rango de lesiones epiteliales. A nivel evolutivo todos los papilomavirus que se conocen se han agrupado en 16 géneros y los VPH se agrupan en 5 de estos géneros. Los dos géneros de VPH más importantes son los papilomavirus Alpha (α) y los Beta (β). La mayoría de los VPH que infectan área genital pertenecen al género Alpha. (de Villiers EM.et al 2004)

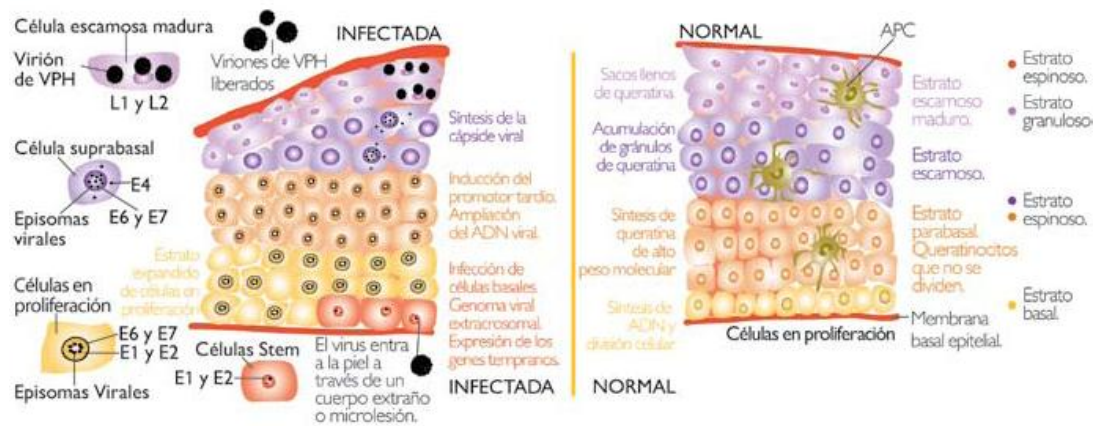
VPH Y CARCINOGENESIS

El VPH se ha vinculado a diferentes alteraciones moleculares con la carcinogénesis cervical como: alteraciones en el receptor del factor del crecimiento epidérmico (RFCE), la sobreexpresión del HER-2-neu, la mutación del H-ras y K-ras y la amplificación / sobreexpresión del c-myc. El VPH es capaz de transformar las células que infecta mediante la acción directa de los productos de dos de sus genes tempranos: E6 y E7. Las proteínas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo son capaces de interactuar con moléculas importantes para la regulación del crecimiento y replicación celular, así como para la reparación de daños sufridos por el ADN de las células sanas. (Aguirre Rafael, et al, 2001)

La proteína E6 de los VPH de alto riesgo se une con alta afinidad a la molécula conocida como p53, induciendo su degradación. La proteína p53 es un importante factor regulador de la replicación celular y es conocido como el principal represor de tumores en el ser humano; p53 es capaz de detectar daños sufridos por el ADN en cualquier célula del organismo. Si el daño ha sido en una etapa del ciclo celular en la que aún no ha ocurrido la replicación del ADN, p53 envía una señal para que el ciclo celular se detenga y el daño sea reparado; una vez ocurrida la reparación, la célula continúa su ciclo normal. Cuando el daño es sufrido durante o inmediatamente después de la replicación del ADN, p53 envía una señal para detener el ciclo celular y, como a este nivel es imposible reparar los daños, la célula sufre un proceso de eliminación por apoptosis orquestado por la misma p53. Con esto no se permite que los daños causados al ADN sean heredados a células hijas que pueden, eventualmente, ser el origen de un tumor maligno. (Sánchez HJA, et al, 2005)

Una alta proporción de cánceres humanos demuestra tener daños en el gen que codifica la proteína p53; el cáncer cervical es una excepción, ya que en este caso el gen se encuentra intacto, pero la proteína no se encuentra presente en las células infectadas por VPH, ya que E6 se ha encargado de eliminarla. De esta manera la célula queda desprotegida y los tumores se desarrollan cuando el número de mutaciones desfavorables aumenta y, a la par, se incrementa la malignidad de las células. Por otra parte, la proteína E7 se une específicamente al producto del gen represor de tumores Rb. Rb fue descubierto y caracterizado en el retinoblastoma, y es un factor regulador del ciclo celular, ya que se une directamente al factor transcripcional E2F, que a su vez induce la transcripción de elementos involucrados con la replicación celular. La proteína E7 de los VPH de alto riesgo tiene una alta afinidad por el sitio de unión de Rb a E2F, cuando la célula ha sido infectada por el virus, la proteína E7 se une a este sitio en Rb, impidiendo que éste mantenga controlado a E2F, el cual queda libre e induce la replicación celular continua. De esta manera E6 y E7 cooperan eficientemente en la transformación de las células, produciendo tumores cervicales a largo plazo. La base molecular de la oncogénesis en el cáncer de cuello puede explicarse en parte por la regulación y función de dos oncogenes virales el E6 y el E7. (Sánchez HJA, et al, 2005)

EL CICLO VIRAL EN EL EPITELIO ESTRATIFICADO



CICLO CELULAR DEL VPH E INTERACCION EN LAS CELULAS HUESPED

La progresión del ciclo celular a lo largo de sus fases se halla regulado por complejos moleculares de proteínas, compuestos por dos subunidades una con actividad catalítica denominada quinasa dependiente de ciclina CDK (porque no posee actividad catalítica a menos que esté asociada con una ciclina) y otra con una función reguladora sobre la anterior denominada ciclina (llamada así porque su concentración sufre fluctuaciones a lo largo del ciclo celular, se realiza una síntesis y degradación periódica, permitiendo de esta forma regular la actividad de las CDK). Existen varios tipos de ciclinas, las cuales se designan con letras (ciclinas A, E, D, B, etcétera) y varios tipos de CDK (CDK1, CDK2, CDK7, etcétera) cada una relacionada con una fase específica del ciclo celular. Cuando una célula normal recibe una señal para proliferar, las ciclinas aumentan su concentración y se unen con las quinasas dependientes de ciclinas específicas formando un complejo ciclina/CDK activo, éstos se encargan de fosforilar distintas proteínas blanco que son cruciales para promover la progresión del ciclo celular, como por ejemplo la proteína producto del gen supresor de tumor Rb (pRb). Por otro lado, existe una familia de pequeñas proteínas denominadas ICDK/C (inhibidores de los complejos ciclina/quinasas dependientes de ciclina) que se encargan de inhibir la actividad del complejo C/CDK y de esta manera detener la progresión del ciclo celular cuando se detecta alguna anomalía. Dentro de esta familia de proteínas inhibitoras, se encuentran la p21, p27, p57, p15, etc. (Sánchez HJA, et al, 2005)

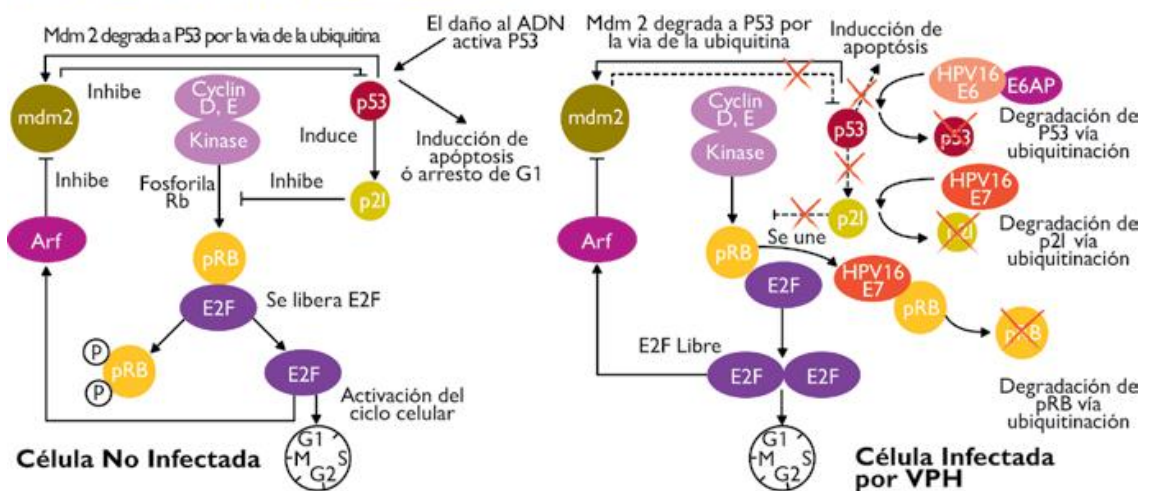
La progresión del ciclo celular en esta forma armónica puede verse afectada por uno o varios factores que actuando en forma aislada o en conjunto llevan a la desregulación del mismo. En la transición de fase G1-S es donde se producen los cambios con consecuencias más peligrosas. A este nivel se pueden inactivar varias proteínas, ya sea por una mutación del gen o una inactivación funcional.

En este punto las tres proteínas más importantes son la pRb, la p53 y la p21. La proteína pRb es el producto del gen supresor de tumor Rb (denominado así por estar relacionado con el desarrollo del retinoblastoma, una neoplasia del precursor de las células fotosensibles de la retina); es una fosfoproteína nuclear que cumple un importante rol en el control de la división y la diferenciación celular. La proteína presenta en su parte central una estructura en forma de hendidura o bolsillo que le permite secuestrar factores de transcripción nuclear, tales como el E2F y DP1; estos factores son necesarios para la progresión del ciclo celular y conducir la maquinaria de replicación del ADN. La función de la proteína pRb, cuya concentración permanece fija a lo largo de todo el ciclo celular a diferencia de las ciclinas, es regulada con base en su estado de fosforilación. De esta manera, la proteína pRb se encuentra bajo dos formas: subfosforilada e hiperfosforilada; en el primer caso (subfosforilada) la proteína se encuentra en su forma activa, secuestrando a los factores de transcripción E2F y DP1 y actuando de esta forma como un freno para el ciclo celular. Por otro lado, si la célula recibe una señal para dividirse, el complejo ciclina/quinasa dependiente de ciclina se encarga de fosforilar a la proteína pRb, la cual pasa a su forma inactiva (hiperfosforilada), liberando del bolsillo o hendidura a los factores de transcripción que son necesarios para las fases siguientes del ciclo celular. La proteína p53 es el producto de un gen supresor de tumor P53. Al igual que la proteína pRb es también una fosfoproteína nuclear, pero su principal función aquí es la de controlar la progresión del ciclo celular monitoreando la integridad del ADN.

