

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**PREVALENCIA DE PAPILOMAVIRUS HUMANO A
TRAVES DE HALLAZGOS CLINICOS Y CITOLOGIA
CERVICO-VAGINAL Y SU RELACION CON
FACTORES DE RIESGO**



ALEJANDRO ARTURO SOLARES PEÑATE

INDICE

I.	Introducción	1
II.	Definición y análisis del problema	2
III.	Justificación	3
IV.	Objetivos	4
V.	Revisión bibliográfica	5
VI.	Materiales y métodos	36
VII.	Presentación, análisis y discusión de resultados	42
VIII.	Conclusiones	65
IX.	Recomendaciones	66
X.	Resumen	67
XI.	Referencias bibliográficas	68
XII.	Anexos	73

TITULO

*<< PREVALENCIA DE PAPILOMAVIRUS HUMANO A TRAVÉS
DE HALLAZGOS CLINICOS Y CITOLOGIA
CERVICO- VAGINAL Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO >>*

SUBTITULO

*ESTUDIO DESCRIPTIVO DE CORTE TRANSVERSAL REALIZADO CON
PACIENTES QUE ACUDIERON A LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE
-APROFAM- EN EL MES DE JULIO DEL 2000.*

I. INTRODUCCIÓN

La papilomatosis es una enfermedad transmitida sexualmente, y es transmitida por el Papilomavirus Humano, el cual es el causante de verrugas en la piel, papilomas laríngeos, condilomas en tracto genital. Además, se sabe que uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar cáncer de cérvix es la infección por Papilomavirus Humano, evidenciándose en estudios realizados en Latinoamérica los cuales demuestran que el 91% de mujeres con cáncer de cérvix presentaban infección por Papilomavirus Humano (28), además es una infección subclínica en la mayoría de los casos, esta fue la importancia de medir la prevalencia de Papilomavirus Humano e identificar los factores de riesgo asociados en pacientes que acudieron a la clínica de especialidades de APROFAM en el mes de julio del 2,000, a través de un estudio descriptivo de corte transversal.

Para el efecto se estructuró una boleta de recolección de datos con la cual se entrevistó a todas las pacientes a las que se les realizó citología por Papanicolaou y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se trabajó con una población de 565 pacientes de las cuales el 14.3% fueron positivas para Papilomavirus Humano.

Los factores de riesgo fueron determinados por medio de un análisis bivariado en el cual se determinó el riesgo relativo, la significancia estadística y las medidas de impacto potencial para cada uno de los factores, encontrándose entre los de mayor asociación con la infección por HPV la edad de la paciente, edad de la primera relación sexual y antecedente de infección de transmisión sexual. Referente a los otros factores estudiados entre los que están el uso de anticonceptivos orales, el consumo de tabaco, el número de parejas sexuales, se pudo determinar que no existe una fuerza de asociación significativa con la infección por HPV en el presente estudio. A pesar de esto es importante conocer estos factores de riesgo ya que se describen en la literatura como los más frecuentes relacionados con esta infección, por lo que no podemos obviarlos a pesar de los resultados obtenidos.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La papilomatosis es una enfermedad transmitida sexualmente, y es producida por el Papilomavirus Humano (HPV), miembro de la familia de los Papovavirus, causante de verrugas en piel, papilomatosis laringea en el recién nacido, condiloma de la vulva, ano y cuello uterino. Existen más de 80 tipos diferentes de HPV, de los cuales 30 tipos aproximadamente pueden afectar el tracto genital. Existen pruebas que afirman que la infección por HPV se relaciona con enfermedades premalignas y malignas de vulva, pene, ano y sobre todo cuello uterino. (12, 7)

Durante mucho tiempo, la infección por Papilomavirus Humano (HPV) del tracto genital habia sido poco estudiada, pero desde el advenimiento de la técnica de *hibridación molecular* a principios de los 80's y su aplicación para la detección del HPV, ha sido posible la detección rutinaria del virus y sus diferentes subtipos. (20, 22)

Las consecuencias a largo plazo de la mayoría de estas enfermedades de transmisión sexual, como la papilomatosis, son más serias para las mujeres que para los hombres, y es común que estas mujeres cursen asintomáticas o con signos y síntomas mínimos, lo que frecuentemente lleva a un diagnóstico equivocado o a la falta de éste en muchos casos. Estas mujeres carecen de tratamiento por lo que el riesgo que conlleva este tipo de infecciones subclínicas es muy alto. (7, 12)

En Guatemala, dadas las condiciones socioeconómicas, que incluyen la falta de educación e información sobre temas de salud pública, la pobreza extrema y el hacinamiento, entre otros, es muy frecuente la presencia de enfermedades de transmisión sexual entre las cuales se encuentra la papilomatosis del tracto genital. Es importante conocer cuál ha sido el comportamiento de la infección por Papilomavirus Humano y su relación con el CA de cérvix. Además se buscó conocer los factores de riesgo que presentan las mujeres a las cuales se diagnosticó infección por HPV mediante la citología cervico-vaginal y el examen clínico.

III. JUSTIFICACION

La papilomatosis es un problema muy frecuente en nuestro medio, debido a su fácil diseminación la cual se da principalmente por contacto sexual. Se estima que aproximadamente 3 de cada 10 mujeres con vida sexual activa tienen algún tipo de infección por Papilomavirus (HPV) y esta es detectada en la mayoría de las veces por un examen citológico o Papanicolaou y no por un simple examen ginecológico, pues la mayor parte de estas infecciones son subclínicas. **(12, 20)**

A nivel mundial se ha observado una prevalencia de 7.9% de infección por HPV. En Estados Unidos se realizó un estudio en el cual se determinó que el 43% de especímenes citológicos fueron positivos para HPV, por lo que es necesario evaluar el comportamiento de esta infección en la Salud Pública de nuestro país y sobre todo de las mujeres que cada vez poseen mayor riesgo de padecer este tipo de infección y desarrollar después cambios premalignos o malignos en el cérvix. **(6, 17)**

Se sabe que uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar cáncer de cérvix es la infección por Papilomavirus Humano (de los tipos 6, 11, 18, 31, 33, 42, 44 y 58). Estudios realizados en Latinoamérica demuestran que el 91% de mujeres con cáncer de cérvix presentaban infección por Papilomavirus Humano. **(28)**

Se estudió un grupo de pacientes que acudieron a la Clínica de Especialidades de APROFAM en el mes de Julio del 2000, con lo cual se pudo conocer en parte la magnitud del problema lo cual es importante para implementar las medidas necesarias para su prevención y tratamiento oportuno.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la prevalencia de Papilomavirus Humano a través de los hallazgos clínicos y la citología cervico-vaginal en pacientes que asistieron a APROFAM en el mes de Julio del 2000.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la relación que existe entre los hallazgos clínicos y los resultados de la citología cervico-vaginal.
2. Conocer los factores de riesgo que presentan las pacientes a las cuales se les ha diagnosticado infección por Papilomavirus Humano por medio de la citología cervico-vaginal.
3. Determinar la relación que existe entre la infección por Papilomavirus Humano y los cambios neoplásicos encontrados en la citología.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

Las verrugas genitales ya se conocían en la antigüedad, fueron registradas por poetas eróticos y descritas por los viejos médicos como condilomas o “Higos”. A principio del siglo II, Sorano escribió un capítulo titulado “sobre las excrecencias verrugas en los genitales femeninos”. (13)

En el decenio de 1,890 se describieron las similitudes histológicas entre las verrugas cutáneas y verrugas genitales. La etiología viral de las verrugas se confirmó en 1949, al demostrar partículas virales mediante microscopia electrónica. La transmisión sexual de las verrugas fue confirmada en 1954 por Barret y cols. (9)

Hasta hace poco tiempo, la infección por Papilomavirus Humano (HPV) del tracto genital era poco conocida por investigadores médicos. Durante la última década ha alcanzado gran interés por un incremento dramático de la infección. El advenimiento de la técnica de *hibridación molecular* y su aplicación para la detección de Papilomavirus Humano, desde mediados hasta finales de los años setenta, con lo que se hizo posible la detección rutinaria del virus y la colección de especímenes para aprender más sobre la distribución y patogénesis de estos virus. (22)

La infección por Papilomavirus Humano genital es una enfermedad viral transmitida mas a menudo por contacto sexual, y la forma más común de la infección es la que se conoce como condiloma acuminado.

El desarrollo de un método exacto para la detección temprana del Papilomavirus Humano en el tracto genital femenino es de vital importancia clínica, ya que este virus ha sido implicado como agente etiológico en el desarrollo de neoplasia cervical.
(17, 22)

Definición:

La papilomatosis es una enfermedad de transmisión sexual que tiene como agente etiológico al Papilomavirus Humano (HPV) y consiste en la aparición de las lesiones dérmicas de carácter exofítico de superficie

granular de color rosado o grisáceo que son localizadas generalmente en la vulva, labios mayores y menores, introito vaginal, periné, vagina y cérvix en la mujer; glande, meato urinario, surco balanoprepusial, prepucio, cuerpo y base del pene en el hombre y que tiene alta prevalencia en nuestro medio. (12)

Epidemiología:

El Papilomavirus Humano causa varias clases distintas de papilomas en el humano, incluyendo verrugas cutáneas, plantares y planas; condilomas genitales y papilomas laringeos. Las lesiones genitales de transmisión sexual que acompañan a la infección por HPV, se están volviendo más comunes. Lo más importante es que existen pruebas consistentes de que la infección por HPV se relaciona con enfermedades premalignas y malignas de vulva, cuello uterino, pene y ano. (7, 36)

La infección genital por Papilomavirus Humano es muy frecuente entre las mujeres jóvenes con actividad sexual ya que el virus necesita un epitelio maduro para poder desarrollarse. En un estudio realizado en los Estados Unidos durante 3 años con 608 estudiantes adolescentes a las cuales se les realizó lavado vaginal para obtener muestras y detectar DNA del HPV mediante la reacción de polimerasa e hibridación Southern, se determinó que la frecuencia acumulada de infección por HPV fue de 43% . El riesgo de infección se asoció con la juventud, origen hispano y africano, frecuencia de relaciones sexuales y el número de parejas sexuales. El tiempo medio de la infección por HPV fue de 8 meses y la persistencia de más de 6 meses se relacionó con mujeres de mayor edad, infección por múltiples tipos de HPV, pero no se relacionó con el consumo de tabaco. (17)

Los múltiples tipos de virus aislados de personas, acompañan de preferencia a ciertas lesiones observables, aunque sus patrones de distribución no son absolutos. Los clínicos piensan que hay un espectro de enfermedades relacionadas con HPV que van de condilomas genitales, pasando por todos los grados de displasia, a cáncer invasivo. El cáncer cervical es el segundo cáncer mas frecuente en mujeres, en todo el mundo (alrededor de 500,000 casos nuevos se informan cada año) y es una causa principal de muerte por cáncer en los países en desarrollo. (7, 16)

Factores de riesgo:

- *Compañero Sexual:*

El número de compañeros sexuales está asociado con el riesgo de infección por HPV, independientemente de otros factores como la edad, raza, o el uso de anticonceptivos orales.

- *Inmunosupresión:*

Las verrugas genitales y las lesiones escamosas intraepiteliales ocurren más frecuentemente en pacientes con trasplante renal. Pacientes con VIH tienen un gran riesgo de desarrollar HPV asociado a un bajo conteo de CD4. El riesgo de lesiones intraepiteliales es significativamente grande en mujeres sintomáticas de VIH.

- *Edad:*

La mayor frecuencia de HPV es encontrada en jóvenes con un máximo entre 20-24 años, su frecuencia disminuye con la edad, independientemente de otros factores de riesgo. Esto puede ser explicado por la adquisición de inmunidad o cambios hormonales con el incremento de la edad.

- *Hormonas y anticonceptivos orales:*

Los factores hormonales pueden influir en la transcripción y translocación del genoma del HPV, posiblemente in vitro y in vivo. Demostrado por glucocorticoides, estradiol y progesterona.

- *Fumar:*

La historia de ser fumador aumenta el riesgo de presentar infección por HPV, dependiendo del número de cigarrillos que se fume y su asociación con factores como edad de inicio de fumar. Se ha encontrado metabolitos de tabaco en el moco cervical, esto explica el aumento del peligro al doble o al cuádruple de progresión en mujeres que fuman.

- ***Factores Nutricionales:***

La deficiencia de anti-oxidantes y ácido fólico incrementa el riesgo de infecciones por papilomavirus.

- ***Predisposición Genéticas:***

Ciertamente los tipos de HLA pueden estar asociados a un efecto protector contra el HPV asociado a neoplasia. Esta teoría aun no esta confirmada. (32)

Etiología:

Características del Papilomavirus Humano (HPV):

Los papilomavirus tienen un diámetro de 55nm y contienen un genoma de gran tamaño (PM 5×10^6). Los papilomavirus tienen gran tropismo por las células epiteliales de piel y mucosa.

