

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DETECCION POR CITOLOGIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN PACIENTES CON INFECCION CON PAPILOMAVIRUS HUMANO

Estudio realizado en 98 pacientes referidas a la unidad de infectología del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con diagnóstico de infección por Papilomavirus Humano. Noviembre de 1993 a Enero de 1994. Guatemala.

T E S I S

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

P O R

MARCO VINICIO MAZARIEGOS ENRIQUEZ

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, JUNIO DE 1994.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
05
+ (6258)
17 FEB 1994

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICO HOSPITALARIOS
DEPARTAMENTO MEDICO DE SERVICIOS TECNICOS
SECCION DE DOCENCIA E INVESTIGACION

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
Hospital de Ginecología y Obstetricia
RECIBIDO
17 NOV 1993
SECRETARIA DE DEPARTAMENTO DE EDUCACION MEDICA-HGO.



FORMATO PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE TESIS

Guatemala, 22 de noviembre de 1993

Yo MARCO VINICIO MAZARIEGOS ENRIQUEZ, estudiante de la Universidad de SAN CARLOS DE GUATEMALA, de la Facultad de: CIENCIAS MEDICAS, por este medio solicito sea autorizado realizar mi trabajo de Tesis en la Unidad: HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, cuyo tema aprobado es: DETECCION DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL POR CITOLOGIA EN PACIENTES CON INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO, siendo mi asesor Institucional: (debe ser miembro del personal del IGSS) DR. JOSE MIGUEL SALAZAR GALVEZ, quien es: (puesto que ocupa) JEFE DE LA CLINICA DE INFECCIOLOGIA

Comprometiéndome a cumplir con la Reglamentación vigente para estudios de investigación, así como a entregar un ejemplar de la Tesis a la Sección de Docencia e Investigación y a la Unidad donde efectúe el estudio.

f) [Signature]

APROBADO

Dr. Hugo R. Herrera A.
SOL. 1993

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA
JEFE

f) [Signature]
Asesor
Dr. José Miguel Salazar Galvez
EPIDEMIOLOGO
Colegiado 2378

f) [Signature] Jefe de Departamento o (sello)
Coordinador del programa
f) [Signature] Director de la Unidad (sello)

USO EXCLUSIVO DE LA SECCION DE DOCENCIA E INVESTIGACION.

La Sección de Docencia e Investigación, Hace Constar: Que revisó el Protocolo de Investigación adjunto a esta solicitud, no encontrando ningún inconveniente para su ejecución, debido a que llena los requisitos académicos, éticos y de normas internacionales, como tampoco representa erogación para el Instituto.

f) [Signature]
Jefe de la Sección de Docencia e Investigación

AUTORIZADO

f) [Signature]
Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
DEPARTAMENTO MEDICO DE SERVICIOS TECNICOS
JEFE

Esta Sección es para autorizar el Informe Final. (Debe adjuntarse nota del asesor, aprobando el Informe Final).

La Sección de Docencia e Investigación, Hace Constar: Que revisó el Informe Final de Tesis, autorizando al solicitante continuar sus trámites de impresión.

AUTORIZADO:
f) [Signature]
Jefe de la Sección de Docencia e Investigación

f) [Signature]
Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos

Esta solicitud debe llenarse en triplicado, adjuntando inicialmente el Protocolo de Tesis, autorizado por la Facultad respectiva. Para autorizar el Informe Final debe traer nota del asesor de tesis institucional, donde aprueba su impresión.



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 9 de junio de 1994

Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: RACHILLER MARCO VINICIO
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos


MAZARIEGOS ENRIQUEZ Carnet No. 86-12879
completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:

DETECCION POR CITOLOGIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN PACIENTES CON
INFECCION CON PAPILOMAVIRUS HUMANO.

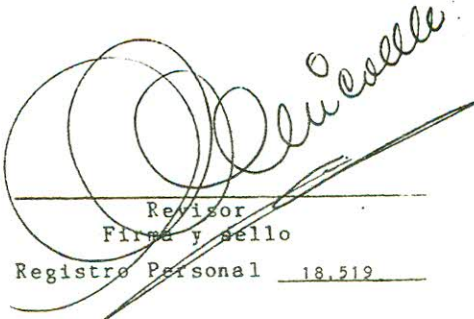
y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:


Firma del estudiante


Asesor
Firma y sello personal

Dr. José Miguel Salazar Gilvez
EPIDEMIOLOGO
Colegiado 2378

Dr. Marco J. José Nicolás León
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 8409


Revisor
Firma y sello

Registro Personal 18.519

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

H A C E C O N S T A R Q U E :

El Bachiller: MARCO VINICIO MAZARIEGOS ENRIQUEZ

Carnet Universitario No. 86-12879

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General Público ha presentado el Informe final del trabajo de tesis titulado:
"DETECCION POR CITOLOGIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN
PACIENTES CON INFECCION CON PAPILOMAVIRUS HUMANO"


Avalado por asesor(es) y revisor, por lo que se emite la presente
ORDEN DE IMPRESION:

Guatemala, 9 de Junio de 1994

Dr. Edgar R. De León Barillas
Por Unidad de Tesis

Dr. Raúl A. Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

IMPRIMASE :


Dr. Jafeth Ernesto Cabrera Franco
D E C A N O



INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA.....	3
III.	JUSTIFICACIÓN.....	5
IV.	OBJETIVOS.....	7
V.	REVISION BIBLIOGRÁFICA.....	9
VI.	METODOLOGÍA.....	37
VII.	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	41
VIII.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	50
IX.	CONCLUSIONES.....	54
X.	RECOMENDACIONES.....	56
XI.	RESUMEN.....	58
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
XIII.	ANEXOS.....	63

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN:

Ninguna palabra en todo el léxico de la medicina despierta mas terror que el nombre de cáncer; este es un termino derivado de la palabra griega para cangrejo, karkinos, que uso Hipócrates por primera vez en los nombres carcinos y carcinomas.

El desarrollo de cáncer probablemente implica factores ambientales añadidos a los del huésped; se conoce hoy que la mayor parte de cánceres se deben a los efectos de estados de susceptibilidad y de exposición múltiples, lo cual es compatible con modelos en etapas diversas en los que diferentes factores de riesgo aceleran las frecuencias de transición a varias etapas de carcinogénesis (4).

En la actualidad el cáncer cérvico uterino es un problema creciente en nuestro medio, según el Instituto de Cancerología son reportados anualmente mas de 1000 casos nuevos, este tipo de cáncer representa el 90% de los carcinomas del tracto genital femenino, 55% de los tumores que afectan a la mujer y el 60% de todos los tipos de cáncer que afectan a la población guatemalteca de ambos sexos.

El aumento de la incidencia del cáncer cérvico uterino en el país, no es mas que el resultado de las transformaciones sociales que han venido dándose a nivel mundial y específicamente en lo que respecta al cambio de hábitos y costumbres de la vida sexual.

Las enfermedades de transmisión sexual actualmente en Guatemala cobran cada día mayor morbilidad, según lo reflejan datos estadísticos de instituciones dedicadas al diagnostico y tratamiento de dicha patología.

El apareamiento de cáncer genital y anal (especialmente cáncer cervical, se han asociado al padecimiento de ETS de tipo viral (específicamente infección por papilomavirus (PVH) humano y herpes virus (HV).

El presente estudio ha sido realizado en la unidad de infectología del hospital de gineco-obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, se investigo la infección por papilomavirus humano (PVH) que es la afección viral mas comúnmente transmitida durante el acto sexual; y la relación que hay con el apareamiento de algún tipo de neoplasia cervical (NIC).

Se verifico dicha relación (infección por PVH y el apareamiento del NIC) en las pacientes que acuden a la unidad de infectología del Hospital de Gineco-obstetricia del Seguro Social con diagnostico de infección por PVH y a quienes se les realizo frotis de papanicolau para demostrar la presencia de algún tipo de NIC, si dicho frote senalo la existencia de displasia cervical, hubo la necesidad de realizarle colposcopia mas toma de biopsia para determinar y clasificar que tipo de lesión existe.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

El carcinoma del cervix es el tumor mas común del tracto genital femenino y el segundo cáncer mas común en la mujer, este puede ocurrir en cualquier edad, desde el 2do. decenio hasta la senectud, que afecta a diferentes grupos sociales, culturales, económicos, así como obedece a otros factores de riesgo (historia marital inestable, embarazos múltiples, matrimonio temprano, historia de padecimientos de enfermedades de transmisión sexual, edad de inicio de relaciones sexuales etc.)(2,3,4,6), aunque la etiología aun no determina específicamente el cáncer cervico uterino en la actualidad se asocia a múltiples causas.

Así se ha descrito que las enfermedades de transmisión sexual (ETS) de tipo viral (papilomavirus PVH, herpes virus HV), están asociadas con el apareamiento de cáncer cervico uterino y anal (12,14,15).

Los agentes virales responsables de los ETS son múltiples, por lo que es necesario desglosarlos para su estudio, me refiero en especial al grupo papovavirus, algunos tipos de papilomavirus desarrollan lesiones genitales importantes, cuando estos tipos de papilomavirus son transmitidos sexualmente, estos son uno de los agentes etiológicos del cáncer cervical (9,15).

En Guatemala la frecuencia de infección por papilomavirus humano (PVH) cobra cada día mayor importancia lo cual puede explicarse en términos generales por el aumento de las enfermedades de transmisión sexual registradas en la actualidad (7), aunque no se cuenta con datos oficiales a nivel de la república, se cuenta con datos de instituciones dedicados al manejo de ETS, en las cuales la infección por papilomavirus ocupa el primer lugar en prevalencia de dicha patología.

Actualmente se cuenta con varios métodos diagnósticos para la detección de cáncer cervico uterino, entre ellos el frote de papanicolau ocupa un lugar importante como método de Diagnostico temprano en dicha entidad; como método complementario se puede utilizar la colposcopia mas toma de biopsia, con el objeto de estadificar y clasificar lesiones encontradas en el cervix para su posterior seguimiento.

III. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN:

En la actualidad el cáncer cervico uterino ha cobrado importancia en los países de América latina y el caribe (1,2,14), muchos de los esfuerzos dirigidos a controlar este tipo de displasias se concentran en investigaciones orientadas a determinar la relación existente entre algunos factores de riesgo versus la aparición de la enfermedad y la efectividad de los tratamientos para su curación.

En Guatemala este tipo de tumor cobra mayor importancia por su alta frecuencia, pues solo en el Instituto de Cancerología (INCAN) son reportados anualmente mas de 1,000 casos nuevos, lo cual sobrepasa a otro tipo de tumores del tracto genital femenino.

Merece destacar ademas que la tasa de morbilidad para el cáncer cervico uterino para el año 90 en Guatemala fue de 39x100000 mujeres mayores de 20 años y la tasa de mortalidad para el mismo año fue de 16.62/100000 mujeres mayores de 20 años en toda la república (2-4).

Múltiples autores han descrito la relación existente entre la infección por papilomavirus humano y el apareamiento de cáncer cervical (10,12,15,19,20), pretendo por medio de esta investigación demostrar dicha relación en las pacientes que acuden al servicio de infectología del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

La alta incidencia de infección por papilomavirus humano en pacientes de sexo femenino que acuden a dicho servicio (promedio de 30 nuevos casos al mes) y el potencial de desarrollo de algún tipo de displasia cervical en dichas pacientes, son el motivo del presente estudio realizado, dadas las tasas de cobertura en salud para la población guatemalteca existentes en la actualidad, constituyen al seguro social como una muestra estadísticamente representativa de la patología objeto de estudio, pues según la secretaria general de planificación económica, dicha cobertura se distribuye así, Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social 25%, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 15% y sector privado 14%, cabe señalar que el Seguro Social cuenta actualmente con el equipo y el personal calificado para el diagnóstico y tratamiento del cáncer cervico uterino.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVOS:**General:**

- ♦ Verificar la relación existente entre la infección genital por papilomavirus humano y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical.

Específicos:

1. Reafirmar el uso institucional y la importancia del frote de papanicolau como un método diagnóstico temprano y eficaz para la detección de neoplasia intraepitelial cervical.
2. Determinar la frecuencia de neoplasia intraepitelial cervical secundaria a infección por papilomavirus humano en las pacientes que acuden a la unidad de infectología del Hospital de Ginecò-Obstetricia del Seguro Social.
3. Determinar la frecuencia de la infección por papilomavirus humano en las pacientes que acuden al servicio de infectología del Hospital de Gineco-Obstetricia del Seguro Social.
4. Reafirmar la importancia de la infección por papilomavirus humano a nivel genital en la producción de lesiones precancerígenas.
5. Clasificar en estadios las diferentes lesiones encontradas en el cervix, por medio de colposcopia mas toma de biopsia.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS HUMANO EN VÍAS GENITALES.