La concentración de la proteína p53 en células normales es baja, pero su nivel sufre un rápido incremento cuando se detecta algún tipo de daño que afecte al ADN y, por lo tanto, a la integridad del genoma. Una vez detectado el daño, p53 actuando como un factor de transcripción se encarga de activar o reprimir genes necesarios para solucionar el problema, tales como los encargados de detener el ciclo celular, reparar el daño al ADN o iniciar el proceso apoptótico. Si p53 detecta un daño en la secuencia de nucleótidos del ADN y este daño es reparable, activa la transcripción de varios genes,

de los cuales el más importante es el P21 que codifica la proteína p21 (perteneciente a la familia de inhibidores de los complejos ciclina/CDK); esta proteína se encarga de regular el ciclo celular en forma negativa en la transición de fase G1-S, inhibiendo al complejo ciclina/CDK que queda incapacitado para fosforilar a la proteína pRb para inactivarla y permitirle liberar los factores de transcripción nuclear necesarios para la progresión del ciclo celular (E2F y DP1), deteniendo en esta forma al ciclo celular. Si el daño al ADN es extenso o si es irreparable, p53 activa otros genes, los cuales a su vez se encargan de activar los mecanismos que llevan a la muerte por apoptosis de esa célula, un acto altruista por el cual la célula se sacrifica suicidándose en bien del resto de las células, evitando de esta manera que el daño sea transmitido a la descendencia. En el caso que el daño al ADN no se repare y la célula logre completar un ciclo de división, este daño pasa a ser fijo y permanente y, por lo tanto, pasa a estar presente en toda la descendencia de la célula (primera mutación de las cinco o seis necesarias para la transformación celular). La p53 actúa así como un guardián del genoma, impidiendo que se acumulen mutaciones que podrían llevar a la transformación celular neoplásica. Como un hecho importante de remarcar, la gran mayoría de las neoplasias malignas humanas (más de 50%) presentan una mutación que afecta al gen P53, creando esto un doble problema, por un lado, permitiendo la acumulación de más mutaciones ya que los mecanismos para detectarlas y repararlas están anulados y, por otro lado, las dos mayores modalidades de tratamiento oncológico (radioterapia y quimioterapia) se basan en la generación de daño, principalmente al ADN y posterior inducción de apoptosis. Este proceso se vería afectado al estar mutado el gen que regula la vía apoptótica p53 dependiente, determinando así una resistencia o disminución en la eficacia de los tratamientos antineoplásicos. (Sánchez HJA, et al, 2005)

EFFECTO DE E6 Y E7 EN EL CICLO CELULAR



La historia natural del cáncer cérvico uterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cérvix presentan ciertas anomalías histológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical, NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa/carcinoma in situ) y finalmente un cáncer invasor (Woodman Ciaran B J 2007).

La etiopatogenia de esta enfermedad se ha investigado detalladamente gracias al avance de la biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasia) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de un colposcopio que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una

posible lesión premaligna. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles.

Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor. (Schiffman M 2003).

Numerosos estudios han demostrado que la infección persistente con VPH parece ser de suma importancia en el desarrollo y avance de lesiones precancerosas a cáncer invasor, y que este proceso puede tomar de 1-10 años (Schiffman M 2003).

Aun no existe un consenso en la definición precisa de una infección persistente por VPH; sin embargo la asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, aunque esta relación puede variar dependiendo del tipo viral (Koshiol J 2008).

Algunos datos sugieren que el VPH 16 persiste en promedio mucho más tiempo infectando el epitelio en comparación con otros tipos de VPHs, de tal manera que aquellas lesiones que presentan VPH16 podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que no presentan VPH o tienen otro tipo viral. De igual manera se reporta que las infecciones con papilomavirus oncogénicos persisten por más tiempo que los no oncogénicos. Se ha demostrado que la infección con VPHs oncogénicos tiene un promedio de duración aproximada de 8 meses, mientras que la duración con VPHs no oncogénicos se estima en 4 meses (Schiffman M 2003).

Estudios transversales de la historia natural del cáncer cervical indican que cerca del 85% de las lesiones cervicales de alto grado presentan DNA de VPH, mientras que el 100% de los cánceres invasores de cérvix contienen secuencias de estos virus (Smith JS 2007).

TRANSMISION

El VPH tiene distribución mundial, siendo su reservorio natural el hombre, la transmisión es por contacto directo con las lesiones, en la mayoría de las ocasiones es por contacto sexual, ya sea genital, oral o anal. Se ha descrito recientemente la posibilidad de la transmisión indirecta vía fómites, como son los objetos, juguetes sexuales o la transmisión vertical durante el período perinatal. Otro mecanismo de transmisión es por iatrogenia durante la exploración ginecológica y anal con el mismo guante, así como instrumental mal esterilizado. (Hernández CV et al. 2006)

La sola presencia del virus no es suficiente para el desarrollo de la neoplasia; aparentemente, serían necesarios otros factores para la progresión tumoral, tales como factores genéticos, epigenéticos, hormonales, inmunológicos, etcétera. El punto de partida del proceso carcinogénico se iniciaría en las células basales del epitelio de la zona de unión escamo-columnar donde se produciría la infección por el VPH. Esto sería posible a través de pequeños microtraumas que determinarían una solución de continuidad a nivel epitelial, permitiendo el acceso del virus a las células basales donde existirían receptores para el mismo, pertenecientes a la familia de las integrinas. Los VPH son virus que infectan principalmente a las células epiteliales y producen una gran variedad de lesiones. Son estrictamente huéspedes específicos y de acuerdo a su tropismo se les ha clasificado en dos amplias categorías: cutáneos y mucosos. Algunos autores mencionan una tercera categoría para aquellos VPH que afectan a pacientes inmunodeficientes. (Sánchez HJA, et al, 2005)

El periodo de incubación es muy variable, por lo general de dos a tres meses, aunque puede ser de 2 años o más. La mayoría de las infecciones transcurren sin lesiones aparentes y desaparecen sin dejar evidencias de la infección. Un porcentaje pequeño de las infecciones persisten al cabo del tiempo (5-10%) provocando lesiones que podrían evolucionar a lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial cervical grado 3) o cáncer en un promedio de 10 a 12 años.

PREVALENCIA E INCIDENCIA DEL VPH Y CANCER

El análisis de los genotipos de VPH resulta importante por distintas razones, dentro de éstas se encuentra que los VPH son tejido específicos y en general producen diferentes tipos de lesiones. Cerca de 35 tipos de VPH se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital tanto en hombres como en mujeres; además, quince de estos tipos virales se asocian en diferente grado al cáncer de cérvix. El papilomavirus tipo 16 es el más prevalente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad de los tumores (60 -70%), mientras que el papilomavirus tipo 18 está involucrado en el 20% de los mismos. (Reimers LL et al. 2009).

Se calcula una incidencia de entre el 5 y 40% según la literatura en la población sexualmente activa de estos el 1% tiene verrugas genitales; 4% de la población podrían tener lesiones por VPH si se evalúan mediante la colposcopia; cerca de un 10% de la población serían VPH positivos aunque tendrían una colposcopia negativa y, por último, un 60% de la población podrían tener anticuerpos detectables en su cuerpo que indicarían que en algún momento se han expuesto a algún tipo de virus del papiloma humano. (Reimers LL et al. 2009)

Resulta relevante mencionar los resultados de un estudio en el 2003 que involucró cerca de 2,000 mujeres de 9 países con diagnóstico confirmado de carcinoma escamoso de cérvix, así como 2,000 controles, el cual fue realizado con el fin de establecer la clasificación epidemiológica de los diferentes tipos de VPH que colonizan el tracto genital humano (Muñoz N, 2003).

El panorama general fue que son pocos los tipos de VPH que contribuyen a las infecciones en el tracto anogenital y que generalmente se encuentran tanto en personas asintomáticos como en pacientes con cáncer. En el caso de los pacientes, los tipos virales más frecuentes fueron: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35; mientras que en el caso de los controles, los más prevalentes fueron los tipos: 16, 18, 45, 31, 6, 58, 35 y 33. En conclusión, fue propuesto que además de los tipos 16 y 18, los VPH- 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 deben de ser considerados oncogénicos (carcinogénicos) o tipos de “alto-riesgo”; mientras que los tipos 26, 53 y 56 son “probablemente de alto-riesgo”. (Muñoz N, 2003)

Existen tipos de bajo riesgo o no oncogénicos que son VPH 6, 11, 40, 42, 53, 54 y 57, estos generalmente provocan verrugas anogenitales, y neoplasias intraepiteliales de bajo grado de vagina, vulva, cérvix, pene y ano. Son causa de alrededor del 83 % de los casos vistos en la práctica clínica. Los tipos de VPH de bajo riesgo pueden causar cambios leves en el cérvix. Estos cambios no conducen al cáncer, no son perjudiciales y desaparecen con el tiempo. (Maldonado AM 2006)

En un estudio realizado en la Ciudad de México, Lazcano Ponce y colaboradores reportan que el riesgo de enfermedad para cáncer cervicouterino se incrementó hasta siete veces en mujeres con virus del papiloma humano (VPH) 16-18 positivo. En un estudio de prevalencia del VPH en cáncer del cuello uterino coordinado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (AIIC), se reportó la presencia de ADN del VPH en más de 93% de los tumores a través de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), capaces de identificar más de 25 tipos de VPH, lo que sugiere que menos de 5% de los cánceres del cuello uterino probablemente son verdaderos tumores VPH negativos. Por lo tanto, se considera a la infección por este virus como el factor de riesgo más importante. (Sánchez HJA et al.)

Los tipos de VPH comúnmente detectados fueron: el 16 (50%), el 18 (12%), el 45 (8%) y el 31 (5%). Los datos epidemiológicos y clínicos sugieren una correlación entre el carcinoma de células escamosas del cuello uterino con el VPH, virus que se adquiere por transmisión sexual. Se ha reportado la baja frecuencia de neoplasias cervicales en mujeres célibes en comparación con aquellas que han iniciado su vida sexual.

Los virus del papiloma humano descubiertos en la actualidad suman ya cerca de 120 tipos, de los cuales 25 afectan al tracto genital. Se clasifican de alto o bajo riesgo según su repercusión en el grado de invasión. Los VPH 6 y 11 son capaces de producir condiloma acuminado de comportamiento benigno y autolimitado, llamados de bajo riesgo, y raramente se asocian a cáncer; en cambio otros, como los VPH 16, 18, 31, 45, 56, son de fácil reconocimiento clínico y de alto poder oncogénico, sobre todo en el cérvix. El VPH-16 tiene mayor proporción en el cáncer escamoso, mientras que el VPH-18 se encuentra más relacionado con el adenocarcinoma.

Los VPH oncogénicos también han sido implicados en el desarrollo de tumores malignos en sitios distintos a la región anogenital, como ano, vagina, vulva y pene e incluso cavidad bucal, pero con una fracción atribuible considerablemente menor a la del cáncer de cérvix, en el cual virtualmente el 100% de los cánceres son causados por VPH (Parkin DM. 2006)

Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glándula, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres. Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente (alrededor del 85%), persistiendo solo en una pequeña fracción de las mujeres (5-10%), provocando lesiones que podrían evolucionar a NIC 3 o a cáncer en un promedio de 10 a 12 años. (Schlecht NF 2001)

El cáncer de cérvix ocurre en dos formas predominantes: carcinoma escamoso y adenocarcinoma. El tipo histológico más comúnmente encontrado en las mujeres es el carcinoma escamoso (80% de los casos) y está más frecuentemente asociado al VPH 16. El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y aunque el VPH tipo 16 también es el más frecuente, la proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores (Reimers LL et al. 2009)

Esta enfermedad fue la primera causa de muerte entre las mujeres mexicanas con cáncer en el 2002, ocupando un 16.6% de otros cánceres. La mayoría de las mujeres que desarrollan este cáncer tienen entre 40 y 50 años de edad. Sin embargo, cada vez es más común ver mujeres jóvenes infectadas, que a edades de 20 y 30 años se les diagnostica cáncer cérvicouterino (López S. 2006).