El ácido nucleico viral puede encontrarse en las células precursoras basales, pero la expresión de genes tardíos (proteínas de la cápside), se restringe a la última capa superior de queratinocitos diferenciados. Es probable que las etapas del ciclo replicativo viral, dependan de factores específicos presentes en los estados diferenciados secuenciales de las células epiteliales.

Han progresado con lentitud los estudios moleculares y biológicos de los papilomavirus, porque no se han propagado in vitro en cultivo celular. Esta dificultad para el cultivo es probablemente reflejo de lo mucho que depende la replicación viral del estado diferenciado de la célula huésped.

Los papilomavirus se distinguen en su actividad biológica de los poliomavirus, por su dependencia del estado diferenciado de las células huésped para replicarse, la inducción de tumores en sus huéspedes naturales, la presencia de viriones en algunos tejidos tumorales y la conservación del DNA viral como copias episómicas en algunas células transformadas. (7)

Clasificación:

Existen más de 80 tipos diferentes de HPV, y son más de 30 tipos los que pueden afectar el tracto genital y estos pueden ser catalogados de bajo, mediano o alto riesgo, según su asociación a lesiones de neoplasia genital. La identificación de nuevos tipos se basa en el grado de hibridación del DNA con los tipos previamente clasificados.

- HPV de bajo riesgo: 6, 11, 41, 42, 43, 44 etc.
- HPV de mediano riesgo: 31, 33, 35, 45, 51, 52 etc.
- HPV de alto riesgo: 16, 18, 58, etc.

De todas maneras para que los virus de alto riesgo tengan potencial maligno deben asociarse con algunos cofactores no del todo conocidos pero que podrían ser factores genéticos propios, alteraciones inmunológicas u otros, aun en discusión, como el tabaquismo por ejemplo.

(18, 24, 32)

HPV-1 causa papilomas plantares, HPV-2 causa verrugas comunes, HPV-6, 11 causa condilomas acuminados y HPV-16, 19, 31, tiene potencial oncológico. (27)

Los tipos de papilomavirus humano que causan las verrugas comunes, tienen una predilección por la epidermis y no causa usualmente lesiones genitales, una notable excepción es el papilomavirus tipo 2, el cual se conoce por causar lesiones orales y genitales y pueden causar autoinoculación del virus por lesiones en las manos. El papilomavirus tipo 2 es una causa común de condiloma acuminado, en niños pequeños e infantes. Otros tipos de virus causan lesiones mucocutaneas en la región genital y son considerados de alto riesgo para causar cáncer de cérvix y cutáneo como lo son los tipos 16 y 18.

(27)

Patogenia:

El Papilomavirus Humano tiene un periodo de incubación de 4 a 6 semanas aunque otros estudios afirman que puede ser de hasta 3 meses. (4)

Según estudios experimentales el periodo de incubación después de la inoculación experimental es de 4 meses término medio, con límites desde algunas semanas hasta 2 años. (9)

Los condilomas usualmente se transmiten por inoculación directa de persona a persona aunque pueden haber otras formas de transmisión, el mecanismo por el cual los viriones penetran el estrato córneo de la piel e infectan a los queratinocitos, es muy poco conocido. (27)

La infección por HPV se transmite por contacto personal íntimo y está favorecida por pequeños traumatismos en el lugar de inoculación. Esta se produce por contacto directo con otro individuo o, menos veces, por autoinoculación o mediante fómites. Todos los tipos de epitelio escamoso pueden infectarse por HPV y el aspecto macroscópico e histológico de cada lesión varia con el sitio de la infección y el tipo de virus.

Las verrugas exofíticas se caracterizan por hiperqueratosis y paraqueratosis. En la capa de células espinosas, relacionada con la síntesis de ADN viral, aparece acantosis, que es un aumento de la celularidad. La expresión genética tardía, manifestada por la aparición de proteínas estructurales y viriones ensamblados, es evidente dentro de los núcleos celulares de la capa granulosa, donde se observa coilocitosis. Los coilocitos son grandes células redondas con núcleos picnóticos y grandes zonas de vacuolización perinuclear, rodeadas por un anillo de citoplasma anfófilo denso. El epitelio histológicamente normal puede contener ADN del HPV. La presencia de ADN residual después del tratamiento lleva, con frecuencia, a la recidiva del proceso.

Las reacciones defensivas del huésped a la infección por HPV se conocen mal. La mayor parte de los estudios inmunológicos son difíciles de interpretar, debido a la ausencia de preparaciones antigénicas y de técnicas de análisis normalizadas.

Recientemente, en el Brigham and Women's Hospital de Boston, Massachusetts, se realizó un estudio multicéntrico en el cual se observó que la producción local de citoquinas en el tracto genital determina que tipo de respuesta inmunológica se estimulará para combatir la infección.

En este estudio se midieron los niveles de interleuquina-12 (IL-12), interleuquina-10 (IL-10) e interleuquina-2 (IL-2) en las secreciones del tracto genital de 122 mujeres adolescentes, de las cuales 82 fueron VIH positivas. Los niveles de dichas citoquinas fueron influenciados por una infección concomitante de HIV con Papilomavirus Humano (HPV) o con otra enfermedad de transmisión sexual. Se detectaron los niveles más altos de IL-10 en muestras de pacientes VIH positivas que también tenían una infección por Papilomavirus Humano, y los niveles más altos de IL-12 en pacientes con VIH, HPV y otra enfermedad de transmisión sexual. (4)

Se han descubierto anticuerpos IgM e IgG específicos contra el virus en enfermos con y sin signos clínicos de infección activa. Se han medido las reacciones de inmunidad celular a los antígenos del HPV, y al parecer, los enfermos con defectos de la inmunidad son más susceptibles a las infecciones por HPV que las personas normales. Estos enfermos, en ocasiones, presentan una extensa afección por HPV. (19)

Manifestaciones Clínicas :

Las principales presentaciones clínicas de la infección por Papilomavirus Humano son las siguientes:

1) *Latente o asintomática:* en la cual el virus no se ha expresado y se manifiesta una infección subclínica sin síntomas ni signos, la cual sólo puede ser detectada por examen médico o citológico. En esta etapa clínica se presenta un gran porcentaje de infecciones verticales de madres asintomáticas o que presentan una infección latente a sus hijos recién nacidos y el riesgo de que un recién nacido adquiriera una infección por HPV va desde 0% al 80% . Esto fue descrito en un estudio realizado con 711 madres y 11 neonatos a los cuales se les realizó una detección de DNA viral y se demostró que la tasa de transmisión vertical (madre-hijo) fue del 30%..

2) *Sintomática clásica:* con expresión de sintomatología y lesiones acuminadas evidentes en tracto genital, ano, piel y laringe.

3) *Maligno- epiteliales*: lesiones premalignas o malignas diagnosticadas por citología cervicovaginal, colposcopia (biopsia) o cervicografía.
(11, 21, 36)

Las etapas clínicas que presenta la infección por el Papilomavirus son cinco:

1) *Inoculación*: a través de microtraumas el virus penetra en las capas basales del epitelio.

2) *Incubación*: infección latente, el virus se replica en el epitelio.

3) *Expresión activa*: infección subclínica y clínica, aparición de lesiones planas o acuminadas.

4) *Respuesta del huésped*: la inmunidad del huésped modifica la evolución de la lesión.

5) *Fase tardía*: según la respuesta del huésped se produciría la remisión espontánea o la persistencia o progresión de las lesiones.

Infección en el hombre:

El 50 a 70% de los hombres con parejas infectadas por el Papilomavirus puede tener también lesiones de HPV. Este virus puede infectar pene, uretra, escroto, región perianal y anal. Los condilomas en el pene son tumoraciones suaves con superficies rugosas hasta planas con proyección como dedos. En cambio los condilomas anales son mas parecidos a una coliflor. **(5, 19, 36)**

En el pene miden mas o menos 3-5 milímetros de diámetro puede haber prurito, irritación y sangrado.

La infección sub-clínica es común en los hombres, hay hiperplasia epitelial invisible a una exploración rutinaria.

Estudios realizados por Rosemberg de un total de 291 hombres donde 199 eran parejas de mujeres prostitutas y 92 de ellos con enfermedad obvia las

localizaciones de las lesiones eran 42% en el tronco del pene; 15% en escroto y pene; 20% en el meato uretral; 13% en uretra y pene.

Este autor recomienda que cuando hay condilomas debe hacerse una tinción con ácido acético por infecciones sub-clínicas en áreas adyacentes a los condilomas. (5, 19, 36)

Los condilomas anales en homosexuales, son producidos por los tipos 6,11 que son los más comunes. (27)

Infección en la mujer:

El autor Capión describe las lesiones por su localización anatómica:

Vulvar: son de aspecto papular o proyecciones digitales, usualmente en el introito o labios mayores, siendo mas común los tipos 16 y 18 asociado aquí con displasia epitelial. Las infecciones sub-clínicas en vulva se diagnostican por medio del ácido acético o por examen colposcópico.

Existen tres tipos de lesiones sub-clínicas:

- a) Vestibular papilar.
- b) Papilar fusionado.
- c) Epitelio aceto-blanco.

Vaginal: estas lesiones están presentes en 1/3 de las mujeres con condilomas vulvares, usualmente son asintomáticos pero puede haber: secreciones vaginales, prurito, sangrado post-coito. Siendo los tipos 6, 11 los más comunes.

Cervical: ocurre aproximadamente en el 20% de las pacientes que tienen lesiones en otras partes del tracto genital. Los condilomas son proliferaciones epiteliales en la zona de transformación y en el epitelio escamoso. Los tipos mas comunes son 6, 11, 16.

Anales, Rectales y Perianales:

Estos se presentan en el epitelio escamoso, el diagnóstico se hace a través del uso del ácido acético al 3% o por sigmoidoscopia.

Otros sitios y sus complicaciones

Se puede presentar en la cavidad oral, siendo mas comunes en niños de 1-6 años de edad. Existe la enfermedad llamada papilomatosis respiratoria siendo su sitio de localización mas común la laringe. Este tipo de papilomas pueden obstruir las vías respiratorias y provocar compromiso respiratorio.

Las lesiones pueden reaparecer a las pocas semanas de su extirpación, por lo que se requieren intervenciones quirúrgicas frecuentes. Los papilomas respiratorios pueden malignizarse, sobre todo cuando han sido tratados con radiación. (27)

Papilomavirus Humano y cáncer cervical:

En los últimos años, ha sido el mayor candidato propuesto en la etiología del cáncer de cérvix. En América Latina un estudio demostró que el 91% de mujeres con cáncer de cérvix presentaban Papilomavirus en cérvix, sin embargo un estudio realizado en Alemania con 9,000 mujeres demostró que el 35% con displasia o cáncer de cervix eran Papilomavirus positivas. Así que existe un soporte tremendo dando un rol etiológico del Papilomavirus en el cáncer de cérvix. (29)

Desde hace mucho tiempo se han conocido los diferentes factores de riesgo que intervienen en la patogenia del cáncer de cérvix y sobre todo haciendo énfasis en un agente de transmisión sexual o varios de ellos como lo son:

- 1) Primer coito a edad temprana.
- 2) Parejas sexuales numerosas.
- 3) Pareja masculina con muchas parejas sexuales anteriormente.

Los factores de riesgo que siguen siendo poco conocidos son: el empleo de anticonceptivos orales, el hábito de fumar, el número de partos, la

historia familiar, las infecciones genitales asociadas y la falta de circuncisión en la pareja sexual masculina.

El Papilomavirus Humano es un factor importante en la oncogénesis del cérvix, y se sospecha que es una agente cancerígeno en otros tumores epidermoides distintos o en lesiones proliferativas de la piel y las mucosas.

Hay cada vez más pruebas de la relación del virus del Papiloma Humano con el cáncer de cérvix:

1) El DNA del HPV se ha detectado mediante técnicas de hibridación en un 85% de los cánceres de cuello uterino y en un 90% de las lesiones precancerosas y de los condilomas cervicales.

2) Determinados tipos del Papilomavirus Humano se asocian al cáncer de cérvix, los de bajo riesgo (HPV- 6, 11, 42, 44) y los de alto riesgo (HPV- 16, 18, 31, 33 y 58).

3) Los estudios in vitro indican que los tipos de alto riesgo del HPV poseen la capacidad de producir la transformación maligna en un cultivo de células y esta capacidad está vinculada con ciertos oncogenes virales, los genes E6 y E7, los cuales hacen inmortal a la célula in vitro y pueden ligarse al gen supresor tumoral p53 y pRB, lo que hace más susceptible a la célula de sufrir cambios genéticos. Estos genes difieren en sus secuencias entre los tipos del HPV de alto riesgo y los de bajo riesgo.