Los virus de papiloma humano (papilomavirus HPV) han ganado al respecto de la comunidad de investigadores médicos en los últimos 10 años después de ser considerados solo como lesiones cutáneas benignas, por ejemplo, verrugas comunes y platanares y condiloma acuminado (verrugas genitales). Se han acumulado cada vez más datos de que los papilomavirus del ser humano intervienen en la génesis de cánceres epiteliales, los del cuello uterino y vulva en mujeres y carcinomas de células escamosas en el pene de varones. Los virus en cuestión no pueden proliferar en el cultivo in vitro, y por ello el advenimiento de técnicas moleculares ha sido de máxima importancia para conocer su biología. Se conocen cuando menos 60 tipos de papilomavirus humano tal como lo ha definido el grado de homología de DNA entre virus aislados. Con cierto grado de superposición, cada tipo de HPV posee afinidad por una superficie epitelial particular. Por ejemplo, el HPV tipo 1 (HPV-1) causa verrugas plantares, el HPV-2 ocasiona verrugas comunes y HPV-6 y HPV-11 son las causantes principales del condiloma acuminado. Al parecer algunos tipos como HPV-16, HPV-18 y HPV-31 poseen alguna capacidad oncogena y en algunas circunstancias, quizá por la influencia de cofactores, como el tabaquismo, pueden contribuir directamente al surgimiento de un cáncer franco. El público ha tenido conciencia cada vez mayor de los papilomavirus humano y la relación posible de la infección con ellos y el cáncer. Es probable que el internista atienda sujetos con infección genital de papilomavirus humanos, muchos de los cuales sienten gran preocupación por las consecuencias de su infección. Todo médico que atiende personas con enfermedades venéreas debe conocer en detalle la biología, la epidemiología, el cuadro clínico, los métodos diagnósticos y las formas disponibles de tratamiento contra las infecciones por papilomavirus humanos.

BIOLOGÍA DEL PAPILOMAVIRUS.

La familia de los papovavirus incluye los papilomavirus (PV), el virus simio 40 (SV-40) y los polioma virus o virus de polioma. Todos los papovavirus son físicamente semejantes, pero los PV poseen características particulares y quizá cabría conceptuarlos mejor como una familia particular de virus. Por ejemplo, a pesar de que todos los papovavirus tienen capsides del virión icosaédricas y contienen un genoma circular de DNA de doble cordón, los PV son más grandes que otros papovavirus (55 nm en comparación con 45 nm) y tienen genomas de mayor tamaño. Los investigadores han donado, establecido secuencias y comparado entre sí a muchos genomas de papovavirus para conocer el grado de cercanía o afinidad entre virus individuales. Los estudios en cuestión indican poca semejanza global en la organización entre los PV y otros miembros del grupo de papovavirus.

En fecha reciente se revisaron las características físicas y genéticas de los virus de papiloma. Todos, incluidos los HPV son semejantes físicamente y poseen una estructura de icosaedro compuesta de 72 capsomeros proteínicos que rodean al genoma viral. La estructura proteínica simple no está rodeada de membrana de lípidos. La principal proteína capsídica posee peso molecular de 54 kD. El genoma de HPV es una molécula de DNA de doble cordón, circular y cerrado de unas 7900 pares de bases.

Por analogía con el virus SV-40, el genoma de Hpv se ha dividido en una región temprana y otra tardía. La primera contiene varias ORF que modifican los productos génicos reguladores que intervienen en la replicación de DNA extracromosómico, la transformación celular y la regulación de la transcripción de RNA. La región tardía codifica las proteínas capsídicas mayor(L1) y menor (L2). Las regiones de la proteína L1 se conservan satisfactoriamente entre casi todos los PV de animales y seres humanos. Se utiliza un antisuero contra el papilomavirus tipo 1 alterado bovino (BPV-1) y las partículas se utilizan como una sonda de PV con reacción cruzada en los estudios inmunohistoquímicos. El antisuero en cuestión al parecer reacciona con todos los papilomavirus animales y humanos y se ha demostrado que se dirige contra una región de la proteína.

Oriel ha revisado el curso natural de las infecciones genitales por HPV. Se sabe que la infección de este tipo se transmite por contacto sexual, pero no se ha precisado el mecanismo exacto de infección a nivel de la interacción virus-células del huésped. Por lo común se supone que el virus penetra en la capa celular basal de las superficies epiteliales por abrasiones pequeñas o microscópicas que producen la transformación de una o más células basales. Las lesiones en genitales por lo regular aparecen después de un período de incubación de unos tres meses, con límites de tres semanas a ocho meses.

Los estudios orientados a la localización de la transcripción de los genomas de HPV en el condiloma acuminado indican especies de mRNA de varias ORF de regiones tempranas en la capa de células, en tanto que los transcriptores tardíos que pueden denotar la producción de virión, aparecen solo en la capa más diferenciada de epitelio. Solo las capas superiores del epitelio contienen partículas virales infecciosas y estas quizá son liberadas junto con las células descamadas que la piel o la mucosa normalmente expulsa.

Kircher en fecha reciente revisó la inmunobiología de las infecciones por HPV. El curso natural de la infección de este tipo puede ser muy variable. Suele observarse la regresión espontánea de las proliferaciones papilomatósas. El traumatismo o la manipulación quirúrgica de una verruga de un grupo puede hacer que las demás presenten regresión. El traumatismo puede ocasionar la diseminación de antígenos virales y con ello un refuerzo en la inmunidad del huésped. Los datos de sujetos inmunodeficientes señalan la intervención de la inmunidad celular en el control de las infecciones por HPV. En un estudio realizado a 105 sujetos inmunosuprimidos que recibieron riñones en injerto se identificaron signos de infección por HPV en 17.5% y manifestaciones de neoplasia en genitales en 9.5%. La incidencia de enfermedad por HPV en tales pacientes fue 17 veces mayor y el riesgo de neoplasia cervical nueve veces mayor que en una población igual, inmunocompetente. En otro estudio de 132 mujeres a quienes se había trasplantado un riñón 11 (8.5%) presentaron condilomas cervicales;

seis personas de ese grupo terminaron por mostrar neoplasia cervical. Los sujetos con enfermedad de Hodgkin, linfoma o leucemia linfocítica crónica tienen una mayor incidencia humana (HIV) tienen elevada incidencia de infección por HPV en genitales y displasia epitelial. Las infecciones por HPV existentes empeoran durante el embarazo, pero no se sabe si ello se debe a alteraciones en el sistema inmunitario, cambios hormonales u otros factores. A diferencia de los defectos de la inmunidad mediada por células los defectos en la de tipo humoral no tienen gran trascendencia en el curso natural de las infecciones por HPV.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS HUMANO

Las infecciones por papilomavirus humano no son notificables a los departamentos de salud pública, y como se expondrá no es fácil diagnosticar. Por tal causa, es difícil conocer cifras exactas de incidencia. Koutsky y colaboradores en fecha reciente han revisado la epidemiología de las infecciones por papilomavirus genitales y convendría que el lector conociera dicha fuente excelente de información para un comentario más detallado. La manifestación clínica de identificación más fácil de la infección por HPV son las verrugas genitales o el condiloma acuminado manifiesto. Las encuestas de consultas a médicos privados por verrugas genitales, hechas por National Disease and Therapeutic Index demostraron un incremento de 169 000 consultas calculadas en 1966, a 150 000 consultas en 1984. La edad de la mayoría de los pacientes varió de 15 a 30 años y más mujeres buscaron tratamiento que varones. Estas estimaciones no incluyen los pacientes tratados en clínicas de salud pública ni los que escogen no ser tratados, y por ello representan cifras mínimas. En la misma encuesta también se calculó que unos 450 000 pacientes fueron atendidos por infecciones genitales del virus del herpes simple (HSV) en 1984. Lo cual sugirió que las verrugas genitales pueden ser más comunes que el herpes genital.

La incidencia de verrugas genitales es solamente un indicador indirecto de la incidencia real de la infección por HPV en vías genitales. El espectro de la infección por tal virus es mucho más amplio e incluye también lesiones con síntomas mínimos, infecciones subclínicas e infecciones latentes. Se desconoce la proporción exacta de personas con cada tipo de manifestación clínica, pero se ha calculado que las verrugas genitales pueden representar solo 10% o menos del espectro total de las infecciones de vías genitales por HPV. Dado que no existe un estudio sencillo, sensible y preciso para detectar la presencia de HPV que pudiera aplicarse a grandes poblaciones, no se cuenta la presencia de HPV que pudiera aplicarse a grandes poblaciones, no se cuenta con mediciones directas de la prevalencia de tales virus. A pesar de ello, estudios de poblaciones escogidas han generado algunas estimaciones de prevalencia que sugieren que un número importante de personas pueden estar infectado. Tales estimados incluyen 9% de las mujeres que acuden a una clínica universitaria de salud para estudiantes, o una clínica de enfermedades venéreas, respectivamente, 23% de mujeres que acuden a una clínica de planificación familiar, 11% o 28% de embarazadas no escogidas y 82% de prostitutas de las que se obtuvieron muestras repetidamente. A pesar de que cada uno de los estudios mencionados tiene limitaciones causadas por la población de pacientes o el método de detección de

HPV utilizado., sería razonable sugerir que un mínimo de 10 a 20% de mujeres sexualmente activas pueden estar infectadas con HPV. Se han publicado muy pocos estudios en varones pero los aseguibles sugieren que, en promedio, 66% de los compañeros sexuales de las mujeres infectadas por HPV tienen lesiones genitales que sugieren infección por tal virus. De ese modo es probable que la prevalencia de infección por HPV en varones sea semejante a la de las mujeres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de trastornos clínicos en las vías genitales en caso de infección por HPV varía desde una infección asintomática latente hasta la enfermedad que se caracteriza por las clásicas lesiones exofíticas conocidas como condiloma acuminado, hasta el cáncer manifiesto de las superficies epiteliales. Las entidades patológicas producidas por la infección por HPV varían con el área anatómica de las vías genitales infectada. Desde hace muchos años se ha conocido al condiloma acuminado, pero se sabe ahora que un gran número de personas sexualmente activas existe infección subclínica por HPV.

Infección por Papilomavirus Humano en Varones:

El papilomavirus humano puede infectar el pene, uretra, escroto y áreas perianal, anal y rectal en varones. El condiloma acuminado por lo común es una entidad clínica de fácil identificación, en la que hay tumores blandos sesiles como una superficie que varía desde lisa a muy áspera, con múltiples prolongaciones digitiformes. Los condilomas perianales por lo común son gruesos y a manera de coliflor, en tanto que las lesiones del pene suelen ser lisas y papulares. El condiloma acuminado del pene por lo común tiene 3 a 5 mm de diámetro y aparece a menudo en grupos de tres o cuatro lesiones. Las lesiones por lo regular no causan síntomas, pero algunos pacientes se quejan de prurito, irritación o hemorragia como resultado de traumatismo. El condiloma acuminado clásico se identifica fácilmente, pero a veces es más difícil detectar un segundo tipo de lesión inducida por HPV conocida como placa queratósica plana. Las lesiones mencionadas sobresalen muy poco del epitelio normal, y tienen una superficie áspera moderadamente pigmentada. La infección por HPV subclínica es común en varones y su aspecto es de foco difuso de hiperplasia epitelial invisibles en la exploración corriente.

Rosemberg y colaboradores estudiaron 291 varones en busca de infección por HPV en el área genital. El grupo comprendió 92 de ellos con enfermedad identificada por ellos mismo y 199 que fueron enviados para evaluación después que sus compañeras sexuales detectaron HPV. De los 199 varones de mujeres infectadas por HPV, 99 tenían lesiones visibles y 47 tuvieron solo una infección subclínica por dicho virus. Solo 53 pacientes (27% del grupo enviado) mostraron negatividad en la exploración inicial y ocho personas de ese grupo presentaron lesiones en el lapso de vigilancia de seis meses. Del grupo de individuos con lesiones exofíticas (92 que acudieron por si mismos y 99 con lesiones microscópicamente identificadas en la exploración inicial), la distribución de ellas fue: 42% tuvo lesiones del cuerpo del pene; 15% en el cuerpo del pene y en el escroto; 10% en el cuerpo del pene y en el escroto; 13% en el cuerpo del pene y el meato uretral, y 20% en meato uretral solamente. De las lesiones del cuerpo del pene, 39 y 60 casos de afección escrotal fueron visibles solo después de la aplicación de acético diluido, técnica que se practico en todos los pacientes. A diferencia de ello, las

lesiones de la región perianal y las del meatro uretral fueron detectadas a simple vista y la aplicación de ácido acético no identificó la infección subclínica por HPV en tales áreas. Los autores destacan que incluso si se identifica el condiloma acuminado exofítico, habrá que hacer la aplicación del ácido acético, porque solo de esta manera podrán identificarse focos de lesiones subclínicas concomitantes que podrían pasar inadvertidas. Se analizaron las muestras de biopsia de 30 sujetos (10 de condiloma acuminado y 20 lesiones subclínicas) en busca de los genomas de HPV con sondas para los tipos 6, 11, 16, 18 y 31 de dicho virus. Todos los condilomas contuvieron genomas de HPV (ocho de ellos con tipos 6 u 11 y dos con un tipo no identificado). El DNA del papilomavirus humano se identificó en ocho de 20 muestras de biopsia obtenidas de áreas en que se usó el método de aplicación de ácido acético. Dos muestras contuvieron los tipos 6 u 11; cuatro, los tipos 16, 18 y 31, y dos más contuvieron tipos no clasificados de HPV. También se ha demostrado que el cáncer del pene contiene secuencias de DNA del virus del papiloma humano.