EPIDEMIOLOGIA

La infección genital causada por el VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual viral más frecuente; por lo tanto es considerada un problema de salud pública. De acuerdo con estimaciones hechas por la Organización Mundial de la Salud en 1995 se presentaron 30 millones de casos nuevos en el mundo. Se calcula una incidencia de entre el 5 y 40% según la literatura en la población sexualmente activa de

estos el 1% tiene verrugas genitales; 4% de la población podrían tener lesiones por VPH si se evalúan mediante la colposcopia; cerca de un 10% de la población serían VPH positivos aunque tendrían una colposcopia negativa y, por último, un 60% de la población podrían tener anticuerpos detectables en su cuerpo que indicarían que en algún momento se han expuesto a algún tipo de virus del papiloma humano. (Sánchez AM 2002)

En mujeres jóvenes la frecuencia de infección con el VPH es muy alta, afecta principalmente a las mujeres con edades menores a 25 años, alcanzando hasta un 74%, y hasta un 50% de las mujeres adolescentes y adultas jóvenes adquieren la infección por el virus del papiloma humano en los primeros 4-5 años de tener una vida sexual activa. De estas mujeres hasta un 25% de las que se infectan por VPH desarrollan lesiones escamosas epiteliales de bajo grado (LSIL). No obstante, en estas mujeres jóvenes el 90-95% de las infecciones curan solas, sin ningún tratamiento. El tiempo habitual de resolución espontánea de las infecciones transitorias por VPH es de 6 a 18 meses. (Oviedo G 2004)

En el mundo la mayor frecuencia de virus de papiloma humano de alto riesgo se encuentran en África y América Latina (los virus más frecuentes son VPH 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58) De éstos el más frecuente en América Latina es el VPH-16. En Centroamérica y Suramérica también son frecuentes los virus de alto riesgo VPH-33, VPH-39 y VPH-59. (Muñoz 2006)

La incidencia global anual en México es mayor a 25 casos por 100,000 mujeres; incrementándose en el periodo de edad entre 20 y 39 años a más de 1 por 1,000 mujeres; la frecuencia de VPH continúa incrementándose, multiplicándose 10 veces en los últimos cinco años. Otro dato estadístico determina que en México, existen aproximadamente 25 millones de mujeres infectadas por VPH y se estima que cada año fallecen 4,000 mujeres por esta causa o por cáncer Cervicouterino. (Hernández CV et al. 2006)

FACTORES DE RIESGO

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo (Lizano et al. 2009).

Aunque muchas mujeres contraen infecciones cervicales por el VPH, la mayoría no progresan a CaCu, por lo tanto, es probable que otros cofactores intervengan en el proceso patológico. Existen tres grupos de cofactores potenciales que son: 1) Cofactores medioambientales o exógenos: Anticonceptivos orales, tabaquismo, paridad y co-infección con otras enfermedades de transmisión sexual (VHS, Chlamydia, VIH). 2) Cofactores virales: Infección por tipos específicos de VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral. 3) Cofactores del huésped: Hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria (inmunosupresión). (Stanley M. 2006), (López S. 2006).

Los dos principales factores determinantes de la infección por el PVH son la edad y la actividad sexual. Las mujeres jóvenes son las que mayor riesgo tienen, que se incrementa con el número de compañeros sexuales, y a su vez con la promiscuidad de su compañero. Aquellos individuos que inician su actividad sexual más precozmente, adquieren la infección por VPH con mayor frecuencia. Es importante el hecho de que no es exclusivamente una razón de comportamiento sexual, el que los jóvenes y adolescentes adquieran la infección por VPH, ya que el VPH tiene especial avidez por las células cilíndricas, por lo que los cambios metaplásicos que acontecen de forma natural en el cérvix de las adolescentes, constituye un terreno muy fértil para la adquisición del PVH aumentando el riesgo de la infección por el virus. Posteriormente la incidencia de la infección por PVH disminuirá con la edad, debido también a cambios en la respuesta inmune, para tener nuevo repunte en la peri y postmenopáusia. (Oviedo G 2004)

Se han descrito elementos protectores frente a la infección persistente por PVH relacionados con el consumo de frutas y vegetales, así como de aportes dietéticos o medicamentosos, de vitamina C y E, carotenos, licopeno, luteína, zeaxantina y criptoxantina. (García RG 2005)

Igualmente, se han identificados perfiles de bajo y alto riesgo en función del patrón de polimorfismos presentes en el sistema de antígenos leucocitarios humanos (sistema HLA). (Stanley M. 2006)

La literatura reporta que el número de embarazos a término se asocia con un riesgo aumentado de CaCu invasor después de ajustar el número de parejas sexuales y la edad del primer coito. El riesgo relativo (RR) de CaCu invasor aumenta a mayor número de embarazos a término (RR= 1,10) por cada embarazo adicional, y a menor edad en el momento del primer embarazo a término (RR=1,07) por cada año de menos. Se ha postulado que el mecanismo a través del cual una alta paridad aumenta el riesgo de CaCu es mediante el mantenimiento durante muchos años de la zona de transformación en el exocérvix, lo cual puede facilitar la exposición al VPH, aunque podría encontrarse también factores hormonales implicados. ((Stanley M. 2006)

Se ha clasificado el hábito tabáquico como causa del CaCu, pues en los estudios que se han realizado se ha observado que las mujeres fumadoras presentan un número significativo de riesgo de CaCu epidermoide en comparación con las mujeres no fumadoras (RR=1,60). El riesgo se ha encontrado menor para las exfumadoras (RR=1,12), pero no se ha encontrado alguna tendencia en cuestión al tiempo transcurrido desde el cese del tabaquismo. En fumadoras actuales el riesgo aumenta en función al número de cigarrillos fumados por día (RR=1,98) para más de 15 cigarrillos frente a ninguno. Los posibles mecanismos que explican el efecto del tabaco incluyen una reducción de la respuesta inmunitaria del cérvix, efectos relacionados con el metabolismo de las hormonas femeninas y daños genéticos directos producidos por carcinógenos relacionados con el tabaco. (Stanley M. 2006)

Se ha postulado que los estrógenos o progestágenos pueden potenciar la expresión de genes del VPH en el cérvix a través de mecanismos mediados por los receptores de progesterona y elementos de respuesta hormonal en el genoma viral. El

riesgo de cáncer cervical invasor aumenta a mayor duración del uso de anticonceptivos orales, un uso de aproximadamente 10 años duplica el riesgo de contraer CaCu en comparación con mujeres que nunca los han usado. En estudios realizados en México se ha encontrado que el uso de anticonceptivos hormonales aumentó el riesgo de cáncer cervical en relación con las mujeres que utilizaron anticonceptivos no hormonales. (Castañeda 1998)

Las pacientes acarreadoras crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto anogenital. Algunos determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones son: tipo viral y variaciones intra-tipo de VPHs de alto riesgo, integración del genoma viral al celular y probablemente carga viral. Otros factores adicionales incluyen la alta paridad, tabaquismo y dieta pobre en vitaminas y minerales (Castellsagué X. 2003).

RESPUESTA INMUNE FRENTE A PVH

Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección (Kanodia S. 2007).

Los papilomavirus humanos también pueden alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura. Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH en humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente. La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos. (Lizano et al. 2009)

El VPH infecta y se multiplica en los queratinocitos, células distantes de los centros inmunes y con una vida media muy corta, lo que hace innecesaria la destrucción de la célula por parte del virus, evitando así la activación de la respuesta inflamatoria e inmune. El VPH disminuye los niveles de interferón, disminuyendo la expresión de los genes responsables de su producción. No obstante, nuestro sistema inmune será capaz de superar la mayoría de las infecciones por VPH mediante una potente respuesta inmune celular localizada, que logra la regresión de la lesión y la generación de anticuerpos séricos neutralizantes dirigidos contra los epítomos de la proteína L1 expresados en la superficie externa de la partícula viral intacta. El nivel de anticuerpos que generan incluso durante el pico máximo es bajo, probablemente por la ausencia de viremia (por el ciclo intraepitelial del virus) y la producción de las partículas virales en la superficie de la células epiteliales (que están lejos de macrófagos y células presentadoras de antígenos); no obstante, la seropositividad protege frente a una nueva infección por ese mismo virus, incluso con unos títulos bajos. (Muñoz et al. 2006)

La infección con VPH se acompaña de una respuesta inmune tanto humoral como celular. Diversos estudios han comprobado que el diagnóstico serológico de infección por VPH usando cápsides de VPH diseñadas genéticamente (también denominadas las partículas virus-símiles-*virus-like particles* o VLP) correlaciona bien con la presencia de ADN de VPH en extendidos cervicales. Los anticuerpos invocados reconocen epítomos estructurales tipo específicos presentes en VLPs, particularmente contra la proteína L1 de la cápside viral. La respuesta humoral (IgG) contra VPH es estable en el tiempo. Se generan anticuerpos neutralizantes, aunque frecuentemente en bajo título, y se consideran protectores contra nueva infección con ese mismo serotipo. La serología basada en VLP ha sido usada como marcador de exposición acumulativa a VPH, y conducta sexual, a pesar que se conoce que la seroconversión puede ser tardía o no ocurrir en un subgrupo de mujeres que poseen ADN de VPH. (Muñoz et al. 2006)

Globalmente, la frecuencia y el título de diversos tipos de anticuerpos generados contra VPH muestran una gran variabilidad que es dependiente de la especificidad del serotipo de VPH, del epítome reconocido, del tipo de muestra, y de la sensibilidad del ensayo. La mera definición del valor de corte para estos anticuerpos puede entorpecer la comparación entre diferentes vigilancias epidemiológicas. En lo relativo a especificidad del serotipo, se ha demostrado que las VLPs de cada VPH inducen

anticuerpos séricos que son genotipo-específicos, con la excepción de los serotipos 6 y 11 que se consideran con reactividad cruzada, y los serotipos 31 y 45 que inducen bajos niveles de anticuerpos cruzados contra VPH33 y 18, respectivamente. (Muñoz et al. 2006)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la infección por VPH se puede realizar mediante varios métodos; sin embargo, es la detección de DNA para VPH, así como la histopatológica las más certeras, pues los otros métodos sólo orientan al diagnóstico del mismo. (Aschkenazi S. et al. 2005)

Existen diferentes métodos de identificación del VPH:

Citología:

La presencia de coilocitos, disqueratocitos y la binucleación son los tres aspectos más característicos de la infección por VPH. Los coilocitos son células superficiales e intermedias que fueron descritas por Ayre en 1949 y se identifican por un gran halo perinuclear claro, que rechaza el citoplasma hacia la periferia, muy característico y se denomina halo coilocítico. (Sarduy NM. 2008)

Se han creado numerosas clasificaciones para poder agrupar las lesiones producidas por infección del VPH mediante los cambios celulares; entre las más usadas se encuentran las mostradas en el siguiente esquema:

Clasificaciones citológicas							
Bethesda (2001)	Neg. a malignidad	Camb. Repara.	Anormalidades epiteliales				CA invasor
			ASCUS as-h agc	Lesión intraepitelial escamosa			
				LIEBG (VPH)	LIEAG		
Richart (1993)	Normal	Inflamación	Neoplasia cervical intraepitelial				
			NIC I	NIC II	NIC III		
OMS (1979)	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	CA <i>in situ</i>	
Papanicolau (1972)	I	II	III		IV	V	

Se pueden encontrar datos citológicos de:

- Atipia nuclear notable
- Mayor Disminución del citoplasma
- Apreciamiento de “núcleo desnudo”
- Células con anaplasia progresiva
- Hiper Cromía nuclear
- Cromatina granulosa
- Sin evidencia de nucleolos
- Irregularidad de membrana nuclear

El Papanicolaou posee una sensibilidad del 77.2% de las neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado, y tiene una especificidad del 94.2%

Colposcopia:

La colposcopia es un método indispensable para el diagnóstico de la infección VPH subclínica en el cuello uterino y la vagina; la vulvoscopía para la vulva y el periné y la penescopía o androscopía para el pene. Este método nos permite evaluar la extensión de la lesión y es de gran ayuda para decidir el lugar donde debe realizarse la biopsia. (Sarduy NM. 2008)