4) La oncoproteína E6 que se encuentra en los tipos 16 y 18 del HPV se une al gen supresor tumoral p53 y acelera su degradación proteolítica. **(9, 24)**

Otros agentes co-carcinógenos son, el estado inmunitario de cada individuo, la nutrición y otros muchos factores, influyen en que la infección por el virus del Papiloma Humano permanezca en forma subclínica (latente), se convierta en una lesión precancerosa o avance hasta producir un cáncer. Además un 15% de los cánceres de cérvix no se asocian al HPV, lo que indica que existen otras formas de desarrollo del cáncer, como las mutaciones en los genes del huésped. **(9)**

El Papilomavirus Humano tipo 58 se encuentra relacionado con el cáncer cervical predominantemente entre mujeres mayores y parece estar asociado con un pronóstico favorable.

Los tumores relacionados con el HPV-58 tienen una probabilidad 10 veces mayor de tener histología escamosa (SIL) que no escamosa y esos tumores son mucho más probablemente diagnosticados en estadíos tempranos. Además se demostró que las pacientes infectadas con HPV-58 tienen un pronóstico favorable comparadas con aquellas con HPV-18 que tienen un pronóstico muy malo. Las pacientes con HPV-58 pueden experimentar un curso clínico lento y desarrollar el cáncer a una edad más avanzada. Esto nos ayuda a que sea detectado a tiempo en muchos casos y se pueda dar un tratamiento paliativo a estas pacientes mejorando así su pronóstico y calidad de vida. **(24)**

En el Estudio Biológico Internacional de Cáncer Cervical (IBSCC), realizado en 1993, en el cual se estudiaron más de 1000 especímenes de 32 hospitales en 22 países alrededor del mundo, se pudo determinar que el 93% de las muestras eran positivas para DNA de Papilomavirus por medio de reacción de polimerasa (PCR). La prevalencia de HPV en los especímenes fue del 79%.

También existen datos de que menos del 5% de los cánceres cervicales fueron negativos para HPV. Con una sólo excepción, el HPV tipo 16 fue el tipo predominante en todos los países. El HPV-18 fue el más común en Indonesia. Los resultados del IBSCC demuestran que la infección por HPV representa el mayor factor de riesgo para los 500,000 casos de cáncer de cérvix estimados cada año alrededor del mundo. **(6)**

Se ha demostrado que las mujeres con infección cervical por HPV son aproximadamente 10 veces más susceptibles que las que no tienen la infección a desarrollar una neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o 3 (NIC-2 o NIC-3) en los siguientes 2 años, principalmente con los tipos 16 y 18. **(14, 34)**

En un estudio realizado en Portland, Oregon en 1995, los datos indican que el 60-70% de mujeres positivas para HPV obtuvieron una prueba de Papanicolaou anormal en los siguientes 4 años. Dos tercios de las mujeres con tipo de HPV de alto riesgo desarrollaron NIC en los siguientes 2 años.

La detección de los tipos de alto riesgo de HPV se correlacionan con un diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales (SIL). Estos tipos de alto riesgo se encontraron en el 85% de los casos de SIL en comparación con el 2% de HPV de alto riesgo encontrados en las muestras diagnosticadas como negativas para SIL. (29, 34)

Han habido muchas controversias en cuanto a lo que se define como infección persistente y se ha podido definir como aquella infección en la cual se ha detectado el mismo tipo de HPV DNA por lo menos dos veces en un período de 1 año o más. Cerca de un 20% de infecciones nuevas por HPV persisten por lo menos un año en mujeres jóvenes y mientras menor sea la edad de la paciente, tiene mayor probabilidad de tener una infección persistente y esto puede servir para identificar mujeres con alto riesgo de cáncer cervical de alto grado (NIC 2 o 3).

En Suecia se realizó un estudio en 1998, en el cual se observó que a las pacientes que desarrollaron cáncer cervical siempre se les detectó el mismo tipo de HPV en sus pruebas de Papanicolaou periódicas. (8, 38)

Papilomavirus Humano (HPV) y su relación con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

En 1993, el U.S. Center for Disease Control (CDC) añadieron al carcinoma infiltrante de cérvix a la lista de cuadros clínicos que definen al SIDA. Este cambio refleja el gran aumento de la prevalencia de las infecciones por el HPV en pacientes con SIDA.

La displasia cervical asociada al HPV es 10 veces más frecuente en las mujeres infectadas por el VIH que en las mujeres no infectadas que acuden a las clínicas de planificación familiar. (9)

Las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tienen una alta incidencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS), displasia cervical y otros desórdenes ginecológicos.

En un estudio realizado en Massachusetts se determinó que estas mujeres están en un alto riesgo de padecer cualquiera de estos desórdenes ginecológicos a excepción de la infección por *Chlamydia trachomatis*. La incidencia de ETS fue asociada con el recuento elevado de CD4+ y la tasa relativa de padecer al menos una de estas afecciones fue de 46.9% y además, se demostró que el riesgo aumenta en aquellas mujeres drogadictas que consumen cocaína o crack, pues esto altera su inmunidad. **(26)**

La infección por el HPV tipo 18 en relación con la infección por VIH se sabe que interactúan genéticamente. El VIH-1 activa ciertas proteínas que integran la cápside del Papilomavirus tipo 18 (HPV-18) e induce a una resistencia del virus HPV al tratamiento con citoquinas como IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral -alfa. **(11)**

Para determinar la prevalencia del HPV en pacientes VIH-positivas, se realizó un estudio en el cual se tomaron 220 pacientes VIH-positivo y 231 VIH-negativo por serología y se les realizó dos o más exámenes ginecológicos anuales que incluyeron frotis de Papanicolaou, prueba de HPV DNA y colposcopia. El DNA del virus del papiloma humano fue encontrado en el 56% de las pacientes VIH-positivo y en el 31% de las pacientes VIH-negativo. Después de cuatro exámenes, la prevalencia acumulada de infección por HPV fue de 83% en el grupo de VIH-positivo y de 62% en las seronegativas.

También se encontró infección persistente, la cual se define como aquella infección en la que se ha detectado el mismo tipo de virus al menos dos veces en un período de uno o más años, en el 25% de las mujeres HIV-positivas en comparación con un 4% en las seronegativas. Los tipos más comunes fueron el HPV-16, 18 y 45. Este último fue el que mayor asociación tuvo con cáncer cervical.

Son las infecciones persistentes las que hacen que las mujeres infectadas por el VIH presenten una mayor incidencia de lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) por citología. **(39)**

Diagnóstico:

Diagnóstico Colposcópico:

La diferenciación colposcópica es relativamente difícil. La infección subclínica por Papilomavirus se caracteriza colposcópicamente por una lesión aceto-blanquecina o una lesión pequeña o en forma de pluma, y la presencia de lesiones satélites que se extienden más allá de la zona de transformación. La coloración con solución de yodo diluida a la cuarta parte es otro punto adecuado para el diagnóstico colposcópico. La tinción positivo o parcial demuestra, glucogenación, en contraste con la tinción negativa que se observa en zonas de neoplasia intraepitelial cervical netamente transformadas.

La cervicografía asociada con la citología cervical mejora la detección de las lesiones premalignas del cérvix, puesto que la cervicografía es capaz de detectar lesiones cervicales premalignas positivas para Papilomavirus Humano que no es posible identificar sólo por citología cervical. (4)

Diagnóstico Citológico:

El diagnóstico de infección genital por Papilomavirus Humano suele basarse en la presencia de coilocitos o células esféricas o globosas y señales de disqueratosis. Los dos fenómenos suelen observarse juntos, pero generalmente predomina uno u otro.

Coilocitos:

El coilocito sigue siendo el dato central para el diagnóstico citológico de infección por Papilomavirus Humano de las vías genitales femeninas. El coilocito o células esféricas es una célula escamosa de tipo superficial o intermedio, eventualmente aumentada de volumen (abombada) y con un halo perinuclear. Aunque puede contener solo un núcleo, muchas veces es binucleada, y en ocasiones multinucleada. La cromatina nuclear es densa y puede tener aspecto granuloso. (19)

Disqueratosis:

Característicamente citológica del virus de las verrugas cervicales además de la anterior es la presencia de los que se han descrito como células disqueratóticas. Estas se observan aisladas o mas a menudo, como pequeños agregados celulares con núcleos hipercromáticos, por lo general irregulares. La aplicación de ácido acético al 3% sobre el epitelio infectado puede revelar un blanqueamiento (cambio aceto-blanco) lo cual es indicio de la hiperqueratosis típica de la infección por HPV.

Otros cambios morfológicos que se presentan con frecuencia suficiente para poder ayudar a valorar un frotis de tejido afectado por el virus.

Cariorrexis:

La presencia del fenómeno nuclear degenerativo denominado cariorrexis, proceso en el que hay una pérdida de la membrana nuclear acompañada de acumulación y fragmentación de material cromatínico del núcleo. La presencia de gran número de estas células es una indicación útil de la probable presencia de infección por Papilomavirus Humano.

La paraqueratosis e hiperqueratosis, son asociados, con sospecha de infección por Papilomavirus Humano.

La binucleación y la multinucleación, también son fenómenos sospechosos, pero no diagnósticos, de infección por Papilomavirus Humano.

Halos Perinucleares:

Su presencia en las células que muestran signos inequívocos displásicos o carcinomatosos nucleares puede interpretarse como indicación de una estrecha relación con virus o, posiblemente una neoplasia provocada por virus.
(5, 19)

Citología cervico-vaginal: Prueba de Papanicolaou.

El Papanicolaou es un test para detección de cambios cancerosos y precancerosos del cuello uterino.

Este frotis y su respectiva coloración fue desarrollada en la década de los 40 por el Dr. George Papanicolaou. Desde su introducción hace ya más de 50 años, la probabilidad de que las mujeres mueran por cáncer de cérvix ha disminuido en un 75%.

A pesar de esto más mujeres desarrollan cáncer cervical que ningún otro cáncer a excepción del de mama. El cáncer cervical continua siendo un gran problema de salud pública en toda centroamérica y los países en desarrollo. En los Estados Unidos no se diagnostican más de 16,000 casos de cáncer cervical al año, a diferencia de el casi medio millón de casos que se diagnostican anualmente en países en desarrollo. Estos constituyen el 77% de todos los casos de cáncer cervical diagnosticados anualmente en el mundo. **(15, 16, 23)**

Si esta enfermedad se trata en su etapa preinvasiva, se puede tratar efectiva y económicamente, y es precisamente con la prueba de Papanicolau que se puede lograr la detección temprana.

En los países en desarrollo, desde 1988, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) han recomendado que todas las mujeres que hallan cumplido 18 años o aún más jóvenes que hayan tenido relaciones sexuales, deben realizarse una prueba de Papanicolaou y examen pélvico por lo menos una vez al año. Una vez se han obtenido 2 o más pruebas normales y la paciente no tiene factores de riesgo (promiscuidad, primer coito a edad temprana) se recomienda que la prueba de Papanicolaou se realice en un intervalo de tiempo mayor pero que nunca exceda de 3 años. **(5, 16, 25)**

A pesar que el Papanicolaou es una prueba para detección de cáncer cervical, no es solamente esto lo que se puede detectar. Antes de que se desarrolle cáncer, existen diferentes estadios de células anormales llamados “displasia” o Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Los cambios de NIC llevan varios años para desarrollarse por lo que el Papanicolaou es muy efectivo en la detección de éste.

En el 10-20% de los casos, un Papanicolaou normal puede ser un “falso negativo”. En un estudio realizado en el Albert Einstein College of Medicine de New York se encontraron muchos casos de “falsos negativos” en la prueba de Papanicolaou, pero en la reevaluación se pudo encontrar anomalías citológicas en cerca del 50% de los Papanicolaous que originalmente habían sido normales. Estos datos nos indican que el examen citológico para detectar lesiones premalignas no es del todo seguro. (8)

Muchas mujeres están en riesgo de desarrollar cambios cervicales anormales. Este grupo incluye a las fumadoras, aquellas que iniciaron su vida sexual a temprana edad o tienen más de una pareja sexual. Además es muy importante cuando hay antecedentes de Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) principalmente las causadas por el Papilomavirus Humano y las que tienen la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. (5, 25)

Dificultades para el diagnóstico citológico:

Las anomalías nucleares en células escamosas que pueden acompañar a las infecciones por Papilomavirus Humano a veces son causa de considerables problemas diagnósticos, tanto citológicos como histológicos.