El condiloma acuminado anal puede surgir en varones heterosexuales, bisexuales u homosexuales. Syrjanne evaluó 128 muestras de biopsia de condiloma anales en 73 homosexuales o bisexuales y 38 heterosexuales. La mayor parte de los condilomas anales fueron excrecencias papilares, pero 15% estaba en lesiones cuya presentación inicial fue de elevaciones leves de la superficie epidérmica. Las lesiones pigmentadas que a menudo contuvieron focos de neoplasia intraepitelial comprendieron 11% del total. Se identificó papilomavirus humano tipos 6 u 11 en la mayor parte de los condilomas anales; solo en 6% de las muestras de biopsia se advirtieron los tipos 16, 18, 31 y 33 de dichos virus. El condiloma acuminado anal tiene una evolución más lenta en varones infectados con HIV. Los carcinomas escamosos de la mucosa anal puede contener secuencias de DNA de HPV. En un estudio de 70 varones con neoplasias escamosas en el área anal, 23 tuvieron lesiones que contuvieron DNA de HPV; los más identificados fueron los tipos 6 y 16.

No se sabe si puede transmitirse el virus de papiloma humano de varones con infección subclínica a sus compañeros sexuales. Tal transmisión en teoría es posible, y los varones con infección subclínica pueden representar un reservorio notable en la población. Los condilomas intrauretrales constituyen otro reservorio potencial de infección por HPV. El fracaso terapéutico en mujeres puede representar en algunos casos reinfección por parte del varón que es su compañero sexual, y que tiene alguna de estas formas ocultas de infección por HPV. Por lo expuesto, es esencial valorar y tratar con gran cuidado a los varones con condiloma acuminado y a los compañeros sexuales de mujeres con infección conocida por HPV.

Infección por Papilomavirus Humano en Mujeres:

Tal como ocurre en varones, el espectro de la enfermedad clínica que es producida por la infección con HPV es más amplio de lo que reconocía. Es fácil reconocer las lesiones exofíticas clásicas del condiloma acuminado de los genitales externos, pero la detección de otras formas de infección por HPV exige exploración cuidadosa de vagina, cuello uterino, regiones perianal, anal y rectal, que incluyan estudio colposcópico y sigmoidoscópico. Como ocurre en varones, los cánceres de epitelio y en vías genitales en mujeres suelen contener secuencias de DNA propias de HPV. Al aparecer existe una correlación gradual entre el grado de expresión patológica (desde la piel histológicamente normal, hasta la que tiene signos neoplásicos manifiestos) y la posibilidad de detectar DNA de HPV en biopsias de

lesiones genitales en mujeres. Campion, en fecha reciente, reviso las entidades clínicas causadas por HPV que se resumen mas adelante con arreglo al sitio anatómico en las vías genitales femeninas.

infección vulvar por HPV. El condiloma acuminado vulvar tiene el aspecto de una masa sesil blanquecida y blanda, papular o con prolongaciones finas digitiformes. Es mas común en zonas húmedas como el introito y los labios de la vulva. En areas no mucosas, las lesiones son semejantes a las que se detectan en el cuerpo del pene, es decir, mas queratosicas sin una imagen papilifera. La segunda morfología del condiloma acuminado en la vulva es la de pequeñas lisas pigmentadas o no. Hay grandes areas de enfermedad que surgen por la coalescencia de múltiples lesiones. Los papilomavirus humanos tipos 16 y 18 se detectan en papulas vulvares que desde el punto de vista histologico muestran displasia epitelial. El carcinoma vulvar guarda relación con HPV en un elevado porcentaje de necropsias. Reid y colaboradores identificaron HPV-16 en 80% de los carcinomas vulvares, pero Sutton y colaboradores demostraron la presencia de HPV-6 o HPV-11 en 78% de tales neoplasias.

La infección subclínica por HPV de la vulva se identifica por aplicación de ácido acético diluido, en el estudio colposcópico. Se han descrito tres tipos de lesiones subclínicas. El primer tipo, que se conoce como papilas vestibulares, incluye lesiones que tienen la forma de múltiples prolongaciones vellosas pequeñas de las mucosas de la vulva. El segundo tipo se conoce como papilas fusionadas y denota papilas individuales que se han unido y dan a la piel de la vulva una imagen granulosa y no vellosa. Tal como ocurre con las papilas vestibulares, las fusionadas pueden ocasionar ardor en la vulva y prurito. La tercera lesión se conoce como epitelio blanco al ácido acético. Son zonas de epitelio vulvar de aspecto normal a simple vista que se vuelven blancas al aplicar ácido acético. Los tres tipos de lesiones albergan DNA de HPV y el tipo 6 es el más común. El DNA del papilomavirus humano de tipo 16 a menudo se detecta en el epitelio vulvar blanco al ácido acético especialmente cuando existe atipia epitelial en el estudio histológico.

Infección vaginal por HPV. El condiloma acuminado de la vagina afecta, en promedio 33% de mujeres con condilomas vulvares. Por lo común, se detectan múltiples lesiones. Pueden observarse secreción y prurito vaginales y salida de sangre después del coito, aunque muchos de los condilomas en vagina son asintomáticos. En estas lesiones se detectan comúnmente los tipos 6 y 11 de papilomavirus.

Se identifican por la aplicación de ácido acético en la mucosa vaginal, seguida de estudio colposcópico, varios patrones de la infección subclínica por HPV. Las papilas vaginales alargadas son prolongaciones epiteliales análogas a las prolongaciones individuales de los condilomas. El epitelio blanco al ácido acético es una segunda forma de infección subclínica que aparece en la vagina a manera de placas blancas aplanadas netamente definidas. Los puntos inversos constituyen la tercera forma de infección vaginal subclínica, que asume la forma de múltiples puntos blancos al ácido acético en las paredes vaginales, que se identifican con el colposcópico. Se ha señalado cáncer vaginal con relación a una infección por HPV.

Infección Cervical por HPV. El condiloma acuminado del cuello uterino afecta aproximadamente 20% de las mujeres con infección or HPV e otras áreas de las vías genitales. Coppleson ha revisado las características clínicas y colposcópicas del condiloma acuminado cervical, y convendría que el lector consultara tal ficha bibliográfica para el comentario detallado de dicha entidad. El condiloma acuminado

del cuello uterino asume la forma de proliferaciones epiteliales papilares en la zona de transformación cervical y en el epitelio escamoso original. A menudo se advierten asas vasculares irregulares por debajo de la superficie translúcida del epitelio. En el cuello puede haber lesiones aisladas o múltiples. El condiloma acuminado del cuello suele ser causado por los tipos 6 u 11 de HPV y el 16 se detecta en menos de 10% de los pacientes.

La infección subclínica por HPV cervical es más común en los condilomas acuminado en cuello uterino. Incluso en 3% de los frotis de material cervical hechos de manera sistemática se identifican los efectos citopáticos de la infección por HPV. Tales efectos incluyen colicitosis, atipia y múltiples núcleos. Por aplicación de ácido acético diluido al cuello uterino puede advertirse la presencia de placas blanquecidas aplanadas que contienen DNA de HPV que, con mayor frecuencia es de los tipos 6 u 11 de HPV. Las lesiones premalignas pueden tener aspecto más opaco y menos brillante que las lesiones histológicamente benignas. La infección subclínica del cuello por HPV puede evolucionar a la etapa de neoplasia intraepitelial subclínica del cuello por HPV puede evolucionar a la etapa de neoplasia intraepitelial cervical que incluye carcinoma microinvasor. Las lesiones cervicales malignas a menudo contienen los tipos 16, 18 o 31 de HPV.

Infección en Zonas Perianal, Anal y Rectal por HPV. El condiloma acuminado puede aparecer en zonas perianal, anal o rectal de mujeres. Como ocurre en varones, el epitelio escamoso anal es otro sitio en el que la infección por los tipos 6, 16 o 18 de HPV guarda relación con transformación maligna. Sin sigmoidoscopia, sería imposible detectar las lesiones del recto. La infección subclínica por HPV en las zonas perirectal y rectal pueden detectarse por aplicación del ácido acético. Se identifican lesiones blanquecidas aplanadas que revelan las típicas características histológicas de la infección por HPV en la biopsia.

Otros sitios de infección por HPV. En varones y mujeres se identifican signos de infección por HPV en lesiones de la cavidad bucal, incluida las de tipo canceroso. Un cuadro conocido como papilomatosis respiratoria recurrente juvenil afecta niños de uno a seis años de edad. Se piensa que es causada por la transmisión de HPV de la madre (con mayor frecuencia los tipos 6 u 11) al neonato, en el momento del parto vaginal. Entre los 31 y 49 años se advierte la forma adulta de este trastorno. En las formas juvenil o del adulto de la papilomatosis respiratoria puede haber ronquera y angostamiento de las vías respiratorias, que obliga a la eliminación quirúrgica de las neoformaciones papilomatosas que suelen aparecer en la laringe.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Como se advirtió, las verrugas genitales visibles constituyen solo una fracción pequeña de las infecciones por HPV en vías genitales. Se necesitan estudios especializados para detectar otras formas de infección por dicho virus. En muchas situaciones clínicas no siempre se cuenta con los métodos de estudio (y quizá no sean especialmente útiles en las decisiones terapéuticas en este momento, para conocer la patogenia de las infecciones por HPV), pero se necesitan mayores conocimientos de los métodos utilizados para detectar y tipicar HPV en muestras clínicas. Cada uno de estos procedimientos conlleva limitaciones cuando se utiliza en situaciones clínicas. En fecha reciente se ha publicado un comentario mas detallado de la detección de HPV y los métodos de tipificación y su importancia en la práctica clínica, y conviene que le lector revise el artículo en cuestión para una exposición mas detallada de los métodos a los que nos referiremos.

Métodos de observación clínica:

Como se señaló, los condilomas se identifican fácilmente por su aspecto de prolongaciones "en coliflor" o a veces como lesiones papulares planas fáciles de reconocer. Sin embargo, además de la observación a simple vista, el estudio con amplificación después de aplicar ácido acético puede detectar áreas de infección subclínica por HPV. La técnica en cuestión entraña humedecer la piel de área genital en vinagre o ácido acético al 3% durante cinco minutos y después explorarla a simple vista o con algún medio de amplificación. El humedecimiento con ácido acético hace que la piel adquiera un aspecto blanquecino brillante de "blanqueamiento por ácido acético". El blanqueamiento comentado representa focos de hiperplasia epitelial. Cuando existe neoplasia intraepitelial las lesiones que se han vuelto visibles por la aplicación de ácido acético pueden tener color grisáceo o blanquecino opaco.

Métodos citológicos e histológicos

Salvo la observación clínica, los únicos estudios de laboratorio del que pueden disponer casi todos los médicos son la citología y la histología. Una gran célula con núcleo hiperromático y un anillo perinuclear claro en la citoplasma, que es el coilocito, es fuertemente característico de una lesión inducida por HPV, y su presencia es casi diagnóstica. Es probable que la coilocitosis sea un efecto citopático inducido por la infección por virus de papiloma, en un epitelio. A pesar de ello, existen innumerables tejidos infectados por el virus en cuestión que no muestran coilocitosis, de tal modo que es imposible suponer que una muestra citológica o histológica que no posee tal alteración no tenga papilomavirus. Una extensión de esta técnica sería utilizar microscopia electrónica que se ha usado para identificar partículas del tamaño de las del virus de papiloma humano en algunas muestras tisulares.

El método en cuestión no se practica en todos los laboratorios, e identifica particular virales solo en unas cuantas muestras, en las cuales podrían detectarse el virus en cuestión por medio de otros métodos.

Un método un poco más útil es la inmunohistoquímica que utiliza un anticuerpo a una proteína estructural compartida del papilomavirus. Como se señaló, el anticuerpo producido contra las partículas del papilomavirus bovino "roto" (BPV) reaccionaba también con los papilomavirus humanos (HPV). El anticuerpo puede acoplarse con peroxidasa de rábano picante o biotina y utilizarse para teñir cortes tisulares. El método mencionado es más sensible que la tinción histológica "rutinaria", pero aun así, no identifica muchos tejidos infectados, en especial cuando existe una displasia. Los antisueros disponibles contra papilomavirus no diferencian entre los diversos tipos de HPV. Sin embargo existen algunos antisueros con especificidad de tipo contra HPV y en lo futuro muy probablemente se obtendrán más de ellos y se utilizarán en estudios diagnósticos.

TRATAMIENTO

Se cuenta con diversas modalidades terapéuticas para combatir la infección de vías genitales por HPV, pero ninguna ha sido totalmente inocua y eficaz. Incluso en tal situación, dado que HPV puede guardar relación con neoplasia genital, hay que emprender el tratamiento en todos los pacientes infectados. Se necesita la vigilancia detenida de todo sujeto tratado por papilomavirus humano, porque no se ha corroborado que el tratamiento elimine el peligro de cáncer. Las metas globales de él incluyen la erradicación de los condilomas o de los tejidos displásicos en cualquier sitio, la disminución de los síntomas y un intento de evitar la transmisión de HPV a sujetos no infectados.