La colposcopía es únicamente un método de orientación; el diagnóstico se realiza histológicamente o mediante prueba de ADN para VPH; sin embargo como método complementario se pueden mostrar algunos signos colposcópicos encontrados en la infección por VPH, los cuales son:

- Epitelio acetoblanco (52.1%)
- Márgenes o bordes emplumados o geográficos
- Patrón: Mosaico o puteado(18.2 y 22.4%)
- Vasos atípicos (2.4%)

Histología:

Los cambios morfológicos visibles por la microscopía convencional que ocurren son: crecimiento nuclear e hiper Cromasia, aumento en la relación núcleo/citoplasma y halos perinucleares. (Sarduy NM. 2008)

Inmunohistoquímica:

Por medio de la técnica llamada ABC (avidina-biotina) más un antisuero se puede poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside viral al reaccionar con el antígeno de células infectadas; la limitación consiste en que no brinda la información sobre el tipo de virus infectante. (Sarduy NM. 2008)

Tipificación del DNA:

Las pruebas de hibridación molecular son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del VPH con alta sensibilidad y especificidad y posibilitan diferenciar cada tipo. La prueba DNA para VPH y lesión posee un alto grado de Sensibilidad con un 74.8% y una especificidad del 93.4%. (Sarduy NM. 2008)

Existen tres técnicas para el diagnóstico:

1. Hibridación mediante inmunotransferencia⁶ donde el objetivo es la detección del DNA extraído de las células rotas.
2. Hibridación *in situ* donde el objetivo es demostrar la presencia de DNA del HPV en los núcleos de las células infectadas representadas en un corte incluido en parafina como es habitual en los estudios histológicos. Es la prueba de elección, pues permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula, lo que permite controlar si el virus está presente en las células tumorales o en el tejido adyacente normal. La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite amplificar enzimáticamente cantidades mínimas de DNA viral, lo que la hace una técnica dotada de alta sensibilidad pero requiere de una tecnología muy complicada y costosa. También permite ser utilizada en material hístico incluido en parafina, lo que facilita al igual que en el caso de la hibridación *in situ*, poderla utilizar en estudios retrospectivos.
3. Serología anticuerpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra la proteína L-1 de la cápside del VPH 16. (Sarduy NM. 2008)

TRATAMIENTO

Diferentes modalidades han sido empleadas para el tratamiento de las displasias cervicales, algunas más conservadoras que otras desde la primera mitad del siglo pasado. La conización con bisturí, la amputación de cuello y la histerectomía tuvieron su protagonismo en esa época. (Roy MC, et al . 2004)

Se han estudiado diferentes métodos para tratar el virus del papiloma humano, con el fin de la prevención de lesión intraepitelial cervical y así evitar el desarrollo del cáncer cérvico uterino, con énfasis en el tratamiento oportuno desde la lesión inicial como lo es el NIC1.

Las terapias usadas actualmente en la enfermedad sintomática por el VPH están basadas en la destrucción o escisión del tejido infectado, con sustancias como podofilina, 5-fluorouracilo, ácido tricloroacético y métodos como la crioterapia, la electrocirugía y la cirugía con láser. Estos métodos no tienen una efectividad óptima y están asociados con tasas de recurrencia hasta en un 80%. Todos los tratamientos están asociados con reacciones cutáneas locales como ardor, erosiones y dolor. (Roy MC, et al . 2004). Ha habido un aumento en el enfoque del tratamiento hacia tratamientos tópicos autoadministrados por los pacientes, usando agentes tales como la podofilotoxina (solución al 0.5% o crema al 0.15%) y el imiquimod (crema al 5%).

Sin embargo, la ablación de la zona de la transformación ha sido el estándar de oro en el tratamiento para los pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas cervicales con biopsia positiva, existen numerosas técnicas para la ablación ya mencionadas anteriormente. (Follen et al.1998)

Tratamiento para verrugas genitales externas y lesiones cervicales por VPH

Tabla 1. Publicación seleccionada de tratamiento para verrugas ano-genitales (Ref 8)			
Tratamiento	Nº de tratamientos	Porcentaje de éxito (%)	Nº de recurrencias (%)
Acido tricloro-acético	4,0	64-81	36
Podofilino	3,4-6,7	38-79	21-65
Podofilotoxino	3,2 ciclos	68-88	16-34
Fluoracilo	2-2,5 ciclos	68-97	0-8
Crioterapia	2,6-3,2 ciclos	70-96	25-39
CO ₂ láser	1,0-2,0	72-97	6-49
Electro-cirugía	1,3	72-94	25-51
Cirugía	1,1	89-93	19-22

Imiquimod

Es un análogo de nucleótidos que, aplicado en forma tópica, actúa como un modificador de la respuesta inmune, induciendo la producción de α interferón y factor de necrosis tumoral (FNT- α). Estas citoquinas aumentan la respuesta celular de los linfocitos T-helper (Th)1, incrementando la producción de γ interferón, el que, a su vez, activa a los linfocitos citotóxicos. Además, es capaz de estimular en forma directa las células NK (*natural killer*) y las células de Langerhans. Actualmente se comprende la importancia de la respuesta inmune innata (barreras epiteliales, fagocitos y complemento) y, en especial, de las células dendríticas y macrófagos, para activar una respuesta inmune específica. El imiquimod utilizado en forma tópica actúa como un ligando de los receptores *Toll-like 7*, induciendo la producción de α interferón y otras citoquinas pro-inflamatorias. Existe una segunda generación de moléculas, tales como el resiquimod, que es capaz de activar los receptores *Toll-like 8*, que se encuentran actualmente en fase de evaluación para patologías virales, tales como infecciones por virus herpes simplex. En su conjunto, estos modificadores de respuesta se presentan como una opción terapéutica promisoriosa. Los pacientes deben aplicarse el imiquimod al 5% crema, una vez al día, (al acostarse), generalmente tres veces por semana, durante hasta 16 semanas. Se ha ensayado hasta tres veces al día, según tolerancia del paciente, con resultados similares. Son comunes las reacciones inflamatorias locales, en forma moderada a grave, las que se resuelven al suspender la terapia durante dos semanas.

(Concha RM. 2007)

Ácido tricloro-acético

(TCA) Junto al ácido bicloroacético (BCA) son agentes cáusticos que destruyen las verrugas por coagulación química de las proteínas y destrucción directa del ADN viral. Pese a que estas preparaciones son ampliamente utilizadas, no han sido completamente estudiadas (no existen publicaciones de BCA). Sólo se reportan dos estudios randomizados, comparativos entre crioterapia y TCA, con resultados de eficacia similares, y un tercer estudio comparativo, como adyuvante a la terapia con podofilino, sin mostrarse mayor mejoría con el uso conjunto de ambas terapias, en comparación con podofilino solo. Es el tratamiento de elección en mujeres embarazadas, con una efectividad de $\sim 90\%$ y una recurrencia de $\sim 6\%$. Es un tratamiento económico, pero requiere de una colocación con extremo cuidado, ya que, cuando se aplica en forma excesiva, puede dañar áreas adyacentes. Se aplica una

pequeña cantidad directamente sobre la verruga, se deja secar, desarrollándose un color blanco en la verruga. Si produce mucho dolor se neutraliza, y generalmente se utiliza en forma semanal. (Concha RM. 2007)

Resina de podofilino o podophyllum.

El podofilino es un extracto alcohólico de rizomas y raíces de plantas (*Podophyllum peltatum* y *P. emodi*), que presenta un efecto anti-mitótico al unirse en forma irreversible a la tubulina, siendo capaz además de destruir los viriones del VPH en 85% de la verrugas tratadas. Estos extractos no son estandarizados, y se han descrito efectos mutagénicos (por los compuestos flavonoides quercetina y kenferol), y efectos sistémicos irreversibles de intoxicación: vómitos, coma, depresión respiratoria, hematuria, falla renal, y muerte por frenación medular. Por esta razón, se recomienda utilizar < 0,5 ml de podofilino o un área menor a 10 cm² y, para reducir la irritación local, lavar la zona en 1 a 4 horas post aplicación. (Concha RM. 2007)

Crioterapia

El mecanismo de acción de la crioterapia es la producción de una necrosis epidérmica y dérmica, junto a una trombosis de la microvasculatura dérmica. El tratamiento recomendado es cada dos o tres semanas, y en cada sesión se utiliza una técnica de: congelación -descongelación- congelación, hasta que aparezca un halo de congelación a unos pocos milímetros alrededor de la lesión. Esta técnica ha demostrado ser más efectiva que una sola congelación (Guía del Reino Unido para el tratamiento de verrugas genitales). La duración de la congelación aconsejada hoy en día es la que el paciente pueda tolerar. (Concha RM. 2007)

Electrofulguración

La electrocauterización para el tratamiento de la NIC en todos sus grados ha sido usada desde finales de los años 60's. Se realiza transmitiendo calor directamente en el tejido, lo cual resulta de una termocoagulación no controlada que diseca la lesión, que eventualmente reemplaza el tejido necrótico por fibrosis densa, que ocasionalmente produce estenosis cervical (60%). (Roy MC, et al. 2004)

Una variante de la electrocoagulación es la electrofulguración, que utiliza electrodos que no están directamente en contacto con el epitelio, utilizando una vía eléctrica alterna, que produce destrucción controlado del tejido. (Roy MC, et al. 2004)

La electrofulguración parece ser una buena alternativa terapéutica para toma de biopsia y lesiones persistentes de NIC1, incluyendo de 3 a 4 cuadrantes del exocervix, además es fácil de realizarse, los efectos secundarios son iguales a algunos otros métodos como la crioterapia.

Cada una de las técnicas tiene ventajas y desventajas. La crioterapia sigue siendo una herramienta confiable debido a su facilidad de empleo, y bajo costo. Las desventajas importantes incluyen la carencia de la capacidad de adaptar el tratamiento al tamaño de la lesión. La vaporización por laser tiene la ventaja adaptare fácilmente al tamaño de la lesión; sus desventajas son que requiere de un equipo costoso, y de entrenamiento para su realización, puede producir efectos secundarios como las quemaduras y lesiones de ojo. Los procedimientos mediante electrocirugía, son confiables, fáciles de utilizar, y se pueden adaptar al tamaño de la lesión. (Follen 1998)

Hay poca información disponible de la historia natural de la infección por VPH posterior al tratamiento conservador para neoplasia intraepitelial cervical. Varios autores han demostrado que del 73% al 94% de pacientes presentaron curación de las lesiones después de la destrucción de la zona de transformación. La persistencia de la infección por VPH se asocia a un riesgo elevado de recurrencia de la lesión. En un estudio de Molano se demostró que el 23% de las lesiones se encontraban presentes en 1 año, y el 7% estaban presentes en 5 años. Las tarifas de separación eran más bajas para HPV 16 que para los tipos poco arriesgados. (Aschkenazi S. et al. 2005).

En un consenso del 2001 se encontraron que la pautas posterior al tratamiento para la neoplasia intraepitelial es que se de seguimiento 6 meses después del tratamiento mediante algún método y se realizó la recomendación que ante la ausencia de factores de riesgo adicionales para NIC recurrente o persistente, parecería razonable realizar la prueba de DNA a los 12 meses posterior al tratamiento. (Aschkenazi S. et al. 2005).