Los cambios nucleares más floridos fueron descritos en detalle por Meisels y Cols. En una presentación de lesiones que se calificaron como “Condilomas Atípicos”. (9)

Diagnóstico diferencial de las lesiones por Papilomavirus:

- Condiloma Plano
- Nevo Verrugoso
- Verruga Vulgar
- Condiloma Sifilítico (4)

Hibridación molecular del HPV:

No quedan dudas de la eficacia de los métodos de detección, definiendo como tal a uno o más procedimientos simples diseñados para separar personas

sanas de aquellas enfermas o con alta probabilidad de tener la enfermedad en estudio (cáncer invasor) en el futuro. Permite así diagnósticos en etapas tempranas y por lo tanto tratamientos menos agresivos y mejor sobrevida. (20)

Los procedimientos diagnósticos se valoran por su sensibilidad y especificidad, que en términos generales, se comportan como variables inversas. Si el examen toma en cuenta anormalidades mínimas (por ejemplo incluye cambios citológicos menores o el método detecta la mas mínima presencia de ADN viral) tendrá una alta sensibilidad pero baja especificidad.

Una visión del problema del cáncer cervical es que si el HPV es un factor esencial, buscando el virus en las mujeres, sabríamos cuales están enfermas o están expuestas a un alto riesgo futuro. (20, 31)

Por la importancia de sus inferencias clínica deben destacarse 5 puntos importantes:

- 1) La presencia o ausencia de HPV no determina per se una actitud clínica
- 2) Infección por HPV no es sinónimo de lesión.
- 3) Puede ser muy peligroso cambiar el concepto de lesión por el de infección.
- 4) La prevención alcanza a las lesiones precursoras del cáncer. Extenderla a la presencia viral sin lesión, complica hasta límites muy difíciles de manejar para el médico.
- 5) La identificación de ADN viral tiene una limitante natural para su aplicación clínica: la infección por HPV es muy frecuente. El numero de individuos en estado de infección latente es enorme y esta etapa no tiene un valor clínico conocido. (20)

Tomaremos como prototipo de las técnicas de hibridización a aquella que parece sintetizar mejor las virtudes y defectos mas arriba mencionados. Lo más reciente: la captura híbrida.

Es una técnica ágil y rápida, con buena sensibilidad y discutible especificidad; de excelente valor predictivo negativo, mal valor predictivo positivo, que analiza muchas muestras simultáneamente, exige poco personal y su lectura es computarizada, no subjetiva.

La captura híbrida pretende principalmente:

- a) Reducir los falsos negativos de la citología.
- b) Resolver un numero creciente de informes de Papanicolaou dudosos.
- c) Evitar la Colposcopia, de alto costo. En estudios recientes se muestra que la detección por hibridación de HPV DNA y la citología cervical reduce la necesidad de colposcopia en un 30%.
- d) Como consecuencia directa, se vuelve necesario controlar y mejorar la calidad de la citología e introducir un segundo método complementario de rastreo.

Esta es una tecnología que detecta ácidos nucleicos blanco directamente y utiliza una amplificación de señales para proveer mayor sensibilidad. es un método barato, fácil de utilizar, no requiere un expertaje sofisticado por parte del personal de laboratorio y ha sido fabricado para ser usado en cualquier laboratorio de rutina. (31)

El sistema de Captura híbrida fue introducido por Digene en los Estados Unidos y ofrece las siguientes ventajas:

- 1) Los resultados se obtienen en poco tiempo, y se pueden realizar en tubo o en un microplato.
- 2) La sensibilidad es equivalente a los demás métodos de detección amplificada.
- 3) Requiere una preparación mínima de la muestra lo cual facilita el proceso.
- 4) Evita los problemas de contaminación de la muestra, muy comunes en otros métodos. (20)

Este sistema es capaz actualmente de detectar Papilomavirus Humano (HPV), Citomegalovirus (CMV), Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae (GC) y virus de la Hepatitis B (HBV). Actualmente se está desarrollando un sistema para detección de virus del Herpes simple.

Para la realización de la prueba se requieren 5 pasos:

- 1) Los especímenes clínicos son combinados con una solución base la cual desintegra el virus o la bacteria y deja libre el DNA blanco.
- 2) El DNA blanco se combina con RNA específico, creando un híbrido DNA:RNA.
- 3) Múltiples híbridos son capturados en una fase sólida, la cual consta de anticuerpos específicos para dichos híbridos.
- 4) Los híbridos DNA:RNA capturados son detectados con los anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina. La señal resultante puede ser amplificada en 3000 veces.
- 5) La fosfatasa alcalina unida a los anticuerpos es detectada con un sustrato luminiscente. Cuando este sustrato es unido a la fosfatasa alcalina el sustrato produce una señal, la cual es medida por un luminómetro especial. (31)

Indicaciones para realizar hibridación molecular:

1) *Detección para cubrir los falsos negativos de la citología:*

En países del primer mundo puede aportar la solución o para prolongar los intervalos entre campañas, asociado a la citología por su buen valor predictivo negativo (VPN) Por el valor predictivo positivo bajo (VPP) habrá unos cuantos casos positivos al test sin patología epitelial. En grupos de baja edad este inconveniente se magnifica, en mayores de 35 años es donde puede evidenciar su utilidad.

2) *ASCUS*:

Su aplicación como segundo método solo sería válido en países donde no se quiere hacer Colposcopia o no se puede por razones estructurales.

Es un grupo donde hay un porcentaje bajo, pero real, de patología severa. En nuestro esquema es más sencillo y barato repetir la citología y hacer colposcopia.

3) *Conducta terapéutica*:

Pensamos que hoy no juega ningún rol para definir conductas. En primer lugar, porque no hay evidencias científicas como para cambiar el patrón que define las lesiones: la histología. Si en lugar de regirnos por los cambios histológicos, nos basamos en el tipo viral en juego habría que re ver toda la patología cervical. Esto no implica desconocer las dificultades de diagnóstico que pueda tener a veces el patólogo, ni que exista subjetividad y diferencias inter-observador.

En las lesiones de bajo grado no hay evidencias científicas para uniformar conductas, cada caso merece una consideración particular.

La mayoría de las estadísticas presenta 10-15% de SIL de bajo grado con virus de alto riesgo y otro tanto con virus de riesgo intermedio. La única explicación es que encontramos la lesión en una etapa evolutiva.

La impresión que se tiene en la práctica es la existencia de subtipos, todavía no identificados, de los grupos de virus ya clásicos. Este hecho, sumado a la respuesta del huésped, podría ser la razón de la falta de correlación tipo viral- Lesión, en 15-30% de los casos.

4) *Discordancia cito-histo-colposcópica*:

En primer término es una circunstancia poco frecuente. No tomamos como tal a una eventual citología falso negativa. Si la captura híbrida contribuyese a optimizar el diagnóstico morfológico sería utilizada sin excepción alguna.

También es cierto que a veces es grande la diferencia entre el criterio de los patólogos. La correlación virus-grado de lesión, indica hasta ahora tendencias, porcentajes de pacientes con coincidencias o no.

Llama la atención la inquietud de muchos patólogos en establecer presencia viral en casos de citología con cambios mínimos o histología en los límites de una metaplasia o "con cambios mínimos atribuibles a acción viral".

En los mismos tiempos en que se previene acerca del sobre diagnóstico y el sobre tratamiento, habrá informes positivos (sobre todo si las muestras provienen de mujeres jóvenes) con probables cargas virales bajas, cargas virales cuyo punto de corte no está establecido. Y esto es contemporáneo de las crecientes recomendaciones de controlar y no tratar el SIL de bajo grado.

Las contradicciones no pueden dejar de advertirse, sobre todo porque incluidos los "cambios mínimos" las tasas de progresión serán insignificantes.

5) *Seguimiento de pacientes tratadas:*

La opinión en este punto es que la hibridización se aproxima mucho a una contraindicación. La práctica demuestra que las recurrencias oscilan alrededor del 5% si se cumplen determinadas condiciones.

Las pacientes tratadas tienen una imagen colposcópica que reúne los criterios de selección para tratamientos conservadores. Se erradica la lesión, hoy en día incluso con confirmación histológica de la pieza.

6) *Imagen colposcópica no concluyente:*

En las excepciones, que pueden ser los casos complicados, la conducta se aclarará evaluando los resultados y decidiendo el seguimiento o una nueva biopsia.

7) *Detección de las lesiones multicéntricas y endocervicales:*

La captura positiva se interpreta como presencia de HPV en cuello o vagina. No es un método localizador. Puede haber ADN viral en ausencia de

lesión. Con exocérvis sano, la conclusión no es, entonces, que exista un SIL de alto grado endocervical.

La conducta no variara, si la Colposcopía no demuestra una lesión en vagina o si el cepillado o le LEC no son positivos.

Sin histología, cualquier tratamiento propuesto es una aventura de responsabilidad médica. Puede llevar a plantear una conización por sospecha no probada de lesión endocervical con captura híbrida positiva como único elemento.

8) *Cubrir biopsias no realizadas y evitar biopsias innecesarias:*

Cuando una biopsia es informada con patología menor a la esperada a juzgar por la citología y la colposcopía, la indicación es repetirla. Sería interesante reunir experiencia para no biopsiar, cuando la citología no tiene anomalías severas y la colposcopía es no conclusiva. **(20, 31)**

Tratamiento:

Antes de iniciar el tratamiento es necesario buscar la posible existencia de una enfermedad de transmisión sexual, además es necesario informar a la paciente sobre la enfermedad e indicar medidas de higiene y prevención que debe tener.

Se ha observado que en 18% de los casos hay una candidiasis genital asociada, en 8% una tricomoniasis, en 3% una infección por Gardnerella vaginalis; en 2% herpes, y en menos del 1% gonococo o sífilis.

Además se ha observado un porcentaje importante en las mujeres de serología VIH positivo que, además tienen tendencia a recidivas.

Los compañeros sexuales, únicos o múltiples debieran examinarse sistemáticamente para descubrir lesiones, a veces discretas que son el origen de recontaminación. Estas lesiones se encuentran generalmente en el glande y prepucio, pero pueden permanecer en la mucosa dentro del meato urinario.

A veces son típicamente acuminadas, otras son más difíciles de reconocer porque constituyen un tipo de papilomas minúsculos grisáceos o rosados de superficie plana. El uso de colposcopio permitiría a veces un descubrimiento más fácil, a falta de él, podría emplearse al blanqueo con ácido acético a 3-5%.

El tratamiento de los condilomas es esencialmente local. en ausencia de todo tratamiento anti-HPV, el único objetivo, es destruir todas las células que contienen el virus. Los métodos químicos se basan en utilizar antimitóticos.

La resina de podofilina y el 5-fluorouracilo (5-fu) suelen ser eficaces en lesiones vulvares mucosas, pero están netamente contraindicados durante el embarazo.

Las indicaciones para tratar la infección de HPV durante el embarazo generalmente se encuentran dentro de estas categorías:

1. Dolor materno y hemorragias.
2. Posible obstrucción del parto.
3. La posibilidad de que el recién nacido adquiriera la infección por Papilomavirus Humano.

Mientras que las dos primeras indicaciones son aplicadas solamente a mujeres con condilomas extensos del tracto genital, la tercera indicación puede aplicarse a todas la pacientes con enfermedad clínica o subclínica del HPV.

Los métodos físicos incluyen: crioterapia con nitrógeno líquido, electrocoagulación, y vaporización con láser de CO₂. Ninguno de estos tratamientos destructores cubre la recidiva, por lo que se hace necesario vigilar a las pacientes durante los seis meses siguientes. (5, 12)

Nitrógeno Líquido:

La técnica y aplicación del nitrógeno líquido, debe conocerse adecuadamente, para una mejor terapéutica en el tratamiento de la papilomatosis genital. El nitrógeno líquido es un gas completamente inerte, incoloro, inoloro que se encuentra en el aire atmosférico en un 78% y se

obtiene de fuentes locales o industriales químicas licuando el aire que se filtra de impurezas.

Su costo es relativamente barato, tiene una pureza de un 99%, se conserva en envases o termos existiendo una evaporación de un 20% diariamente, debido a que es muy inestable o volátil, no se considera como un gas inflamable, siendo entonces de carácter inerte. Su punto de ebullición es de 195.8 °C; su punto de evaporación es de -209.89 °C.

Su peso molecular es de 28. La forma en que se utiliza es como una crioprobeta en forma de rocío o criospray. la forma de acción del nitrógeno líquido es produciendo una crionecrosis a nivel celular se produce una desnaturalización de las proteínas de la membrana celular, al igual que en el espacio intercelular, el núcleo sufre cambios degenerativos posteriormente, las células sufren deshidratación y luego lisis celular produciéndose la formación de una ampolla conteniendo exudados celulares; la crionecrosis no debe llegar mas allá de la membrana basal de la epidermis y su membrana basal, las areas mas vascularizadas deben tratarse con mayor firmeza para evitar hemorragias posteriores, trombosando así los pequeños vasos capilares existentes en la dermis. (10, 21)

Podofilina:

La podofilina es una tintura mixta de benzoina, mezcla de resinas obtenidas del Podo-phyllin Peltatum (Norte América) y Podophyllin Emodi (India) , los extractos de Podophyllin Peltatum tienen propiedades purgativas que se conocen desde hace varios años, en 1935, John King descubre la resina de podofilina, en los siguientes cien años, se le utilizó como laxante y antihelmíntico.

