

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN - LEON



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA

Descripción epidemiológica del Virus del Papiloma Humano en las mujeres que se realizaron Papanicolau en la sala de ginecología del Centro de Salud Denis Gutiérrez del Municipio de Río blanco, Departamento de Matagalpa en el período comprendido de Enero 2005 – Diciembre 2006.

Autor: **Br. José Antonio Calderón Martínez.**
Br. Otoniel Apolinar Rivas Castrillo

Tutor: **Dr. Nelson Delgado.**
Especialista en Gineco-Obstetricia
Director General
Hospital Regional Cesar Amador Molina. Matagalpa.

Asesor: **Juan Almendarez.**
Prof. Titular Medicina Preventiva y SP.
Master en Salud Pública

2007.

DEDICATORIA

A Dios:

Por darnos paciencia, sabiduría y sostenernos en este largo camino.

A nuestras familias:

Por darnos la vida y la oportunidad de estudiar aun en los obstáculos.

A nuestro tutor:

Por haber transmitido sus conocimientos para lograr culminar este trabajo.

AGRADECIMIENTO

Muy especialmente al Dr. Nelson Delgado, por contribuir desinteresadamente y brindarnos el apoyo recibido en el desarrollo del presente trabajo.

A la Dra. Gilma Arias, por su valiosa colaboración en el segundo momento metodológico.

Al Dr. Juan Almendarez por su gran apoyo en la organización metodológica y a todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron para la elaboración del presente trabajo.

RESUMEN

Se revisaron 1180 resultados de PAPS, de los cuales el 2.5% (30 Px) se les diagnosticó la presencia del Virus del Papiloma Humano.

Se reporta el mayor índice de VPH positivo en el grupo de edad de 20 a 35 años con el 43.4 % (13 Px).

En la distribución geográfica podemos deducir que el 70 % (21 Px) de los casos están dentro del casco urbano y el 30 % (9 Px) al área rural.

De sus características socioculturales se encontró que el 46.6 % (14 Px) tuvo o tiene 2 compañeros sexuales. El 40 % (12 Px) inicio su IVSA a los 15 años.

Con relación a los antecedentes gineco obstétricos según presencia del VPH se encontró que el 33.4 % (10 Px) tiene mas de 5 Gestas.

Con respecto al numero de partos vía vaginal se encontró que el 26.6 % (8 Px) tuvo mas de 5 hijos. De el total de pacientes solamente 16.6 % (5 Px) tuvo un aborto, el 83.4% (25 Px) ninguno. Cabe recalcar que el 100 % (30 Px) de los casos los partos fueron vía vaginal.

El 60 % (18 Px) de los casos nunca se había realizado PAPS y el 40 % (12 Px) tenia antecedente de PAPS anterior cuyo resultado era negativo para HPV.

Al momento de la toma de muestra según el aspecto del cervix de las pacientes con VPH se encontró que el 60 % (18 Px) se encontraba enrojecido.

Con respecto a la secreción presentada por las pacientes VPH positivas a la toma del PAP, se reporta que el 63.3 % (19 Px) presentaba Leucorrea.

Se encontró que las pacientes con VPH, poseían microorganismo en la flora vaginal siendo el mas predominante la presencia de Cocos sp.

Haciendo una relación de las pacientes con VPH con la posible Lesión Intraepitelial se detecto que el 80 % (24 Px) no presentaba ningún tipo de LIE, sin embargo el 10 % (3 Px) presentaba NIC II y el 6.7 % (2 Px) NIC III, seguido por el 3.3 % (1 Px) con NIC I.

Cuando se comparo como factor de riesgo para infección por VPH el uso de anticonceptivos orales, resulto que el 34 % de los pacientes usaba anticonceptivos inyectables y solo el 16 % uso Géstajenos orales

ÍNDICE

| <u>CONTENIDO</u> | <u>PAGINAS</u> |
|-----------------------------|-----------------------|
| Introducción | 1 |
| Antecedentes | 3 |
| Justificación | 5 |
| Planteamiento | 6 |
| Objetivos | 7 |
| Marco Teórico | 8 |
| Materiales y Métodos | 39 |
| Resultados | 44 |
| Discusión de los resultados | 46 |
| Conclusiones | 49 |
| Recomendaciones | 50 |
| Referencias | 51 |
| Anexos | 55 |

INTRODUCCIÓN

Los papilomas virus constituyen un grupo de virus pequeños de ADN de aproximadamente 55 nm, que inducen tumores epiteliales escamosos, el primero que se describió fue el del conejo común; Posteriormente se aislaron y se caracterizaron papiloma virus en otras especies de vertebrados, incluidos el hombre.^{3,6,8}

Han sido identificados diferentes tipos de papilomas virus humanos cada uno de los cuales generalmente guarda relación con entidades patológicas específicas, en 1976 Zur Hausen planteo la hipótesis que proponía al VPH como el agente sexualmente transmitido responsable de la transformación neoplásica del cuello uterino. Dicha hipótesis ha sido validada tanto por múltiples estudios epidemiológicos a nivel mundial como por la evidencia molecular de que el ADN del VPH esta integrado en las células neoplásicas en el 99 % de los carcinomas cervicales, con lo que se puede asegurar, sin lugar a duda el papel causal que VPH tiene en el desarrollo de cáncer genital.^{19,20}

En los países en vía de desarrollo la situación es distinta ya que los registros del VPH por medios de estudios es limitada o nula, a pesar de la alta incidencia de cáncer cervical donde la causa oscura es el papiloma virus.^{4,7}

Río Blanco es un municipio con una población estimada de 33, 195 habitantes de los cuales 9.254 habitan el área urbana y el restante, 23.950 habitan el área rural. Se encuentra delimitada al Norte: por los municipios de Rancho Grande, Waslala y Siuna (RAAN); al Sur y al Oeste con el municipio de Matiguas; y al Este con el municipio de Paiwas (RAAS). Encontrándose a 248 kilómetros de la capital.³⁸

El centro de salud Denis Gutiérrez se encuentra localizado al sur oeste del casco urbano atendiendo las comunidades de Kukuinita, La Estrechura, Lisawe, los Baldes, Suba, Irlan, Wanawas, la Aulo, Walana, el Martillo, Malawas, el Pavon, Wana-wana, Banderitas, la Bodega, Kuriwancito, el Castillo, la Paila, los Amadores, Quebrada el Negro, Río blanco, Wilike, Wasayama y Mulukuku.³⁸

Actualmente se considera la infección por VPH como un problema de salud pública siendo catalogada como tal en diversos países (México, EEUU, Japón)³⁷, no obstante en nuestro país no hay estudios que reflejen esta problemática a nivel general, ni mucho menos delimitada su prevalencia a nivel geográfico o propia de cada región, teniendo que basarnos en estudios de otros países. Es por eso que se sugiere realizar un estudio descriptivo que indique la distribución del Virus del papiloma humano para tener una idea mas clara de la frecuencia y evolución de esta entidad teniéndose como medio diagnostico los resultados de Papanicolau.

Se toma como referencia al municipio de Río Blanco por que es un área en la cual existe gran cantidad de bares y zonas de prostitución y por lo general la toma de papanicolao es impulsada de manera obligatoria, aunque esta sea subestimada y solo informen a pacientes cuando ya desarrollan cáncer cervical.

ANTECEDENTES

Desafortunadamente para la mayoría de los países de alto riesgo para el papiloma virus, la información disponible es muy escasa y no existe ninguna prueba de que esta tendencia ocurra en nuestro país.^{6,8,10}

La mayoría de los estudios realizados son basados en estudios clínicos en países desarrollados en los que los registros de base poblacional con adecuado número de casos son confirmados histológicamente.^{4,5}

Estos estudios se han centralizados en Estados Unidos, México, países Europeos como Finlandia en los cuales se ha venido monitoreando desde los años 1972 observando que el número de cáncer cervical tiene alta relación con el papiloma virus cuyos cambios histológicos ha aumentado en 38% .^{4,8}

La investigación sobre el rol del VPH en la etiología del cáncer cervical ha avanzado de manera importante en las últimas tres décadas; así, para el año 2000 se había completado la evidencia epidemiológica que sustenta dicha asociación. Esta incluida una serie de estudios entre los que se cuentan los de prevalencia, estudios de casos y controles y cohortes, investigaciones sobre historia natural y más recientemente estudios de intervención aleatorizados. Confirmando a través de los resultados de dichos estudios la fuerte y específica asociación entre la infección por VPH y cáncer cervical.^{6, 37,15}

Los estudios realizados por Bosch y Muñoz en 1992, incluyeron estudios de casos y controles (dos sobre cáncer in situ y dos sobre cáncer invasor), realizados simultáneamente en nueve provincias de España y en Cali, Colombia, contribuyeron notablemente a establecer la fuerza y naturaleza la asociación entre el VPH y cáncer cervical (Ca cervical).^{23,30}

La prevalencia del VPH varía de 22 % a 100% según los diferentes trabajos publicados en más de 30 series de NIC y cáncer cervical (IARC, 1995). En los estudios más recientes, y particularmente en aquellos que utilizan el método de reacción en cadena de polimerasa (PCR), las prevalencias se aproximan al 100 %.³⁷

Bosch utilizando un protocolo estandarizado y analizando un total de 1000 biopsias con diagnóstico histológico de cáncer cervical, de un total de 22 países mediante la técnica de PCR, identifico la presencia de ADN del VPH en 95 % de los casos; de los cuales el VPH-16 en un 54 %, el VPH-18 en 14 %, el VPH 45 en un 9 % y el VPH-31 en 6 %. El VPH-16 fue el más frecuente en todos los países, excepto en Indonesia donde el más común fue el VPH-18. El tipo 45 fue encontrado en el oeste de África; los tipos 39 y 59 fueron detectados exclusivamente en Latinoamérica. El tipo 16 fue más frecuente para los cánceres de células escamosas y el 18 para el adenocarcinoma, el 7 % que fueron negativos para el VPH. En análisis recientes usando diferentes métodos para la detección viral, se obtuvo como resultado que la prevalencia del VPH ha aumentado del 93 % al 99.8%, sugiriendo que el VPH es probablemente una causa necesaria para el cáncer de cuello uterino.³⁷

En un estudio multicéntrico coordinado con la Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans (IARC) se encontró que el riesgo global para todos los países es de 60.2 % para las mujeres infectadas por el virus del papiloma humano (VPH), comparadas con aquellas que no presentaban la infección. Los resultados de este estudio correspondientes a Marruecos, Filipinas y Tailandia ya han sido publicados.^{8, 9,19}

En otras palabras el virus del VPH sería el responsable de 67,500 casos de cáncer cervical en países desarrollados y de 259,500 casos en los países subdesarrollados.^{23,12}

Cabe recalcar que nuestro país no cuenta con un estudio que nos pueda indicar la prevalencia e incidencia de esta patología en años anteriores por lo que hace aproximadamente unos 10 meses se inicio la recopilación de resultados de papanicolao en este sector (Río Blanco) con el fin de tener una referencia para poder realizar estudios que nos den una idea del comportamiento epidemiológico de esta problemática silenciosa.

JUSTIFICACIÓN

Con el presente trabajo pretendemos conocer la situación epidemiológica del virus del papiloma humano, para identificar cual es la población más propensa para el desarrollo de cáncer cervical y así poder referir tempranamente a estas pacientes a los centros de mayor resolución; ya que en el municipio de Río Blanco hay alta incidencia de promiscuidad e inicio de vida sexual activa prematura con muy pocos conocimientos sobre los métodos de planificación familiar.

Cabe recalcar que no existe información recopilada detallada y completa sobre estos casos, teniéndose como única fuente de extracción de datos los papanicolao de los años 2005 y 2006 ya que no se encuentran registros de años anteriores.

Así mismo nos veremos en la necesidad de búsqueda de casos positivos registrados con datos incompletos los cuales se completaran con la visita a las pacientes afectadas en la comunidad de río blanco.

Creemos de suma importancia la realización de este trabajo ya que plantara las raíces como fuente de futuros trabajos investigativos.

PLANTEAMIENTO

¿Cuales son las características epidemiológicas de la población afectada por el Virus del Papiloma Humano en el Municipio de Río Blanco?

Objetivo general:

Establecer una descripción epidemiológica de la presencia del Virus del Papiloma Humano en las mujeres que se realizaron Papanicolau en la sala de ginecología del Centro de Salud Denis Gutiérrez del Municipio de Río blanco, Departamento de Matagalpa en el periodo comprendido de Enero 2005 – Diciembre 2006

ESPECÍFICOS:

1. Identificar los grupos poblacionales más afectados.
2. Determinar la distribución geográfica de las mujeres portadoras del virus del papiloma humano.
3. Correlacionar la presencia del virus de papiloma humano con los signos al momento de la toma de la muestra de PAPS.
4. Asociar la presencia de factores de riesgo para las pacientes positivas de VPH.

MARCO TEÓRICO

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Estructura y biología molecular de los papilomas virus humanos.

Los papilomas virus constituyen un grupo de virus pequeños de ADN de aproximadamente 55 nm, que inducen tumores epiteliales escamosos (verrugas y papilomas).³

El primero que se describió fue el papiloma virus del conejo común. Posteriormente, se aislaron y se caracterizó papilomas virus en otras especies de vertebrados incluidos el hombre.³

Han sido identificado y aislados 120 tipos de papiloma virus humanos (VPH), cada uno de los cuales generalmente guarda relación con entidades patológicas específicas.^{7,32}

Los genomas de papilomas virus son moléculas de ADN de doble cadena circular, cerrada que contiene aproximadamente 8000 pares de bases (PB). Al analizar la secuencia de nucleótidos de varios VPH y animales se han encontrados varios segmentos de ADN con las características moleculares conocidas de probables genes estructurales. Estos segmentos de ADN se conocen como marcos de lectura abierta (ORF) nombre que se refiere a la posibilidad de leer segmentos relativamente largos del código genético (400 PB o más) antes de llegar a una señal de terminación. Todos los ORF de los papilomas están ubicados en una de las dos cadenas del ADN; en consecuencia, el ARN mensajero detectable de las células transformadas o productivamente infectadas se copia de una sola de las cadenas de ADN del virus.¹²

Se han identificados ORF organizados en regiones de expresión temprana (E) y tardía (L). Los primeros codifican para proteínas relacionadas con la replicación (E1), transcripción (E2) y transformación celular (E6, E7) y se expresan en células transformadoras y en células basales, no productivas, de las lesiones. Los segundos codifican proteínas de la cápsides (L1, L2) y se expresan únicamente en los queratinositos diferenciados de la capa superficial de la lesión, donde se producen partículas víricas maduras. La información genética codificada en una sola de las cadenas del ADN pues los genes tienen la misma orientación transcripcional, con sobreposición de algunos de ellos.³³

Los marcos de lectura abierta codifican la síntesis de las proteínas específicas correspondiente o llevan la información genética para ese proceso. Los productos de los ORF, L1 y L2 son componentes estructurales correspondiente a las proteínas mayores (las mas abundantes) y menores que forman la cápside icosaédrica que encierra el ADN vírico.