Vacunas profilácticas

Las primeras vacunas desarrolladas, con finalidad profiláctica, están conformadas por sub-unidades de pseudo-cápsides virales-PCV generadas por auto-ensamblaje de L1, la principal proteína capsular. Las vacunas contienen L1 PCVs de los virus VPH tipo 16,18, 6 y 11, aislados o combinados con sustancias estimuladoras de la respuesta inmune. La protección de estas vacunas es específica para cada tipo de virus y sólo es efectiva si se utiliza antes de la exposición al virus (en la práctica, antes de la primera relación sexual). Estas vacunas son polivalentes, incluyendo los tipos predominantes en la población a inmunizar y se colocan en tres dosis (0, 1 mes y 6 meses).

Se han llevado a cabo ensayos clínicos de fase III para evaluar la vacuna cuadrivalente (Gardasil® de Merck, Sharp & Dohme) que contiene los serotipos 6, 11, 16 y 18, en más de 25.000 participantes reclutadas de todo el mundo. También se encuentra en evaluación la vacuna bivalente genotipos 16 y 18 (Cervarix® de Glaxo SmithKline) esperándose su comercialización durante el año 2007. Los primeros resultados con la vacuna cuadrivalente son extremadamente positivos: durante un período de dos años, comparado con el grupo placebo, no se ha observado ningún caso de neoplasia intra-epitelial, en aproximadamente las 6.000 mujeres vacunadas. Todavía existen varios aspectos importantes no conocidos, tales como la duración de la protección, la prevención de la infección y de la enfermedad causada por otros genotipos virales, y los beneficios globales de una vacunación universal. Se espera que sea altamente efectiva en la prevención de la infección por los tipos de VPH responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino (tipos 16 y 18), y de ~ 90% de los casos de verrugas genitales (tipos 6 y 11) (Concha RM. 2007)

La FDA aprobó su comercialización en E.U.A., en junio 2006 y se estima su lanzamiento comercial en Chile dentro de pocos meses.

Vacunas terapéuticas

Inducen inmunidad contra E6 y E7, y otros antígenos expresados en el epitelio infectado por VPH, e inducen una respuesta antígeno-específica mediada por linfocitos T. Estas vacunas serían capaces de inducir una regresión tumoral y se utilizarían como terapia oncológica. Se han diseñado: vacunas recombinantes proteicas o peptídicas, vacunas PCV-L1, vectores recombinantes y vacunas con ADN específico. (Concha RM. 2007)

OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad del uso de la electrofulguración como tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano en mujeres que acuden al Hospital de especialidades del Niño y la Mujer en el estado de Querétaro del 01 de Septiembre del 2009 al 30 de Septiembre del 2010.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la eficacia clínica, colposcópica e histopatológica de la electrofulguración en la remisión, persistencia y recurrencia de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociada a virus del papiloma humano posterior a 3 meses del tratamiento.
2. Determinar la eficacia clínica, colposcópica e histopatológica de la electrofulguración en la remisión, persistencia y recurrencia de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociada a virus del papiloma humano posterior a 6 meses del tratamiento.
3. Determinar la eficacia clínica, colposcópica e histopatológica de la electrofulguración en la remisión, persistencia y recurrencia de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociada a virus del papiloma humano posterior a 1 año del tratamiento.
4. Observar y comparar el porcentaje de remisión de lesiones intraepiteliales de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano posterior a los 3 meses, 6 meses y 1 año de tratamiento con electrofulguración.

5. Determinar el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según el grupo etáreo.
6. Determinar el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según el número de gestaciones.
7. Determinar el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según la edad al inicio de la vida sexual.
8. Determinar el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según el número de parejas sexuales.

III. METODOLOGIA

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, l y prospectivo. El universo de trabajo fueron las pacientes que acudieron a la clínica de displasias del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer de Salubridad del estado de Querétaro del 01 de Septiembre del 2009 al 30 de Septiembre del 2010 con lesiones por neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado, asociadas con infección por virus del papiloma humano corroborado mediante examen histopatológico y colposcópico, que aceptaran participar en el estudio.

Se incluyeron 98 pacientes femeninas de entre 18 y 50 años, con lesiones por neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado y datos de infección por virus del papiloma humano mediante colposcopia e histopatología.

Se excluyeron pacientes femeninas con enfermedades crónico-degenerativas o autoinmunes, pacientes que estuvieran bajo tratamiento con corticoesteroide y mujeres embarazadas.

Se eliminaron a pacientes decidieran abandonar el estudio, así como aquellas que presentaron reacciones adversas o hipersensibilidad a la electrofulguración y a las que presentaron enfermedad concomitante durante el estudio como condilomatosis cervical, vaginal o vulvar.

Para efectuar este trabajo inicialmente se invitó a todas las pacientes que acudieran al servicio de displasias del Hospital del Niño y la Mujer para la realización de colposcopía, con un reporte histopatológico de lesión intraepitelial de bajo grado a y datos asociados a infección por virus del papiloma humano, y que contaran con los criterios de inclusión, a participar en el estudio a partir del primer día del mes de Septiembre del 2009 al 30 de Septiembre del 2010.

A las mujeres que aceptaron participar, se les leyó el consentimiento informado (anexo 1) especificando en él las ventajas, desventajas y probables reacciones adversas del tratamiento, y se les solicitó firmarlo si se aceptaban participar en el estudio.

Se realizó historia clínica completa (anexo 2) a cada una de las pacientes participantes, mediante el interrogatorio directo, con antecedentes citológicos, colposcópicos e histopatológicos, y al término del tratamiento se anotaron los resultados del tratamiento aplicado en el expediente clínico.

Una vez incluida la paciente en el estudio era citada y en el servicio de displasias, se les colocaba en posición de litotomía, se les colocaba un espejo vaginal, se localizaba la lesión posterior a aplicación de ácido acético, una vez localizada la lesión y bajo anestesia local con lidocaína, se aplicó tratamiento con electrofulguración mediante asa diatérmica eliminando el total de la región con lesión intraepitelial encontrada en el cuello uterino a 98 pacientes incluidas al inicio del estudio.

Posterior a realizar el tratamiento se realizó seguimiento mediante citología y colposcopia, para evaluar los resultados de cada paciente y el estado de las lesiones.

Este seguimiento se realizó a los 3 meses, 6 meses y al año de aplicado el tratamiento, para evaluar el tratamiento aplicado. El seguimiento consistía en la realización de colposcopia y de citología mediante papanicolau a cada una de las pacientes del estudio.

La primera variable que se estudió fue el número de pacientes que obtuvieron la remisión, persistencia o recurrencia de la lesión cervical a los 3 meses posterior a la aplicación del tratamiento con electrofulguración.

La segunda variable que se estudió fue el número de pacientes que obtuvieron la remisión, persistencia o recurrencia de la lesión cervical a los 6 meses posterior a la aplicación del tratamiento con electrofulguración.

La tercera variable que se estudió fue el número de pacientes que obtuvieron la remisión, persistencia o recurrencia de la lesión cervical a 1 año posterior a la aplicación del tratamiento con electrofulguración.

La cuarta variable estudiada fue el porcentaje de eficacia del tratamiento a los 3 meses, 6 meses y 1 año de aplicación.

La quinta variable estudiada fue el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según el grupo etáreo.

La sexta variable estudiada fue el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según el número de gestaciones.

La séptima variable estudiada fue el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según la edad de inicio de vida sexual.

La octava variable estudiada fue el porcentaje de pacientes con lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada a infección por virus del papiloma humano según el número de parejas sexuales.

Las pacientes que abandonaron el estudio, fueron localizadas e invitadas a acudir a una nueva cita para su control y seguimiento. La paciente con enfermedad concomitante continúa vigilancia en el servicio y posteriormente se trató con electrofulguración con éxito.

Se utilizó el programa SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) para determinar el análisis estadístico, y para el análisis descriptivo por medio de porcentajes.

Se presentan los resultados en tablas y gráficas.

IV. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran la efectividad del tratamiento con electrofulguración en las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano.

Al inicio del estudio se incluyeron 98 pacientes, todas ingresaron con el diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado mediante histopatología, citología y colposcopia.

Se encontró que el 97.93% de las pacientes seguidas a 3 meses cursaron con remisión de la lesión. Se encontraron 2 pacientes con persistencia de la lesión (2.06%) y se excluyó del estudio a una paciente a los 3 meses del tratamiento por cursar con condilomatosis simultáneamente. (tabla y gráfica 1)

A los 6 meses contamos con 97 pacientes en el estudio, de las cuales el 100% tuvieron remisión de la lesión, no se encontraron persistencias o recurrencias. (tabla y gráfica 2).

Al año de seguimiento se contó con 92 pacientes, pues 5 abandonaron el tratamiento, se observó que el 98.91% tuvieron remisión de la lesión, y una sola paciente (1.08%) tuvo recurrencia de la lesión. (tabla y gráfica 3).

Por lo que se encontró una eficacia del 97.3% a los 3 meses post tratamiento, remisión de la lesión en el 100% de los casos a los 6 meses y en el 98.91% al año del seguimiento posterior al tratamiento con electrofulguración. (tabla y gráfica 4).

La distribución de acuerdo a los grupos etáreos se clasificaron en 4 grupos de menores de 20 años con un total de 11 pacientes (11.22%), de 20 a 29 años con un total de 48 pacientes (48.49%), de 30 a 39 años con un total de 33 pacientes (33.67%) y el grupo de 40 años o más con un total de 6 pacientes (6.12%) observando el predominio de las pacientes comprendidas entre los 20 a 29 años de edad (tabla y gráfica 5).

La distribución de acuerdo al número de gestaciones mostró marcado predominio de la pacientes multigestas que con un total de 39 pacientes correspondientes a un 39.79% (tabla y gráfica 6).

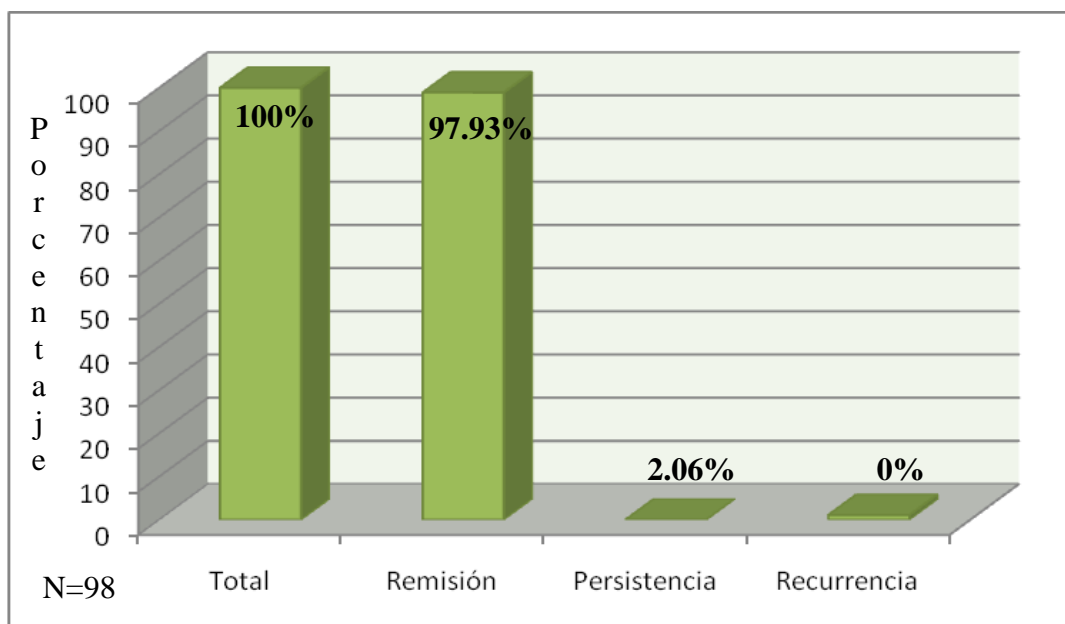
La distribución por edad al inicio de la vida sexual al momento del inicio del estudio mostró predominio en las paciente de 15 a 20 años en un 74.48% (tabla y gráfica 7).