En 1861 se recomienda su uso para el tratamiento de crecimientos cancerosos. En 1942 Kaplan la introdujo en el tratamiento de la Papilomatosis, siendo aceptada como la modalidad de elección para este problema.

La observación que la podofilina produce una detención de la mitosis celular, condujo a utilizarse en neoplasias cutáneas, pero debido a altas recurrencias se abandonó su uso, también se le utilizó en afecciones pruriginosas de la zona perianal y perivulvar.

Entre los efectos sistémicos que puede provocar la aplicación de la podofilina están: náuseas, vómitos, fiebre, taquicardia, oliguria e inclusive puede provocar la muerte.

Esta no debe utilizarse durante el embarazo por la posible absorción a circulación general que puede causar efectos secundarios graves para la madre y el feto, incluyendo parálisis materna flácida, hipopotasemia, coma y muerte.
(10)

Ácido tricloroacético (ATA) al 85 %:

Es otro medicamento local que se usa para tratar condilomas, es cáustico y astringente; precipita las proteínas, cuando se aplica localmente. Se ha aconsejado para tratar condilomas perianales, debe aplicarlo el médico, quien tendrá preparado una solución bicarbonatada neutralizante.

Dado su potencial de absorción sistémica esta contraindicado durante el embarazo.

Sin embargo en un estudio durante el embarazo obteniéndose incluso mejores resultados y a un bajo costo, sin efectos secundarios y de fácil aplicación.

Electrocoagulación y Láser de CO₂:

Suele utilizarse en caso de fracasar los anteriores. La electrocoagulación clásica tiende a ser sustituida poco a poco por la vaporización de láser.

La precisión es mejor con el láser que además permite hacer un “barrido” alrededor de los condilomas visibles.

Cuando las lesiones son localizadas o en unos pocos focos, la intervención puede llevarse a cabo con anestesia local o en varias sesiones.

Después de las intervenciones son necesarias durante 15-20 días tratamientos locales antisépticos dos veces al día.

En una publicación del Instituto de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Católica de Roma, se describió la eficacia del sulfato de zinc y el ácido úsnico en combinación, en la terapia adyuvante de las lesiones genitales por HPV después de el tratamiento radioquirúrgico o electrocoagulación. Los resultados fueron que un mes después de la cirugía, el 93% de las lesiones por HPV desaparecieron en el grupo control y el 100% en el grupo tratado con

sulfato de zinc y ácido úsnico. También se estudió el efecto sobre la reepitelización, la cual después de un mes de terminado el tratamiento, la reepitelización completa fue del 65% de los casos tratados con esta combinación y sólo un 28% del grupo control.

Cuando el tratamiento fue utilizado antes de la radiocirugía, los resultados fueron de una reducción del área de las lesiones en el 88% de los casos. Además se pudo concluir que el tratamiento coadyuvante con sulfato de zinc y ácido úsnico mejora el tiempo de reepitelización y reduce las recurrencias con menos efectos colaterales y una buena respuesta terapéutica. (33)

El tratamiento con láser de CO2 o electrocoagulación se ha convertido en el preferido para lesiones grandes durante el embarazo.

Es muy frecuente que los condilomas grandes involucionen durante el postparto; la vigilancia cuidadosa de los condilomas exofíticos en su evolución debe incluir valoración citológica y colposcópica de la vagina y el cuello uterino para detectar cualquier neoplasia vinculada. (12)

5 -Fluoracilo tópico:

Es también efectivo y puede ser aplicado sin ningún peligro al paciente. En pacientes que nunca han dado a luz y que poseen un proceso benigno del cérvix asociado con infección por Papilomavirus se ha descrito un método efectivo para el tratamiento probado en un ensayo clínico en Suecia.

El método consiste en la aplicación de glicerina a la membrana mucosa de la vulva y vagina por 10 a 12 días antes de la aplicación de 5- fluoracilo y el uso de supositorios vaginales de interferón alfa-2, siguiendo el curso de tratamiento con citostáticos

Si se aplica adecuadamente a una gran verruga con su correspondiente superficie, esta puede necrosarse rápidamente bajo el tratamiento con 5-fluoracilo durante el estado inicial, necesitando así tratamiento sintomático. (23, 27)

Citoquinas:

Las citoquinas como el interferón Alfa -2b, 1 millón de unidades administradas dentro de la lesión 3 veces por semana durante 3 semanas pueden usarse. Inmunoterapia tópica puede ser usada cautelosamente en casos de resistencia.

Antivirales:

Agentes nuevos como Cidofovir y Imiquimod pueden ser agregados para el tratamiento tópico del condiloma.

Se ha demostrado en estudios recientes la eficacia del Cidofovir tópico e intralesional para el tratamiento de verrugas genitales recurrentes en pacientes con infección por VIH-1. (27, 28)

En Bélgica, en el Rega Institute for Medical Research, se realizó un estudio en el cual se probó la eficacia del Cidofovir como un nuevo avance en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical grado III (NIC III).

Los resultados del estudio fueron descritos para la aplicación del Cidofovir, un nucleósido acíclico fosfatado descrito con una actividad anti-DNA viral de amplio espectro para el tratamiento del NIC III; Cidofovir al 1% en gel fue aplicado 3 veces cada día, en el cérvix de cada una de la 15 mujeres estudiadas que presentaban NIC III por biopsia. Después de un mes de tratamiento, el cérvix fue removido quirúrgicamente.

Se realizó estudio histológico y reacción de polimerasa (PCR) a las muestras de cérvix. La histología reveló que 7 de las 15 pacientes (46%) mostró una respuesta completa al tratamiento, 5 (33%) de las pacientes mostraron una respuesta parcial caracterizada por la persistencia de lesiones NIC II o III, y 1 paciente (6%) tuvo una displasia de menor grado o NIC 1.

Con esto se pudo demostrar que el Cidofovir no es tóxico para el epitelio normal. El Cidofovir al 1% en gel fue capaz de inhibir completa o parcialmente las lesiones displásicas cervicales después de sólo 3 aplicaciones diarias. (28, 35)

El Imiquimod, otro antiviral de uso tópico en crema al 5%, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las verrugas genitales.

En un estudio de casos y controles realizado en la University of Texas Medical Branch, en Galveston USA, se probó la eficacia del Imiquimod en crema al 5% aplicándolo 3 veces por semana durante 16 semanas. Todos los pacientes tratados con Imiquimod tuvieron un 75% de reducción en las lesiones genitales. Se tomó una biopsia en la semana 6 de tratamiento y al final de éste.

Se utilizó reacción en cadena de polimerasa (PCR) para HPV DNA y transcriptasa reversa (RT)-PCR para RNA m de HPV. Esto fue utilizado para identificar citoquinas, marcadores celulares, productos genéticos virales en las biopsias.

Se observó un incremento significativo en el RNAm de las células CD4 y un incremento en las CD8 de los pacientes tratados con imiquimod, que sugiere la activación de la respuesta inmunológica celular. (2)

Láser de CO2 durante el embarazo:

Los láser son medios quirúrgicos muy poderosos pero delicados por lo que deben ser usados con destreza y discreción. Las ventajas de la cirugía láser sobre otros tratamientos incluyen precisión, curación rápida, poco dolor, poca cicatriz, ventaja técnica para las lesiones voluminosas y facilidad de empleo en parte alta de vagina y cuello.

La proporción de éxito señalada por Ferenzcy es de un 95% después de un sólo tratamiento láser durante el embarazo. (10)

Vacuna génica contra el HPV:

Los esfuerzos han sido múltiples y los resultados insatisfactorios. La enorme dificultad que representa el limitado número de partículas virales que se pueden obtener a partir de un tumor humano, aunado a que no es posible replicar al HPV in vitro, ha complicado la generación de una vacuna tradicional. Por esta razón se ha diseñado y probado una vacuna contra el HPV basada en la inoculación de fragmentos de DNA desnudo que codifican antígenos particulares del HPV. En este proyecto se estudió el efecto que la vacunación con los genes L1 y E2 del HPV-16 y HPV-18 ocupa sobre el sistema inmune del ratón. **(30)**

Hasta el momento se han realizado estudios en los cuales se ha vacunado una serie de ratones con el gen E2 del HPV-16 utilizando diferentes concentraciones de DNA y administrándolo por vías intramuscular, intravaginal, subdérmica e intraperitoneal.

Los resultados obtenidos muestran que en ratones vacunados por las rutas intramuscular y subdérmica se indujo una respuesta específica mediada por anticuerpos en contra de la proteína E2, lo cual indica que, en efecto, es posible generar una respuesta inmune mediante la vacunación con genes del HPV.

En la actualidad, se ha estudiado la respuesta mediada por linfocitos T en ratones vacunados con el gen E2, lo cual da una visión más amplia del fenómeno inmune que ha sido inducido en éstos. Por otro lado, se han vacunado otra serie de ratones con el gen L1 del HPV-16, con la finalidad de estudiar la respuesta inmune de éste.

El proyecto permitirá que se realicen ensayos similares utilizando los genes E2 y L1 del HPV-18, haciendo pruebas para determinar si la respuesta inmune inducida por la vacunación génica es capaz de proteger a los ratones contra la generación de tumores asociados a los HPV-16 y HPV-18, pues hasta el momento no se conoce la respuesta. **(30)**

VI. MATERIALES Y METODOS

A. METODOLOGÍA:

1. Tipo de estudio:

Descriptivo de corte transversal.

2. Selección del sujeto y material de estudio:

Expedientes clínicos y pacientes de la Clínica de Especialidades (área central) de APROFAM, a quienes se les realizó citología por Papanicolaou en el mes de Julio del 2000.

3. Población o muestra:

Consiste en todas las pacientes atendidas en la Clínica de Especialidades (área central) de APROFAM y que se les realizó examen de citología cérvico-vaginal por Papanicolaou y/o examen clínico en el mes de Julio del 2000.

4. Criterios de Inclusión y Exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que acudieron a la Clínica de Especialidades (área central) de APROFAM durante el mes de Julio del 2000, con resultado de citología cérvico-vaginal por Papanicolaou.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con resultados de citología por Papanicolaou que presentaron cualquier alteración diferente a la infección por Papilomavirus Humano.

- Pacientes con resultados de citología por Papanicolaou de las clínicas del área departamental de APROFAM.

6. Instrumento de recolección de datos:

Se realizó una entrevista por medio de una boleta de recolección de datos a todas las pacientes que acudieron a la Clínica de Especialidades de APROFAM con resultado de Papanicolaou en el mes de Julio del 2000.

La finalidad de la entrevista fue conocer los factores de riesgo de infección por HPV que presentaron cada una de las pacientes así como su relación con neoplasia cervical. Esto se realizó por medio de preguntas directas, las cuales contestaron las pacientes de acuerdo a cada caso en particular.

7. Ejecución de la investigación:

Se inició solicitando a la Unidad de Tesis de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC la aprobación del tema. Luego se solicitó a la dirección médica de APROFAM la autorización para realizar el estudio en dicha institución. Habiendo sido aprobado lo anterior se realizó el protocolo de investigación el cual incluye una revisión bibliográfica sobre el tema de Papilomavirus Humano. El protocolo fue entregado a la Unidad de Tesis para su revisión y aprobación. Luego se realizó el trabajo de campo en el cual se entrevistaron a todas las pacientes con resultados de citología cervico-vaginal (Papanicolaou) que acudieron a la Clínica de Especialidades de APROFAM durante el mes de Julio del 2000.

8. Presentación de resultados y tratamiento estadístico:

Los datos recopilados por medio de la boleta, por tratarse de variables categóricas independientes fueron tratados utilizando intervalos de confianza para cada una y también se utilizó la prueba de significancia estadística de Chi cuadrado y Riesgo relativo estimado (OR).

Se realizó un cruce de variables utilizando el programa Epi Info versión 6.2 para determinar la correlación que existía entre éstas, considerando como variable independiente los distintos factores de riesgo, y variable dependiente la prevalencia de Papilomavirus Humano en las pacientes. El cruce de variables indentificó las proporciones de los distintos factores de riesgo vrs. las proporciones de prevalencia, y los hallazgos encontrados se presentan en cuadros y tablas de 2x2 en el apartado de presentación de resultados y están descritos en el apartado de análisis y discusión de resultados.

9. Aspectos éticos de la investigación:

En el presente estudio se proporcionó información previa a la paciente sobre el problema que presenta, así como los riesgos que conlleva para su salud y la necesidad de dar tratamiento y seguimiento, garantizando el respeto a su privacidad y anonimato.