Podofilina

La resina de *Podophyllin peltatum* estadounidense y de *Podophyllin emodi* indio, contiene algunos compuestos que detienen la mitosis en la metafase y causan la muerte de células epiteliales. La podofilina se ha utilizado para tratar verrugas en los genitales durante muchos años. Muchos médicos la utilizan en tintura de bejuco para aplicación directa de las verrugas en esa zona. La elaboración actual de la podofilina representa solo una valoración semicuantitativa del contenido real de resina y por ello hay una variación en la concentración de los ingredientes activos. Fisher ha estudiado muestras de podofilina reunidas de médicos y ha advertido enormes diferencias físicas y químicas dentro de los lotes, incluido el porcentaje relativo de ingredientes activos. La aplicación del producto a los condilomas ocasiona en ellos una reacción inflamatoria aguda en las siguientes 24 horas, con edema intracelular e intercelular y figuras anormales de mitosis. (2) A simple vista las lesiones muestran puntos hemorrágicos y color grisáceo. A las 48 horas se advierten queratinocitos necróticos y figuras anómalas de mitosis. Después se identifica encostramiento y disminución del tamaño de las lesiones tratadas. El proceso continúa durante varios días hasta que las lesiones muestran resolución. Algunas de ellas quizá no reaccionen a la podofilina y no experimenten cambios morfológicos después del tratamiento. Muchos pacientes necesitan varias aplicaciones para erradicar todos los condilomas acuminados.

La aplicación de podofilina es totalmente inocua en el caso de los condilomas acuminados. Las reacciones locales incluyen necrosis intensa y cicatrices en el área anogenital, fístula anal, dermatitis y reacciones infiltrativas hiperplásicas. También pueden surgir reacciones sistemáticas a ella, por lo común cuando se aplican grandes cantidades a zonas extensas de piel o cuando se deja la sustancia en la piel durante largo tiempo. Se ha señalado signos como náusea, vómitos, fiebre, estados de confusión, coma, insuficiencia renal, íleo adinámico, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. También ha habido casos de muerte por absorción cutánea y por ingestión.

La podofilotoxina es un ingrediente terapéuticamente activo que está en la resina de la podofilina y puede purificarse por extracción en alcohol.

Crioterapia

El tratamiento de la infección por HPV de vías genitales por medio de crioterapia ha sido estudiado en diversos medios y situaciones. El criógeno común es el nitrógeno líquido aplicado directamente a la lesión condiloma. cuando se aplica con un dispositivo crioquirúrgico (chorro de nitrógeno líquido dirigidos durante 5 o 10 segundos) las lesiones se congelan y ocasionan muerte celular local. Después de dos a tres sesiones semanales las verrugas por lo común desaparecen. Puede utilizarse anestesia local, aunque no es necesario. La crioterapia no es tóxica y excepto el dolor local, no se ha acompañado de reacciones adversas importantes. (22)

La crioterapia se ha comparado con la podofilina en el tratamiento del condiloma acuminado en 572 varones y mujeres. Dicho método eliminó las verrugas en 79% de los pacientes, en comparación con 51% de lo observado con la podofilina. Se necesitaron menos tratamientos para erradicar las verrugas en el grupo con crioterapia y ningún sujeto dentro de uno u otro grupos de tratamiento, presentó efectos adversos graves.

En las embarazadas se ha utilizado la crioterapia con buenos resultados para tratar el condiloma acuminado, incluidas lesiones del cuello uterino. Bergman y colaboradores trataron a 34 mujeres en el segundo trimestre (cuatro casos) y en el tercer trimestre (30 casos), de condiloma acuminado por medio de crioterapia. Toda la lesión que incluyó la base de 30 a 60 segundos. El tratamiento se repitió cada dos semanas hasta que las lesiones desaparecieron. No hubo hemorragia, infección o cicatrices notables, ni rotura prematura de las membranas en paciente alguna. A las 6 semanas después del parto ninguna mujer mostró recidiva del condiloma acuminado. Las personas con neoplasia intraepitelial cervical han sido tratadas con crioterapia. En un estudio de 1,675 mujeres tratadas en un lapso de 11 años, 94% de ellas tuvo signos citológicos y colposcópicos normales un año después de terminar el tratamiento. De las que tuvieron disponibles para una nueva valoración, 89 y 85% no mostraron recidiva de la displasia a los cinco y 10 años, respectivamente.

Tratamiento con Láser:

La precisión del tratamiento con láser, si lo practica un operador experto, permite destruir los condilomas y también conservar el tejido normal. Los pacientes por lo común toleran la técnica con anestesia local, pero a veces se necesita anestesia general cuando existen lesiones extensas. Muchas series han señalado la eficiencia del láser en lesiones genitales externas, y según los autores esta en límites de 60 a 90% con tasas de recidiva de 5 a 10%. Sin embargo, en una serie se comparó el láser con la ablación quirúrgica corriente y no detectó diferencia notable alguna en la erradicación de las lesiones. Las complicaciones del láser pueden incluir el dolor local, secreción vaginal, hinchazón periuretral, prurito e hinchazón vulvares. Se han planteado dudas respecto a la exposición posible del operador al papilomavirus infectante en el vapor del láser.

5-fluoruracilo:

El antimetabolito 5-fluoruracilo (5-FU) inhibe la síntesis de DNA y RNA y con ella la proliferación celular. En aplicación local el 5-fluoruracilo inhibe la proliferación de diversas neoplasias cutáneas. La FDA no ha aprobado su uso para tratar enfermedades de vías genitales por HPV, pero varios estudios han sugerido la utilidad de tal sustancia. Por desgracia muchos estudios de 5-fluoruracilo en condiloma acuminado no incluyen asignación al azar ni testigos-placebo.

Interferon:

en pacientes tratados de condiloma acuminado el epitelio genital cerca de las zonas tratadas, que tienen aspecto colposcópico, citológico e histológico normal, puede contener HPV. La infección latente por dicho virus se acompaña de reaparición de las lesiones en personas tratadas con láser. Por tal motivo, se han investigado otras formas de erradicar el virus en cuestión, como el interferón (IFN) para eliminar todo el epitelio infectado, sea cual sea su aspecto clínico.

Los interferones constituyen un grupo de glucoproteínas biológicamente activas con propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. Cuando se les define funcionalmente como proteínas antivirales se clasifican en tres tipos: alfa (producido por leucocitos o linfoblastos infectados con virus); beta (producido por fibroblastos expuestos a RNA de doble cadena) y gamma (producido por linfocitos estimulados por mitógenos). El interferón natural disponible es una mezcla de interferones alfa, de los cuales se conocen unos 20 tipos que se obtienen de leucocitos reunidos y estimulados. También se han obtenido interferones alfa, beta y gamma por técnicas de recombinación.

La experiencia clínica ha demostrado que Interferon es activo contra la infección humana por HPV. Sin embargo no se sabe si dicha actividad representa un efecto antiviral, antiproliferativo o inmunorregulador.

RELACIÓN DE PAPILOMAVIRUS HUMANO CON LA NEOPLASIA ANOGENITAL

El carcinoma del cuello uterino se ha relacionado con actividad sexual, dato conocido desde mas de 100 años. En 1842, Rigoni-Stern observaron que el cáncer del útero (ósea del cuello) era raro entre monjas enclaustradas y otras mujeres sin experiencia sexual. Estudios mas recientes han vinculado la incidencia de dicho cáncer con la edad en que ocurre el primer coito y el numero de compañeros sexuales. Se ha dicho que en el origen del cáncer mencionado interviene el virus de tipo 2 del herpes simple (HSV-2) con base en los títulos de anticuerpos entre los pacientes y los testigos, pero no ha habido pruebas directas que corroboren la importancia de HSV en la carcinogénesis cervical, y estudios serológicos mas recientes no han confirmado la relación de los anticuerpos contra dicho virus y el cáncer de cuello uterino. Hace varios años se propuesto la intervención de HPV en la aparición del cáncer cervical y en los últimos años este agente se ha vuelto el candidato mas destacado.

A pesar de que innumerables investigaciones han detectado DNA de HPV en casi todos los tejidos del carcinoma cervical, ha habido pocos estudios epidemiológicos con testigos de tal relación, semejantes a os que inicialmente achacaron el cuadro a HSV-2. el factor principal limitante ha sido la dificultad técnica de probar e identificar la infección de HPV en grandes poblaciones. En un estudio con testigos y enfermeras latinoamericanas con cáncer cervical invasor, se detecto DNA de HPV en 91% de las cancerosas en comparación con 63% de los testigos ($P=0.002$). En personas con cáncer se detecto con mayor frecuencia el tipo 16 o 18 de papilomavirus humano que en las testigo (67% en comparación con 43%; $P=0.03$). La elevada prevalencia de infección por Hpv en las mujeres testigo en este estudio fue un elemento de confusión en el análisis. Ya que se necesitan mas investigaciones para dilucidar si la elevada prevalencia de infección por HPV en testigos fue un "artefacto" del sistema de detección o refleja la verdadera prevalencia de la infección por tal virus en dicha población.

Se llevo a cabo un gran estudio epidemiológico por la practica de estudios citológicos y detección de DNA de HPV en mas de 9,000 mujeres en tres clínicas de Alemania. La citología cervical fue normal en 94.2%; 2.1% tuvo solo cambios citológicos que sugerían infección por HPV (coilocitosis), 3.7% tuvo displasia o carcinoma invasor. 9% de los sujetos con citología normal mostró positividad de HPV, en tanto que 35% de aquellos con displasia o cáncer, tuvo positividad de dicho virus.

Por todo lo expuesto, si bien los estudios epidemiológicos hechos hasta la fecha no aportaron pruebas de un vinculo concluyente entre PHV y la neoplasia cervical, la identificación constante del DNA de HPV en lesiones displásicas y neoplásicas y los estudios in vitro que señalan cambios similares a displasia en el epitelio cultivado en el cual se introdujo DNA de HPV, aportan pruebas de peso a la hipótesis de que HPV interviene como elemento causal en la carcinogénesis cervical. También se han sugerido relaciones de HPV con carcinoma vulvar, del pene y del ano, pero estos datos son menos completos.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

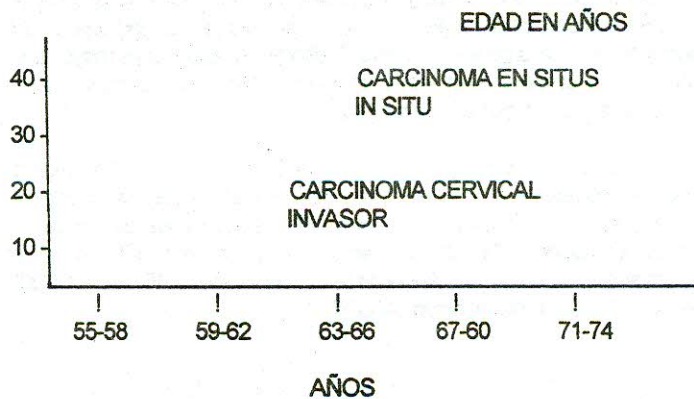
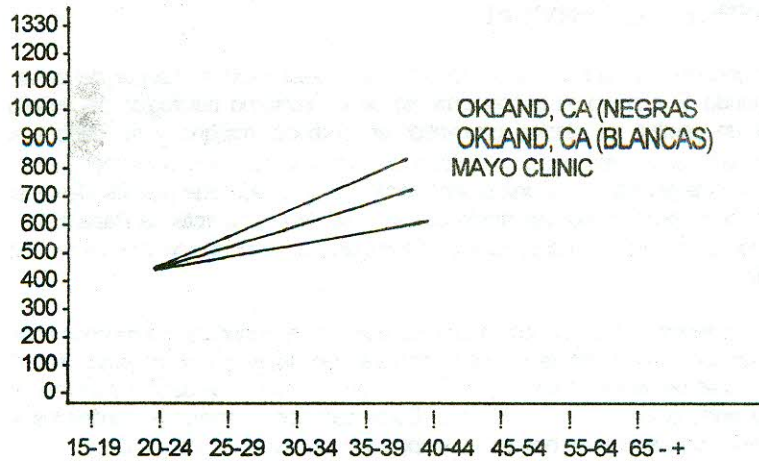
Son dos los factores relacionados con la importante reducción de la frecuencia del cáncer del cervix, observada en todo el mundo. El primero es el conocimiento de un trastorno patológico del epitelio cervical que representa un cambio neoplásico preinvasor en potencia maligno y se denomina carcinoma in situ. Es fácil de tratar y su extirpación o destrucción evita que aparezca un cáncer cervical invasor. El segundo factor es la perfección de una prueba eficaz de detección que permite identificar este trastorno neoplásico preinvasor en mujeres asintomáticas y se denomina frotis de Papanicolaou. Estos factores juntos tienen gran éxito en la espectacular disminución de la incidencia y el número de muertes por cáncer cervical.

La base del vínculo entre carcinoma in situ y cáncer invasor se aclaró en el transcurso de muchos años de experiencia clínica. Aunque hoy se acepta en forma general que displasia y carcinoma in situ del cuello son formas preinvasoras de neoplasia cervical; este concepto fue motivo de debate acalorado y aceptación condicionada entre patólogos y ginecólogos. Estos cambios neoplásicos confinados al epitelio superficial sin invasión del estroma se denomina neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Incidencia:

La incidencia del carcinoma in situ del cuello varía bastante y depende de la naturaleza del grupo y la técnica de detección empleada. Son importantes edad, raza y grupo social. La incidencia del carcinoma in situ en mujeres negras de la zona urbana en Oakland, California es dos veces mayor que la de blancas de la misma región. Ambos grupos tienen mayor incidencia que la que corresponde a mujeres de suburbios de clase media alta que acuden a la Clínica Mayo.