La distribución por el número de parejas sexuales mostró predominio en las pacientes con una sola pareja sexual en un 51.14% (tabla y gráfica 8).

Tabla 1. Porcentajes de pacientes con remisión, persistencia o recurrencia de lesión posterior a 3 meses de tratamiento con electrofulguración.

	Frecuencia	Porcentaje
Remisión	95	97.93
Persistencia	2	2.06
Sale del estudio	1	1.03
Total (N)	98	100

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes con remisión, persistencia y recurrencia de lesión posterior 3 meses del tratamiento con electrofulguración

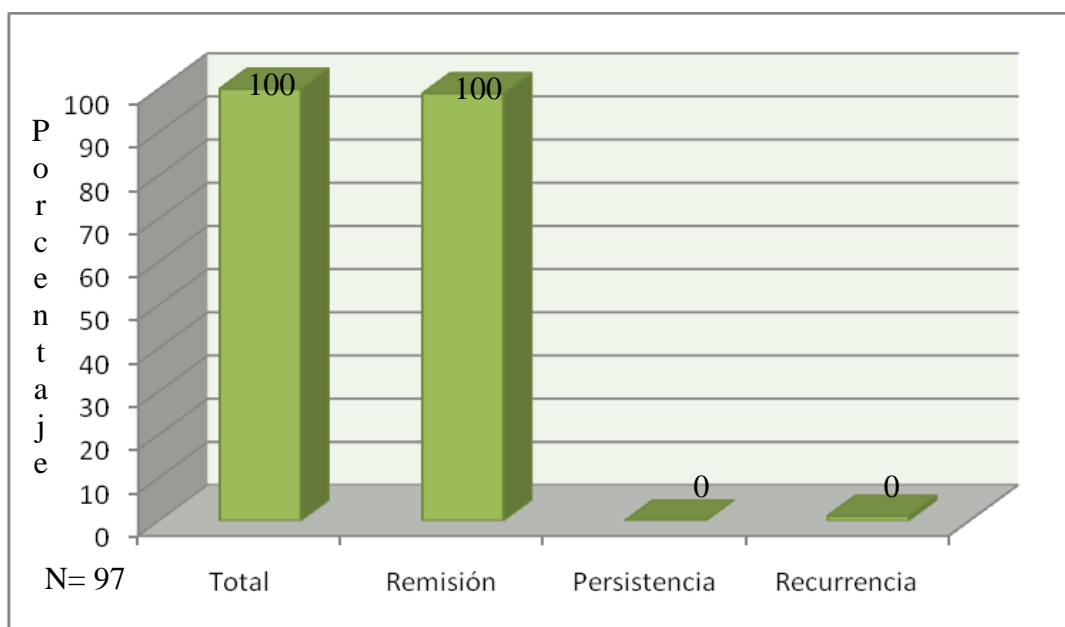


*Fuente: Expedientes Clínicos

Tabla 2. Porcentajes de pacientes con remisión, persistencia o recurrencia de lesión posterior a 6 meses de tratamiento con electrofulguración

	Frecuencia	Porcentaje
Remisión	97	100
Persistencia	0	0
Sale del estudio	0	0
Total (N)	97	100

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con remisión, persistencia y recurrencia de lesión posterior 6 meses del tratamiento con electrofulguración

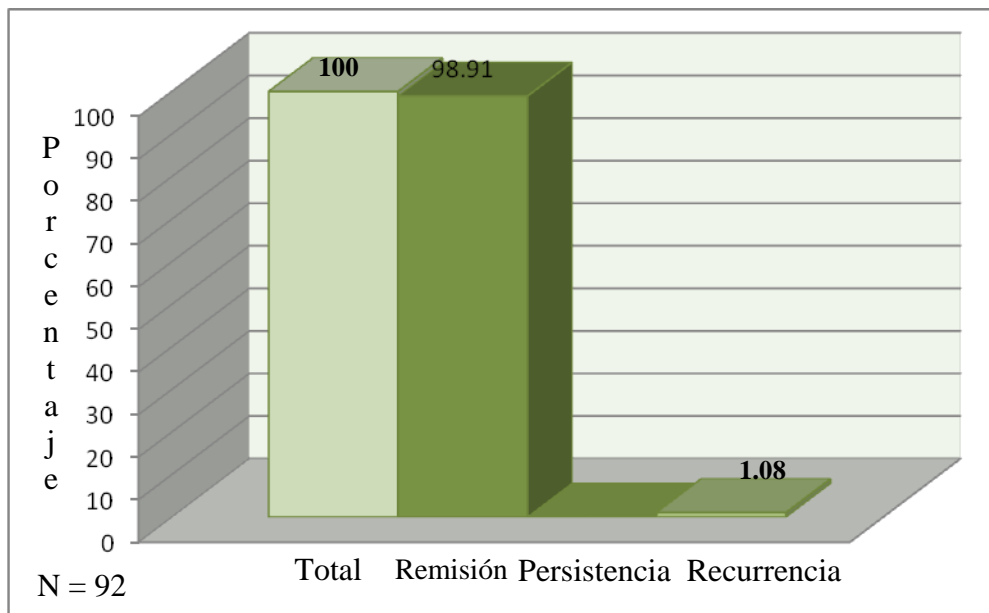


*Fuente: Expedientes Clínicos

Tabla 3. Porcentajes de pacientes con remisión, persistencia o recurrencia de lesión posterior a 1 año del tratamiento con electrofulguración

	Frecuencia	Porcentaje
Remisión	91	98.91
Persistencia	0	0
Recurrencia	1	1.08
Total (N)	92	100

Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con remisión, persistencia y recurrencia de lesión posterior a 1 año del tratamiento con electrofulguración

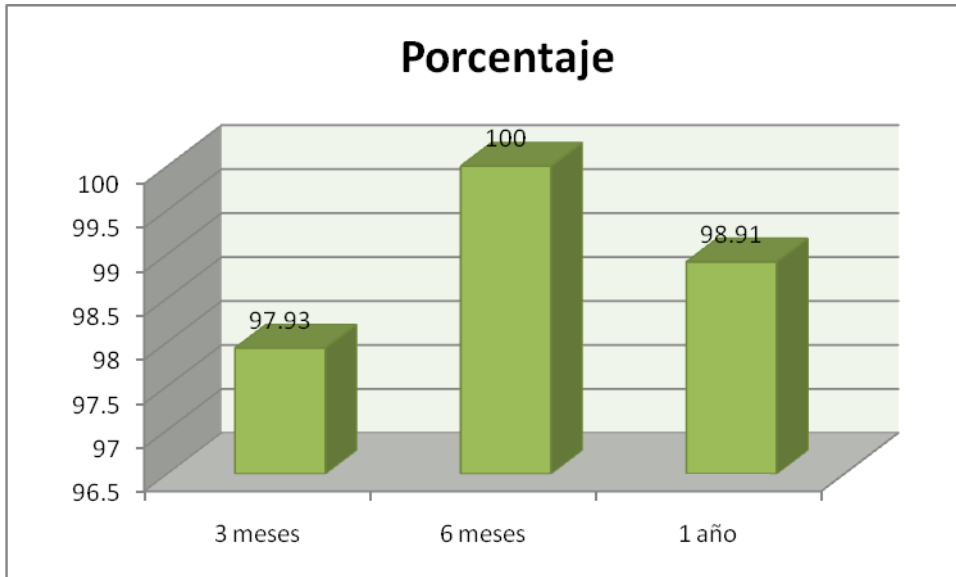


*Fuente: Expedientes Clínicos

Tabla 4. Porcentajes de pacientes con remisión, persistencia o recurrencia de lesión posterior al tratamiento con electrofulguración a los 3 meses, 6 meses y año.

	Porcentaje
3 meses	97.93
6 meses	100
1 año	98.91

Gráfica 4. Porcentaje de eficacia del tratamiento de lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano

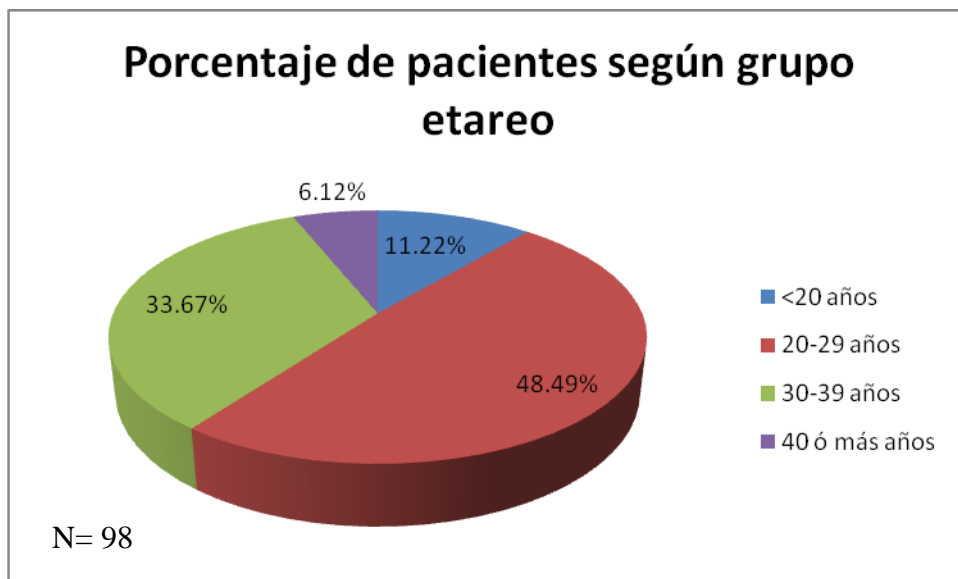


*Fuente: Expedientes Clínicos

Tabla 5. Distribución de pacientes de acuerdo al grupo etáreo

Grupos etáreos	Número de pacientes
<20 años	11
20-29 años	48
30-39 años	33
40 ó más años	6

Gráfica 5. Pacientes de acuerdo al grupo etareo.