B. RECURSOS

1) Materiales

a) Económicos:

* Unidad de Internet	Q. 120.00
* Reproducción de material bibliográfico.	Q. 40.00
* Cartuchos de tinta de impresora.	Q. 355.00
* Hojas de papel bond, tamaño carta.	Q. 44.00
* Transporte (combustible)	Q. 280.00
* Impresión de boletas de recolección	Q. 112.00
* Impresión de Tesis	Q. 840.00
* T O T A L	Q. 1791.00

b) Físicos:

- * Computadora personal.
- * Impresora.
- * Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC.
- * Biblioteca de la Universidad Francisco Marroquín.
- * Biblioteca de INCAP.
- * Archivo central de APROFAM.
- * Archivo del Depto. de citología de APROFAM.
- * Clínica de Especialidades de APROFAM.

2) Humanos

- * Pacientes con resultado de citología por Papanicolaou realizado en la Clínica de Especialidades de APROFAM.
- * Médico asesor.
- * Médico revisor.
- * Personal de laboratorio de citología de APROFAM.
- * Personal de archivo central de APROFAM.
- * Médicos especialistas de Clínica de Especialidades de APROFAM.
- * Enfermera auxiliar de clínica de Papanicolaou de APROFAM.
- * Médico infiere que realiza la investigación.

VII. PRESENTACIÓN, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A. ANALISIS UNIVARIADO

CUADRO No. 1

**PREVALENCIA DE PAPILOMAVIRUS HUMANO EN LA
CITOLOGÍA POR PAPANICOLAOU DE PACIENTES QUE
ACUDIERON A LA CLÍNICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM
EN EL MES DE JULIO DEL 2000.**

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
HPV ^(*1) Positivo	81	14.3%
HPV Negativo	484	85.7%
T O T A L	565	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

Se puede observar que 81 de 565 pacientes presentaron un resultado de citología positivo para HPV, lo cual corresponde al 14.3%, lo cual representa una alta prevalencia del problema. Esto no corresponde a la prevalencia reportada a nivel mundial que es de 7.9%. (17) Esta falta de correlación entre los resultados obtenidos y los reportados mundialmente pudieran deberse a que el presente estudio no es de base poblacional sino que se trata de un estudio realizado en una institución especializada como lo es APROFAM, en donde se atienden problemas específicos de la mujer, y esto hace que se presenten un número mayor de pacientes con este problema.

(*1) HPV: iniciales en idioma Inglés de Papilomavirus Humano.

CUADRO No.2

PREVALENCIA DE CAMBIOS NEOPLASICOS DETERMINADOS MEDIANTE CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN PACIENTES QUE ACUDIERON A LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM EN EL MES DE JULIO DEL 2000.

Cambios neoplásicos*¹	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
Si	36	44.4	92	19
No	45	55.6	392	81
T O T A L	81	100	484	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

Se puede observar que el 44.4% de pacientes positivas para HPV por medio de citología presentaron algún tipo de neoplasia cervical, y sólo el 19% de las pacientes negativas presentaron neoplasia lo cual corresponde al comportamiento natural del problema, como lo mencionado por la literatura en la cual se menciona que la presencia de infección por HPV puede ser un factor condicionante para desarrollar una neoplasia cervical al cabo de unos años. (14)

*1 Cambios neoplásicos se refiere al diagnóstico de neoplasia intrapitelial cervical tanto NIC1, II, III y CA invasivo.

CUADRO No. 3

DIAGNOSTICO CITOLOGICO DE LAS PACIENTES CON CAMBIOS NEOPLASICOS QUE ACUDIERON A LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM EN EL MES DE JULIO DEL 2000.

Diagnóstico	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
NIC (*)I	28	75.9	57	62.7
NIC II	7	18.9	27	29.7
NIC III	1	2.6	6	6.5
CA invasivo	1	2.6	1	1.1
T O T A L	37	100	91	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

El presente cuadro nos indica que los diagnósticos más frecuentes en la población estudiada fueron el NIC 1 y NIC II y se puede decir que éstas son las neoplasias cervicales más prevalentes. Se observa además que la mayoría de las neoplasias que presentaron las pacientes HPV positivas también fueron el NIC I y NIC II, por lo que se puede decir que el problema se comportó como se esperaba, ya que la literatura indica que las pacientes con HPV tienen 10 veces más riesgo de desarrollar una neoplasia tipo NIC II o NIC III en los siguientes 2 años después del diagnóstico de infección por HPV. **(14, 34)**

(*1) NIC: Neoplasia intraepitelial cervical.

CUADRO No. 4

EDAD DE LAS PACIENTES A LAS CUALES SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Edad	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
15 - 24 años	27	33.3	84	17.3
25 - 34 años	31	38.2	139	28.7
35 - 44 años	13	16.1	128	26.4
45 - 54 años	5	6.2	99	20.4
55 ó más años	5	6.2	34	7.2
T O T A L	81	100	484	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En el cuadro anterior se puede observar que la edad de la mayoría de las pacientes tanto positivas como negativas para HPV oscilan entre 15 y 34 años, siendo esto más evidente en las pacientes HPV positivas, ya que un 72% de ellas están por debajo de los 34 años, lo cual corresponde a lo mencionado en la literatura en donde se dice que la edad entre 20 y 30 años aumenta el riesgo de padecer infección por HPV. (32)

CUADRO No. 5

EDAD DE LA PRIMERA RELACIÓN SEXUAL EN LAS PACIENTES A LAS CUALES SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Edad	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
< 15 años	6	7.4	53	10.9
15 - 20 años	63	77.7	280	57.8
21 - 30 años	12	14.9	146	30.1
> 30 años	0	0	5	1.2
T O T A L	81	100	484	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En el cuadro anterior se observa que la gran mayoría (77%) de las pacientes que fueron positivas para HPV tuvieron su primera relación sexual entre los 15 y 20 años de edad, lo cual se relaciona con lo que indica la literatura en la cual se dice que las adolescentes con una vida sexual activa tienen un mayor riesgo de padecer infecciones por HPV. (17)

CUADRO No. 6

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES DE LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Número de Parejas	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
1 sola pareja	57	70.3	277	57.2
2 - 3 parejas	19	23.4	191	39.4
más de 3 parejas	5	6.3	16	3.4
T O T A L	81	100	484	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

Al analizar el número de parejas sexuales como un factor de riesgo, se debe tomar en cuenta que al realizar la entrevista a las pacientes se observó que era una pregunta muy difícil de que la paciente contestara con sinceridad y a pesar de esto se obtuvieron estos resultados. La mayoría (70.3%) de las pacientes HPV positivas tuvieron una sola pareja, lo cual no corresponde con lo mencionado en la literatura por lo que se esperaba un resultado diferente, pues se sabe que el riesgo de contraer una infección por HPV es directamente proporcional al número de parejas sexuales o sea que mientras más parejas tenga la paciente, más riesgo tiene de adquirir la infección. (17).

CUADRO No. 7

USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Uso de anticonceptivos orales	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
Sí	29	35.8	191	39.4
No	52	64.2	293	60.6
T O T A L	81	100	484	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En este cuadro se puede observar que de las 565 pacientes a las que se les efectuó citología por Papanicolaou en el presente estudio, 220 (38.9%) usan o han usado alguna vez anticonceptivos orales y 345 pacientes (61.1%) nunca los han usado. Además de las pacientes HPV positivas la mayoría nunca han usado anticonceptivos orales, por lo que no se encontró significancia ni mayor trascendencia del factor de riesgo en relación a la infección por HPV en este estudio.

Aunque la literatura mundial indica que los anticonceptivos orales influyen en la traslocación y transcripción del virus, sobre todo los progestágenos, en este estudio no tuvo un impacto muy grande a pesar de que en APROFAM se esperaba que un mayor número de mujeres los utilizaran.
(32)

CUADRO No. 8

TIEMPO DE UTILIZACION DE ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LAS PACIENTES A LAS CUALES SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Tiempo	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
< de 1 año	14	48.2	67	35.1
1 - 3 años	9	31.1	61	31.9
4 - 7 años	5	17.2	49	25.7
8 - 10 años	1	3.5	12	6.3
> 10 años	0	0	2	1.0
T O T A L	29	100	191	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

Como se mencionó en el cuadro No. 7, la utilización de anticonceptivos orales fue muy poca en las pacientes del estudio, por lo que en el presente cuadro se observa que la mayor parte de las pacientes que si los han utilizado ha sido por muy poco tiempo y se observa un comportamiento muy similar tanto en las HPV positivas como en las negativas.

CUADRO No. 9

CONSUMO DE TABACO EN LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES EFECTUO
CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE
APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Consumo de tabaco	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
Sí	7	8.6	101	20.8
No	74	91.4	383	79.2
T O T A L	81	100	484	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En el cuadro anterior se puede observar que 457 de 565 pacientes no fuman lo cual corresponde al 80% del total de pacientes estudiadas, indicándonos que no hay una relación muy significativa entre el consumo de tabaco y la infección por HPV.

Además se observa que la mayoría de las pacientes HPV positivas no fuman, lo cual no corresponde con lo mencionado en la literatura en donde se dice que el consumo de tabaco predispone a infecciones por HPV.

CUADRO No. 10

CANTIDAD DE CIGARRILLOS CONSUMIDOS POR LAS PACIENTES A LAS CUALES SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Cantidad de cigarrillos	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
1 - 2 cigarrillos	3	42.8	12	12.0
2 - 4 cigarrillos	3	42.8	67	66.3
5 - 10 cigarrillos	1	14.4	21	20.7
más de 10	0	0	1	1.0
T O T A L	7	100	101	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

Sabiendo que el total de pacientes que fuman es de 108, que representa al 19.1% del total de pacientes estudiadas, en este cuadro se puede observar que la frecuencia mayor está en el rango de las mujeres que fuman de 2 a 4 cigarrillos diarios lo cual es muy similar tanto en las pacientes HPV positivas como en las negativas. Esto aunado al poco impacto que tuvo el consumo de tabaco entre las mujeres del estudio hace que esta variable no sea muy significativa en relación a la infección por HPV, pues además de todo, el riesgo es relacionado con el consumo excesivo de tabaco y la edad de inicio, así como de la cantidad de cigarrillos por día y no solamente por el hecho de fumar o no. (32)

CUADRO No. 11

TIEMPO DE CONSUMO DE CIGARRILLOS EN LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Tiempo	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
< 1 año	1	14.3	7	7.0
1 - 4 años	4	57.1	71	70.3
5 -9 años	1	14.3	22	21.7
10 o más años	1	14.3	1	1.0
T O T A L	7	100	101	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

De las pacientes fumadoras (108 pacientes) 75 de ellas (69.4%) han fumado durante 1 a 4 años, lo cual si se compara con los datos del cuadro No. 11 sobre la cantidad de cigarrillos consumidos, no representa un riesgo muy elevado, por lo tanto su asociación con la infección por HPV es casi nula. Además sólo 7 de las pacientes HPV positivas fuman y lo hacen en poca cantidad.

CUADRO No. 12

ANTECEDENTE DE INFECCION DE TRANSMISION SEXUAL EN LAS PACIENTES A LAS CUALES SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

ITS ^(*1)	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
Sí	32	39.5	82	16.9
No	49	60.5	402	83.1
T O T A L	81	100	484	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En el cuadro anterior se observa que este factor de riesgo está presente en pocas pacientes, sin embargo aquellas pacientes que tuvieron un antecedente de ITS en su mayoría presentaron resultado positivo para HPV, demostrando esto que se trata de un factor de riesgo que se puede asociar muy bien con la infección por Papilomavirus Humano apoyando así lo que dice la literatura mundial acerca de las ITS y su alta relación con infecciones virales como el HPV y VIH, sobre todo por el riesgo que tienen las pacientes de desarrollar lesiones en el epitelio cervical después de una ITS, aumentando así el riesgo de penetración del virus. (32)

(*1) ITS: Infecciones de transmisión sexual.

CUADRO No. 13

PRESENCIA DE LESIONES POR PAPILOMAVIRUS HUMANO MEDIANTE EL EXAMEN CLINICO EN LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Región anatómica	Frecuencia		Porcentaje		TOTAL	
	Sí	No	Sí	No	Frecuencia	Porcentaje
Vulva	21	544	3.71%	96.20%	565	100%
Mucosa vaginal	25	540	4.40%	95.60%	565	100%
Cérvix	57	508	10.10%	89.90%	565	100%
Región perianal	2	563	0.35%	99.65%	565	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En este cuadro se puede observar que 105 pacientes de los 565 estudiados, tenían alguna lesión aparente y visible al examen clínico, lo cual no corresponde al número total de pacientes HPV positivos por citología ya que este es de 81 pacientes. Esto se debe a que a veces se encuentra alguna lesión sin que la citología sea positiva, lo cual en su mayoría puede corresponder a una mala técnica de obtención de muestras. A pesar de esto se encontró que la mayoría de las lesiones fueron en cérvix y mucosa vaginal. En vulva fueron relativamente pocos los casos encontrados a pesar que esta es el área anatómica más común para encontrar lesiones por papiloma. (27)

Los papilomas en región perianal fueron 2 casos lo cual es una cifra insignificante. El resto de pacientes no presentaron ninguna lesión aparente por HPV, aunque esto no descarta la posibilidad de que se exista entre ellos alguna infección subclínica no visible mediante el examen clínico.