Las regiones de expresión temprana se expresan sin que haya formación de partículas víricas y al parecer desempeñan funciones importantes relacionadas con la replicación y transformación. Se ha demostrado que E5 y E6 codifican proteínas que interviene en la transformación celular in Vitro. La proteína E5 es muy pequeña y esta localizada en membrana nuclear y citoplasmática. Se cree que la proteína E6 se une al ADN y esta localizada en el núcleo y la membrana. Tres de los ORF están vinculados con funciones de replicación: el E6 y E7 intervienen el control de números de moléculas de ADN vírico en cada célula, y E1 codifica funciones esenciales para la replicación. El producto de E2 es una proteína que se une al ADN y controla la expresión de E6 y E7. E4 codifica las abundantes proteínas citoplasmáticas que también se expresan en la última fase del ciclo de replicación del virus. Todavía no se ha determinado la función de E3 y E8. El genoma contiene una región de control de aproximadamente 1000 PB, en la que se han identificado secuencias estimuladoras y represoras de la transcripción viral, así como el origen de la replicación.^{32, 33,38}

Los productos de los oncogenes E6 y E7 participan en la inducción y mantenimiento del estado inmortalizado de las células que contienen secuencia de HPV; dichos genes se expresan selectivamente en tumores y líneas celular derivadas de tumores humanos y se conservan intactos durante la integración del ADN viral al genoma celular. Además, los genes E6 y E7 son necesarios para la inmortalización de los queratinositos humanos por estos tipos virales. Los elementos del ADN que regulan la expresión de los oncogenes virales (promotor e intensificador) se encuentran localizados en la región de control.^{10,32}

PROPIEDADES DE LOS VIRUS DE PAPILOMA

Los virus de papiloma se encuentran en muchas especies de vertebrados, desde las aves hasta el hombre. Tienen forma icosaédrica y contienen un genoma circular de doble cadena de ADN, sin embargo ahora se reconocen que están separados de otros miembros de la familia de los papovavirus (como polioma y sv40), en base a sus diferentes características biológicas y genéticas. El ADN circular de los virus de papiloma consta de 8000 PB, y virion mide 55 nm.^{28,30}

Los virus del papiloma constituyen de más cien tipos de virus humanos y animales, clasificados por la relación de su genoma; es decir, la secuencia de nucleótidos en el ADN. Todo los VPH caracterizados se vinculan con lesiones confinadas a las capas epiteliales de la piel o las mucosas orales, faringea, respiratoria y ano genital. Aproximadamente 40 diferentes tipos afectan el tracto genital y de ellos mas de 20 se asocian con cáncer.^{7,35}

A pesar de su variedad, todos los virus de papiloma animal y humano parecen compartir una organización genética similar, aunque con diferencias tanto en las funciones de los genes virales individuales, como en su regulación.^{33,34}

Ahora sabemos que muchos de los virus infectan de manera específica a un cierto subtipo de células epiteliales. Los análisis de secuencias genómicas muestran que los tipos virales que infectan el mismo epitelio o alguno similar (ejemplo VPH-16 comparado con el VPH-18), están mas cercamente relacionados que aquellos que infectan epitelios diferentes (VPH-16 comparado con VPH-11).⁹

De esta manera se observa que la evolución viral esta ligada no solamente a la especie que infectan, sino ha su tejido blanco específico. En las células epiteliales infectadas con papiloma (verruga), los genomas del VPH típicamente se replican como plasmidos circulares, no integrados. A su vez, muchos CC contienen fragmentos de ADN del VPH integrado.¹¹

Aunque la integración parece ocurrir al azar en muchos ciclos cromosómicos de la célula, los fragmentos virales invariablemente conservan una parte específica del genoma viral.³⁶

En la **tabla 1** se muestra una lista de las funciones asignadas a las distintas regiones del VPH. A diferencia de los virus del poliovirus, los marcos abiertos de lectura (ORFs) que pudieran servir para codificar proteínas del VPH, solamente se localizan en una de las dos cadenas del ADN viral. El genoma del VPH puede dividirse en tres regiones: 1) una región reguladora, denominada región larga de control (LCR), que tiene secuencias de control para la replicación y expresión del genoma del VPH; 2) una región temprana (E) que codifica para proteínas virales involucradas en la replicación del ADN viral, la regulación de la transcripción y la transformación y 3) una región tardía (L) que codifica para las proteínas de la cápside viral L1 y L2.^{18,25}

La transcripción genética tardía está vinculada íntimamente al programa de diferenciación de las células del huésped, células epiteliales planas o queratinocitos. La síntesis y expresión elevada del ADN viral de los genes L1 y L2 solo ocurre en las capas superiores de la piel o el epitelio plano. Esta división funcional se basa en los estudios genéticos llevados a cabo en el virus de papiloma bovino (BPVI).^{23,25}

En tejidos con infecciones que producen partículas virales del VPH (P/E las verrugas), el ARN mensajero se transcribe, tanto de la región temprana como de la tardía del genoma.^{5,37}

En infecciones que no producen partículas virales (células de la capa inferior del epitelio de las verrugas), el ARN mensajero solo se transcribe de la región temprana del genoma.¹⁸

Los transcritos virales más abundantes en células de carcinoma se inician en la región temprana y terminan en secuencias celulares. Tiene el potencial de codificar cada uno de los ORFs de E6 y E7, así como de productos alternos de E6. En líneas celulares derivadas de Cáncer Cervical no se han detectado productos de E6, solo se han detectado proteínas de E6 y E7 (BANS) lo que sugiere que alguna o ambas de estas proteínas están involucradas en el desarrollo del cáncer.^{3,22,27}

Los principales genes inmortalizantes (transformantes) de los VPH son E6 y E7. Se ha encontrado que E7 es suficiente para transformar cultivos de células inmortalizadas en ratón. La capacidad de extender la vida de estos cultivos de “alto” y no de los de “bajo riesgo”. Además E7 es capaz de cooperar con oncogenes ras en la transformación de cultivos primarios de células de rata.²²

En los tumores de cervix que contienen secuencias activas de VPH parece ocurrir una selección por la integridad de la región codificadora de E6-E7 (Tabla 1) y por la región larga de control (LCR). Las proteínas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo son oncoproteínas que contribuyen de manera decisiva a la transformación celular mediante su efecto sobre proteínas que son críticas en la regulación del ciclo celular. Regularmente se observa que los genes E6-E7 se conservan y expresan en tumores de cuello uterino y las células derivadas de ellos.³¹

Las proteínas E7 de los virus de alto riesgo contribuyen a la progresión carcinogénica, al menos en parte, mediante su interacción con pRB. Como consecuencia de esta interacción ocurre la disociación del complejo formado por pRB y el factor de transcripción E2F-1. Posteriormente la liberación de E2F-1 de estos complejos, activa la expresión de ciertos genes lo que permite la progresión del ciclo celular hacia la fase S (inicio de la síntesis de ADN).^{26,31}

Por otra parte la integración del genoma viral al cromosoma hospedero se asocia con el rompimiento de los genes E1 o E2.⁵ La proteína E2 es un factor regulador muy importante; regula negativamente la transcripción de los genes E6 y E7.⁵

Cuando el virus se integra al genoma hospedero suele interrumpirse el gen E2, por lo que ya no se sintetiza una proteína E2 funcional. El resultado es un aumento en la expresión de los genes E6 y E7, ya que su promotor es liberado de la acción inhibitoria de E2. La pérdida de E2 durante la integración se considera el mecanismo mediante el cual la integración promueve la oncogénesis aunque se reporta que este requisito no es indispensable en todos los casos.^{20,28}

Se especula que al aumentar el número de copias del genoma viral, aumenta la expresión de los genes E6 y E7, aun en la ausencia de integración viral. El promotor más importante del genoma viral se encuentra localizado en la llamada región larga de control o LCR, que se extiende entre el final de la región tardía (L2) y el inicio de la temprana (E6) y generalmente comprende una décima parte del genoma viral (aproximadamente 800 PB). Una gran variedad de factores celulares, entre los que se encuentran AP-1, NFI, Oct1, GRE y Sp1, participan en el control de la actividad transcripcional de esta región y regulan la expresión de las proteínas oncogénicas E6 y E7.^{5,15}

Aparentemente la infección por algún tipo de VPH, aun de alto riesgo, no es suficiente por si sola para inducir el desarrollo del carcinoma cervical. Este se deduce en el hecho de que solo una pequeña fracción de aquellos individuos que están infectados por algún VPH eventualmente desarrolla cáncer. Además normalmente el intervalo entre la infección viral y la aparición de cáncer invasor puede ser de hasta varias décadas ⁶

Por lo tanto es claro que la información genética del virus no es suficiente para la progresión maligna y que otros factores deben estar involucrados (Incluyendo infección por VPH). Es decir en una célula infectada se requiere de mutaciones genéticas adicionales para que se desarrolle el cáncer. Esto sugiere que la infección por virus del papiloma debe de actuar sinérgicamente con otros factores. Diversos estudios in Vitro han demostrado que los genes E6 y E7 de los VPH tienen la capacidad de inmortalizar cultivos de células primarias; sin embargo la transformación celular posterior requiere la cooperación de algunos oncogenes. ^{10,12,13,17}

TABLA 1

FUNCIÓN DE DISTINTAS REGIONES DEL GENOMA DEL VIRUS DE PAPILOMA.

| GEN | FUNCIÓN |
|------------|---|
| E1 | Iniciación de la replicación del ADN |
| E2 | Regulación transcripcional en la replicación del ADN |
| E4 | Proteína no estructural, degrada al citoesqueleto. |
| E5 | Proteína transformadora, interactúa con receptores del desarrollo. |
| E6 | Proteína transformadora, se une a P53 e induce su degradación. |
| E7 | Proteína transformadora, se une a PRB. |
| L1 | Proteína de cápside principal. |
| L2 | Proteína de cápside secundaria. |

Tomado: IRAC monografía de la evaluación genética del cáncer humano. Vol. 64 papilomatosis humano. Francia 1995

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL VPH Y DISTRIBUCIÓN DE TIPOS VIRALES.

En contraste con otros virus humanos los del papiloma no han sido tipificados por métodos serológicos tradicionales, dado que no se cuenta con antisueros que distinguen los diferentes tipos de VPH. Durante la época de los 70 y 80 los VPH eran tipificados mediante hibridación de su ADN bajo distintas condiciones de astringencia. Las cepas aisladas del VPH históricamente fueron clasificadas en tipos, mediante la comparación de su ADN con un grupo de su genoma de referencia de VPH. Actualmente se acepta por definición que el ADN de cada tipo difiere en por lo menos 10 % de la secuencia nucleótido de los genes E6, E7 y L1, de aquella de cualquier otro tipo viral conocido. Recientemente, se ha observado que los diferentes tipos de HPV presentan variaciones genéticas cuando las diferencias van del 10 al 2 % se dice que se trata de un sub tipo y cuando las diferencias son menores al 2% se considera una variante.^{24,34}

Las variantes intra tipo se define como aquellos aislados de VPH que varían en menos de 2% respecto al tipo viral de referencia en regiones conservadas del genoma como E6, E7, L1 y L2. hoy a través de análisis de una gran cantidad de aislados de VPH obtenidos de diversas partes del mundo, se han identificado cuales son las variantes de los tipos virales mas frecuentes, en particular de HPV 16, HPV 18, HPV 6 y HPV 11, además de otros tipos menos frecuentes. Con el estudio de variantes se ha llegado a establecer una relación entre los virus del papiloma y la geografía y su historia de su origen. La hipótesis actual es que las variantes del VPH no se originan en periodo corto de forma individual en un paciente, si no que surge con el hombre y evoluciona mientras se diseminan juntos con los grandes movimientos de las poblaciones humanas a través de la historia. Existen ciertas evidencias que sugieren que al menos el VPH 16 y 18 tienen sus raíces en África.^{8,11,19}

EL CICLO DE LOS VPH EN LOS EPITELIOS EN DIFERENCIACIÓN.

Los virus del papiloma son especies específicas e inducen proliferaciones epiteliales o fibro-epiteliales benignas de la piel y mucosas en humanos y en varias especies animales. Estos virus tienen un tropismo específico y absoluto por las células epiteliales y escamosas y su ciclo productivo completo solo ocurre en ellas. Se cree que la infección por el VPH empieza en las células basales, que son mitóticamente activas. Después de la infección, el virus puede permanecer latente, replicarse y producir partículas infecciosas o integrarse al genoma celular. La infección producida se divide en varias etapas que depende del estado de diferenciación de las células epiteliales en cuestión. El ciclo completo, que incluye la síntesis del ADN viral, la producción de las proteínas del cápside viral y el ensamblaje de los viriones, ocurre selectivamente en queratinositos terminalmente diferenciados.²²

Las células de la capa basal que proliferan, a pesar que contienen ADN del VPH, parecen ser poco activas en la expresión de algunas proteínas virales. Aparentemente existen factores celulares que regulan negativamente la transcripción viral en estas células. Esta regulación se libera cuando la célula infectada migra hacia arriba del epitelio en la capa granulosa, donde sufren un programa de diferenciación hasta que ya no pueden dividirse. En estas células empieza la transcripción activa de secuencia viral temprana y tardía, se sintetizan proteínas virales y las partículas virales se ensamblan en algunas de las células superficiales.^{3,5}

Dado que estos virus no se pueden propagar con facilidad en los laboratorios, no han sido estudiados con las técnicas de virología tradicionales. Solo recientemente se han logrado avances en la propagación mediante cultivos órgano típico de células epiteliales; por este motivo, la mayoría del conocimiento acerca de los virus del papiloma en los últimos 15 años ha provenido de la investigación básica y del análisis y empleo de las secuencias nucleotídicas de los ADN virales clonados.²⁷

CLASIFICACIÓN DE TIPOS DE VPH POR RIESGO ONCOGÉNICOS.