Con la introducción de programas amplios de detección por citología, el índice de cáncer cervical invasor se redujo, en tanto que la que corresponde a carcinoma in situ y otras formas de neoplasia intraepitelial aumentó. Esto se demuestra en la revisión de Kim y cols de los casos de neoplasia cervical en la región metropolitana de Toledo, Ohio, en un período de 20 años (1955-1974). La incidencia anual promedio, ajustada según la edad, del cáncer invasor, decreció de 35.5 en 100,000 mujeres de más de 20 años de edad a 15.7; una disminución del 66%.



La incidencia del carcinoma in situ durante este período casi se duplicó y constituyó el 70% de todas las neoplasias placas del cuello que se diagnosticaron de 1971 a 1974. Kim y cols, también encontraron una disminución concomitante del 61% en la tasa de mortalidad por carcinoma de células plas de cervix, en el periodo estudiado de 20 años. Estos cambios son muy parecidos a los del incremento de la detección citológica.

PATOLOGÍA:

El carcinoma in situ del cuello se define como un patrón microscópico en el que el grosor del epitelio plano cervical es reemplazado por completo por células anormales indiferenciadas, morfológicamente indistinguibles del cáncer. No obstante, no se debe inferir que el diagnóstico de cáncer intraepitelial es simple y preciso. Por lo contrario, puede ser uno de los más complejos y difíciles que enfrenta el patólogo. La metaplasia plana, el condiloma y otros cambios virales, los cortes tangenciales y la afección glandular. Pueden todos constituir problemas en el diagnóstico. La reposición parcial del epitelio de cobertura, por células de tipo basal inmaduras e indiferenciadas no garantiza un diagnóstico de cáncer in situ, a menos que presente ausencia completa de estratificación y falta de células maduras. Puede ocurrir extensión hacia las glándulas, ya que este epitelio anormal se introduce en la luz de ellas, pero no rebasa la membrana basal. La extensión glandular es por completo compatible con una forma intraepitelial de la enfermedad. Varios grupos estudiaron especímenes de biopsia en cono para valorar la extensión y profundidad de la afección de las glándulas endocervicales por la neoplasia intraepitelial. En ellos se encontró que los grados más intensos de CIN afectaban una mayor superficie y se extendían con más profundidad en las glándulas endocervicales. Anderson y Hartley informaron que la destrucción del tejido cervical hasta una profundidad de 3.8mm llevaría a acabar con la lesión en el 99.7% de las pacientes estudiadas. La profundidad de la afección glandular es de importancia clínica cuando se utilizan técnicas de destrucción local como criocirugía o láser en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. En años recientes se han descrito los cambios epiteliales cervicales secundarios a la afección por virus del papiloma humano, que suelen simular los de la displasia o pueden acompañarla. Meiseis y Fortin fueron los primeros en describir las características de los coilocitos y relacionarlas con el condiloma plano cervical. Los primeros citólogos también observaron estas células superficiales intermedias que tienen una característica zona clara perinuclear de borde definido rodeada por citoplasma anfífilo denso. Además Koss y Durfee utilizaron por primera vez la denominación.

En este grupo, de las pacientes con diagnóstico final de NIC. 73% se consideraron con características condilomatosas relacionadas. Esta incidencia con toda seguridad varía y es claro que los criterios diagnósticos todavía cambian, pero se tiende mucho a reclasificar como condilomas algunas lesiones que se interpretaban como displasia en el pasado.

Se está poniendo en claro que los cambios clínicos de los condilomas planos del cuello vinculados con los cambios celulares de la infección por virus del papiloma se combinan de manera gradual en los cambios clínicos e histológicos de las formas más leves de displasia. En la actualidad se cree que el virus puede infectar una célula epitelial e incorporarse al DNA, que entonces produce proteínas virales y causa los cambios morfológicos de la coilocitosis, arrugas nucleares, multiplicación de núcleos, disqueratosis, espigas epiteliales o estas dos últimas. También pueden identificarse antígenos virales en un alto porcentaje de estos pacientes, si la atipia celular evoluciona con la aparición de cambios morfológicos de displasia. Se pierden las características del coilocito y la huella dactilar del antígeno viral. No obstante, puede identificarse DNA del virus del papiloma en estas células neoplásicas por medio de técnicas complicadas de hibridación.

	Número de pacientes	atípias morfológicas inducidas por VHP (1%)	Antígenos VHP (1%)
Displasia Leve	152	95	43
Displasia moderada	82	77	15
Displasia avanzada	47	64	17
Carcino in situ	41	44	10
Total	322	60	20

La presencia de mitosis atípicas puede constituir un criterio diagnóstico útil para distinguir lesiones neoplásicas de aquellas que representan solo atípias inducidas por virus. Muchos estudios demostraron que las neoplasias malignas se forman por células con un mayor contenido de DNA debido a un número de cromosomas más grande. Esta aneuploidia cromosómica produce las figuras mitóticas bizarras que pueden detectarse con microscopio de luz.

En general, muchas pruebas sugieren que las células de displasia leve tienen un patrón de distribución de DNA entre diploide y tetraploide. Las células de la displasia avanzada, el carcinoma in situ y el carcinoma invasor por lo general tienen un contenido cromosómico muy variable, dentro de los límites del hipertetraploide. Conforme se perfeccionan nuevas técnicas, sin duda se podrán identificar de manera más precisa los mecanismos genéticos y celulares básicos que intervienen en la transformación neoplásica del epitelio cervical plano.

ETIOLOGIA

Antes de retomar a las bases celulares y genéticas de la etiología del NIC, es mejor revisar las observaciones epidemiológicas que llevaron a nuestro conocimiento actual de estos danos. Muchos de los primeros estudios, tuvieron de manera natural algún vínculo con la aparición de cáncer cervical invasor. La similitud de los datos epidemiológicos entre NIC y cáncer invasor es una de las líneas de evidencia que apoya el concepto de que estas dos lesiones solo son etapas diferentes de la misma enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA:

Kessler reviso muchos de los estudios de factores epidemiológicos que tienen significado etiológico posible en la neoplasia cervical temprana. Desde las observaciones históricas de que el cáncer del cuello es mas frecuente en casadas o que se embarazaron a edad temprana se estableció la importancia etiológica del coito en la aparición de la neoplasia cervical. Mediante uso del poderoso recurso estadístico del análisis del riesgo relativo, los investigadores demostraron un mayor riesgo de aparición de NIC en mujeres con múltiples compañeros sexuales y edad temprana de inicio de la actividad sexual. Al comparar con mujeres de un solo compañero sexual, el riesgo de carcinoma in situ del cuello aumento ocho veces en aquellas con tres a cinco compañeros sexuales y se señala que si tenían mas de seis, el riesgo aumentaba a 14.2 veces. En pacientes que tuvieron su primer coito a los 20 años o antes, el riesgo relativo de carcinoma in situ fue 2.55 veces mayor que en aquellas que se iniciaron a los 21 años o después. Otros factores de riesgo como historia marital inestable, embarazos múltiples, matrimonio temprano y edad temprana en el primer embarazo tal vez tienen relación con dos factores principales, compañeros múltiples e inicio temprano de coito.

Con la observación de que los múltiples compañeros sexuales se relacionan con un mayor riesgo de neoplasia cervical. Por lo tanto, parece que la neoplasia cervical tiene muchas de las características epidemiológicas de una enfermedad de transmisión sexual.

Varios estudios sugieren que raza y nivel socioeconómico son factores de riesgo de aparición de neoplasia cervical. Como se señalo antes, las negras de regiones urbanas de Estados Unidos tienen mayor riesgo que las blancas y otros estudios señalan que las indígenas estadounidenses y las latinas del suroeste tienen mayor riesgo. Por el contrario, las mujeres judías y Amish parecen tener menos riesgo que el promedio. Es posible que la disponibilidad de cuidados de salud y las practicas sexuales de una clase social, religión o grupo étnico constituyeran la clave en el riesgo aparente de aparición de neoplasia cervical.

En fecha mas reciente se señalan la dieta y el habito de fumar como factores que aumentan el riesgo de neoplasia cervical. Lyon y cols, en un estudio cuidadoso de casos con grupo control de 217 mujeres con carcinoma cervical in situ, encontraron un riesgo relativo de 3.0 para las que fumaban cigarrillos y que compartían factores socioeconómicos y de indole sexual. En un estudio similar de Inglaterra. Harris y cols informaron de un aumento tres a cuatro veces mayor de NIC en aquellas que fumaban 20 o mas cigarrillos al día.

Agentes Infecciosos:

Los datos epidemiológicos hasta ahora señalados sugieren que la neoplasia cervical tiene muchas de las características de una enfermedad de propagación sexual. Con el transcurso de los años se señalaron a diversos agentes infecciosos que incluyen *Trichomonas*, *Chlamydia*, e inclusive a los espermatozoides como agentes etiológicos. En fechas más recientes, son objeto de investigación intensa el virus del herpes y el VPH.

No obstante, en los últimos años, la atención se dirige en forma creciente hacia el VPH y su vínculo con la neoplasia cervical. Hay informes de cambios morfológicos en las células epiteliales por VPH hasta en 91% de las mujeres con neoplasia invasora e intraepitelial cervical y se identificaron antígenos virales en un elevado porcentaje de pacientes con grados más leves de displasia. Fu y cols encontraron que las pacientes con condilomas cervicales benignos sin atipia epitelial mostraban distribución de DNA nuclear diploide o poliploide. El 61% tenía antígeno de capsido de VPH demostrable. En otro grupo de pacientes con condiloma y displasia atipia epitelial, el 45% tenía distribuido de DNA acuploide, que por lo general se considera un patrón preneoplásico.

Se identificaron varios subtipos diferentes de VPH que parecen vinculados de una manera específica con diversas manifestaciones clínicas. Suelen encontrarse los tipos 6 y 11 en los condilomas benignos clásicos del cuello y del aparato genital en su parte interior, así como del papiloma laríngeo, pero solo en raras ocasiones en cánceres cervicales. Por otro lado, los tipos 16 y 18 de VPH y tal vez el 31 son bastante frecuentes en el NIC y en los cánceres invasores de células planas.

Crum y Levine revisaron esta información y zur Hausen, uno de los investigadores más avanzados en este campo, propuso una hipótesis para la aparición de neoplasia cervical en la que participa el virus de papiloma como agente promotor y el virus del herpes como el iniciador de la transformación neoplásica. En un grupo de 55 mujeres con lesiones cervicales benignas y malignas. Prakash y cols, demostraron DNA de VPH tipo 16 en el 50% de las que padecían NIC y 65% de aquellas con cáncer invasor. Solo el 15% de estos cánceres tenían secuencias de DNA de virus del herpes simple y se detectaron anticuerpos contra los de tipo 2 en 42% de las mujeres con cáncer. La teoría de zur Hausen indica que el iniciador pudiera actuar como mutágeno y no incorporar DNA al genoma del huésped.

EVOLUCIÓN NATURAL

La frecuencia de evolución de la neoplasia intraepitelial cervical a cáncer invasor es objeto de gran investigación. Se acepta ahora que el carcinoma in situ evoluciona hacia invasor en un elevado porcentaje de pacientes no tratadas. Stern informó de un estudio prospectivo en el que 6.4% de las pacientes con displasia evolucionaron hacia cáncer invasor cada año. No obstante, en este mismo grupo, 32% mostraron regresión a la normalidad. En un grupo de mujeres con frotis de Papanicolaou normal previo, se calculó el riesgo de displasia de 1,1 por 1000 y el de cáncer invasor de 0.04 por 1000. Esto se compara con una incidencia de cáncer invasor de 4 por 1000 en aquellas con antecedentes de displasia.



Las dificultades de valoración de la evolución o regresión del NIC se aumentan por la variación de las interpretaciones histopatológicas, la posibilidad de modificar la historia natural por biopsia y los problemas éticos relacionados con la simple observación de un cáncer potencial. Un estudio temprano de Fox señaló que en 278 mujeres con displasia leve a moderada, que se vigilo sin biopsia hasta 11 años, 60% evoluciono, 31% regreso y 9% se mantuvo sin cambio. Kurihara y cols de Japón, también vigilaron la evolución de un gran grupo de mujeres en forma prospectiva mediante citología, colposcopia y biopsia dirigida, donde demuestran una mayor incidencia de evolución conforme la lesión adquiere mayor importancia. La tasa mas alta de regresión en este estudio pudiera deberse a la biopsia de las lesiones cervicales. El intervalo durante el que ocurren estos cambios neoplásicos cervicales es muy variable y por lo tanto, parece claro que algunas pacientes desarrollan cáncer invasor en un periodo muy breve de neoplasia intraepitelial, si es que ocurre. Si la edad promedio de las mujeres con diversas lesiones neoplásicas se utiliza para trazar el tiempo de evolución. Estudios mas recientes de un gran grupo de mujeres en British Columbia, Canada sugiere que los intervalos puede ser todavía mujeres pero es incierta la participación del diagnostico y la intervención terapéutica en esta cifra. A pesar de esta al parecer indolente evolución, un pequeño porcentaje de pacientes tiene evolución rápida a cáncer invasor que a veces, constituye una lesión microscópica en un año.