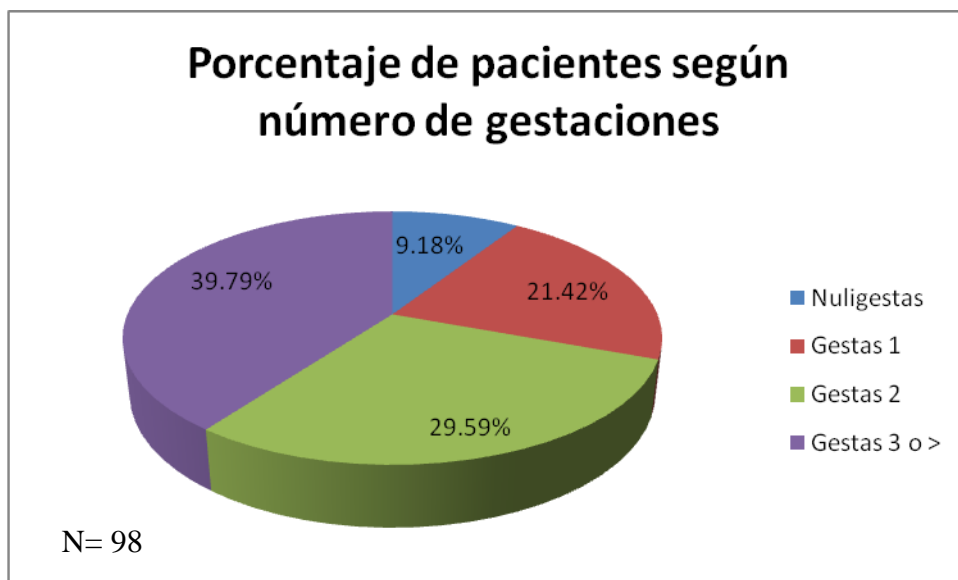


*Fuente: Expedientes Clínicos

Tabla 6. Distribución de pacientes de acuerdo al número de gestaciones

Gesta	Número de pacientes
Nuligestas	9
Gestas 1	21
Gestas 2	29
Gestas 3 o >	39

Gráfica 6. Porcentaje de pacientes según gestaciones

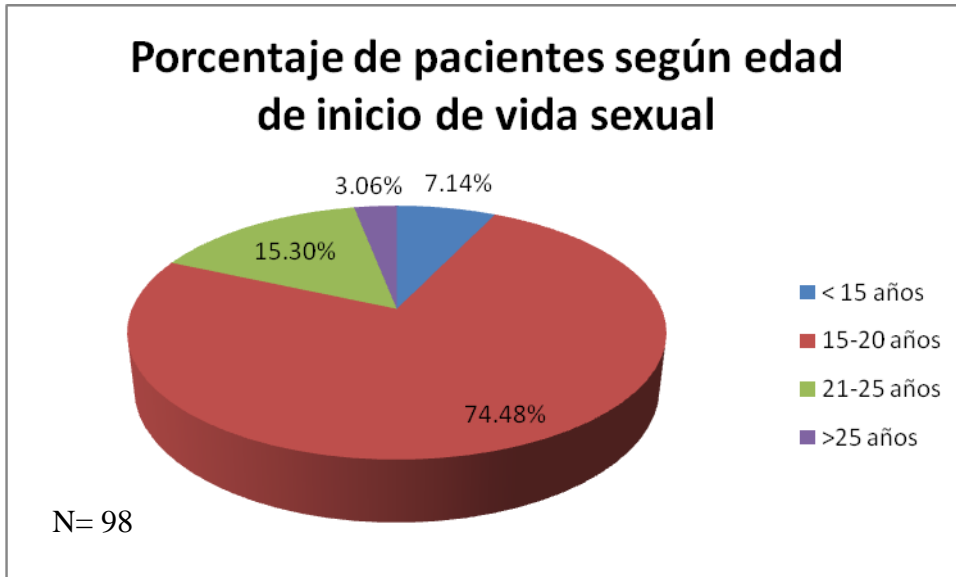


*Fuente: Expediente Clínicos.

Tabla 7. Distribución de pacientes de acuerdo a edad del inicio de vida sexual

Edad	Número de pacientes
< 15 años	7
15-20 años	73
21-25 años	15
>25 años	3

Gráfica 7. Porcentaje de pacientes según edad de inicio de vida sexual

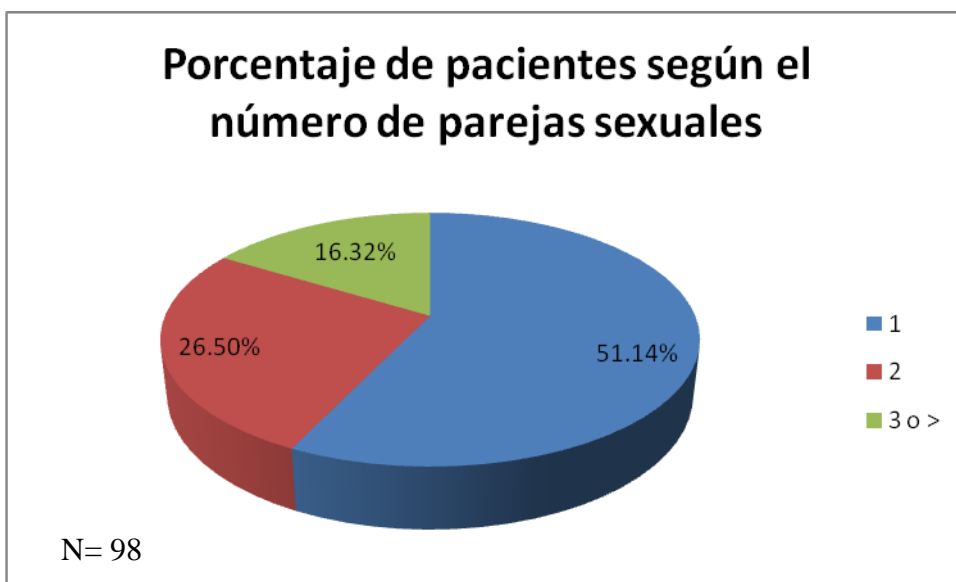


*Fuente: Expedientes Clínicos

Tabla 8. Distribución de pacientes según número de parejas sexuales

Número de parejas sexuales	Número de pacientes
1	56
2	26
3 o >	16

Gráfica 8. Porcentaje de pacientes según el número de parejas sexuales



*Fuente: Expedientes Clínicos.

VII. DISCUSION

Numerosos estudios han demostrado que, tanto los cánceres invasores como las lesiones precursoras, están asociadas en un alto porcentaje de casos con la presencia de virus del papiloma humano. La mayor parte de estas infecciones se resuelve de forma espontánea y sin consecuencias, sin embargo la persistencia del VPH ocurre en un 5 % de las mujeres después de los 35 - 40 años, pudiendo avanzar a una lesión de alto grado o hasta cáncer.

El objetivo principal de este estudio era determinar la eficacia terapéutica del electrofulguración en el tratamiento de lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado.

En este estudio encontramos una remisión en el 98.91% de los casos, en comparación con el 62.6% al 87% encontrado por Roy et al en el 2004 al año posterior al tratamiento con electrofulguración. Por lo que los resultados en la presente investigación mostraron que la electrofulguración es un adecuado tratamiento para las lesiones intrapiteliales cervicales de bajo grado, incluso en un mayor porcentaje que el encontrado en la literatura.

Dentro de la literatura se reporta que en la historia natural de las lesiones intraepiteliales de bajo grado se ha observado una progresión a lesiones de alto grado, incluyendo el cáncer en un 11 % de los casos. En este trabajo se encontró una persistencia del 2.06% a los 3 meses posterior al tratamiento y nula a los 6 meses y al año del tratamiento. En cuanto a la recurrencia solo se encontró un 1.08% en una paciente posterior al año del tratamiento, menor a la citada por la literatura del 25 al 54%.

Molano, et al. demostraron que la erradicación de la lesión por virus del papiloma humano en estas mujeres era más alta los primeros 6 meses posterior al tratamiento, al igual que los visto en este estudio. El 23% de infecciones estaba presente aún a 1 año del tratamiento, y el 7% estaban presentes en 5 años. El porcentaje de persistencia en este estudio fue menor.

En un informe del Broadstock en el año 2000 para la *New Zealand Health Technology Assessment* (NZHTA) se encontraron los siguientes datos: NIC I: regresan 60 %, persisten 30 %, progresan 10 %, carcinoma invasor 1 %. NIC II: regresan 40 %, carcinoma invasivo 5 %. NIC III: regresan 33 %, carcinoma invasivo 12 %.

D. Alvarado, et al. realizaron un estudio en el 2009 encontrando que las lesiones intraepiteliales de bajo grado de endocérnix presentaron un 92 % de regresión espontánea, 8 % de persistencia y no hubo ningún caso de progresión.

No existe un método definitivo actualmente que permita identificar cuáles lesiones de bajo grado regresarán espontáneamente y cuáles persistirán o progresarán; las lesiones premalignas del cuello uterino son clasificadas por su apariencia histológica como de bajo y alto grado, pero su potencial biológico no puede ser establecido, por lo que el tratamiento de estas lesiones se hace problemático a la hora de decidir una conducta expectante o intervencionista.

Según la Guía de Consenso para el manejo de la mujer con neoplasia intraepitelial cervical 2001, no hay acuerdo sobre cuál es la mejor conducta a seguir, observación o tratamiento, sobre todo en mujeres jóvenes o en situaciones especiales (sin descendencia, inmunosuprimidas, embarazadas y posmenopáusicas) con diagnóstico histológico de lesión intraepitelial de bajo grado.

La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado confirmada por biopsia, que reúnan las siguientes condiciones: edad menor de 40 años, citología concordante, ausencia de lesión intraepitelial previa, ausencia de inmunosupresión, colposcopia satisfactoria, lesión con cambios menores (totalmente visible), posibilidad razonable de seguimiento y sin encontrarse ansiedad por parte de la paciente o del médico, sin embargo, Megevand et al (1996) realizaron un estudio bifásico en con donde las pacientes en la primera fase la citología anormal fueron referidas para colposcopia y realización del tratamiento si el hospital se encontraba a más de 20 kilómetros de la unidad donde la citología fue realizada. En la segunda fase, la citología, la colposcopia y el tratamiento fueron realizados en la misma unidad. Encontraron que el 66% de los pacientes con la citología que demostraba lesión en la primera fase no se realizaban la colposcopia o no

recibían el tratamiento requerido, mientras que en la segunda fase esta tarifa era 1.3%, motivo por el cual concluyeron que lo ideal era ver y tratar a las pacientes por la posibilidad de no regresar a realizarse el tratamiento y evolucionar a una lesión de alto grado.

En cuestión a la distribución de pacientes según el grupo etareo, se encontró que el 48.49% eran pacientes de entre 20 a 29 años, coincidiendo con la literatura que reporta mayor incidencia en pacientes en edad reproductiva, como lo publico Spinozo C en el 2008 de entre un 50 a 80% observado en su estudio.

La distribución de pacientes según el número de gestaciones, fue igual a lo descrito por N. Muñoz y col en el 2006, quienes encontraron un RR 1.10 por cada gestación, y uno de 1.07 por cada año menos según la edad del primer embarazo, en este estudio encontramos que el mayor porcentaje de pacientes eran multigestas con 3 o más embarazos en un 39.79%.

La distribución en cuanto a la edad del inicio de la vida sexual también concuerda con lo reportado por Spinozo C, quien refiere en su trabajo que el 50% de jóvenes menores de 17 años con vida sexual activa portan el virus del papiloma humano, en este estudio se encontró un mayor porcentaje (78.48%) en pacientes con inicio de vida sexual de entre 15 y 20 años.

N. Muñoz y col en 2006 encontraron un RR >2 en pacientes con múltiples parejas sexuales, en este estudio no se concluye lo mismo, pues el mayor porcentaje se encontró en pacientes con una sola pareja sexual en un 51.14%

VIII. CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

El tratamiento ideal de las lesiones intraepiteliales, debe ser un método de fácil ejecución, nula mortalidad, muy baja morbilidad, preservación de la capacidad reproductiva, no mutilante, de bajo costo y excelentes resultados a largo plazo, como lo es la electrofulguración.

En este estudio encontramos un porcentaje mayor de remisión posterior al tratamiento que el encontrado en otras series, esto indica que el tratamiento de estas lesiones con electrofulguración es adecuado impidiendo así su transformación a lesión de alto grado y por ende a el desarrollo de un cáncer cervicouterino, ayudando así a la disminución de la morbimortalidad causada por estas lesiones.

Recomendamos que el tratamiento con electrofulguración se lleve a cabo en mujeres con lesiones cervicales de bajo grado y prolongar el seguimiento de los casos negativos para descartar falsos negativos. Pues podría desarrollar posteriormente una lesión de alto grado y posteriormente un cáncer cervicouterino, aunque sea en un porcentaje mínimo.

VII. BIBLIOGRAFIA CITADA

- Aguirre R, Alvarez C, Briozzo L, Sica A, Varela R, Vidiella G, Acosta G. 2001. Carcinoma verrugoso y carcinoma condilomatoso de la vulva. Dos lesiones distintas desde el punto de vista histológico, epidemiológico y clínico. Arch Gin Obstet (39) 20-27
- Aschkenazi SS, Spitzer B, Spitzer M. 2005. The Role Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia Plays in the Disappearance of Human Papilloma Virus. Journal of Lower Genital Tract Disease, (9) 19–22
- Castañeda IMS, ToledoCR, Aguilera DM.1998. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. salud pública de méxic .(40)330-338
- Castellsagué X, Munoz N. 2003. Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis— Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. J Natl Cancer Inst Monogr (1) 20-28
- Concha RM. 2007. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano Rev Chil Infect ; (40): 209-214
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. 2004. Classification of papillomaviruses. Virology 324 (1) 17–27
- Follen MM, Torolero LG, Cook E, Whittaker L, Rhodes MH, Silva E. 1998. A Randomized Clinical Trial of Cryotherapy, Laser Vaporization, and Loop Electrosurgical Excision for Treatment of Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. Obstetrics & Gynecology. (92) 737-744
- García RC, Castellsagué X, Bosch X , González CA, 2005. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. Int. J. Cancer (117) 629–637

- Hernández CV, Aguilar CFJ, Toraño ZVH, Sandoval JL, Ceballos MZI. 2006. Identificación de mecanismos de transmisión del virus papiloma humano en mujeres infectadas. *Rev Enferm IMSS* (14): 75-79
- Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. 2007. Mechanisms Used by Human Papillomaviruses to Escape the Host Immune Response. *Current Cancer Drug Targets* (7) 79-89
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. 2008. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Epidemiol* (168) 123–137
- Lizano SM, Carrillo GA, Contreras PA. 2009. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología* (4) 205-216
- López Saavedra, Lizano Soberon, 2006. Cáncer cérvicouterino y el Virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología* (1) 31-55
- Maldonado AM, Castellanos LJ, Cano E F, Enríquez L J 2006. Infección intrauretral por virus del papiloma humano. Informe de un caso tratado con imiquimod y revisión de la bibliografía *Rev Mex Urol* (66) 135-138.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* (348) 518-527
- Muñoz N , et. al. 2006. El VPH en la etiología del cáncer humano. *Vaccine*. (24) 1-10
- Oviedo G, Arpaia AL, Ratia E, Seco N, Rodríguez I, Ramírez Z. 2004. Factores de Riesgo en mujeres con infección del virus del papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol* (69) 343-346
- Parkin D. 2006. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/11-25

- Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE and Castle PE. 2009. Etiologic Heterogeneity for Cervical Carcinoma by Histopathologic Type, Using Comparative Age-Period-Cohort Models *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (18) 792-800
- Roy MC et al. 2008. Electrofulguration for Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix (CIN 1). *Journal of Lower Genital Tract Disease.* (8) 10–15
- Sánchez AM, Uribe SF, Conde GC. 2002. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *salud pública de México* (44) 442-447
- Sánchez HJA, Huerta PMI, Rivera TJA, Rosales PM. 2005. Infección por VPH y cáncer cervicouterino. *Rev Mex Patol Clin,* (52) 222-233
- Sarduy NM. 2008. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. *Ginecología y salud reproductiva.* (1) 1- 11
- Schiffman M, Krüger Kjaer S.2003. Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *JNCI Monographs* (31)14-19
- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. 2001. Persistent Human Papillomavirus Infection as a Predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *JAMA.* 286(24):3106-3114
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. 2007. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 121(3): 621-32
- Spinozo CA, Muniesa S JA. 2008. El virus del papiloma humano: ¿Un enemigo vencido? *Bol Oncol* (25) 14-26

- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. 2006. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* (24) 106–113
- Woodman Ciaran B J, Collins SI, Young LS. 2007. The Natural History of Cervical HPV Infection: Unresolved Issues *Nat Rev Cancer*. (7):11-22
- Zhang A, Maner S, Betz R, Ångster T, Stendahl U, Bergman F, Zetterberg A, Wallin KL. 2002. Genetic Alterations in cervical carcinomas: Frequent low amplifications of oncogenes are associated with human papillomavirus infection. *Int. J. Cancer* (101) 427–433
- Zur Hausen H. 1996. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Bochim Biophys Acta*. 1288 (2) 55-78.

VIII. APENDICE

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres del municipio de Querétaro que acuden a la Clínica de displasias del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer de la SSA, Querétaro del 01 de septiembre del 2009 al 30 de Septiembre del 2010; de entre 18 y 50 años, con lesiones por neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado y datos de infección por virus del papiloma humano mediante colposcopia e histopatología, que acepten participar en el estudio mediante el consentimiento informado, y que no se encuentren embarazadas.

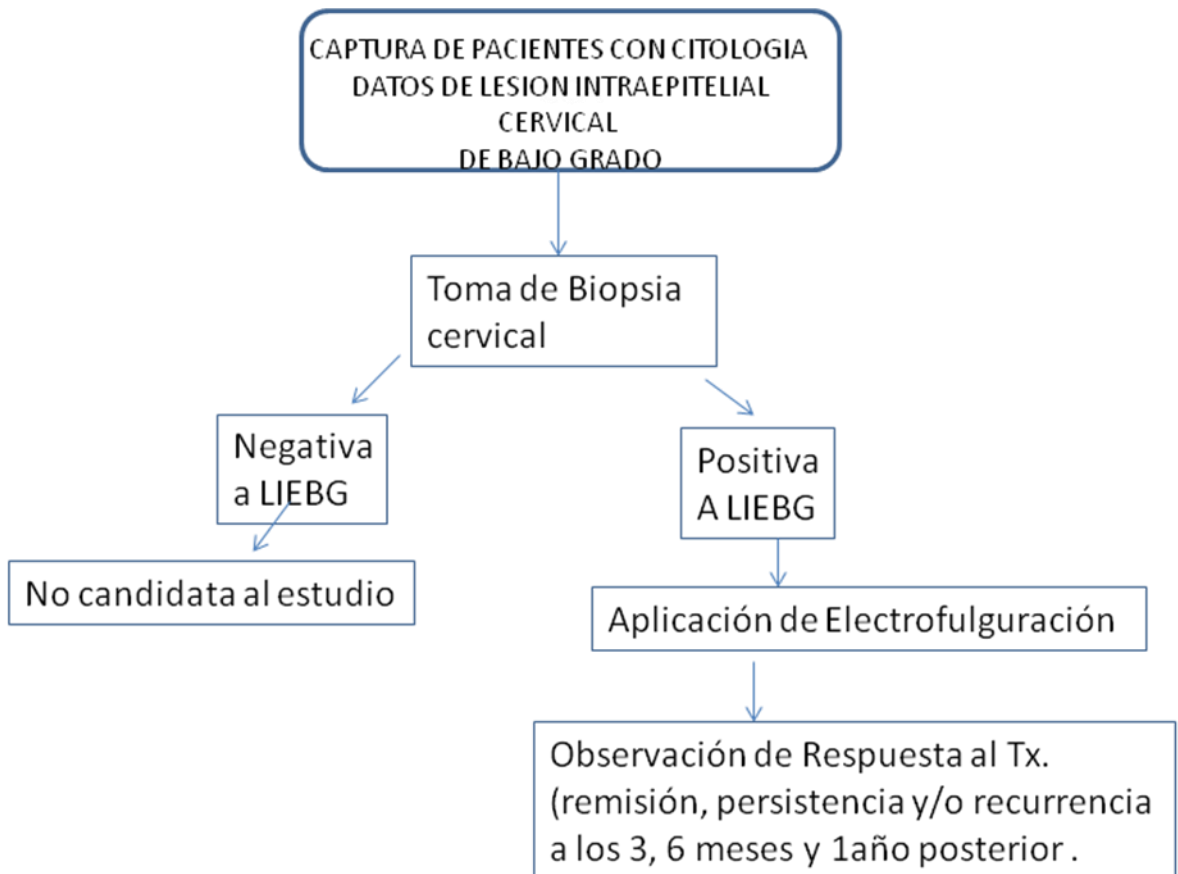
CRITERIOS DE EXCLUSION

- Mujeres con enfermedades crónico-degenerativas o autoinmunes
- Mujeres bajo tratamiento con corticoesteroides
- Mujeres Embarazadas

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Mujeres que decidan abandonar el protocolo
- Mujeres que presenten reacciones adversas o hipersensibilidad al medicamento o a la electrofulguración.
- Mujeres que presenten enfermedad concomitante durante el estudio como condilomatosis cervical, vaginal o vulvar.

FLUJOGRAMA



ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA CONCENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLO DE INVESTIGACION :

EFICACIA DE LA ELECTROFULGURACION EN EL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE BAJO GRADO ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El (La) Dr (a) _____ me explico el procedimiento que se realizará para el tratamiento de mi enfermedad. Comprendo la naturaleza del procedimiento que se resume más adelante y autorizo a que se me realice una biopsia de cuello uterino, así como de otras estructuras genitales en caso de ser necesario, además de una colposcopia y una citología cervical al inicio del estudio, posteriormente la colposcopia y citología a los 3 meses, 6 meses y 1 año de iniciado el tratamiento, para evaluar si hubo remisión o persistencia de las lesiones posterior al tratamiento al cual haya sido sometida (electrofulguración)

He sido informada y comprendo que los siguientes son posibles riesgos relacionados con el procedimiento(s):

- Hemorragia ligera que quizá requiera una toalla sanitaria.
- Hemorragia intensa (rara) que puede requerir un punto u hospitalización.
- Dolor durante el procedimiento (por lo general leve).
- Infección o irritación en el sitio de la biopsia y electrofulguración.

Se me informaron los beneficios siguientes del estudio y procedimiento:

- Puede hacerse en el consultorio
- Ayuda a diagnosticar (pruebas realizadas) y tratar (procedimiento) la causa del frotis de Papanicolaou anormal (lesiones de neoplasia intraepitelial de bajo grado por infección secundaria al virus del papiloma humano)
- En la electrofulguración, se usan electrodos que no están directamente en contacto con el epitelio, utilizando una vía eléctrica alterna, que produce destrucción controlada del tejido (lesión).
- Comprendo como se efectuará cada procedimiento bajo la guía de un colposcópico (microscopio especial). Autorizó se me aplique anestesia local si se considera necesario.
- Comprendo que durante mi estudio puede realizarse equipo de video o fotográfico con fines ulteriores de enseñanza.
- Se me explicó el procedimiento de biopsia de cuello uterino, así como de la citología cervical y la colposcopia.
- He leído y comprendo esta información y me han respondido a satisfacción todas mis preguntas. Acepto los procedimientos indicados en este formulario.

NOMBRE DE LA PACIENTE: _____

FIRMA DE LA PACIENTE: _____

TESTIGO: _____

(NOMBRE Y FIRMA)

HORA: _____

FECHA: _____

ANEXO 2

HISTORIA CLINICA

HISTORIA CLINICA				
Nombre de la Paciente			Fecha	
Edad			Domicilio	
Escolaridad			Ocupación	
AHF				
PADECIMIENTO		SI		NO
DM				
HAS				
CANCER				
OTROS				
APNP				
TABAQUISMO			TOXICOMANIAS	
GRUPO Y RH			VACUNA VPH	
AGO				
MENARCA		CICLO		
IVSA		NPS	MPF	
G		P	A	
C		E	O	
FUM		PAP	COLPO	
APP				
DM		QX		
HAS		TRANSF		
CANCER		ALERGIAS		
OTROS		IVPH		
COLPOSCOPIA				