Expertos internacionales reunidos para evaluar el potencial carcinogénico del VPH concluyeron que los tipos 16 y 18 pueden ser considerados como cancerígenos en humanos (IARC, 1995), los tipos 31 y 33 y los restantes han sido clasificados como probables o posiblemente cancerígenos, ya que en ese momento la evidencia epidemiológica resultaba limitada o inadecuada. Sin embargo otros estudios epidemiológicos han demostrado que los tipos 31, 33, 35, 45, 51, 58, y 59 pueden actualmente ser considerados como cancerígenos en humanos²⁴.

Tradicionalmente los tipos de VPH han sido subdivididos en tipos de bajo y alto riesgo (**Tabla 2**). Los de bajo riesgo se identifican mas comúnmente en verrugas genitales y los de alto riesgo son frecuentemente asociados con el cáncer invasor. Se ha propuesto una clasificación de tipos de VPH basándose en criterios filogenéticos, sin embargo esta no ha sido probada epidemiológicamente. No existe consenso sobre la categorización de muchos de los diversos tipos. El numero de VPH varia del 13 al 19 (alto riesgo) y solo 11 de ellos (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58) son consistentemente clasificados como de alto riesgo.^{11,16,25}

Tabla 2

Clasificación filogenético y epidemiológica de tipos de virus de papiloma humano

| <i>Clasificación</i> | <i>clasificación epidemiológica</i> | |
|----------------------|---|---|
| | Alto riesgo | Bajo riesgo |
| Alto riesgo | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66 | 70 |
| Bajo riesgo | 73 | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 72, 81, CP6108 |

Tomado de Muñoz, Bosx de san jose Herrero R. Castellsague X, Shah. Internacional Agency for Reseasch on Cancer. Epidemiology classification of human papilomavirus types associated cervical cancer 2003.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH.

La infección cervical del VPH es una enfermedad de transmisión sexual, la más prevalente en el mundo, ya que ocurre aproximadamente en el 75 % de las mujeres sexualmente activas. Es transmitida presumiblemente a través de desgarros microscópicos en la superficie del epitelio cervical durante el acto sexual; las infecciones del canal vaginal son las frecuentes, sin embargo raramente se transforman en lesiones neoplásicas, en la región anal suele presentarse en hombres y mujeres que practican sexo anal.^{5,13,23}

El riesgo de infección por el VPH está significativamente asociado a factores relacionados con la conducta sexual como ser mujer sexualmente activa, joven, con edad temprana de inicio de vida sexual activa, con un número alto de parejas sexuales y estas a su vez sexualmente promiscuas, así como antecedentes de práctica de sexo anal. Otros factores como el uso de anticonceptivos orales, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual y el tabaquismo influyen también sobre el riesgo de infección por el VPH.^{1,6}

La infección por el VPH es poco inmunogénica por que es no productiva (no produce inflamación local característica) y también por los diferentes mecanismos desarrollados por el virus para contrarrestar la respuesta inmune. El ciclo de replicación de los VPH se lleva a cabo dentro de los queratinocitos; los viriones maduros escapan de la superficie epitelial infectada en los queratinocitos que se descaman. De esta manera, durante la infección hay poca presentación de antígenos virales al sistema inmune por células presentadoras de antígenos profesionales (tanto local, como sistemáticamente). La respuesta celular juega un importante papel en el control y curso de la infección por el VPH, esta respuesta varía dependiendo del grado de lesión y el potencial oncogénico del VPH. Existe evidencia de que el VPH interfiere en el ciclo de control celular con la secundaria acumulación de anomalías genéticas. Esto podría explicar la persistencia viral y la progresión de las lesiones (**figura 1**), sin embargo, en muchas pacientes, factores secundarios como la respuesta inmune o el tabaquismo juegan un papel importante.^{29,31}

La mayoría de dichas infecciones son transitorias o intermitentes, especialmente entre las mujeres menores de 30 años de edad, cerca del 70 % desaparecen aproximadamente en un año 91 %, en dos años y en un gran porcentaje de las ocasiones no causan ninguna lesión cervical.^{27,36}

El primer paso del proceso de carcinogénesis cervical es la infección por VPH, seguida por una infección persistente. La persistencia o resolución de esta infección esta fuertemente asociada con el tipo de VPH (oncogénico o no), carga viral así como la edad, la conducta sexual (múltiples parejas sexuales) y las condiciones de inmunosupresión de la mujer, así como la infección de múltiples tipos de VPH, sin embargo se ha reportado como factores medio ambientales el uso del tabaco y de anticonceptivos. Estudios de cohorte han demostrado que la continua presencia de VPH de alto riesgo es necesaria para el desarrollo, mantenimiento y progresión de alto grado, además de ser el más significativo predictor de progresión a neoplasia.^{7,17,20}

Una importante proporción de mujeres (15-30 %), con VPH de alto riesgo y quienes al inicio del estudio presentaban una citología normal, desarrollaron NIC 2/ NIC3 en un periodo de 4 años, en cambio, las positivas a VPH de bajo riesgo, raramente persiste la infección y la probabilidad de progresión es extremadamente baja.^{21,28}

Diversos estudios realizados para conocer la persistencia de la infección por el VPH se han realizado en los últimos años (P/E: Van Duin,Holanda 1999, Coker,EUA 1999, Kjaer,Dinamarca 1999, Kotloff,EUA 1998, Fairley,Australia 1995). El tiempo de seguimiento en todos fue superior a cuatro meses y el porcentaje de persistencia vario de 8 % en un estudio realizado en Japón, a 68 % del realizado en Holanda; la variación en los porcentajes probablemente pueda ser explicada por las diferencias en el diseño del estudio, el tipo de pacientes seleccionados o las técnicas de detección utilizadas en los diversos estudios presentados.^{4,10,20}

Historia natural de la infección VPH

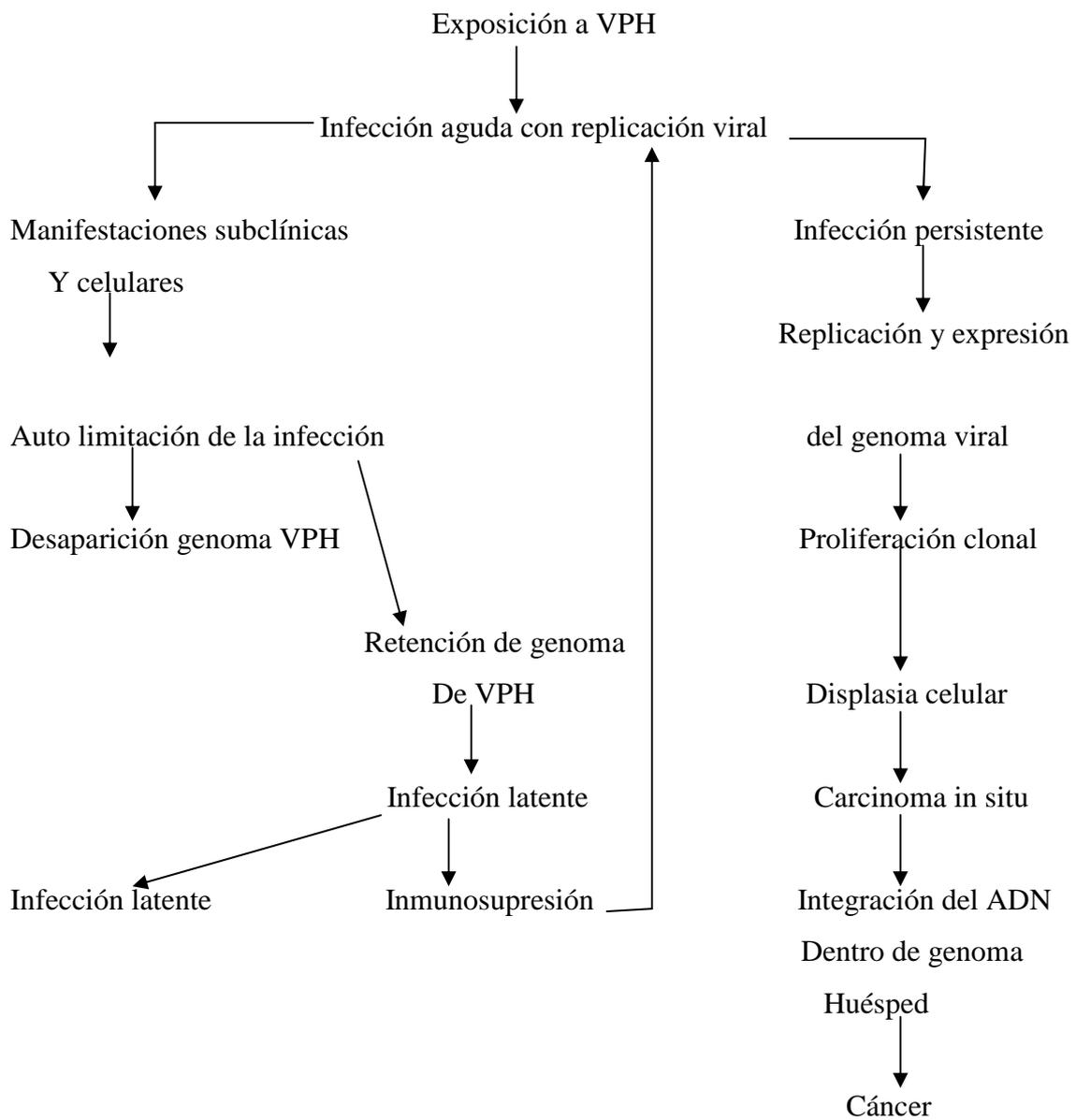


Figura 1

MECANISMO DE CARCINOGENESIS DEL VPH

En la **figura 2** se muestran los posibles mecanismos de carcinogénesis que están presentes en la transición de la infección por el VPH al cáncer cervical. Aunque en la mayoría de las infecciones por el VPH son transitorias y sub clínicas, la progresión esta fuertemente relacionada con la persistencia del ADN viral. Este proceso lleva frecuentemente a la disrupción viral en las regiones E1/E2 y a la interacción dentro de la célula del ADN viral. La disrupción de E2 libera los promotores virales E6/E7 e incrementa la expresión de esos genes transformadores. Probablemente la infección con VPH de alto riesgo actúa como un detonador de la cascada de eventos en los que los mecanismos de reparación o corrección de la duplicación celular, mediada por las proteínas p53 y del retinoblastoma (RB) son utilizados alterando el ciclo celular.^{13,16}

Participación del VPH en la evolución del cáncer cervical

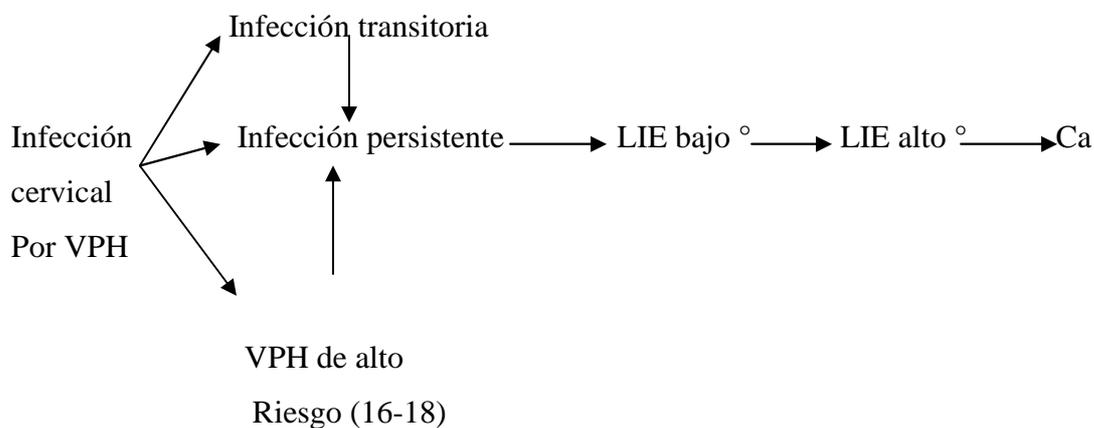


Figura 2

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH

Las infecciones genitales por el VPH son consideradas las mas frecuentes de las infecciones sexualmente transmisibles. Los numerosos y diversos estudios realizados muestran un amplio rango de prevalencia del VPH dependiendo de la población de estudio, las técnicas de muestreo, los métodos de estudio y la sensibilidad de los instrumentos, así como de los métodos de detección y las diferencias en la expresión viral, que pueden explicar las diferencias existentes en la prevalencia reportada. Las técnicas moleculares para la identificación del ADN del VPH son ahora altamente sensibles y específicas. La determinación del VPH en la mayoría de los estudios efectuados en la última década fue realizada a través de reacción de polimerasa en cadena (PCR).^{27,31}

El pico mas alto de la prevalencia de infección del VPH se presenta entre los 25-30 años de edad, después decrece, presumiblemente por que ha esa edad se adquiere inmunidad celular, aunque otros factores como cambios en la conducta sexual pueden ser importantes. La prevalencia de infección por VPH después de la tercera década de vida varia de 5 al 15 % pudiendo presentar un pico de prevalencia a los 65 años de edad.^{2,4}

VPH Y CÁNCER CERVICAL

Evolución histórica:

Las descripciones más antiguas que mencionan posibles infecciones asociadas con el VPH en condilomas clásicos (verrugas exofíticas) en los genitales externos, tanto de hombres como de mujeres, datan desde la era de los romanos. En el siglo pasado se observó que, en ocasiones, las verrugas genitales se convertían en carcinomas de células escamosas de manera extraña, en vulva y pene. Comúnmente se interpretaba que este evento no estaba relacionado con algún evento infeccioso, a pesar que la naturaleza infecciosa de las verrugas fue reconocida por Ciuffo en 1907, cuando el mismo se indujo la naturaleza infecciosa de las verrugas después de auto inocularse extractos de verrugas libres de células. En 1922 Lewandowsky y Lutz describieron una condición hereditaria muy extraña, la epidermodisplasia verruciforme, caracterizada por verrugas atípicas que cubrían largas áreas de la piel. En 1936 dos patólogos húngaros, Balo y Korpassy, trataron de establecer una relación entre ciertos tipos de cáncer y cierto tipo de verrugas, material de autopsias. La naturaleza infecciosa fue demostrada por Jablonska en 1972, también por la auto-inoculación de extractos libres de células. Para 1967 había suficiente evidencia epidemiológica para postular que un agente infeccioso estaba relacionado con la ocurrencia de cáncer cervical (CC). Sin embargo no fue sino, hasta la década de los 70' se reconoció que los HPV podrían tener un papel en el desarrollo de las neoplasias se reconoció que los HPV podrían tener un papel en el desarrollo de las neoplasias cervicales.³²

El ADN del primer VPH genital que se describió fue el HPV 6, el cual se detectó en una verruga genital (condiloma acuminado), posteriormente se clonó y se caracterizó. Esto permitió primero, aislamiento del DNA de un HPV muy relacionado (VPH-1) en papilomas de laringe y de verrugas genitales; y después, el ADN de dos tipos virales lejanamente relacionados, el HPV-16 y el HPV-18, directamente de biopsias de cáncer de cerviz. A pesar de que en 1976 el propio Zur Hausen ya había postulado que los VPH podrían tener algún papel importante en el desarrollo del cáncer ano genital, fue el aislamiento del ADN de los VPH 16 y 18 lo que dio la base para los estudios experimentales que lo confirmaron.^{9,13}

A pesar de conocerse que el VPH es un agente sexualmente transmitido, responsable de la transformación neoplásica del cuello uterino, los primeros resultados de estudios que exploraban la asociación, consistieron en series clínicas, a menudo muy limitadas, en las que se determinaba la presencia de alguno de los marcadores virales en muestras celulares o de tejido neoplásico.