DIAGNOSTICO

Como se señaló antes, el NIC es un trastorno en el que la paciente está asintomática y no ocurre lesión microscópica cervical. Sin embargo, debe hacerse un interrogatorio detallado con respecto a hemorragia intermenstrual o por contacto; así como palpación cuidadosa del cuello y observación con espejo en cada exploración ginecológica. Siempre que aparezca una lesión visible en el cuello debe hacerse biopsia y se tomara un frotis parezca o no cancerosa. En realidad, las células necróticas e inflamatorias sin **cáncer invasor ulcerativo**, pudieran dificultar o imposibilitar el diagnóstico citológico de una lesión macroscópica evidente. Frotis de Papanicolaou:

Papanicolaou y Traut introdujeron por primera vez la técnica de citología en la clínica en 1943. Muestras celulares exfoliadas o desprendidas de la superficie del cuello uterino y la vagina sirven como microbiopsias en las que el citopatólogo estudia los procesos múltiples de salud y enfermedad. Aunque provienen de la superficie de órganos como el cuello uterino, estas muestras reflejan con precisión procesos más profundos. Cubren una superficie más amplia de estudio que los que las biopsias pueden hacer, no eliminan tejido viable y producen poco o ningún proceso inflamatorio o de reparación.

Técnica:

1. Se describen muchas técnicas diferentes para obtener especímenes citológicos de cervix, el llamado Papanicolaou o frotis Pap. Sin importar el procedimiento utilizado, se tendrán en mente estos principios:
 2. La técnica de muestreo debe ser óptima para la obtención de células que proporcionen la información más precisa en cuanto al trastorno en estudio.
 3. El espécimen será fijado en forma inmediata y adecuada, para permitir la mejor interpretación.
 4. El citopatólogo estará informado de cualquier dato clínico desusado o antecedente y deben recalcar preocupaciones o interrogantes específicos. Así, si el objetivo es la detección de cáncer cervical, se requiere una buena muestra de la región de la unión planoclinica del cuello, pero si desea valoración del estado hormonal de una paciente, se refiere un raspado de la pared vaginal lateral. A fin de proporcionar la interpretación más precisa y auxiliar del espécimen, es importante incluir factores como edad de la paciente, último período menstrual, tipo de anticoncepción y diagnóstico o tratamientos previos como biopsia, cauterización, quimioterapia o radioterapia.

La técnica que los autores utilizan para detección de cáncer cervical implica la toma de muestras de exocervix y conducto endocervical. La muestra de secreción vaginal se abandona porque ayuda poco a la precisión diagnóstica de la técnica. Se expone el cuello y se retira cualquier secreción excesiva. Se introduce un cepillo citológico pequeño o un aplicador con punta de algodón humedecido en solución salina dentro del conducto endocervical y se gira para obtener una muestra del endocervix. A continuación, se utiliza el extremo modificado de una espátula de madera o plástico para raspar el cuello

girándolo 360o.- De manera alternativa, puede utilizarse una pipeta de vidrio o plástico con bulbo de hule grande para aspiración, para aspirar la muestra de moco del conducto endocervical. Cualquiera que sea la técnica, el espécimen endocervical es parte fundamental de la prueba de detección. Una vez obtenidas todas las muestras, se extienden tan rápido como sea posible sobre una liminilla de vidrio y se fijan de inmediato en alcohol etílico al 95% cuando sabemos que hay displasia cervical u otra anomalía, puede ser de utilidad usar dos laminillas y enviar por separado las muestras endocervical y exocervical a fin de permitir una mayor disgregación de células para interpretación diagnóstica. Los fijadores por goteo o nebulización comerciales, son satisfactorios, si no se permitió que el frotis seque el aire antes de fijarlo. Una vez fijado el frotis puede secarse para envío al laboratorio de citología.

	Displasia muy leve	Carcinoma in situ	Carcinoma microinvasor	Cáncer clínico
Tiempo de evolución (años)	7	14	3	2.5
Porcentaje de pacientes que evolucionan	15%	50-60%	100%	40%
Edad promedio	25	32	44	47 (años)

Muerte

Detección de Cáncer:

La técnica de frotis de Papanicolaou es barata, indolora y precisa para el diagnóstico de displasia o cáncer cervical. Por tanto, es ideal para la detección de neoplasia cervical en muestreos de población. Se estudio el efecto de los programas de muestreo de población. Se estudio el efecto de los programas de muestreo sobre la incidencia del cáncer cervical y la displasia en muchas partes del mundo.

Mas de 37,000 mujeres fueron objeto de muestreo en un total de cuatro ocasiones en un periodo de cinco años. En el primer estudio la tasa de detección de carcinoma in situ o displasia grave fue de 0.24%, con disminución progresiva hasta 0.06% en el cuarto estudio. Se encontró citología cervical de cáncer invasor en 0.09% de las mujeres en el primer estudio y no apareció ningún caso nuevo en el cuarto. Las disminuciones constantes de las tasas que se mostró en el estudio mencionado y además en muchos otros con pruebas sucesivas indica el problema de los frotis falsos negativos en cuanto a que, sino hubo resultados positivos en el primer estudio, los resultados de los posteriores no disminuirían después de cada estudio, sino que se estabilizarían después del primero, hasta un nivel indicador de la aparición de nuevos casos.

Paterson y cols. de Yorkshire, Inglaterra, presentaron un informe de la revisión de un grupo de 58 frotis en 42 pacientes con cáncer cervical invasor. Estos frotis se obtuvieron en los tres años previos al diagnóstico de cáncer invasor y todos aparecieron al inicio como negativos. En el momento de la revisión ciega, solo 13 de las 58 laminillas se interpretaron como negativas, 11 no eran satisfactorias y 34 eran normales, incluyendo 14 que se consideraron como datos de cáncer invasor.

Colposcopia:

Aunque fue descubierta por Hinselmann en 1925 y se utiliza con amplitud en Europa y Sudamérica para el diagnóstico de lesiones cervicales, su popularidad aumenta de manera mas lenta en Estados Unidos, tal vez debido al perfeccionamiento previo de recursos diagnósticos de citología. En años recientes, las técnicas citológicas se refinaron tanto, que se presentan mas y mas problemas para encontrar pequeñas zonas sospechosas del cuello para investigación clínica. Las biopsias ciegas en casos de citología sospechosa o positiva sin órgano blanco pueden producir un diagnóstico histológico falso negativo. Sin embargo, el proceder en forma directa a la conización, con base en un solo espécimen citológico sospechoso conduce a un gran numero de operaciones innecesarias, que no carecen de morbilidad. Es mejor utilizar el colposcopio para dirigir el sitio de la biopsia. Staff y Mattingly informaron de la valoración colposcopia en 1 410 pacientes con anomalías cervicales, de las que solo 5.6% requirió biopsia cuneiforme. Con el hallazgo de lesiones cada vez mas tempranas en la exploración sistemática y el muestreo de población, el colposcopio tiene un lugar mas importante en el tratamiento de pacientes con citología anormal.

Hay muchos estudios que comparan la precisión diagnóstica de la colposcopia y la citología. Sin embargo no debe pensarse en esas dos técnicas como competidoras sino como complementarias; el utilizar ambos métodos mejora la precisión diagnóstica, pues se suman las ventajas de ambos. La citología es una excelente técnica de muestreo, rápida, barata y que requiere muy poco entrenamiento. La colposcopia, por otro lado, requiere gran entrenamiento y experiencia, mayor tiempo para su realización y por lo tanto, es mas cara. Sin embargo en toda paciente con anomalía cervical, el colposcopista suele localizar sospechosa, valorar su tamaño y grado de avance y tomar biopsias dirigidas para establecer el diagnóstico histológico. Una valoración colposcópica inadecuada, en la que no pueden observarse la unión planocilíndrica o los límites de la lesión ocurren en casi 15 a 20% de las premenopausicas. La correlación de los datos citológicos, colposcópicos e histológicos, permite un tratamiento mas racional de la paciente, que el confiar en cualquiera de los métodos individuales.

Terminología colposcópica adoptada por la American Society for Colposcopia and Cervical Pathology:

I. Datos colposcópicos normales

- ♦ El epitelio plano original, es liso, rosado y sin accidentes, con localización en cervix y vagina. No hay restos de epitelio cilíndrico como el secretor de moco, hendiduras abiertas o quistes de Naboth.
- ♦ El epitelio cilíndrico es una sola capa alta de células productoras de moco que se extiende entre el endometrio en su parte cefálica y el epitelio plano original o el epitelio metaplasico en el extremo caudal. La superficie cubierta por epitelio cilíndrico tiene área irregular, con grandes papilas de estroma y surcos profundos. En el colposcopio tiene aspecto de un conjunto de uvas después de la aplicación de ácido acético. Puede haber epitelio cilíndrico en el endocervix, en la porción vaginal o inclusive en la vagina.

- ♦ La zona de transformación es aquella región entre el epitelio plano original y el epitelio cilíndrico con metaplasia de diversos grados de madurez. Los componentes de la zona de transformación normal pueden ser islotes de epitelio cilíndrico rodeados por epitelio plano metaplasico aberturas glandulares y quistes de Naboth. En las zonas de transformación normales, no hay datos colposcopicos que sugieran neoplasia cervical.

II. Datos colposcopicos anormales:

- ♦ **La zona de transformación atípica. Una zona de transformación en la que hay datos colposcópicos que sugieren neoplasia cervical.**
 1. Epitelio blanco: patrón colposcópico anormal focal que se observa después de aplicar ácido acético. El epitelio blanco constituye un fenómeno transitorio que se observa en la zona de mayor densidad nuclear.
 2. Puntilleo: patrón colposcópico anormal local en el que los capilares presentan un patrón puntiforme.
 3. Mosaico; lesión colposcópica anormal focal donde el tejido muestra un patrón en mosaico, por zonas separadas con bordes rojizos.
 4. Hiperqueratosis: patrón colposcópico focal en el que hay hiperqueratosis o paraqueratosis, que se observa como placa blanca elevada y se identifica antes de la aplicación del ácido acético. En ocasiones puede detectarse leucoplasia fuera de la zona de transformación.
 5. Vasos sanguíneos anormales patrón colposcópico anormal focal donde los vasos sanguíneos no se observan en forma de puntilleo, mosaico o de ramificaciones delgadas, sino como vasos irregulares con trayectos abruptos en forma de coma, sacacorchos o spagueti.

♦ Sospecha de cáncer invasor franco. Cáncer invasor obvio en la colposcopia que no se encuentra en la exploración clínica.

III. Hallazgos colposcopicos insatisfactorios. Casos en los que no puede observarse la unión planocilíndrica.

IV. Otros hallazgos colposcopicos:

- ♦ Cervicovaginitis, patrón colposcópico difuso de hiperemia donde los vasos sanguíneos pueden simular un patrón puntiforme difuso similar al que se observa en el patrón de puntilleo.
- ♦ Erosión verdadera, es una zona sin cubierta de epitelio, por lo general debido a traumatismo.
- ♦ Epitelio atrofico, es el epitelio plano privado de strogenos, donde puede identificarse con mas facilidad el patrón vascular dado la delgadez relativa del epitelio suprayacente.
- ♦ Condiloma y papiloma son lesiones exofiticas que pudieran localizarse dentro y fuera de la zona de transformación.

BIOPSIA:

Debe hacerse biopsia cervical siempre que aparezca lesión macroscópica. Si no la hay, pero el frotis de Papanicolau es anormal, el autor selecciona sitios de biopsia mediante colposcopia. Debe recalcar que el patólogo valora solo aquel tejido que se le envió; por tanto, es de gran importancia obtener biopsias de buena calidad, desde el punto de vista técnico y en cantidad suficiente para que representen de manera adecuada la lesión cervical.

Se dispone de varios instrumentos, diferentes de biopsia y cada ginecólogo deberá conocerlos y disponer de varios de ellos para circunstancias diferentes. Por ejemplo en pacientes con NIC, suelen ser adecuadas para el diagnóstico las pequeñas biopsias obtenidas con un instrumento de Kavorkian o similar, pero en pacientes en quienes se sospecha cáncer invasor, una biopsia más grande ayuda a demostrar invasión definitiva del estroma. La hemorragia es fácil de controlar por compresión, aplicación de nitrato de plata o solución de Monsel.

En el caso de que no disponga de un colposcopista entrenado, puede realizarse la técnica de biopsias múltiples con sacabocados. Se ayuda a localizar los sitios de biopsia por medio de la tinción del cuello con una solución de yodo. Este método simple se basa en el hecho de que el yodo por lo general es captado por el epitelio plano de cervix y vagina rico en glucógeno, pero el de displasia, metaplasia o el epitelio cilíndrico no contienen glucógeno y por tanto no se tiñen. Así, la biopsia de zonas yodonegativas puede demostrar NIC (o solo metaplasia). Raras veces son benéficas las biopsias al azar o en cuatro cuadrantes a menos que la citología cervical sugiera cáncer invasor y no presente lesión visible, en cuyo caso pueden ser más útil un legrado endocervical para demostrar el cáncer primario dentro del conducto. No son adecuadas las biopsias al azar para descartar un cáncer invasor y nunca deberá confiar en ellas como prueba suficiente para recomendar algún tipo de tratamiento ablativo.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN EL EMBARAZO

De manera muy simple, el propósito de la valoración de la embarazada en un frotis de Papanicolaou anormal es DESCARTAR CÁNCER INVASOR, lo que se logra con una combinación de citología, colposcopia y uso cuidadoso de biopsia dirigida. Esta contraindicado el legrado, endocervical en el embarazo y debido a la morbilidad vinculada con la biopsia en cono, la colposcopia es en especial útil.