CUADRO No. 14

OTROS HALLAZGOS PRESENTADOS POR LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES EFECTUO CITOLOGIA POR PAPANICOLAOU EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

ŃŠŪYŦŪ	HPV Positivo		HPV Negativo	
	F	%	F	%
Cervicitis cr3nica	18	34.6	70	28.6
Displasia ligera	15	28.8	33	13.5
Flujo vaginal	9	17.3	98	40.2
Embarazo	2	3.8	6	2.5
Condiloma endocervical	7	13.4	0	0
Otros	1	2.1	37	15.2
T O T A L	52	100	244	100

Fuente: Boleta de recolecci3n de datos.

An3lisis y discusi3n de resultados:

Se encontraron un total de 296 pacientes con hallazgos cl3nicos diferentes a las lesiones por papiloma, de los cuales el diagn3stico m3s frecuente fue la cervicitis cr3nica, seguido de flujo vaginal. La displasia ligera es un hallazgo que se confirm3 por biopsia dirigida por lo que a pesar que su frecuencia fue ligeramente alta no tiene mayor significancia.

El diagn3stico que presentaron la mayor3a de las pacientes HPV positivas fue la cervicitis cr3nica, la cual tambi3n se present3 en gran cantidad en las pacientes negativas por lo que no tiene una relaci3n muy significativa con la infecci3n espec3fica por HPV.

B. ANALISIS BIVARIADO

CUADRO No. 15

EDAD MENOR DE 34 AÑOS COMO RIESGO ASOCIADO A INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO EN LAS PACIENTES ESTUDIADAS EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Infección por HPV (*1)

Edad < 34 años	Positivo	Negativo	TOTAL
<i>Presente</i>	58	223	281
<i>Ausente</i>	23	261	284
	81	484	565

Parámetro	Resultado
Riesgo relativo estimado (OR)	2.82
Intervalo de confianza (IC)	1.64 - 4.85
Chi cuadrado (X^2)	16.63
Probabilidad (p)	0.00004
Fracción etiológica preventiva (FEP)	46%
Fracción etiológica en expuestos (FEE)	64%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

(*1) HPV : Papilomavirus Humano.

Análisis y discusión de resultados del Cuadro No. 15:

Con los datos anteriores se pudo observar que la edad de 34 años fue el punto de corte el cual se obtuvo de acuerdo a las proporciones de las variables edad e infección por HPV y de esa edad para abajo está la mayoría de las pacientes estudiadas. Se tomo la edad de < de 34 años como parámetro para decir que todas aquellas pacientes que se encuentren en este rango de edad tienen un riesgo mayor de padecer infección por HPV, y esto se pudo demostrar mediante el cálculo del Riesgo relativo estimado (OR) el cual fue de 2.82 lo cual nos indica que las pacientes que tengan menos de 34 años tienen 3 veces más probabilidad de padecer infección por HPV.

Además se puede observar que el intervalo de confianza (IC) va desde 1.64 hasta 4.85 lo que nos indica que el riesgo puede ser, según el caso, desde 2 hasta 5 veces más que una paciente que tenga más de 34 años. Además el tamaño del intervalo de confianza (IC) es relativamente pequeño y esto nos indica que el tamaño de la población es adecuada para el tipo de estudio, dándole a éste una mayor precisión.

En lo que refiere a las pruebas de significancia estadística, en este caso se utilizó la prueba de Chi cuadrado (X^2) la cual fue de 16.63, lo cual indica que la relación que existe entre la edad < 34 años con la infección por HPV es altamente significativa, por lo que se puede decir que estos resultados no se deben al azar y deben ser tomados muy en cuenta. Esto se relaciona bien con lo que nos dice la literatura mundial en la cual la edad de más riesgo para las mujeres de padecer de infección por HPV está entre las edades de 20 -24 años y va disminuyendo conforme la edad aumenta. **(32)**

Otro de los parámetros importante de analizar son las medidas de impacto potencial entre las que se encuentra la fracción etiológica preventiva (FEP) la cual es de 46% y esto nos indica que si se previene el daño de alguna manera como por ejemplo educando y proporcionando los medios para que se lleve a cabo una práctica sexual segura en las mujeres < de 34 años podemos reducir en un 46% el riesgo de contraer infección por HPV. Esto también se puede observar mediante la fracción etiológica en expuestos (FEE) la cual es de 64%, indicándonos que si se redujera la exposición al HPV por medio de

educación en salud, el riesgo puede disminuir hasta en un 64%, siendo esto un logro muy significativo para la Salud Pública de nuestro país.

CUADRO No. 16

EDAD DE LA PRIMERA RELACIÓN SEXUAL ANTES DE LOS 20 AÑOS ASOCIADA A INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS HUMANO EN PACIENTES ESTUDIADAS EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Infección por HPV (*1)

Edad < 20años	Positivo	Negativo	TOTAL
Presente	69	333	402
Ausente	12	151	163
	81	484	565

Parámetro	Resultado
Riesgo Relativo estimado (OR)	2.61
Intervalo de confianza (IC)	1.32 - 5.24
Chi cuadrado (X^2)	9.07
Probabilidad (p)	0.002
Fracción etiológica preventiva (FEP)	52%
Fracción etiológica en expuestos (FEE)	61%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

(*1) HPV: Papilomavirus Humano.

Análisis y discusión de resultados de Cuadro No. 16:

Los datos que se presentan en este cuadro representan la edad de la primera relación sexual como un factor de riesgo para desarrollar infección por HPV. Para el análisis de estos resultados se tomó como punto de corte la edad < 20 años pues en este rango de edad se presentó la mayor parte de las pacientes infectadas con HPV que fueron 69 de 81 pacientes que representan al 85% de las positivas para HPV. Los parámetros utilizados muestran esta relación. En este caso el Riesgo relativo estimado (OR) fue de 2.61, lo cual nos indica que las pacientes que tengan menos de 20 años de edad tienen 3 veces más riesgo de padecer infección por HPV que aquellas que sean mayores de 20 años. El intervalo de confianza (IC) nos indica que el riesgo menor de padecer infección por HPV en las mujeres < 20 años es de 1 y el riesgo mayor es de 5 veces más que las pacientes que no tienen el factor de riesgo, siendo un IC pequeño, lo que le da precisión al estudio.

La prueba de significancia estadística utilizada fue la de Chi cuadrado, dando un resultado de 9.07 lo cual indica que la relación que existe entre la edad de la primera relación sexual < de 20 años y la infección por HPV es muy significativa y debe tomarse muy en cuenta ya que estos datos además, se correlaciona con los datos ya existentes, los cuales nos dicen que mientras el inicio de las relaciones sexuales sean a una menor edad el riesgo de contraer infección por HPV es más alto, sobre todo en la adolescencia, que es la edad donde se encuentran la mayoría de los casos. (32, 17)

En este estudio, la probabilidad de que una mujer que ha tenido relaciones sexuales antes de los 20 años adquiera una infección por HPV es de 0.002, siendo esta muy alta debido a que el virus necesita un epitelio maduro para poder desarrollarse y esto se ha demostrado en varios estudios realizados con mujeres jóvenes en las que se encuentra la mayor prevalencia de infección por HPV. (17) En lo que se refiere a las medidas de impacto potencial, la fracción etiológica preventiva (FEP) nos demuestra que si se hace prevención en las pacientes de este grupo de edad el daño disminuiría en un 52% y aún más, si se trata de evitar o proteger de la exposición al factor de riesgo educando a estas mujeres sobre el riesgo que conlleva el inicio de relaciones sexuales a muy temprana edad, el daño podría disminuir hasta en un 61% (FEE) lo cual nos indica que debemos hacer mucha educación en salud y prevención

sobre todo en las pacientes jóvenes de nuestro país, las cuales son el mayor grupo de riesgo.

CUADRO No. 17

**ANTECEDENTE DE INFECCION DE TRANSMISION SEXUAL (ITS)
COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A INFECCION POR
PAPILOMAVIRUS HUMANO EN LAS PACIENTES ESTUDIADAS
EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE
EL MES DE JULIO DEL 2000.**

Infección por HPV (*1)

Antecedente de ITS	Positivo	Negativo	TOTAL
<i>Presente</i>	32	85	117
<i>Ausente</i>	49	399	448
	81	484	565

Parámetro	Resultado
Riesgo relativo estimado (OR)	3.10
Intervalo de confianza (IC)	1.81 - 5.31
Chi cuadrado (X^2)	20.77
Probabilidad (p)	0.000005
Fracción etiológica preventiva (FEP)	18%
Fracción etiológica en expuestos (FEE)	68%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

(*1) HPV: Papilomavirus Humano.

Análisis y discusión de resultados del Cuadro No. 17:

Para analizar el antecedente de infección de transmisión sexual (ITS) como factor de riesgo tenemos que ver como se ha comportado en las pacientes estudiadas. Los resultados nos muestran que 32 de 81 pacientes tenían el factor de riesgo lo cual representa que el 39% de pacientes positivas para HPV tenían algún antecedente de ITS. Para determinar el riesgo que tienen estas pacientes para desarrollar infección por HPV se calculó el Riesgo relativo (OR) el cual fue de 3.10 lo que nos indica que toda aquella paciente que tenga algún antecedente de ITS tiene un riesgo 3 veces mayor que aquellas que no tienen el antecedente presente. Además se obtuvo un intervalo de confianza (IC) que va desde 1.81 hasta 5.31 lo que significa que las pacientes que tienen el factor de riesgo presente tienen un riesgo mayor de 5 y menor de 2 veces más que las pacientes sin historia de ITS.

La prueba de significancia estadística de Chi cuadrado tuvo un resultado de 20.77 lo cual es un valor muy alto, haciendo que este sea el factor de riesgo más significativo y con mayor fuerza de asociación con la infección por HPV, resultado que se apoya en los datos que se mencionan en algunos estudios realizados en otros países que nos dicen que toda mujer que tiene un antecedente de infección de transmisión sexual, es adolescente, origen hispano o africano o posee algún tipo de inmunosupresión tiene un alto riesgo de padecer infección por HPV y desarrollar además algún tipo de neoplasia cervical en los años posteriores. (14, 17)

La probabilidad es de 0.000005 la cual es alta y depende de la presencia del factor de riesgo y nos indica que existe la probabilidad del 95% de que las correlaciones que se están analizando sean ciertas y su comprobación sea factible. En cuanto a las medidas de impacto potencial, la fracción etiológica preventiva (FEP) nos indica que se puede disminuir el daño en un 18% al prevenir de alguna manera las ITS en mujeres en riesgo, aunque en este caso sería difícil prevenir algo que ya fue, tratándose de un antecedente. Asimismo la fracción etiológica en expuestos (FEE) indica que el impacto sería muy grande si se eliminara el factor de riesgo en los expuestos, así disminuiría el daño hasta en un 68%, lo cual es de gran significancia y nos compromete a buscar la forma de controlar y combatir las infecciones de transmisión sexual

que son muy frecuentes en nuestro medio a pesar del gran subregistro que existe al no ser reportadas en muchos casos.

CUADRO No. 18

CORRELACION ENTRE RESULTADOS POSITIVOS PARA PAPILOMAVIRUS HUMANO POR CITOLOGIA Y HALLAZGOS CLINICOS EN PACIENTES QUE ACUDIERON A LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Lesión por HPV	Correlación (r) ^(*)	Intervalo de confianza (IC)
Papiloma en vulva	0.48	0.41 - 0.54
Papiloma en mucosa vaginal	0.53	0.46 - 0.58
Papiloma en cerviz	0.82	0.79 - 0.84
Papiloma perianal	0.15	0.06 - 0.23

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En este cuadro se observa la correlación que existe entre las diferentes localizaciones de las lesiones papilomatosas y el diagnóstico positivo de HPV por citología cervico- vaginal. Se puede observar que las lesiones en cérvix y mucosa vaginal son las que tienen la mayor correlación, lo que nos indica que las pacientes con lesiones en cérvix y/o mucosa vaginal tienen mayor probabilidad de que se encuentre un Papanicolaou positivo para HPV. No pasa lo mismo con las lesiones en región perianal la cual es la que tiene una menor correlación y esto es plausible puesto que en la técnica de la toma de la muestra para citología no hay contacto con la región perianal de lo contrario sería una mala técnica, en cambio en lo que respecta a cérvix y mucosa vaginal es de esperar que el resultado sea positivo pues en el momento de la toma de la muestra hay contacto con ambas regiones, es por eso que se le conoce como citología cervico- vaginal. En el caso de las lesiones en vulva la correlación no es tan alta, sin embargo se sabe que las lesiones en vulva son las lesiones visibles más comunes que encontramos en las pacientes con este

tipo de infección, sin olvidar que las lesiones subclínicas son muy frecuentes.
(27)

(*1) Correlación de Pearson

FACTORES DE RIESGO QUE NO MUESTRAN FUERZA DE ASOCIACION CON LA INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO EN LAS PACIENTES ESTUDIADAS EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Los factores de riesgo como el No. de parejas sexuales, el uso de anticonceptivos orales y el tabaquismo no demostraron fuerza de asociación con la infección por Papilomavirus Humano por lo que no se realiza análisis de tendencia de dosis respuesta con las variables relacionadas con tiempo y cantidad, por ello no se realizan cuadros de correlación entre estas variables.