Este tipo de informe aparecía en su mayoría sin mayor información sobre las características de las pacientes y sin datos suficientes del grupo control. Las técnicas de detección de los marcadores virales evolucionaron muy rápidamente, pero hasta finales de la década de los 80 no se publicaron estudios de validación que permitiera conocer los límites de algunas de las técnicas utilizadas hasta entonces.¹⁸

La detección de marcadores virales de VPH puede realizarse mediante descripciones morfológicas (citología), técnicas de inmuno histoquímica (tinciones con marcadores del tipo de la oxidasa-peroxidasa sobre preparaciones histológicas, o sobre otros soportes tras un proceso de extracción de ADN). La sensibilidad y especificidad de cada uno de estos métodos son muy variables, y rápidamente se aceptó que las técnicas de hibridación constituían el método mas fiable para la realización de estudios epidemiológicos que versaban sobre lesiones neoplásicas. No obstante, también esta tecnología evoluciono muy rápidamente, describiéndose nuevas variantes de métodos. El procedimiento de ampliación de secuencias específicas de ADN mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), permitió aumentar considerablemente el nivel mínimo de detección de ADN viral de las técnicas de hibridación, por lo que se ha convertido en un instrumento importante para la investigación epidemiológica, en particular en el estudio de la asociación entre VPH y Ca cervical.¹⁸

En términos de salud pública, el descubrimiento de que el cáncer cervical es una rara consecuencia de la infección por VPH es equiparable en importancia al descubrimiento de la asociación entre el tabaco y el cáncer de pulmón o entre infecciones crónicas con virus de hepatitis C y riesgo de cáncer de hígado.⁶

COFACTORES DE VPH

Antes de la introducción de las técnicas para determinar la presencia de ADN del VPH, los estudios epidemiológicos identificaron una serie de factores llamados “de riesgo”, con mayor prevalencia en los casos diagnosticados de cáncer cervical que en el grupo de comparación. Este es el caso de diferencias en el comportamiento sexual y de reproducción, el uso de anticonceptivos orales, el hábito de fumar, la historia de infecciones de transmisión sexual sobre todo por el herpes virus tipo 2. Sin embargo una vez establecido que el factor etiológico central de cáncer cervical es el VPH se ha replanteado el papel que juegan el resto de los llamados factores de riesgo.³³

Son muchos los factores que en conjunción con el VPH modulan el riesgo de transición de infección cervical por el VPH a cáncer. Dos tipos de cofactores pueden ser importantes:

- **Factores ambientales:**

El papel que juegan las hormonas exógenas ha sido sugerido en diferentes estudios, y se ha concluido que el uso prolongado de anticonceptivos orales (AOs) sería un factor de riesgo ya que el efecto que provocan, es promover la transición de la infección crónica por el VPH a la neoplasia cervical.^{3,5,25}

Aunque el cáncer de cervix no se considera por lo general, como un tumor hormonodependiente, se ha demostrado la presencia de altos niveles de receptores hormonales (en los núcleos de fibroblastos del estroma subyacente al epitelio displásico) para estrógenos y progesterona, tanto en tejido normal como en neoplásico; lo que sugiere que estas hormonas podrían actuar indirectamente en células epiteliales infectadas por el VPH.^{10,21}

Las hormonas sexuales (estrógenos y progesterona) pueden jugar un rol distinto en la persistencia de infección por VPH; sin embargo, se ha demostrado una activación de la transcripción en la región de control del VPH en respuesta a estrógenos exógenos. Los AOs parecen aumentar la actividad transformadora de los oncogenes del VPH e interferir en la resolución eficiente de las lesiones causadas por el virus en el cervix de las mujeres jóvenes.³⁶

La dificultad para estimar el efecto del uso de anticonceptivos proviene del hecho de que esta variable esta altamente asociada con otros factores de riesgo como actividad sexual e historia de detecciones de PAP. IARC, 1999

En los estudios mas recientes, tomando en cuenta el papel del VPH en la etiología del CC, se ha encontrado una importante asociación entre multiparidad y CC (tanto invasor como in situ) entre las mujeres VPH positivas, considerando a la multiparidad como un cofactor que modula la acción del VPH.²⁵

Las hipótesis a través de las cuales se ha tratado de explicar la relación entre multiparidad y CC están relacionadas con el trauma obstétrico, cambios hormonales e inmunosupresión durante el embarazo. Las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en el labio anterior del cervix, zona donde el traumatismo obstétrico es mas intenso. La reducción del riesgo asociada al antecedente de cesárea sugiere que el traumatismo que se produce durante el parto vaginal ejerce un efecto sobre el riesgo de CC.³⁰

Los cambios hormonales que se dan durante el embarazo (incremento progresivo en las concentraciones sanguíneas de estrógenos y progesterona) pudieran ser responsables de alteraciones en la unión escamo columnar (zona de transformación) produciendo ectopia cervical y manteniendo la zona de transformación sobre el exocervix por muchos años en las mujeres con gran numero de embarazos, facilitando con esto la directa exposición al VPH. Así mismo, el embarazo provoca un estado de inmune supresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a los agentes infecciosos.¹

El posible papel que juegan otras infecciones de transmisión sexual (ITS) todavía no esta claro, sin embargo la infección por Clamidia trachomatis (CT) es la mas común de las ITS de origen bacteriano y se relaciona como un cofactor del VPH en el proceso carcinogénico a través del proceso inflamatorio o modulando la respuesta inmune del huésped.

Los mecanismos propuestos para explicar como la CT pudiera estar implicada en el desarrollo de CC esta en el hecho de que en la infección se produce oxido nítrico en altas concentraciones por prolongados periodos durante la respuesta inflamatoria (con infiltrado de macrófagos) promoviendo la oxidación celular y como consecuencia, daño a nivel del ADN, predisponiendo la activación de los genes del VPH. ^{17,18}

Una interacción significativa ha sido encontrada entre el VPH y el virus humano de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Las mujeres y hombres que han estado expuestos al VIH tienen más probabilidades de ser VPH positivas y desarrollar neoplasias. ³²

Otros cofactores del VPH son el Herpes virus simple-2 (HVS) y el citomegalovirus (CMV) ya que incrementan el riesgo de CC y estas (HVS; CMV) por si solas no muestran riesgo carcinogénico. ^{34,36}

En ausencia de patógenos específicos, la vaginitis bacteriana y la inflamación cervical han sido propuestas como posibles cofactores para lesiones cervicales de alto grado en mujeres VPH positivas. Se ha reportado niveles elevados de cito quinas inflamatorias IL-6 y IL-8 asociados a neoplasia cervical. ^{2,4,5}

No esta claro el papel que puede jugar el tabaco pero podría estar asociado al riesgo de infección por VPH como consecuencia de la correlación existente entre fumar y ciertos comportamientos de conducta sexual. ¹

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER CERVICAL

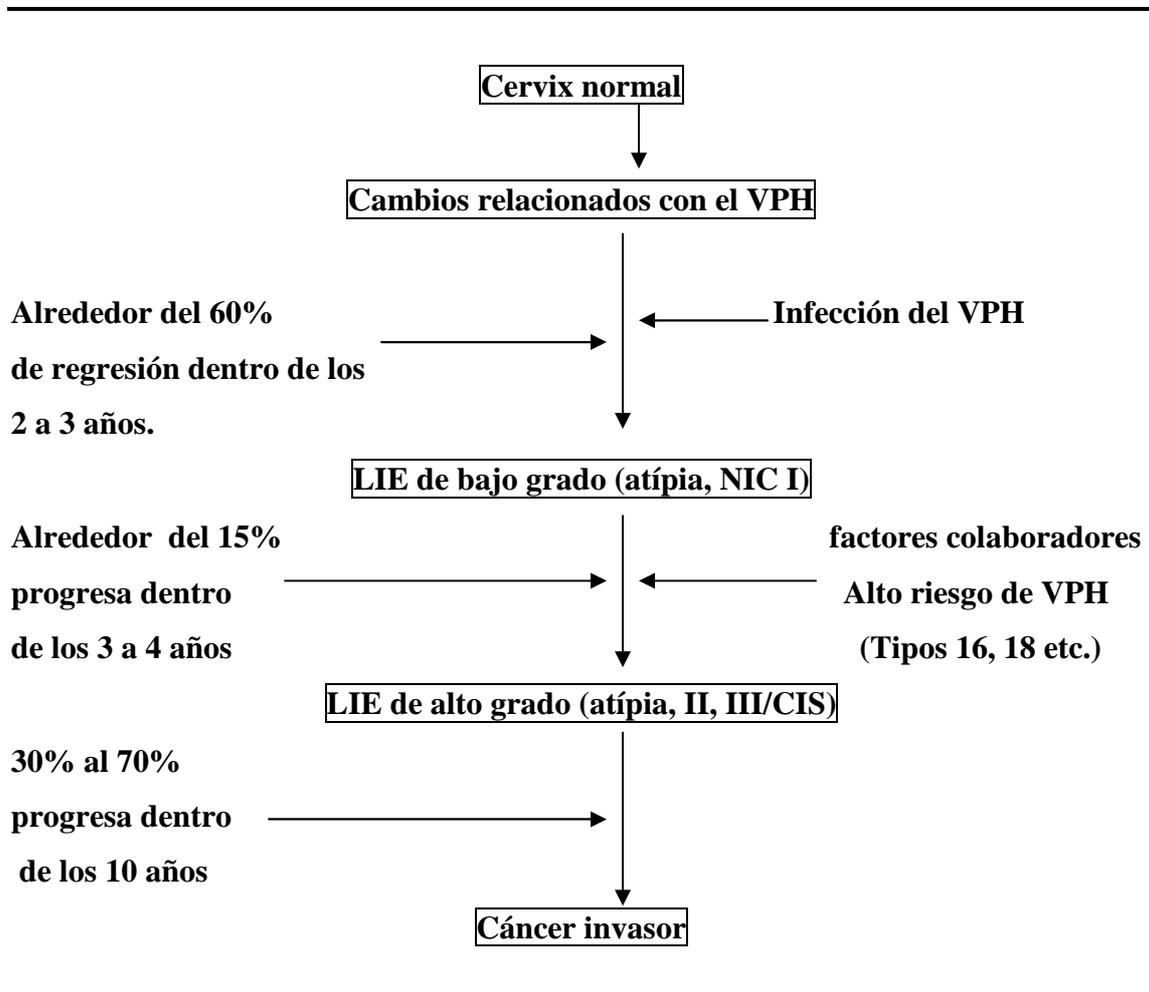
Ciertos tipos de virus de papiloma humano en particular VPH 6 y 11 generalmente se asocian solo con neoplasias intraepitelial cervical (NIC). Además, se ha visto que las lesiones leves presentan un contenido de ADN diploide o poliploide, lo que correlaciona con su tendencia a revertir. En contraste, las NIC III frecuentemente son aneuploides, presentan un mayor grado de atípia celular y tienen mayor tendencia a persistir, progresar o revertir (**figura 3**). A pesar de esto, el panorama no es tan claro ya que no se pueden distinguir, consistentemente, las lesiones precancerosas verdaderas de lesiones benignas que sean citológica o histológicamente similares. Del mismo modo, la variabilidad en la historia natural de lesiones biológicamente similares puede estar influenciada por una gran diversidad de factores.^{14,15}

Las neoplasias intra epiteliales del cervix se definen como lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) en proliferación, que presentan maduración anormal, alargamiento nuclear y atípia. Aparentemente la amplia gama de lesiones epiteliales son facetas de una misma enfermedad en la cual hay unos continuos cambios morfológicos.³⁰

Numerosos estudios llevados a cabo en pacientes portadoras de lesiones previas al carcinoma invasor del cuello uterino concluyen que en la mayoría de los casos las LIE ocurren al menos una década antes que el cáncer invasor, las mujeres que presentan LIE desarrollan cáncer invasor mas frecuentemente que quienes no, a través de biología molecular, cultivo de tejidos microscópico electrónica se ha comprobado la similitud entre el epitelio con la displasia y el invasor.³⁶

No se conoce con certeza el tiempo que se requiere para que una lesión evolucione desde una lesión de bajo grado hasta un cáncer in situ, o para que eventualmente progrese a un cáncer invasor y es imposible por cuestiones éticas determinarlo mediante observación directa. Sin embargo, se ha calculado que el tiempo promedio que le toma a una lesión epitelial progresar de un grado al siguiente es, aproximadamente, de cinco años; y de 1 a 30 años (con un promedio de 10-13 años) lo que toma a una lesión de alto grado para progresar a cáncer invasor.³⁶

HISTORIA NATURAL DEL CANCER CERVICAL



fuelle : PATH 1997. LIE lesión intraepitelial escamosa

Figura 3

PATOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El desarrollo del cáncer cervical esta frecuentemente precedido por una larga historia de anomalías celulares caracterizadas citológicas e histológicamente por variaciones en la maduración citoplasmática e irregularidades nucleares. La enfermedad comienza como una proliferación atípica de las células epiteliales que poco a poco invaden el espesor del epitelio y degeneran en lesiones mas graves hasta invadir el estroma que es cuando el cáncer se manifiesta.

El desarrollo de una lesión precancerosa del cuello del útero aparentemente involucra varios eventos. La exposición a algún VPH de alto riesgo probablemente produce una infección inicial del epitelio escamoso en la zona T, seguido por alteraciones morfológicas y biológicas de las células infectadas por el VPH. Aunque en este proceso es clara la interacción entre VPH y genes celulares, algunos estudios apoyan la participación de alteraciones en oncogenes celulares, además de al respuesta inmune del huésped, para que se produzca un cáncer invasor.^{28,31}

Se sabe en la actualidad que la transformación maligna de las cedulas normales se debe a la alteración de dos tipos de genes; los proto-oncogénicos y los genes supresores de los tumores llamados anti-oncogenes. Los proto-oncogenes (c-myc, ras y erbB2), anti-oncogenes (p53, Rb) son componentes celulares normales que tienen funciones importantes en el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular, que para convertirse en oncogenes y producir un cáncer deben alterar su estructura, ya sea mediante mutaciones o través de re-arreglos genéticos.³¹

Los anti-oncogenes son también componentes celulares normales que codifican proteínas necesarias para que las células progresen a través del ciclo celular.¹³

A medida que se ha mejorado el conocimiento de la historia natural de la enfermedad la clasificación de estas lesiones ha recibido diferentes denominaciones en las cuales se dan nomenclaturas a la secuencia patológica de la enfermedad considerada como pre maligna o pre invasora **figura 3**. Microscópicamente la evolución de la lesión se caracteriza por la diferenciación de las células epiteliales que progresivamente proliferan e invaden el espesor del epitelio. Inicialmente esta progresión fue descrita en función del incremento en el grado de displasia (leve, moderada, severa) y carcinoma in situ.

En principio en las displasias, las atípicas celulares no comprenden todo el espesor del epitelio, observándose una tendencia a la maduración y proliferación celular normal en los estratos superiores; en el carcinoma in situ las atípicas celulares comprometen todo el espesor del epitelio. La única diferencia histológica entre este y el carcinoma infiltrante es la ausencia de invasión del estroma.²⁹

Posteriormente se introdujo la terminología de neoplasias cervical intraepitelial (NIC I, II, III); este sistema de clasificación ha servido de base para el diagnóstico y manejo clínico de las lesiones cervicales en los pasados 20 años.²¹

La nueva nomenclatura introduce los términos de alto y bajo grado de lesiones intraepiteliales (LIE). LIE de bajo grado incluye NIC o ligera displasia, coilocitosis y condiloma. LIE de alto grado incluye NIC II y NIC III o displasia moderada o severa y carcinoma in situ (Tabla 3).²⁸

En los últimos años se han relacionado los cambios morfológicos en las células exfoliadas con la infección del virus del papiloma humano y se han incorporado como componente del diagnóstico citológico e histológico de los estadios tempranos del proceso neoplásico. Las lesiones precoces son actualmente consideradas manifestaciones de la infección del virus del papiloma humano, se caracteriza por la presencia de alteraciones nucleares y proliferación celular del epitelio. Estas anomalías celulares tienden a la regresión espontánea; pero algunas de estas lesiones particularmente las causadas por los virus oncogénicos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 65 pueden modificar el espesor del epitelio y desarrollar la enfermedad.^{22,28}

Tabla 3

TERMINOLOGÍA USADA EN ANORMALIDADES CERVICALES

| Términos citológicos | | Términos Histológicos | | |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Clasificación PAP | | | | |
| Clase I | Dentro de límites | Normal | Normal | Normal |
| Clase II | ASCUS AGUS | Respuesta Inflamatoria | Respuesta | Respuesta Inflamatoria |
| Clase III | LIE bajo grado | NIC bajo grado | NIC I | Displasia |
| Clase IV | LIE alto grado | NIC alto grado | NIC II, III | Displasia |
| | | | | Moderada |
| | | | | Severa. |
| | | | | Cáncer in situ |
| Clase V | Cáncer invasor | Cáncer invasor | Cáncer invasor | Cáncer invasor |

Adaptado de : IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic Risk to Humans, Vol 64.
 NIC: Neoplasia intraepitelial cervical ASCUS: alteraciones inflamatorias crónicas inespecíficas del epitelio escamoso y del epitelio columnar (AGUS)

Historia de George Papanicolau y de la tinción que lleva su nombre.

37,38

En los Estados Unidos, el cáncer cervicouterino fue la neoplasia maligna más común del tracto genital femenino hasta la década de 1950, cuando la incidencia y la tasa de mortalidad comenzó a descender en forma dramática hasta ubicarse actualmente después del carcinoma de endometrio, en cuanto a incidencia, y en mortalidad, luego del cáncer ovárico. En México existe la mayor tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino reportada a nivel mundial, y en Grecia, la menor (15.9 y 1.3 por 100,000 mujeres respectivamente). El progreso en la reducción de la mortalidad por esta enfermedad se atribuye al empleo rutinario de la citología exfoliativa y la tinción de Papanicolau, gracias al resultado de agresivas campañas educativas que han motivado a la población a adoptar este método como un estudio cotidiano después del principio de la actividad sexual (en una encuesta efectuada en 1985, en EE UU, solamente el 5% de las mujeres entre los 20 y 80 años de edad manifestaron no haberse realizado aun esta prueba.

Los comienzos

George Nicolas Papanicolau nació el 13 de mayo de 1883; fue el tercer hijo del físico y mayor Nicolas Papanicolau y de María Georgiou Kritsouta, mujer culta e interesada en la música y la literatura, aficiones que legó a su hijo. En los primeros años de su niñez, George fue criado en Kymi, pueblo de la isla griega Euboea, en el mar Egeo, junto con sus hermanos Athanase, María y Helen. Cuando cumplió cuatro años inició su educación en la escuela local de gramática, y luego, por el trabajo de su padre, la familia se mudó a Atenas. Ahí ingresó a la universidad, en 1898, para especializarse en música y humanidades, pero su padre lo persuadió para que estudiara medicina, disciplina de la que se graduó con honores a los veintiún años de edad. En octubre de 1904 se alistó en el ejército y fue admitido en la Academia de Reserva para Oficiales; dos años después fue promovido a asistente de cirujano. Se negó a continuar en la milicia, oponiéndose al deseo de su progenitor, y comenzó su carrera médica extramilitar tomando bajo su cuidado a una colonia de leproso, localizada al norte de su pueblo natal; pronto, sin embargo,

George Papanicolau decidió cursar un posgrado, en lugar de proseguir con su práctica médica, y convenció a su padre para que le financiara sus estudios en Alemania. En 1907, en Jena, empezó su posgrado bajo la tutela de Ernst Haeckel, uno de los partidarios de la teoría de la evolución de Darwin. Posteriormente frecuentó a August Weismann, en Freiburg, un brillante genetista que proponía que la herencia era transmitida por medio de las células sexuales. Después de su contacto con estos dos personajes dispuso dedicar su vida por completo a la investigación; esta vez condujo sus estudios el profesor Richard Goldshmidt, en el Instituto de Zoología de Munich, dirigido por Richard Hertwig.

La tesis que le fue asignada por Hertwig se enfocó a la diferenciación y determinación del microorganismo *Daphnia* (un género de crustáceos de agua dulce, llamados popularmente “moscas de agua”). En 1910, George Papanicolau obtuvo el grado de doctor y, habiéndose convertido también en un experto microscopista, regresó a Grecia. En el ferry rumbo a Atenas conoció a Andromache, hija del coronel Mavroyeni. Era una joven educada que tocaba el piano y dominaba el francés; George Papanicolau tenía noticias previas de su existencia gracias a las hermanas de ella, a quienes una vez trató como pacientes. La atracción fue inmediata y contrajeron nupcias el 25 de septiembre de 1910. El coronel Mavroyeni no tardó en utilizar sus influencias para conseguirle a Papanicolau un puesto como oceanógrafo en el museo de Mónaco, y el 19 de julio de 1911 fue elegido fisiólogo para una expedición guiada por el príncipe Alberto de Mónaco, en la embarcación *L'Hirondelle II*. En este empleo duró poco, ya que después de la muerte de su madre, él y su esposa regresaron a Kymi.

Durante la guerra de los Balcanes, en 1912, George sirvió dentro de la reserva militar y fue ascendido a teniente médico. En la armada alternó con muchos griego-americanos, los cuales lo motivaron a que emigrara a América, donde habría más oportunidades para ejercer una carrera científica que en Grecia, cuyo presupuesto para la investigación.

La llegada a América.

El 19 de octubre de 1913 la pareja griega llegó a Nueva York con 250 dólares en el bolsillo, sin un lugar a donde ir ni hablar inglés. Estos obstáculos no detuvieron a George Papanicolau, ya que luego de encontrar vivienda, halló empleo para ambos en la tienda departamental Gimbel; ella ganaba cinco dólares a la semana zurciendo botones y él vendía alfombras. Para aumentar el escaso ingreso familiar, George comenzó a tocar su violín en restaurantes.

Gracias a las recomendaciones de algunos clientes de estos establecimientos y las de otros griego-americanos, las habilidades y conocimientos de George Papanicolau fueron pronto reconocidas. Después de tres semanas como vendedor de alfombras, fue presentado a T.H. Morgan de la Universidad de Colombia, quien a su vez lo envió con William Elser, encargado del departamento de patología y bacteriología del Hospital de Nueva York, para laborar como técnico de laboratorio.

Elser inmediatamente se percató de la preparación médica de Papanicolau y le buscó un mejor puesto en el Colegio Médico de Cornell, bajo la tutela de Charles Stockard, del departamento de patología. Apenas a un año del arribo a Nueva York, George se encontraba trabajando en el campo que deseaba, y teniendo por asistente a Andromache. Ambos formaron por casi 47 años, un equipo un equipo de investigación semejante al de los curie.

Los inicios de la investigación.

En un principio, George Papanicolau condujo los experimentos de Stockard relativos al análisis de los efectos del vapor de alcohol en los conejillos de indias y su prole. Por la abundante progenie de los roedores, George pronto solicitó algunos de ellos para emprender su propia línea de investigación, mediante la cual deseaba demostrar que los cromosomas X y Y definían el sexo de la descendencia de los conejillos de indias. Para esta clase de estudios se sacrificaba a las hembras, pues era la única manera entonces conocida para determinar la ovulación. Sustentado en los avances de sus pesquisas, Papanicolau formuló la teoría de que "todas las hembras de especies superiores tienen una descarga vaginal periódica; los conejillos de indias son mamíferos y, por ende, deben de tener una, y ésta es, tal vez, tan pequeña que no se puede percibir a simple vista".

En la tienda Tiemman adquirió un espejo nasal, y con él empezó a efectuar muestreos de las descargas vaginales de los conejillos de indias (aun cuando aparentemente parecían flujos sin importancia); al observarlas al microscopio descubrió en ellas diferentes patrones y secuencias citológicas. El hecho de que tales variaciones pudiesen suceder en los humanos (aunque de forma más pausada), lo incitó a realizar la primera citología exfoliativa, teñida con la tinción que llevaría su nombre hasta nuestros días.

Los patrones citológicos que Papanicolau detectó fueron inmediatamente asociados con los cambios en el ciclo ovárico y menstrual. En septiembre de 1917, junto con Charles Stockard, publica los resultados en el American Journal of Anatomy bajo el título de “La existencia de un ciclo estral típico en los conejillos de indias, con un estudio de los cambios histológicos y fisiológicos.

La correlación de las modificaciones citológicas durante el periodo estral y menstrual despertaron inquietud en muchos de los investigadores de esa época, promoviendo el descubrimiento de otros datos importantes, como el hallazgo, en 1923, del estrógeno como hormona ovárica por Allen y Doisy en San Luis (quienes recibieron el premio Nobel en 1943 por describir la estructura de la vitamina K). Para 1919, George Papanicolau ya formaba parte de un grupo selecto de investigadores a nivel mundial; era tal su popularidad en el medio científico que, en 1920, el primer ministro de Grecia le ofreció ocupar el cargo de jefe del departamento de zoología de la Universidad de Atenas, puesto que rechazó. Una vez que determinó con precisión el ciclo estral en los conejillos de indias, George procedió a coleccionar citologías exfoliativas no sólo de su esposa, sino de diversas mujeres (embarazadas, niñas, pacientes climatéricas, posmenopáusicas y con otras entidades), y difundió sus conclusiones con el artículo “El ciclo sexual en la hembra humana mostrado por frotis vaginales”, en el American Journal of Anatomy en 1933.

En 1923, en una reunión en Nueva York, George Papanicolau sugirió el uso de su método para el diagnóstico de cáncer uterino. Sin embargo, James Ewing (uno de sus contemporáneos, célebre por la publicación de “Enfermedades neoplásicas”, en 1919) expresó su escepticismo y lo cuestionó respecto a la eficacia del proceso para distinguir entre el carcinoma endometrial y el cervical.

Al responder Papanicolau que su técnica efectivamente no diferenciaba ambas afecciones, Ewing replicó que era un procedimiento inútil, ya que era mucho más fácil y determinante realizar una biopsia.

Esto no desalentó a George, quien continuó sus investigaciones sobre frotis vaginales y cervicales. En febrero de 1925 emprende un estudio sistemático en frotis vaginales con voluntarias y trabajadoras del Hospital de la Mujer en Nueva York.

El encontrar neoplasias y adquirir pericia en la diferenciación de los frotis fue para Papanicolau una de las experiencias más emocionantes de toda su vida.³ Para confirmar sus observaciones decide explorar a mujeres con diagnósticos de cáncer ya establecidos, y finalmente, en una conferencia en enero de 1928, en Battle Creek, Michigan, devela su hallazgo. Después de su plática, un diario de Nueva York publicó que George Papanicolau no se encontraba en condiciones de mencionar qué tan útil era su descubrimiento por sí solo, en el, por aquel entonces, usual tratamiento y estadificación de la neoplasia, pero que dicho procedimiento prometía ser una excelente herramienta pronóstica para la detección de cáncer en etapas iniciales.

En esa charla Papanicolau describió por primera vez la técnica de tinción que más tarde se conocería sólo por el apellido de su descubridor.⁴ Sin embargo, debido al anterior descrédito del método por Ewing, la comunidad médica prestó poca atención a la novedosa propuesta, y etiquetaron a George como “un pobre maestro con técnicas convencionales”. Para limpiar su reputación decidió publicar formalmente su descubrimiento, pero por esas fechas Aurel Babes, de la Universidad de Bucarest, elaboró un artículo sobre el citodiagnóstico del cáncer uterino, lo cual colocó a George en una situación delicada puesto que Babes comenzó a demostrar fehacientemente lo propuesto por Papanicolau, ganándole prestigio en su propio terreno.

Joseph Hinsey, sucesor de Charles Stockard como jefe del departamento de anatomía del Colegio Médico de Cornell, apoyó a George Papanicolau para que efectuara un ensayo clínico, esta vez con una sólida base estadística; Herbert F. Trayut, patólogo ginecólogo, se unió al equipo. Comenzaron la investigación en 1939, en el Hospital de Nueva York, donde todas las mujeres del servicio de ginecología eran sometidas a una toma de citología exfoliativa, para ser interpretada por Papanicolau.

Los resultados fueron contundentes, ya que el uso rutinario de este método permitió el diagnóstico de un considerable número de casos asintomático de neoplasia cervicouterina, algunos de ellos imperceptibles al ojo humano y solamente demostrable mediante biopsia, o este procedimiento. El 11 de marzo de 1941 presenta el resumen de sus avances para aprobación, y el artículo se publica en agosto del mismo año en el American Journal of Obstetrics and Gynecology.⁶ Posteriormente, Papanicolau, con la experiencia acumulada de la observación de las laminillas, elabora el Atlas de citología exfoliativa, impreso en 1954.⁷ Treinta y cuatro años después de haber arribado a los Estados Unidos, la pareja viaja a Europa y George Papanicolau preside la primera conferencia internacional sobre citología, en Bruselas;⁸ más adelante fue recibido en la isla de Corfo por la familia real griega.

Durante su estancia fue persuadido a fundar un instituto nacional de citología que llevara su nombre, mas carecían de suficientes recursos y equipo, por lo que el investigador regresó a Norteamérica. Entonces le ofrecieron el puesto de director del Instituto de Investigación de Cáncer de Miami, cargo que no titubeó en aceptar. Con los fondos y el personal necesario, programó iniciar el proyecto de citología más ambicioso del mundo, pero no pudo llevarlo a cabo porque George Papanicolau, el 19 de febrero de 1962, muere de un infarto cardiaco.⁸ Actualmente sus restos descansan en el pequeño pueblo de Clinton, New Jersey.

Prueba de Papanicolau ³⁸

La prueba de Papanicolaou (también conocida como la prueba Pap o examen de citología) es una manera de examinar células recolectadas del cuello uterino y la vagina. Esta prueba puede mostrar la presencia de infección, inflamación, células anormales, o cáncer. En un examen pélvico, el médico palpa el útero (matriz), la vagina, los ovarios, las trompas de Falopio, la vejiga y el recto, con el propósito de encontrar cualquier anomalía en su forma o tamaño. Durante el examen pélvico, se utiliza un instrumento conocido como espéculo para ensanchar la vagina de tal manera que la parte superior de la vagina y el cuello uterino puedan ser vistos.

La prueba de Papanicolaou y el examen pélvico forman parte importante del cuidado de la salud rutinario de una mujer, ya que con ellos se pueden detectar anomalías que pueden conducir a cáncer invasor.

Estas anormalidades pueden ser tratadas antes de que el cáncer se desarrolle. La mayoría de los cánceres invasores del cuello del útero se pueden prevenir si la mujer se hace pruebas de Papanicolaou y exámenes pélvicos con regularidad.

Además, al igual que otros tipos de cáncer, el cáncer del cuello del útero puede ser tratado con mayor éxito cuando se detecta temprano. Las mujeres que son o han sido sexualmente activas, o mayores de 18 años, deben hacerse pruebas de Papanicolaou y exámenes físicos con regularidad. Sería bueno que las mujeres consulten a su médico acerca de la frecuencia con que deben hacerse estos exámenes.

No se sabe de una edad en la que la prueba de Papanicolaou deja de ser eficaz. Las mujeres mayores deben seguir haciéndose exámenes físicos con regularidad, entre ellos el examen pélvico y la prueba de Papanicolaou. Las mujeres que han tenido resultados consistentemente normales en la prueba de Papanicolaou podrían preguntarle al médico con qué frecuencia deben hacerse la prueba de Papanicolaou.

Las mujeres que han tenido una histerectomía (cirugía en la que se extrae el útero, incluyendo el cuello del útero) deben consultar con su médico acerca de si tienen que seguir haciéndose pruebas de Papanicolaou con regularidad. Si la histerectomía se llevó a cabo debido a una condición precancerosa o cancerosa, tendrán que seguir sacándose muestras del final del canal vaginal para determinar cambios anormales. Si el útero (incluyendo el cuello del útero) ha sido extraído debido a una condición no cancerosa como fibroides, las pruebas de Papanicolaou rutinarias pueden no ser necesarias. Sin embargo, sigue siendo importante que la mujer continúe teniendo exámenes ginecológicos con regularidad como parte del cuidado de su salud.

Una mujer debe hacerse esta prueba cuando no esté menstruando; el mejor momento es entre 10 y 20 días después del primer día del período menstrual. Dos días antes de la prueba de Papanicolaou, la mujer debe evitar el lavado vaginal o usar medicamentos vaginales o espumas, cremas o gelatinas espermicidas. Un nuevo método de informe, llamado el Sistema Bethesda, se desarrolló después de un taller patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer en 1988. El Sistema Bethesda utiliza términos descriptivos de diagnóstico en lugar de números de clases, los cuales se utilizaron en el pasado para presentar los resultados de la prueba de Papanicolaou. Este sistema de informe incluye una evaluación de suficiencia del espécimen

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio: Descriptivo, serie de casos.

Área de estudio:

Sala de ginecología del Centro de Salud Denis Gutiérrez del Municipio de Río Blanco del Departamento de Matagalpa.

Población de estudio:

Todas las mujeres que se realizaron Papanicolau en sala de ginecología del Centro de Salud de Río Blanco del Departamento de Matagalpa en el periodo comprendido entre 2005-2006.

Definición de caso:

Todos aquellas mujeres cuyos resultados de citología cervical en los cuales se identifico por el Departamento de Patología del HRCAM la presencia del Virus del Papiloma Humano.

Criterios de inclusión:

Todos los registros encontrados positivos para VPH de las pacientes que se realizaron la toma de papanicolao en la sala de ginecología de dicho centro.

Criterios de exclusión:

Pacientes cuyo resultado de PAPS positivo ya haya sido incluida dentro del estudio y con PAPS negativo para VPH.

Fuente de información:

Secundaria, a través de la revisión de los resultados de las citología cervical.

Procedimiento de Recolección:

Se solicitara autorización al Director del Centro de Salud Denis Gutiérrez del Municipio de Río Blanco para el acceso a los resultados de las citologías cervicales realizadas en la sala de ginecología de este centro, así mismo se hará la búsqueda en la comunidad para completar datos faltantes en la hoja de resultado de las pacientes con VPH positivo.

Plan de análisis:

Los datos serán introducidos, procesados y analizados usando el software SPSS 10.0. y los datos cualitativos a través de porcentajes.

Operacionalización de Variables:

| VARIABLES | DEFINICIÓN | INDICADOR | ESCALAS |
|-------------|---|--|--|
| Procedencia | Área geográfica dónde reside el paciente. | Registrada en la hoja de solicitud de citología cervical | ⇒ Urbana ⇒ Rural |
| Edad | Periodo que va desde el nacimiento hasta el momento de la toma del PAS. Expresada cronológicamente en años. | Años cumplidos desde el nacimiento | ⇒ ≤ 20 ⇒ 20 - 35 ⇒ 36 - 49 ⇒ ≥ 50 |
| Gesta | Cantidad total de Embarazos. | Numero total de embarazos de la paciente. | ⇒ 0 ⇒ 1 ⇒ 2 ⇒ 3 ⇒ 4 ⇒ ≥ 5 |
| Paridad | Cantidad total de partos vía vaginal. | Numero total de partos de la paciente. | ⇒ 0 ⇒ 1 ⇒ 2 ⇒ 3 ⇒ 4 ⇒ ≥ 5 |
| Aborto | Interrupción del embarazo antes de las 20 semanas de gestación o producto con peso menor o Igual a 500 grs. | Número total de abortos de la paciente. | ⇒ 0 ⇒ 1 ⇒ 2 |

Virus del Papiloma Humano Centro de Salud Denis Gutiérrez Río Blanco

| | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|
| Cesárea | Intervención quirúrgica por la cual se extrae al feto a través de las paredes del abdomen y el útero. | Número total de cesáreas de la paciente. | <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 0 ⇒ 1 ⇒ 2 ⇒ 3 a más |
| IVSA | Inicio de vida sexual activa. | Edad a la cual inicia su IVSA | <ul style="list-style-type: none"> ⇒ <20 ⇒ >20 |
| Numero de compañeros sexuales. | Cantidad de parejas sexuales. | | <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 1 ⇒ 2 ⇒ 3 ⇒ ≥4 |
| Hallazgos clínicos al momento de PAPS | Descripción del cervix al momento de la toma del Papanicolaou | Registrada en la hoja de solicitud de citología cervical | <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Aspecto (sano, enrojecido, entropión y tumoral) ⇒ Secreción (normal, leucorrea, hemorrágica y purulenta) |
| PAPS anterior | Antecedente de Papanicolau anterior al realizado actualmente. | Registrada en la hoja de solicitud de citología cervical | <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Si : ⇒ Positivo de HPV ⇒ No |
| Anticonceptivo | Métodos y productos que pueden impedir la fecundación de manera temporal y reversible. | Registrada en la hoja de solicitud de citología cervical | <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Gestajenos oral ⇒ Inyectable |

| | | | |
|--|--|---|---|
| <p>Resultado de patología de citología cervical.</p> | <p>Aspecto y conclusión que determina el patólogo sobre la citología cervical.</p> | <p>Registrada en la hoja de solicitud de citología cervical</p> | <ul style="list-style-type: none">⇒ Inflamación⇒ Gardnerella vaginal⇒ Candida sp⇒ Herpes virus⇒ Abundantes bacterias cocoides.⇒ Tricomonas vaginales⇒ Atrofia⇒ Cambios regenerativos. ⇒ Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. (1.Cambios celulares de Papiloma humano. 2.Displasia leve/ NIC I) ⇒ Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (1.Displasia moderada. 2. Displasia severa/ NIC III/ Carcinoma in situ)⇒ Carcinoma de células escamosas |
|--|--|---|---|

Virus del Papiloma Humano Centro de Salud Denis Gutiérrez Río Blanco

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | invasor (1. Atípia glandular de bajo grado. 2. Atípia glandular de alto grado.) |
|--|--|--|---|

RESULTADOS

Se revisaron 1180 resultados de citología cervical en la sala de ginecología del Centro de Salud Denis Gutiérrez, de los cuales el 2.5 % (30 pacientes) se les diagnosticó la presencia del Virus del Papiloma Humano. (Cuadro 1 y 3).

Los datos de este estudio reportan que el mayor número de casos con VPH positivo se encuentra comprendido en el grupo de edad de 20 a 35 años con el 43.4 % (13 pacientes), seguido de un segundo grupo de 36 a 49 años con el 30 % (9 pacientes), el 16.6 % (5 pacientes) corresponde al grupo de edad de ≥ 50 años, seguido por el grupo de ≤ 20 años con el 10 % (3 pacientes). (Cuadro 2).

Al estudiar la distribución geográfica por zona se encontró que 3 de las 16 zonas afectadas se encuentran en el primer lugar, con el 13.3 % (4 pacientes cada zona): B° Rafael Martínez, B° Walter Calderón, B° Gregorio Montoya. Seguido por el B° El Mecate con el 10 % (3 pacientes) de los casos, el 6.6 % (2 pacientes cada uno) corresponde al B° 380 y a la comunidad de Caño Negro, el cuarto lugar esta conformado por once barrios y comunidades con el 3.3 % (1 paciente cada zona): B° Las Lomas, B° German Pomares, B° Linda Vista, B° Luis Alfonso Velásquez y las comunidades de Wasayamba, Lisawe, Quiliquito, Sn José de Paiwa, Cabecera de Paiwa, Copalar y Tawa.. (Cuadro 4).

De esta distribución podemos deducir que el 70 % (21 pacientes) de los casos están dentro del casco urbano y el 30 % (9 pacientes) pertenecen al área rural. (Cuadro 5).

Dependiendo de sus características socioculturales se encontró que el 46.6 % (14 pacientes) tuvo o tiene 2 compañeros sexuales, el 40 % (12 pacientes) 1 compañero sexual, el 6.7% (2 pacientes) 3 compañeros sexuales y 2 pacientes (6.7 %) ≥ 4 compañeros sexuales. (Cuadro 6).

El 40 % (12 pacientes) inicio su vida sexual activa a los 15 años, seguido por el 23.4 % (7 pacientes) cuya IVSA fue a los 16 años, el 13.4 % (4 pacientes) inicio su vida sexual después de los 20 años, el 6.6 % (2 pacientes en cada edad) inicio a los ≤ 13 , 17 y 18 años, y el 3.4 % (1 paciente) a los 19 años. (Cuadro 7).

Con relación a los antecedentes gineco obstétricos según presencia del VPH se encontró que el 33.4 % (10 pacientes) tiene mas de 5 Gestas, el 23.3 % (7 pacientes) 3 Gestas, seguido por el 20 % (6 pacientes) con 2 Gestas, el 13.3 % (4 pacientes) 4 Gestas y el 10 % (3 pacientes) con 1 Gesta. (Cuadro 8). Con respecto al numero de partos por vía vaginal se encontró que el 26.6 % (8 pacientes) tuvo mas de 5 hijos, el 23.3 % (7 pacientes) 3 hijos, seguido por el 16.7 % (5 pacientes) con 2 hijos, el 10 % (3 pacientes) tuvo 4 hijos y el 6.7 % (2 pacientes) con 1 hijo. (Cuadro 9). De el total de pacientes solamente 16.6 % (5 pacientes) tuvo un aborto, el 83.4 % (25 pacientes) no presento ninguno. (Cuadro 10). Cabe recalcar que el 100 % (30 pacientes) de los casos tuvo sus parto por vía vaginal. (Cuadro 11).

El 60 % (18 pacientes) de los casos nunca se había realizado un examen de Papanicolau y el 40 % (12 pacientes) tenia antecedente de PAP anterior cuyo resultado era negativo para HPV. (Cuadro 12).

Al momento de la toma de muestra según el aspecto del cervix de las pacientes VPH positivas se encontró que el 60 % (18 pacientes) se mostró enrojecido, el 23.3 % (7 pacientes) posee ectropión, seguido por un 16.7 % (5 pacientes) con apariencia tumoral. (Cuadro 13).

Con respecto a la secreción de las pacientes VPH positivas a la toma del PAP, se reporta que el 63.3 % (19 pacientes) presentaba Leucorrea, el 26.7 % (8 pacientes) era sanguinolenta y el 10 % (3 pacientes) Purulento. (Cuadro 14).

Se encontró que las pacientes además de ser VPH positivas, poseían microorganismo en la flora vaginal siendo el mas predominante la presencia de Cocos sp. Con un 36.7% (11 pacientes), el 10 % (3 pacientes) con Tricomona Vaginales, el tercer lugar corresponde al 6.6 % con Gardnerella Vaginal (2 pacientes) y Herpes virus (2 pacientes), el 3.4 % (1 paciente) con Cándida Sp. (Cuadro 15).

Haciendo una relación de las pacientes VPH positivas con la posible Lesión Intraepitelial se detecto que el 80 % (24 pacientes) no presentaba ningún tipo de LIE, sin embargo el 10 % (3 pacientes) presentaba NIC II y el 6.7 % (2 pacientes) NIC III, seguido por el 3.3 % (1 paciente) con NIC I.

Cuando se comparo como factor de riesgo para infección por VPH el uso de anticonceptivos orales, resulto que el 34 % de los pacientes usaba anticonceptivos inyectables y solo el 16 % uso Gestajenos orales

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el presente estudio, el pico mas alto de infección por VPH se presento entre las edades de 20 a 35 años (43.4 %) concordando con los estudios realizados en otros países (Estados Unidos, Canadá) en los cuales las mujeres jóvenes alcanzan una frecuencia de infección hasta de un 50 %. 4 (Cuadro 2).

Después decrece, presumiblemente por que a esa edad se adquiere inmunidad celular, aunque otros factores como cambios en la conducta sexual pueden ser importantes. La prevalencia de infección por VPH después de la tercera década de vida varia de 5 al 15 % pudiendo presentar un pico de prevalencia a los 65 años de edad. 2,4. En nuestro estudio el segundo grupo lo constituyen las edades de 36 a 49 años con el 30 % (9 pacientes), el 16.6 % (5 pacientes) corresponde al grupo de edad de ≥ 50 años, seguido por el grupo de ≤ 20 años con el 10 % (3 pacientes).(Cuadro2).

En un estudio que en la actualidad se esta realizando en Guanacaste, Costa Rica, para evaluar una vacuna contra el virus del papiloma humano, se encontró que un 26.4% de las 7234 mujeres participantes en el estudio tenían infecciones por VPH; un 18% de las mujeres estudiadas se encontraban infectadas por solo un tipo de virus de papiloma humano y un 8.2% se encontraban infectadas por al menos dos tipo de VPH. Un 24.4% de las mujeres menores de 25 años de este estudio se encontraban infectadas con virus VPH oncogénicos (alto riesgo de producir cáncer). La frecuencia de infección con virus oncogénicos en las mujeres de 35 a 44 años fue de un 9,7%; en las mujeres de 45-54 años fue de 9.8% y en las mujeres de 65 años y más la frecuencia de infección fue de 12.6%. 6; encontrando similitud con las edades de infección de nuestro estudio.

Con respecto a la distribución geográfica, el 70 % de los casos están dentro del casco urbano y el 30 % restante dentro del casco rural, en la bibliografía consultada no se hace énfasis en la localización, probablemente por que se ha encontrado que algunos factores de riesgo implicados son determinantes para el desarrollo de la infección.

Se considera que el principal factor de riesgo es el inicio precoz de relaciones sexuales (antes de los 20 años) y el número de compañeros sexuales, aumentando así el riesgo de infección por VPH y el desarrollo de cáncer cervicouterino. Se ha demostrado la presencia de VPH cervical o vulvar en un 17-21% de las mujeres con una pareja sexual y en 69-83% de las mujeres con 5 o más parejas sexuales.

En nuestro estudio se demuestra que el 40 % de las pacientes inicia su vida sexual activa a los 15 años y el 46.6 % tuvo o tiene 2 compañeros sexuales, siendo compatible con los datos anteriormente descritos. (Cuadro 6 y 7).

Cabe recalcar que la promiscuidad sexual del hombre también constituye un factor de riesgo dado que en sus múltiples contactos sexuales se contamina con virus de papiloma humano que trasmite después a su pareja.

Si bien es cierto que la infección por VPH no está estrechamente relacionada con el número de hijos que puede procrear la paciente, si se toma en cuenta como un cofactor que modula la acción del VPH ya que los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo favorecen el desarrollo de las infecciones por VPH.²⁵ Tomando de referencia este artículo se demostró que el 26.6 % de las pacientes tuvo más de 5 hijos (Cuadro 9).

La reducción de riesgo asociada al antecedente de cesárea sugiere que el traumatismo que se produce durante el parto vaginal ejerce un efecto sobre el riesgo de Cc en mujeres VPH positivas.³⁰ Sin embargo en nuestro trabajo se detectó que el 100 % de las pacientes tuvo su parto por vía vaginal por lo que se considera que si estuvieron expuestas a la infección en ese momento estas (Px) tienen alto riesgo de desarrollar Ca Cu así mismo, sus productos son susceptibles al desarrollo de papiloma laringeo. (Cuadro 11).

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias o intermitentes, especialmente entre las mujeres menores de 30 años de edad, cerca del 70 % desaparecen aproximadamente en un año. El 91 %, en dos años y en un gran porcentaje de las ocasiones no causan ninguna lesión cervical.^{27,36} Sin embargo esto no pudo ser constatado por nuestro estudio ya que el 40 % de las pacientes que se realizó PAPs anterior era negativo para HPV y un 60 % no se realizó el examen. (Cuadro 12).

La mayoría de personas que tienen infección genital por VPH no saben que están infectadas. El virus vive en la piel o en las membranas mucosas y generalmente no causa síntomas. ^{3 4} Pero nuestro estudio reveló que al examen físico del canal vaginal, en el 60 % de las pacientes el cervix se encontraba enrojecido y en un 63.3 % eran secreciones leucorreicas; en un menor grado el aspecto era tumoral (16.7 %) y ectropial (23.3 %) y las secreciones hemorrágicas (26.7) y purulentas (10 %).

El posible papel que juegan otras infecciones de transmisión sexual (ITS) todavía no está claro, sin embargo la infección por *Clamidia trachomatis* (CT) es la más común de las ITS de origen bacteriano y se relaciona como un cofactor del VPH en el proceso carcinogénico ^{17 18} Otros cofactores del VPH son el Herpes virus simple-2 (HVS) y el citomegalovirus (CMV) ya que incrementan el riesgo de CC y estas (HVS; CMV) por sí solas no muestran riesgo carcinogénico. ^{34,36} Sin embargo este estudio, revela que el 36.7 % de las pacientes poseía *Cocos Sp.* el 10 % con *Tricomona Vaginales*, el tercer lugar corresponde al 6.6 % con *Gardnerella Vaginal* y Herpes virus respectivamente, y el 3.4 % con *Cándida Sp.* (Cuadro 15). No mostrando relación con los artículos antes descritos, pero no se descarta la posibilidad de que en ausencia de patógenos específicos, la vaginitis bacteriana y la inflamación cervical se comporten como posibles cofactores para lesiones cervicales de alto grado en mujeres VPH positivas. ^{2,4,5}

Como se ha descrito anteriormente, solo una pequeña parte de las infecciones crónicas por VPH evolucionan de neoplasia intraepitelial cervical I (NIC I) a NIC II, NIC III y cáncer cervicouterino 3; pero nuestro estudio da a conocer que el 10 % de los casos se encontraba en NIC II y el 6.7 % en NIC III, seguido por el 3.3 % con NIC I (Cuadro 16). No se conoce con certeza el tiempo que se requiere para que una lesión evolucione desde una lesión de bajo grado hasta un cáncer in situ.

El papel que juegan las hormonas exógenas ha sido sugerido en diferentes estudios, y se ha concluido que el uso prolongado de anticonceptivos orales (AOS) sería un factor de riesgo ya que el efecto que provocan, es promover la transición de la infección crónica por el VPH a la neoplasia cervical. ^{3,5,25} contrastando con el resultado de nuestro estudio, el cual demuestra que el 34 % de los casos utiliza anticonceptivos inyectables y solo un 16 % utiliza Gestajenos orales (Cuadro 17).

CONCLUSIONES

- ⇒ De los 30 casos de VPH positivos encontrados, la mayoría de ellos se presentó en el grupo etareo de 25 a 30 años de edad, la mayor parte de ellos provenía del área urbana afectando cuatro barrios, principalmente: B° Rafael Martínez, B° Walter Calderón, B° Gregorio Montoya.
- ⇒ Al examen físico del canal vaginal, en el 60 % de las pacientes el cervix se encontraba enrojecido y en un 63.3 % eran secreciones leucorreicas.
- ⇒ En nuestro estudio se demuestra que la mayoría de las pacientes inicia su vida sexual activa a los 15 años y tuvo o tiene 2 compañeros sexuales. Se encontró que la mayoría de las pacientes tuvo más de 5 hijos, en todos los casos los partos fueron por vía vaginal sin antecedentes de cesárea.
- ⇒ El 60 % de las pacientes no tenía antecedentes de PAPs anterior.
- ⇒ Los agentes patógenos que más predominó en la flora vaginal de las pacientes VPH positivas fueron Cocos Sp, Tricomonas Vaginal y Gardnerella Vaginales; en un menor grado Herpes Virus y Candida.
- ⇒ Un pequeño porcentaje pero muy importante de pacientes ya presentaba algún grado de displasia en su resultado de PAPs.
- ⇒ No se pudo constatar si el uso de gestajenos orales es un factor de riesgo ya que la mayoría de las pacientes utiliza anticonceptivo inyectable.

RECOMENDACIONES

1. Un control riguroso, periódico, mediante el examen de Papanicolaou (al menos una vez al año o más frecuente si así lo indica su médico).
2. Mejorar el método de archivo de los expedientes clínicos, para tener datos estadísticos más confiables y con mayor accesibilidad a los mismos.
3. Incrementar la vigilancia y control de las pacientes VPH positivas por presentar mayor riesgo de Cáncer cervical y ser referidas a centros de mayor resolución.
4. Promover información a las mujeres acerca de la importancia de la toma del PAPS.
5. Brindar talleres a médicos generales y en servicio social para la detección temprana de casos y así dar un tratamiento y traslado oportuno a las pacientes positivas de VPH.
6. La realización de otros trabajos similares en los años subsecuentes, ya que con solo un estudio no se puede definir muy bien, la situación real de este problema.
7. Promover la utilización de métodos de planificación de barrera a la población con mayor riesgo poblacional.
8. Brindar información sobre donde, como y cuando las mujeres pueden realizarse el PAPS.
9. Que todo el personal de salud (Medico, Enfermeras, ETV, Etc.) promueva la realización de PAPS en cada una de las actividades realizadas por dicho centro.

REFERENCIAS

- 1) Agoratos T, Bontis J, Lambropoulos AF, Constantinidis TC, Nasioutiki M, Tagou C, Katsocuyannopoulos V. Epidemiology of human papillomavirus infection in Greek asymptomatic women. *Eur cancer Prev* **1995**; **4(2):159-167**.
- 2) Alonso P, Lazcano E, Hernández M. *Cáncer cervicouterino Diagnóstico, tratamiento y control*. México: Editorial Interamericana, 2000.
- 3) Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J, Kosorok MR, Lee SK, Kiviat NB, Colmes KK. Genital human papillomavirus infections among male and female sex partners prevalence and type specific concordance. *J infectios* **1995**; **171(2): 429-432**.
- 4) Benda JA, Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semiologia oncologica* **1994**; **21(1): 3-11**.
- 5) Berumen J, Casas L, Segura E, Amescua JL, Garcia-carranca A. Genome amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical carcinomas is related to the retention of E1/E2 genes. *Int J cancer* **1994**; **56(5): 640-645**.
- 6) Bosch FX, Muñoz, N, De Sanjose, S, Izarzugaza, I, Gili, M, Viladiu, P, Tormo, MJ, Moreo, P, Ascunce, M, Gonzalez, LC, Tafur. Importance of human papillomavirus endocervix in the incidence of cervical cancer and extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer epidemiol Biomark prev*. **1994**; **3: 375-379**.
- 7) Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, Dehovitz JA, Landesman SH, Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infections with age is independent of other risk factors. *Sex transm dis*. **1996**; **23(4): 33-341(b)**.
- 8) Chan, MK, Lau KM, Tsui Y, Human papillomavirus infection in Hong-Kong Chinese with normal and abnormal cervix detected by polymerase chain reaction method on cervical scrapes, *gynecol oncol*. **1996**; **60(2):217.223**.
- 9) Cole ST, Danos O, Nucleotide sequence and comparative analysis of the human papillomavirus type 18 genome. Phylogeny of papillomavirus and repeated structure of the E6 and E7 gene products. *J Mol Biol*. **1987**; **193(4): 599-608**.
- 10) Crook T, Drede D, Tidy J, Scholefield J, Crawford L, Vousden KH. Status of c-myc, p53 and telomerase genes in human papillomavirus positive and negative squamous cell carcinoma of the anus. *Oncogene* **1991**; **6(7):1251-7**.

- 11) Cullen A. Reid R. campion M. Loincz AT. Análisis of the physical state of different HPV DNAs in intraepitelial and invasive cervical neoplasia. *J Virol* **1991; 65:606-612.**
- 12) Dellius H. Hofmann B. Primer-directed sequencing of human papillomavirus types. In: zur Hausen H. ed . human pathogenic papillomavirus conference. Charleston. South carolina 1999.
- 13) Dipaolo JA. Woodworth CD. Popescu NC. Notorio V. Doniger J. Induction of human cervical squamous cel carcinoma by sequential tranfetion with human papillomavirus 16 ADN and virul Harvey ras. *Oncogene* **1989; 4(4): 395-399.**
- 14) FIGO. Internacional Fedaration of Gynecology and Obstetrics. Staging announcement: FIGO staging of gynecologic cancer: cervical and vulva. *Int J Gynecol cancer* **1995; 5:319-323.**
- 15) Garcia-Carranca A. Thierry F. Yanic M. Interolay of viral and cellular proteins along the long control region of human papillomavirus types 18. *J Virol* **1988;62(11):4321-4330.**
- 16) Goodman MT. McDuffie K. Hernandez B. Wilkens LR. Selhub J. Case-control study of plasma fogata, homocysteine, vitanmin B12, and cysteine as markers of cervical dysplasi. *Cancer.* **2000;89(2):376-382**
- 17) Grece M. husnjak K. magdic L. Ilijas M. zlacli M . lepusic D. lukac J . hodek B. grizelj V. kurjark A. kusic Z. Detention and typing of human papillomavirus by polymerase chain reaction in cervical acrapes of Croatian women with abnormal cytology. *Eur J Epdermiol* **1997;13(6):645-651.**
- 18) Gustafsson L. ponten J. Zack M. Internacional incedence rates of invasive cervical cancer alter introdution ofcytological screening. *Causes control gynecol* **1997;8:755-763.**
- 19) Geo .F.M.D Brooks. M .A. Janet S. Butel. PhD. Stephen A. Morse. PHD. *Microbiologia Medica de Jawetz, Melnick y Adelberg.* 17 edicion, traduc. 22 edicion **2002;43(23):635-640.**
- 20) Kessler II. Venereal factors in human cervical cancer: evidence from marital clusters. *Cancer* **1977;39(4):1912-1919.**
- 21) Kiviat NB. Pavoneen JA. Brockway J. Cricthlow CW. Brunhan RC. Stevens CE. Stamm WE. Kuo CC, DerouenT. Colmes KK. Citologic manifatations of cervical and vaginal infections. Epithelial and inflammatory cellular changes. *JAMA.* **1996;253(7):989-996.**

- 22) Kurman RJ. Llaw, LK. Comparison of the Irbid capture tube test and PCR for detection of human papillomavirus DNA in cervical apesimens. *J Clin Microbiol* **1997;35(9):2262-2265.**
- 23) Lorincz AT. Castle PE. Sherman ME, Scout DR. Glass AG. Wacholder S. Rush BB. Gravitt PE. Schusster JE. Schiffman M. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* **2002;360(9328):228-229.**
- 24) Lowy DR. Dvoretzky, Shober R. Law MF. Engel Howley PM. In vitro tumorigenic transformation by a defined sub-genomic fragment of bivariate papilloma virus DNA. *Nature* **1980;287(5777):72-74.**
- 25) Muñoz N Bosch FX. Castellsague X, Diaz M De san jose S, Hammouda D, Shah KV Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen. The international perspective. *Cancer* **2004;20;111(2):278-85.**
- 26) Murthy NS , Mathew A. Risk factos for pre-cancerous lesions of the cervix. *Eur J cancer prev* **2000;9(1)5-14.**
- 27) Myers E. McCrory D. Nanda K. Bastian L. Matchar D. Mathematical model for the history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epedemiology* **2000;151(12):1158-1171.**
- 28) Platz CE. Benda Ja . Female genital tract cancer . *cancer* **1995;75(1):270-94.**
- 29) Reagan J. Hamonic M. The cellular pathology in carcinoma in situ: a cytohistopathologia correlation. *Cancer* **1956;9:385-402.**
- 30) Richart RM. Wright TC. Controversias in the management of low-grade cervical intraepitelial neoplasia. *Cancern* **1993;71(4):1413-1421.**
- 31) Riou G. Le MG. Le Doussal V. Barrios M. George M. Hale. C-myc proto-oncogene expresión and prognosis in early carcinoma of the uterine cervix. *Lancet* **1987;2:761-763.**
- 32) Schwartz E. Freese UK. Gissmann L. Mayer W. Roggenbuck B. Stremmlau A. Zur Hausen. Structure and transcription of human papillomavirus . *cancer study . J Clin oncol* **2001;19(7):1906-15.**
- 33) Shah K. Howley P. Papillomaviruses. In: *Virology*. Ed by fields DM. Knipe PM. Howley et al . Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. **1996:2077-2109.**
- 34) Sheets EE. Berman ML. Hountas CK. Disaia PJ. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* **1988;71(1):10-14.**

- 35) Tapia R. Kuri P. Macias C. De la Garza J. Mohar A. Meneses . Chavez L . Fernandez R. Registro histopatologico de neoplasias malignas en Mexico. Direccion general de epidemiologia. Secretaria de salud Mexico. **1996;37-42.**
- 36) Van Nagell JR. Jr Powell DE. Gallion HH. Elliott DG. Donadson AE. Higgins RV. Kryscio R. Pavlik EJ. Small cell carcinoma of the uterino cervix. Cancer **1988;62(8):1586-1593.**
- 37) Woodman CB. Rollason T. Ellis J . Tierney R. Wilson S. Young L . Human papilomavirus infection and risk of progression of epithelial abnormalities of the cervix . Br J cancer **1996;73(4):553-556.**
- 38) <http://www.salud.gob.ni>

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de Recolección de datos.

MINISTERIO DE SALUD
Dirección general de servicios de salud
Atención integral a la mujer, niñez y adolescencia

SOLICITUD DE CITOLOGÍA CERVICAL

Unidad de salud _____ Fecha _____

Nombre completo _____

Edad _____ Dirección exacta _____

Antecedentes obstétricos

Gesta _____ Para _____ Abortos _____ Cesáreas _____ IVSA _____

FUR ___/___/___

Embarazo actual _____ semanas de gestación

Uso de anticonceptivo _____ cual _____ desde _____

PAP anterior _____ Fecha ___/___/___ Resultado _____

Biopsia anterior _____ Fecha ___/___/___ Resultado _____

DESCRIPCIÓN DEL CERVIX

| ASPECTO | SECRECIÓN | IMPRESIÓN CLÍNICA |
|----------------|------------------|--------------------------|
|----------------|------------------|--------------------------|

| | | |
|------------|------------|-------------|
| Sano | Normal | Normal |
| Enrojecido | Leucorrea | Inflamación |
| Ectropión | Hemorragia | Atrofia |
| Tumoral | Purulenta | Tumor |

Otros datos clínicos _____

NEGATIVA DE CÉLULAS MALIGNAS

| | |
|---------------------|-----------------------|
| Inflamación | Hemorragia |
| Gardnerella vaginal | Tricomonas vaginales |
| Candida sp | Atrofia |
| Herís virus | Cambios regenerativos |

ATÍPIA ESCAMOSA _____ ATÍPIA GLANDULAR REACTIVA _____

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

Cambios celulares de Papiloma humano. Displasia leve/ NIC I.

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

Displasia moderada. Displasia severa/ NIC III / Carcinoma in situ

Carcinoma de células escamosas invasor

AtípiA glandular de bajo grado. AtípiA glandular de alto grado.

Tabla 1. Total de pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez según grupos etareos, Río Blanco 2005

| GRUPO ETÁREO | NÚMERO | PORCENTAJE |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Menor de 20 | 227 | 19.2 % |
| 20 a 35 | 650 | 55 % |
| 36 a 49 | 203 | 17.3 % |
| 50 y más | 100 | 8.5 % |
| Total | 1180 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 2. Virus de papiloma humano según grupos etareos en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| GRUPO ETÁREO | NÚMERO | PORCENTAJE |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Menor de 20 | 3 | 10 % |
| 20 a 35 | 13 | 43.4 % |
| 36 a 49 | 9 | 30 % |
| 50 y más | 5 | 16.6 % |
| Total | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 3. Comparación entre el numero de pacientes VPH positivos con el total de pacientes, según edad, que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez según grupos etareos, Río Blanco 2005-2006.

| <i>GRUPO ETÁREO</i> | <u>NÚMERO/ PORCENTAJE</u> | HPV POSITIVO | HPV NEGATIVO | TOTAL |
|---------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Menor de 20 | Número | 3 | 224 | 227 |
| | Porcentaje | 1.3 | 98.7 % | 100 % |
| 20 a 35 | Número | 13 | 637 | 650 |
| | Porcentaje | 2 | 98 % | 100 % |
| 36 a 49 | Número | 9 | 194 | 203 |
| | Porcentaje | 4.4 | 95.6 % | 100 % |
| 50 y más | Número | 5 | 95 | 100 |
| | Porcentaje | 5 | 95 % | 100 % |
| Total | Número | 30 | 1150 | 1180 |
| | Porcentaje | 2.5 | 97.5 % | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 4. Distribución geográfica por zona, del VPH en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| LOCALIDAD | NUMERO | PORCENTAJE |
|------------------------|--------|------------|
| Rafael Martínez | 4 | 13.3 % |
| Mecate | 3 | 10 % |
| Walter Calderón | 4 | 13.3 % |
| Las Lomas | 1 | 3.3 % |
| 380 | 2 | 6.6 % |
| Germán Pomares | 1 | 3.3 % |
| Linda Vista | 1 | 3.3 % |
| Gregorio Montoya | 4 | 13.3 % |
| Luis Alfonso Velásquez | 1 | 3.3 % |
| Wasayamba | 1 | 3.3 % |
| Lisawe | 1 | 3.3 % |
| Quilliquito | 1 | 3.3 % |
| Caño Negro | 2 | 6.6 % |
| San José de Paiwa | 1 | 3.3 % |
| Cabecera de Paiwa | 1 | 3.3 % |
| Copalar | 1 | 3.3 % |
| Tawa | 1 | 3.4 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 5. Distribución geográfica según procedencia, del VPH en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| PROCEDENCIA | NUMERO | PORCENTAJE |
|-------------|--------|------------|
| Urbana | 21 | 70 % |
| Rural | 9 | 30 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 6. VPH según número de compañeros sexuales, en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| NUMERO COMPANERO SEXUAL | NUMERO | PORCENTAJE |
|-------------------------|--------|------------|
| 1 | 12 | 40 % |
| 2 | 14 | 46.6 % |
| 3 | 2 | 6.7 % |
| ≥4 | 2 | 6.7 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 7. VPH según inicio de vida sexual activa, en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| IVSA | NUMERO | PORCENTAJE |
|------------------|-----------|--------------|
| Menor de 20 años | 26 | 86.6 % |
| Mayor de 20 años | 4 | 13.3 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 8. VPH según Para, en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| PARA | NUMERO | PORCENTAJE |
|--------------|-----------|--------------|
| 0 | 5 | 16.7 % |
| 1 | 2 | 6.7 % |
| 2 | 5 | 16.7 % |
| 3 | 7 | 23.3 % |
| 4 | 3 | 10 % |
| ≥5 | 8 | 26.6 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 9. VPH según PAPS anterior, en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006

| PAPS ANTERIOR | NUMERO | PORCENTAJE |
|-------------------|--------|------------|
| SI (positivo HPV) | 0 | 0 % |
| SI (negativo) | 12 | 40 % |
| NO | 18 | 60 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 10. VPH según Aspecto, en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| ASPECTO | NÚMERO | PORCENTAJE |
|--------------|-----------|--------------|
| Sano | 0 | 0 % |
| Enrojecido | 18 | 60 % |
| Ectropión | 7 | 23.3 % |
| Tumoral | 5 | 16.7 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 11. VPH según Secreción, en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología para la toma de PAP en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| SECRECIÓN | NÚMERO | PORCENTAJE |
|------------------|---------------|-------------------|
| Normal | 0 | 0 % |
| Leucorrea | 19 | 63.3 % |
| Hemorrágica | 8 | 26.7 % |
| Purulento | 3 | 10 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 12. Presencia de organismos patógenos, de las pacientes VPH positivos que acudieron a la sala de ginecología en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| MICROORGANISMOS | NUMERO | PORCENTAJE |
|--------------------------|---------------|-------------------|
| Gardnerella Vaginal | 2 | 6.6 % |
| Cándida sp. | 1 | 3.4 % |
| Herpes virus | 2 | 6.6 % |
| Cocos | 11 | 36.7 % |
| Tricomonas Vaginales | 3 | 10 % |
| Sin organismos patógenos | 11 | 36.7 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 13. Relación del VPH según la Lesión Intraepitelial Escamosa de las pacientes que acudieron a la sala de ginecología en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006

| LIE | NUMERO | PORCENTAJE |
|----------------|--------|------------|
| SIN LIE | 24 | 80 % |
| NIC I | 1 | 3.3 % |
| NIC II | 3 | 10 % |
| NIC III | 2 | 6.7 % |
| Cancer in situ | 0 | 0 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.

Tabla 14. Relación del VPH según el uso de anticonceptivos en las pacientes que acudieron a la sala de ginecología en el centro de salud Denis Gutiérrez, Río Blanco 2005-2006.

| ANTICONCEPTIVOS | NUMERO | PORCENTAJE |
|-------------------|--------|------------|
| No | 15 | 50 % |
| Gestajenos orales | 5 | 16 % |
| Inyectables | 10 | 34 % |
| TOTAL | 30 | 100 % |

Fuente: Hoja de solicitud de citología cervical.