Biopsia en Cono:

Hannigan y cols, revisaron los resultados y la morbilidad de la biopsia en cono durante el embarazo y encontraron que 57% de 82 pacientes tenían NIC en el borde del cono. Esto recalca la dificultad de un diagnóstico adecuado inclusive con la biopsia en cono y siempre hay tendencia a tomar un fragmento muy pequeño a fin de evitar complicaciones. Hubo una incidencia de 8.9% de hemorragia excesiva inmediata y se encontró hemorragia tardía en 3.7% de las pacientes. En esta revisión, los autores informaron de una tasa de 17.8% de abortos pos operatorios y 4.7% de muertes perinatales en pacientes con niños en potencia viables.

Cuando hay datos de lesión importante por citología colposcopia o biopsia, y no puede observarse la unión planocilíndrica o la lesión corre hacia el conducto, se considerara la biopsia en cono. Sin embargo, es muy recomendable que tales pacientes se envíen a un colposcopista experimentado para valoración, antes de hacer el cono. En ocasiones lo único necesario sería una biopsia en cuna de la zona sospechosa y así la biopsia en cono.

Tratamiento:

NO SE RECOMIENDA EL TRATAMIENTO DE LA NIC DURANTE EL EMBARAZO. Una vez que se descarta cáncer invasor, la paciente puede ser vigilada con cuidado para asegurarse de que no hay una lesión de evolución progresiva rápida. Se hace una revaloración completa de la situación (con biopsias) ocho a 12 semanas posparto dependiendo de la intensidad del daño y entonces ya se utiliza el tratamiento adecuada.

VI. METODOLOGÍA

METODOLOGÍA:

El Presente estudio se realizo en el Hospital de Gineco-obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de diciembre de 1993, enero y febrero de 1994, con las pacientes que acuden al servicio de infectologia, referidas de las diferentes clinicas de dicho hospital y demás unidades, con diagnostico de papilomatosis genital. Se tomo una muestra de 90 pacientes de las cuales se esperaba que acudieran al servicio en un numero promedio de 30 nuevas consultas al mes, que es la frecuencia promedio registrada estadísticamente.

El objetivo fue demostrar la relación existente entre la infección por papilomavirus humano y el desarrollo de algún tipo de neoplasia cervical en el grupo de pacientes mencionados, para su efecto se realizo un frote cervical de papanicolau convencional y fue evaluado por el departamento de patologia del Hospital General del Seguro Social, por el patólogo correspondiente, luego se realizo colposcopia mas toma de biopsia a todas aquellas pacientes cuyo papanicolau hubiera reportado desde cambios inflamatorios severos hasta neoplasia cervical.

La realización de la colposcopia y la toma de biopsia se realizo en el departamento de Oncología del Hospital de Gineco-obstetricia del Seguro Social, por el medico Jefe de dicho departamento, la biopsia fue evaluada por el departamento de patologia del Hospital General de Seguro Social.

Se elaboro una boleta de recolección de datos (anexo 1) con el objeto de establecer los factores de riesgo de las pacientes para desarrollar algún tipo de displasia cervical, con lo anterior se logro separar a las pacientes en dos grupos; el primero con las pacientes con menos factores de riesgo, según lo recabado en la boleta y el segundo con mas factores de riesgo para presentar cambios neoplasicos a nivel cervical.

De esta manera, se pudo determinar a las pacientes que presentaban algun tipo de displasia cervical según lo reportado por el papanicolau y complementado por colposcopia y reafirmado por biopsia y con antecedentes de papilomavirus genital o cervical, confirmado por colposcopia y biopsia y de esta manera relacionar el papilomavirus humano en la génesis de lesiones precancerigenas del cervix.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes referidas a la unidad de infectología con diagnóstico de papilomatosis genital, comprendidas entre 13-43a; que presentaban o no embarazo en cualquier etapa.

Recursos Materiales

- ♦ Hospital de Gineco-obstetricia IGSS
- ♦ Clínica de infectología
- ♦ Clínica de Oncología
- ♦ Camilla
- ♦ Colposcopio
- ♦ Escritorio
- ♦ Especulo
- ♦ Equipo de ambas clínicas
- ♦ Equipo de papanicolau
- ♦ Materiales de escritorio

Recursos Humanos

- ♦ pacientes que acuden a la unidad de infectología
- ♦ Jefe de unidad de infectología
- ♦ Jefe de unidad de Oncología
- ♦ Patólogo
- ♦ Residente de Rotación
- ♦ Secretaria - enfermeras
- ♦ Trabajadora Social
- ♦ laboratoristas
- ♦ Estudiante

VARIABLES:

Se definen en base a los objetivos del estudio y a las definiciones sobre NIC - infección por papilomavirus humano que se desarrolla en el marco teórico.

VARIABLE	DEFINICIÓN OP.	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN
1- Edad	Cantidad de tiempo que se ha vivido	Cuantificable	13-17, 18-22, 23-27, 28-32, 33-37, 38-42, 43 ó más
2- Estado Civil	Relación o condición de Convivencia con el sexo opuesto	Cualificable	soltera, viuda, casada.
3- Ocupación	Actividad que desarrolla una persona dentro o fuera del hogar.	Cualificable	Ama de casa, operaria, maestra, secretaria
4- Escolaridad	Grado académico alcanzado	Cualificable	primaria, básicos, diversificado, universitario.
5- Historia enfermedades de transmisión sexual.	padecimientos sufridos con anterioridad por contacto sexogenital.	Cualificable	Si, No,
6- Edad de inicio de relación sexual	Edad en la cual se tuvo la primera relación sexo genital.	Cuantificable	13-17, 18-22, 23-27
7- Número de compañeros sexuales	cantidad de personas con la cuál haya tenido relaciones sexuales.	Cuantificable	1, 2, 3, 4 ó más.

VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

GRUPO ETARIO / ESTADO CIVIL / OCUPACION DE PACIENTES A QUIENES SE LES

REALIZO COLPOSCOPIA + TOMA DE BIOPSIA

Ocupación	Estado Civil	Grupo Etario						Sub-total	Total	
		13 - 17á	18 - 22á	23 - 27á	28 - 32á	33 - 37á	38 - 42á			43 - más
	casada	0	4	2	1	0	0	0	7	
Amas de Casa	unida	0	1	2	0	0	0	0	3	11
	soltera	1	0	0	0	0	0	0	1	
	casada	0	5	2	0	0	0	0	7	
Operarias	unida	0	2	3	2	0	1	0	8	20
	soltera	0	1	3	0	0	0	1	5	
	casada	0	0	0	0	0	0	0	0	
Secretarias	unida	0	1	1	1	0	0	0	3	3
	soltera	0	0	0	0	0	0	0	0	
	casada	0	0	0	0	0	0	0	0	
Maestras	unida	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	soltera	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Totales	1	15	13	4	0	1	1	35	35

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

OCUPACION RESULTADO DE PATOLOGIA

	Sin Anormalidad Diagnóstica	NIC I	NIC II	NIC III
Amas de Casa	8	2	0	0
Operarias	11	4	2	0
Secretarias	1	2	0	0
Maestras	1	0	0	0
Totales	21	8	2	0

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

EDAD RESULTADO DE PATOLOGIA

	Sin Anormalidad Diagnóstica	NIC I	NIC II	NIC III	TOTAL
13 - 17á	1	0	0	0	1
18 - 22á	11	1	1	0	13
23 - 27á	6	5	0	0	11
28 - 32á	2	1	1	0	4
33 - 37á	0	0	0	0	0
38 - 42á	0	1	0	0	1
43 - más	1	0	0	0	1
Totales	21	8	2	0	31

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

RESULTADO DE COLPOSCOPIA

	Visible	Escaso	Si	No
Satisfactoria	0	0	27	8
Epitelio Columnar	25	8	0	2
Zona de Transformación	23	11	0	1
Zona de Transformación Atípica	21	6	0	8
Epitelio Blanco y/o Keratosis	35	2	0	0
Mosaico y/o puntilleo	27	4	0	4
Vasos Atípicos	22	9	0	4
Unión Escamo Columnar	26	8	0	1

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

EDAD

RESULTADO PAPANICOLAU

	Sin Anormalidad Diagnóstica	Cambios Inflamatorios	Cambios Inflamatorios Severos	Cambios Inflamatorios Severos a Repetición	Neoplasia Intraepitelial	Total
13 - 17á	2	3	1	0	0	6
18 - 22á	5	18	12	4	1	40
23 - 27á	9	17	5	3	0	34
28 - 32á	3	1	2	2	1	9
33 - 37á	2	2	2	0	0	6
38 - 42á	0	1	1	0	0	2
43 - más	0	0	1	0	0	1
Totales	21	42	24	9	2	98

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

ESTADO CIVIL # DE COMPAÑEROS SEXUALES

	1	2	3	4	Total
CASADAS	41	3	1	0	45
UNIDAS	18	17	1	0	36
SOLTERAS	6	9	1	1	17
TOTALES	65	29	3	1	98

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

GRUPO ETARIO ESTADO CIVIL OCUPACION

Ocupación	Estado	Grupo Etario							Sub-total	Total	
		Civil	13 - 17á	18 - 22á	23 - 27á	28 - 32á	33 - 37á	38 - 42á			43 - más
	casada			12	6	3		1		22	
Amas de Casa	unida			5	4					9	33
	soltera		1		1					2	
	casada			10	8	1	4			23	
Operarias	unida		4	7	6	2	1	1		21	57
	soltera			4	7	1			1	13	
	casada									0	
Secretarias	unida			1	2	1				4	7
	soltera		1			1	1			3	
	casada									0	
Mestras	unida			1						1	1
	soltera									0	
	Totales		6	40	34	9	6	2	1	98	98

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

EDAD INICIO DE RELACIONES SEXUALES No. COMPAÑEROS SEXUALES
 TIEMPO DE EVOLUCION DE PAPILOMATOSIS

Compañeros Sexuales	Edad Ini. Rel. Sex	Tiempo de evolución por papilomatosis				Sub-total	Total
		NO SABE	3 - 6	7 - 12	13 - más		
1	13 - 17á	1	12	3	2	18	65
	18 - 22á	4	18	6	5	33	
	23 - 27á	1	9	2	2	14	
2	13 - 17á	1	7	1	1	10	29
	18 - 22á	0	11	2	3	16	
	23 - 27á	0	3	0	0	3	
3	13 - 17á	0	0	0	0	0	3
	18 - 22á	1	1	1	0	3	
	23 - 27á	0	0	0	0	0	
4	13 - 17á	0	0	1	0	1	1
	18 - 22á	0	0	0	0	0	
	23 - 27á	0	0	0	0	0	
	Totales	8	61	16	13	98	98

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexos 1)

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se evaluó a un total de 98 pacientes distribuidos en 7 grupos etarios (ver cuadro #1); 48 de ellas fueron pacientes que cursaban con embarazo y 50 no embarazadas. se detectaron 4 diferentes ocupaciones, siendo estas según frecuencias; 57 operarias, 33 amas de casa, 7 secretarias y 1 maestra; a su vez se encontró 3 diferentes tipos de relación de pareja, según frecuencia; 45 casadas, 36 unidas y 17 solteras; asimismo se pudo establecer la escolaridad del grupo así: pacientes con alguna instrucción primaria 59, con alguna instrucción secundaria 25, alguna instrucción diversificada 9, alguna instrucción universitaria 1 y 4 pacientes sin ninguna instrucción.

Relación del grupo estudiado, respecto a grupo etario estado civil y ocupación.

La población estudiada fue muy variada en relación a grupo etario, se encontraron grupos de pacientes jóvenes de 13-17a en un 6.12%, de estos 1 se desarrollaba como ama de casa y se encontraba soltera, 4 fueron operarias y están unidas y 1 secretaria, la cual estaba soltera, este grupo refleja inestabilidad en la relación de pareja y se podría atribuir principalmente a la corta edad de las pacientes; se obtuvo 2 grupos dominantes de pacientes que unidos conforman el 75.51% del total de las pacientes y son los grupos de 18-22a y de 23-27a; los cuales se distribuyeron así; amas de casa, 18 casadas, 9 unidas, 1 soltera; de las operarias 18 casadas, 13 unidas y 11 solteras; secretarias ninguna casada, 3 unidas y ninguna soltera; maestras solo se obtuvo 1 la cual estaba unida, como se observa ambos grupos comparten hogares mas estables y aparentemente integrados. Los grupos etarios restantes se comportan de una manera similar en relación a pareja como este ultimo, y solo se encuentra 1 paciente en el grupo de 43-a mas la cual es soltera.

Es importante mencionar que los factores de riesgo para desarrollar NIC incluyen los múltiples contactos sexuales, edad de inicio de relaciones sexuales entre otros (9,10,11,12) y el estado civil no es determinante en la actividad sexual de una persona, pero si da una idea de la actividad sexual de las pacientes, porque según lo reportado actualmente, muchos autores (10,16,17) apoyan la idea de la etiología de NIC como una enfermedad de transmisión sexual.

Relación del grupo respecto a número de compañeros sexuales, edad de inicio de relaciones sexuales y tiempo de evolución de papilomatosis.