CUADRO No. 19

CONSOLIDACION DE FACTORES DE RIESGO QUE MOSTRARON FUERZA DE ASOCIACION CON LA INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO EN PACIENTES ESTUDIADAS EN LA CLINICA DE ESPECIALIDADES DE APROFAM DURANTE EL MES DE JULIO DEL 2000.

Factor de riesgo	OR*	IC*	X²*	p*	FEP*	FEE*
Edad < 34 años	2.82	1.64-4.85	16.63	0.00004	46%	64%
Edad de primera relación sexual < 20 años	2.61	1.32-5.24	9.07	0.002	52%	61%
Antecedente de ITS ^(*1)	3.10	1.81-5.35	20.77	0.000005	18%	68%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados:

En este cuadro se presentan los resultados consolidados de los diferentes factores de riesgo que tuvieron la mayor fuerza de asociación con la infección por HPV y que ya fueron analizados por separado en los cuadros anteriores.

VIII. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la infección por Papilomavirus Humano fue de 14.3% en la población estudiada.
2. La correlación encontrada entre los hallazgos clínicos y los resultados de la citología cervico-vaginal fue significativa, sobre todo en lo que se refiere a las lesiones por HPV en cérvix y mucosa vaginal, las cuales tienen una alta probabilidad de que se encuentren asociados con resultado de citología positivo para HPV.
3. Los factores de riesgo que mostraron mayor fuerza de asociación con la infección por HPV fueron la edad de la paciente, edad de la primera relación sexual y el antecedente de infección de transmisión sexual.
4. La relación encontrada entre la infección por HPV y los cambios neoplásicos fue que en el 44.4% de pacientes positivas para HPV por citología cervico-vaginal se encontró algún grado de neoplasia cervical.

IX. RECOMENDACIONES

1. Realizar un tamizaje de pacientes con diagnóstico de HPV que acuden a APROFAM para poder dar seguimiento y así poder enfocarse en la prevención y educación en salud de estas mujeres con el fin de disminuir la prevalencia tan alta de infección por HPV que existe en este centro de especialidades.
2. Crear un plan de educación para las pacientes que acuden a APROFAM en el cual se haga énfasis en los factores de riesgo más asociados a infección por HPV como lo son la edad de primera relación sexual, y las infecciones de transmisión sexual, para así poder disminuir el grado de exposición a estos factores, ya que el impacto de las medidas de educación y prevención puede ser muy alto si se logra implementar adecuadamente.
3. Informar al personal médico y paramédico de los centros asistenciales del nivel primario de salud del país sobre la importancia de esta infección así como su prevención para poder implementar un programa de vigilancia epidemiológica que permita detectar la prevalencia de esta infección y así evitar las complicaciones que pueden presentarse a causa de la infección por HPV.

X. RESUMEN

La presente investigación es un estudio descriptivo de corte transversal, sobre la prevalencia de Papilomavirus Humano a través de citología cervico-vaginal, hallazgos clínicos y su relación con factores de riesgo en pacientes que acudieron a la clínica de especialidades de APROFAM durante el mes de julio del 2,000.

Se realizó una entrevista por medio de preguntas directas a 565 pacientes a las que se les realizó citología por Papanicolaou y que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniendo la información sobre los factores de riesgo que presentan las pacientes con diagnóstico de infección por HPV, por medio de una boleta de recolección de datos diseñada para este fin.

La prevalencia de Papilomavirus Humano encontrada fue de 14.3%, siendo mayor que lo reportado en la literatura.

Para evaluar la relación que existe entre los factores de riesgo y la infección por HPV se realizó un análisis bivariado evaluando la fuerza de asociación y la significancia estadística para cada uno de los factores, encontrándose mayor asociación entre la edad de la paciente, la edad de la primera relación sexual y antecedentes de infección de transmisión sexual, así mismo se encontró una baja asociación con el uso de anticonceptivos orales, consumo de tabaco y número de parejas sexuales.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alvarez Cajas, Victor Manuel. Tamaño de muestra: procedimientos usados para su determinación. Tesis (Maestría en Ciencias con especialidad estadística). Colegio de postgrado. Institución de enseñanza e investigación en Ciencias Agrícolas. Centro de estadística y cálculo. Chapingo, México. 1988. 157p.
2. Arany, L. et al. Enhancement of the innate and celular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. Antiviral Res 1999. Aug; 43(1): 55-63.
3. Autier, P. et al. Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical cancer screening: a randomized study. Obst & Gyne 1999. March; 93(3): 472-476.
4. Beaulieu, M. et al. Cytokine levels higher in young females infected with both HIV and another STD. J Infect Dis 2000. April; 181: 939-945.
5. Berek, J. et al. Ginecología de Novak. 12a. edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 1997. 1357p.
6. Bosch, F. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995. Jul; 87: 796-802.

7. Brooks, G. et al. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 14a. edición. México. Editorial El Manual Moderno. 1992. 700p.
8. Burk, Robert. Pernicious Papillomavirus infection. N Eng J Med 1999. November 25; 341(22): 1647-1650.
9. Cotran, R. et al. Patología estructural y funcional de Robbins. 5a. edición. Madrid. McGraw-Hill Interamericana. 1995. 1533p.
10. Chuy Mancilla, Jose Fredy. Criocirugía en Dermatología. Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 1996. 54p.
11. Dolei, A. et al. Human immunodeficiency virus infection in vitro activates naturally integrated human papillomavirus type 18 and induces synthesis of the L1 capsid protein. J Gen Virol 1999. Nov; 80(11): 2937-2944.
12. Dune, W. Enfermedades de Transmisión sexual. Pautas del Tratamiento. Atlanta. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU. 1985. 679p.
13. Escobar, E. Infecciones ginecológicas. Gine y Obst de México. 1995. Octubre; 63(1): 96-100.
14. Gottlieb, S. et al. Papillomavirus DNA in smear test raises risk of cervical cancer. BMJ 1999. December 4; 319(7223): 1454.
15. Guidozi, F. Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol Surv 1996. 51: 247-252.

16. Hernandez, E. et al. El cáncer cervical. Rev Centroam Obst y Gine (REVCOG) 1997. mayo-agosto; 7 (2): 38-40.
17. Ho, G. et al. Natural history of cervicovaginal Papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998. Feb 12; 338(7): 423-428.
18. Hung, Cheng. Human papillomaviruses and cancer. National Cancer Institute (NCI). <http://www.cancernet.nci.nih.gov>
19. Isselbacher, et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. 13a. edición. España. Editorial Interamericana McGraw-Hill. 1994. 3114 p.
20. Ithurralde, Oscar. La hibridación molecular del HPV en la ginecología práctica de 1999. <http://www.cpcweb.net/art/12487.html>
21. Kirby, D. et al. Treatment of genital warts. Am J of Med 1990. June; 88: 465-468.
22. Koutsky, H. et al. Genital Papillomavirus Infections. Obstetric and Gynecology Clinics of North America. 1989. September; Vol. 16. 234p.
23. Lakatosh, V. et al. The treatment of benign processes of the cervix uteri associated with papillomavirus infection in women who have not given birth. J Med Virol 2000. Jan; 60(1): 86-88.
24. Lapidus, A. El Papilomavirus humano 58 está asociado con una evolución favorable del cáncer cervical. Int J Cancer 1999. September; 84: 553-557.

25. Lonky, N. et al. Low-grade Papanicolaou Smears and The Bethesda System: A prospective cytohistopathologic analysis. J Obstet and Gynecol 1995. May; 85 (5): 456-460.
26. Minkoff H. et al. Prevalence and incidence of gynecologic disorders among women diagnosed with Human Immunodeficiency Virus. Am J Obstet Gynecol 1999. April; 180(4): 824-836.

27. Naylor, Marc. Cutaneous Human Papillomavirus infections. Department of Dermatology, University of Oklahoma Health Sciences Center. Sept. 1997. [http:// www.rdrugge.nai.net](http://www.rdrugge.nai.net)

28. Orlando, G. et al. Intralesional or topical cidofovir (HPMPC, Vistide) for treatment of recurrent genital warts in HIV-1 infected patients. AIDS 1999. Oct. 1; 13(14): 1978-1980.

29. Richart, R. et al. HPV DNA testing comes of age. Obstet & Gynecol 1995. 40(7): 79-89.

30. Rocha, L. et al. Desarrollo de una vacuna génica contra el virus del papiloma humano. II Congreso nacional de vacunología de El Colegio Nacional. Buenos Aires, 18-19 de agosto de 1997. Macromedia software. 1998.

31. Schiffman, M. et al. Accuracy and interlaboratory reliability of human papillomavirus DNA testing by hybrid capture. J Clin Microbiol 1996. 33(3): 545-550.

32. Schmeider, A. et al. Human Papillomavirus infection in the genital tract. J Obstet and Gynecol 1994. November; 14: 582-584.

33. Scirpa, P. et al. A zinc sulfate and usnic acid preparation used as

post-surgical adjuvant therapy in genital lesions by human papillomavirus. Minerva Ginecol 1999. Jun; 51(6): 255-260.

34. Sherman, M. et al. Toward objective quality assurance in cervical cytopathology: correlation of cytopathologic diagnoses with detection of high-risk HPV types. Am J Clin Patol 1994. 102 (4): 182-187.
35. Snoeck, R. et al. Cidofovir, a new approach for the treatment of cervix intraepithelial neoplasia grade III (CIN III). J Med Virol 2000. Feb; 60(2): 205-209.
36. Sosa, Maria B. Epidemiología del Papilomavirus humano.
<http://www.cpcweb.net/art/12325.html>
37. Tenti, P. et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. Obstet Gynecol 1999. April; 93 (4):475-479.
38. Wallin, K. et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. N Eng J Med 1999. Nov.25; 341(22): 1633-1638.
39. Xiao, W. et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997. Sep. 24; 337: 1343-1349.

XII. ANEXOS

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Fase III

Responsable: Br. Alejandro Arturo Solares Peñate.

“ Prevalencia de Papilomavirus Humano a través de hallazgos clínicos y citología cervico-vaginal y su relación con factores de riesgo ”

A P R O F A M

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Citología cervico-vaginal No. _____

Resultado:

Papilomavirus Humano (HPV):

Positivo _____ Negativo _____

Cambios neoplásicos:

Si _____ No _____

* Diagnóstico: NIC 1 _____ NIC II _____ NIC III _____
CA invasivo _____

Factores de riesgo:

1. Edad:

15 a 24 años _____
25 a 34 años _____
35 a 44 años _____
45 a 54 años _____
55 años o más _____
55 años o más _____

2. A qué edad tuvo su primera
relación sexual:

< 15 años _____
15 a 20 años _____
21 a 30 años _____
mayor de 30 años _____

3. Desde que usted inició su vida sexual (relaciones sexuales), cuántas parejas ha tenido:

Una sólo pareja _____ 2 o 3 _____ más de 3 _____

4. Ha utilizado alguna vez **anticonceptivos orales** :

Si _____ No _____

* Durante cuánto tiempo:

< 1 año _____

1 a 3 años _____

4 a 7 años _____

8 a 10 años _____

> de 10 años _____

5. Consume usted tabaco o fuma:

Si _____ No _____

* Cuántos cigarrillos al día:

1 - 2 _____

2 - 4 _____

5 - 10 _____

más de 10 _____

* Cuánto tiempo tiene de fumar (años):

< 1 año _____

1 - 4 años _____

5 - 9 años _____

10 o más años _____

6. Ha padecido usted o su pareja de alguna infección de transmisión sexual:

Si _____ No _____

Hallazgos al examen clínico:

1. Papilomas en vulva:

Si _____ No _____

2. Papilomas en mucosa vaginal:

Si _____ No _____

3. Papilomas en cérvix:

4. Papilomas perianales:

Si _____ No _____ Si _____ No _____

5. Otros hallazgos: _____