Para su efecto se numero de 1 a 4 los contactos sexuales, la edad de inicio de relaciones sexuales de 13-17a, 18-22a, 23-27a, y el tiempo de evolución en pacientes que no sabían , de 3-6m de 7-12m y de 13m o mas. Se obtuvo que el 66.33% solo han tenido 1 contacto sexual, de ellas 33 corresponden al grupo que inicio actividad sexual de 18 - 22a; 18 pacientes de 13 - 17a y 14 pacientes de 23 - 27a. El 29.60% de pacientes ha tenido 2 diferentes compañeros sexuales; 3.1% ha tenido 3 diferentes compañeros sexuales y solo 1.02% han tenido 4 diferentes compañeros sexuales; como se puede observar la gran mayoría ha tenido solo 1 contacto sexual y la frecuencia de papilomavirus humano aumenta conforme el numero de contactos sexuales (11).

Es importante señalar que 24.60% de las pacientes inicio vida sexual a temprana edad (13 - 17a), cual está descrito como factor de riesgo para desarrollar algún tipo de NIC (11), así el 50.1% de las pacientes inicio vida sexual de 18 a 22a y el 17.35% lo hizo de 23-27a, lo cual disminuye el riesgo para desarrollar NIC.

Relación del grupo respecto a estado civil y numero de compañeros sexuales.

Se demuestra que a menor estabilidad de relación de pareja, mayor el numero de compañeros sexuales (9,10,11,12,14,15), así las 17 pacientes solteras, 6 han tenido 1 compañero sexual, 9 han tenido 2, 1 ha tenido 3 y 1 ha tenido 4 compañeros. Llama la atención de las 3 pacientes que han tenido 3 compañeros sexuales, 1 corresponde al grupo de las casadas, 1 al de las unidas y 1 al grupo de pacientes solteras.

Relación de los grupo etarios y resultados de papanicolau.

Se tomo en cuenta los diferentes grupos etarios y los resultados así, sin anomalía diagnóstica 27 con cambios inflamatorios 42, los siguientes 3 resultados fueron tomados como indicación para colposcopia + toma de biopsia, con cambios inflamatorios severos 24, cambios inflamatorios severos repetición 9 y con NIC 2.

De esta manera el 64.3% de las pacientes no reportaron alteración importante en el estudio y el 35.7% fueron evaluadas con colposcopia + toma de biopsia.

Los grupos etarios mas afectados fueron de los 18-22a y de los 23-27a; de las 9 pacientes del grupo de 28-36a 5 tuvieron indicación para colposcopia + toma de biopsia y 1 de ellas reporto NIC; la otra paciente que reporto NIC pertenecía al grupo de 18-24a.

Relación de los grupo etarios y el resultado de la biopsia (patología)

Se envió al laboratorio de patología un total de 31 muestras, debido a que a 4 pacientes no fue posible tomar biopsia por ser muy friable el tejido cervical y por cursar en el tercer trimestre del embarazo y ante la posibilidad de hemorragia y complicaciones se refirió la biopsia al resolver el embarazo y serán manejadas por el departamento de oncología según protocolo (13), ninguna de ellas reporto en la colposcopia indicaciones suficiente como para arriesgar el embarazo con biopsia. Los resultados son los siguientes, 21 pacientes fueron reportados sin anomalía diagnóstica, para NIC I, se reportaron 8 pacientes, en su mayoría (5) de 23-27a; y 1 para cada grupo de 18-22a, 28-32a y 38-42a, NIC II 2 pacientes, 1 de 18-22a y 1 de 28-32a; para NIC III no se reportaron pacientes; los anteriores datos reflejan una frecuencia de NIC en pacientes con infección por papilomavirus humano de 10.20% (dato que se asemeja a los del seguro mexicano 12.5%) dicho porcentaje es elevado si se toma en cuenta la edad mas afecta 23-27a, porque resulta un grupo relativamente joven, comparado con los datos globales de NIC en el Seguro Social.

Relación del grupo según ocupación y resultado de biopsia (Patología)

El grupo de las operarias fue el grupo mas afectado con un total de 6 casos positivos para NIC, 4 para NIC I y 2 para NIC II; amas de casa 2 con NIC I y secretarias 2 con NIC I; la única maestra fue reportada sin anomalía diagnóstica, para un total de 21 dentro de ese reporte. Es importante señalar que el grupo de pacientes con actividades secretariales fue el mas afectado de manera global, debido a que de 7 pacientes secretarias 2 desarrollaron NIC, se lo reportado (5,6,7,11,12) existe mayor posibilidad de encontrar NIC en pacientes con bajos ingresos económicos; para fines del estudio la ocupación da una idea del ingreso económico de la paciente.

Relación según grupo etario, estado civil y ocupación de las pacientes que se les realizo colposcopia + toma de biopsia.

En este cuadro solo se incluyen a las 35 pacientes que se les realizo colposcopia + toma de biopsia y de las 4 pacientes a quienes no fue posible tomarles biopsia.

Del grupo de 13-17a se obtuvo 1 paciente la cual era ama de casa y soltera, nuevamente los grupos dominantes fueron los comprendidos de 18-22a y de 23-27a, pues de las 35 pacientes 28 pertenecen a dichos grupos. Las pacientes casadas fueron las mas afectadas y según ocupación el grupo mas afectado fue el de las operarias, luego el grupo de 28-32a presento 4 pacientes; 1 ama de casa casada, 2 operarias unidas y 1 secretaria unida. El grupo de 33-37a no reporto pacientes, de 38-42a 1 paciente operaria unida y de 43a o mas 1 operaria soltera.

IX. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. De 98 pacientes infectada con Papilomavirus humano 10.20% presento NIC; 8 fueron grado I y 2 fueron grado II.
2. El grupo de pacientes que se desarrollaron como operarias fue el mas afectado, 6 casos positivos para NIC, amas de casa 2 y secretarias 2.
3. El grupo etario mas afectado fue el comprendido de 23-27a con un total de 5 casos positivos para NIC, luego el grupo de 18-22a con 2 casos de 28-32a con 2 casos y 1 caso para el grupo de 38-42a.
4. Se realizaron un total de 35 colposcopias de las cuales 27 fueron satisfactorias, es decir, se observó la unión plano cilíndrica y toda la zona de transformación.
5. Se realizaron 98 papanicolau, de los cuales 35 fueron indicación de colposcopia + toma de biopsia. La infección por papilomavirus se considera como carcinógena cervical, aun cuando no se han aportado pruebas de un vínculo concluyente entre papilomavirus y la neoplasia cervical, la identificación constante del DNA de HPV en las lesiones displásicas y neoplásicas y los estudios in vitro que señalan cambios similares a displasia en el epitelio cultivado, en el cual se introdujo DNA de HPV, aumentan las pruebas a favor de que el HPV juega un papel importante en la génesis de la neoplasia cervical.

X. RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES:

1. Realizar frote de Papanicolau a toda paciente que presente infección genital con Papilomavirus y evaluar el uso de colposcopia a dichas pacientes, como evaluación rutinaria.
2. Capacitar al personal médico en aspectos colposcópicos así como en lo posible, adquirir mayor número de colposcopios en instituciones de formación médica.
3. Crear métodos para la divulgación de la educación sexual con la participación del Seguro Social, Hospitales Nacionales e Instituciones dedicada al diagnóstico y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual.
4. Evaluar la posibilidad de realizar un plan piloto a nivel nacional, por medio del método de Papanicolau, con el objeto de conocer la incidencia a nivel república anualmente.

XI. RESUMEN

RESUMEN:

El presente trabajo de investigación se realizó con el objeto de determinar la frecuencia de Neoplasia Intraepitelial cervical en mujeres con infección genital, por papilomavirus humano, en las pacientes que acuden al servicio de infectología del hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS.

La motivación para realizar este estudio surge por la observación personal del autor, por un lado, por la alta incidencia de lesiones cervicales potencialmente malignas y por el otro lado, de la alta frecuencia de enfermedades de transmisión sexual, en especial de tipo viral (específicamente papilomavirus humano) que observe durante los años de capacitación en los diferentes centros de práctica.

Se elaboró una hoja de recolección de datos de las pacientes previo a la toma del frote de papanicolau y posteriormente se citaron a las pacientes para la colposcopia y toma de biopsia. La condición para la realización de colposcopia más toma de biopsia fue que, el frote de papanicolau reportara cambios inflamatorios severos; de este modo se realizaron 35 colposcopias y 31 biopsias.

Se concluyó que, la frecuencia de neoplasia intraepitelial cervical es similar o menor a la reportada en la literatura. Se obtuvo 8 pacientes con NIC I y 2 con NIC II, de estas, 2 comprendidas de 28-32a y 1 de 38-42a; respecto a la ocupación se obtuvo que, de las amas de casa 2 presentaron NIC I, de las operarias 4 NIC I y 2 NIC II, de las secretarias 2 con NIC I.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Las Condiciones de Salud de las Americas. Organización Mundial de la Salud/OPS/OMS. Volumen I, II,. 1990.
2. De Schryver, Epidemiology of Sexually Transmitted Diseases; The Globe Picture. Bulletin of the World Health Organization. 1990.
3. Center for Disease Control, MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report. Vol. 41, No. 55-2. 1992.
4. El Cáncer Cervico Uterino en Guatemala, Estudio de Prevalencia 1985-1990. INCAN. 1991.
5. Tratado de ginecología de Novak, 10 Edicion. Editorial Interamericano, Mexico. 1984.
6. Cáncer Incidence in Five Continents, Vol. V. Iarc Lyon. 1987.
7. Asociación guatemalteca de Educación Sexual (AGES) Reporte estadístico, Agosto 1990 - Junio 1993.
8. McCance Bj, News on Papillomaviruses, Cervical Cáncer Nature, 1988. Oct. 27; 335 (6193); 765-6.
9. Coker Al; Hulka Bs. Barrier Methos on Contraception and Cervical Intraepithelial Neoplasia. Contraception 1992 Jan. 45(1): 1-10.
10. Law C. The Male factor in Human Papillomavirus Infection and Cervical Malignancy, Healtright. 1987 Nov; 7(1): 14-7.
11. Law C, Baur Hm, Determinants of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Woman. Journal of the National Cancer Institute. 1991 July 17; 83(14): 997, 1003.
12. Moscicki Ab, Palefsky J.; Human Papillomavirus Infection in Sexually Active Adolescent Females; Prevalence and Risk Factors. Pediatric Research. 1990 Nov; 28(5); 507-13.
13. Garcia M. A. Md, Protocolo para el Tratamiento del Cáncer Ginecológico. 1992. 11-14.
14. Koustky LA. Galloway Da; Epidemiology Reviews 1988. 10:22-63.
15. Acs J.; Hildesheim A; Regional distribution of Human Papillomavirus DNA and other Risk Factors for Invasive Cervical Cancer in Panama, Cancer Rescardi 1989 Oct. 15; 49(20): 5725-9.
16. Kjaer Sk, Jensen Om; Cancer of the Cervix II, Potencial Non Infectious Etiologic Factors; Ugestirt for Laeger. 1986 Dec. 15; 148(51): 3469(73).
17. Cates W. Jr. Rauh JI, Adolescents and Sexual Transmition Diseases an Expanding Problem. Journal of Adolescent Health Care. 1985 July; 6(4): 257-61.
18. Sytton Gp. Sthman FB Etal. Human Papillomavirus Deoxyribonucleic Acid in Lesion of the Famale Genital Tract. Obstet. Gynecol 70: 564-568-. 1987.
19. Kenneth H. Infeccion por Papilomavirus Humano en Vias Genitales. Clinicas Medicas de Norteamerica, Enfermedades de Transmision Sexual. Vol. 6/1990.
20. Kesler II. HUman Cervical Cancer as a Venereal Disease Cancer Res. 36. 783-791, 1976.
21. Miller RA: Podophyllin. Int. J. Dermatol 24: 491-498. 1985.
22. Bashi SA: Cryotherapy versus Podophyllin in the Treatment of Genital Warts, Int. J. Dermatol 24: 535-536. 1985.

23. Kirkup W. Evans As, Cervical Intraepithelial Neoplasia and "Warty" Atypia: a Study of Colposcopic, Histological and Antological Characteristics. Br J. Obstet-Ginecol. 1982; 89: 571.
 24. Pater A; Bayatpour M; Oncogenic Transformation by Human Papillomavirus Type 16 Deoxyribonucleic Acid in the Presence of Progesterone or Progestins from Oral Contraceptives. American Journal of Obstetric and Ginecology. 1990 Apr: 162(4), 1899-103.
- Tay Sk, Ho TH Kim Tan Jk, Is Genital Human Papillomavirus Infection always sexually Transmitted? J. of obst. and Gynecol 1990, 30(3). 240-2.

XIII. ANEXOS

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

ANEXO 1

I.

- ◆ Nombre: _____
- ◆ Edad: _____
- ◆ Estado Civil: _____
- ◆ Escolaridad: _____
- ◆ Ocupación: _____

II.

- ◆ Fecha última regla: _____
- ◆ Embarazo: Sí _____ No _____

III.

- ◆ Tiempo de Evolución: _____
- ◆ Tratamiento recibido: _____
- ◆ _____
- ◆ _____
- ◆ _____

IV.

- ◆ Edad Inicio de relaciones sexuales: _____
- ◆ Número de compañeros sexuales: _____

V.

- ◆ Historia de Enfermedad de Transmisión sexual: _____
- ◆ _____
- ◆ _____
- ◆ _____
- ◆ _____

VI.

- ◆ Papanicolau anterior: _____
- ◆ _____
- ◆ _____
- ◆ _____

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
LABORATORIO DE SEROLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA