

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**FRECUENCIA DE INFECCIONES POR VPH Y DISPLASIA CERVICAL Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS, EN LAS UNIDADES CSRD SANTA ANA
MAYORAZGO Y PILAR MARIA, OTZOLOTEPEC, MÉXICO EN EL PERÍODO 01
AGOSTO DEL 2013 AL 28 DE FEBRERO DEL 2014.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTAN

M.P.S.S. Eder Barranco Cuadros

M.P.S.S. Gustavo Pérez Ávila

DIRECTORES DE TESIS

M. en I. C. Catalina Miranda Saucedo

M. en S.P. Alexis Asdrúbal Castillo Arriaga

REVISORES

E. en G.O. Martha Aguirre Ayala

M. en I.C. Joaquín Roberto Beltrán Salgado

TOLUCA, EDO. DE MÉXICO, 2014.

**FRECUENCIA DE INFECCIONES POR VPH Y DISPLASIA CERVICAL Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS, EN LAS UNIDADES CSRD SANTA ANA
MAYORAZGO Y PILAR MARIA, OTZOLOTEPEC, MÉXICO EN EL PERÍODO 01
AGOSTO DEL 2013 AL 28 DE FEBRERO DEL 2014.**

I. MARCO TEÓRICO.....	5
I.1 INTRODUCCIÓN	5
I.2 DISPLASIA.....	6
I.3 VIRUS DE PAPILOMA HUMANO	8
I.4 ANTECEDENTES	31
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
III. JUSTIFICACIÓN	36
III.1 HIPOTESIS	37
IV. OBJETIVOS.....	37
V. MÉTODO.....	37
V.1 TIPO DE ESTUDIO.....	37
V.2 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	37
V.3 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA.....	39
V.4 INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.....	40
V.4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	40
VI DESARROLLO DEL PROYECTO	41
VI.1 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO	42
VI.2 DISEÑO DE ANALISIS	42
VII. ORGANIZACIÓN	42
VIII. PRESENTACION DE LOS RESULTADOS	43
IX. CONCLUSIONES.....	46
X. RECOMENDACIONES.....	47
XI. BIBLIOGRAFIA.....	48
XII. ANEXOS.....	52

RESUMEN

La persistencia de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico ha sido identificada como un importante factor etiológico en el desarrollo de displasia cervical.

De acuerdo con la organización mundial de la salud el cáncer cervical es la segunda causa de mortalidad con reportes de 300,000 muertes anuales alrededor del mundo.

El 80% de los reportes corresponden a países en vías de desarrollo, cerca de 500,000 nuevos casos han sido reportados cada año. Solo en 2012 han sido registrados 493,243 casos y de estas 273,505 muertes fueron reportados.

En 2002 México fueron reportados 12,512 casos nuevos de cáncer cervical y de esos 5,777, el 46% muertes fueron registrados.

Esta enfermedad es la primera causa de mortalidad de mujeres mexicanas ocupando 16.6% entre otros tipos de cáncer. La mayoría de las mujeres que desarrollan este cáncer son entre 40 y 50 años. Sin embargo cada vez es más común ver mujeres jóvenes infectadas, con diagnóstico de cáncer cervical entre 20 y 30 años.

Palabras clave: Displasia, Cáncer cervical, Infección de Virus de papiloma humano

SUMMARY

The persistent oncogenic high risk type of human papillomavirus infection (HPV) has been identified like an important etiologic factor in the development of cervical dysplasia.

In accordance with the World Health Organization the cervical cancer is the second female mortality cause with 300,000 deaths annual reports around the world.

The 80% of the reports correspond to underdevelopment countries, early 500,000 new cases had report every year. Only in 2002 has been registered 493,243 cases and from these 273,505 deaths were reported.

In 2002 Mexico was reported 12,512 cervical cancer new cases and from these 5 777, the 46% death were registered

This disease is the first Mexican female mortality cancer cause occupying 16.6% between other kinds of cancer. Most women who develop this cancer are between 40 or 50 years. However every time is more common to see young women infected, with cervical cancer diagnosis between 20 and 30 years.

Keywords: Dysplasia, cervical cancer, human papilloma virus infection

I. MARCO TEÓRICO

I.1 INTRODUCCIÓN

La actual investigación de la cual nace este trabajo surge del aumento de casos de cáncer cérvico uterino (CaCu) que lo ha llevado a ocupar los primeros lugares como causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas. Una infección persistente de virus del papiloma humano (VPH) de tipos virales de alto riesgo oncogénico, y que se ha identificado como factor etiológico principal en el desarrollo de esta neoplasia.

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer cérvico uterino (CaCu) es la segunda mayor causa de mortalidad femenina por cáncer en todo el mundo, con unas 300.00 muertes al año. El 80% de los casos corresponden a los países en vías de desarrollo (1) y cerca de 500 000 casos nuevos se presentan cada año. Tan solo en el año 2002 se presentaron 493 243 y de estos, 273 505 fueron decesos (2).

En México, en el año 2002, se presentaron 12 512 nuevos casos de cáncer cérvico uterino, de los cuales 5 777, el 46% de los casos, fueron decesos (1).

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

A partir de programas federales de salud se conoce que solamente una pequeña fracción de lesiones cervicales infectadas con VPH de alto riesgo evoluciona a lesiones de alto grado o cáncer.

Para que los programas de control resulten exitosos, es necesario conocer la epidemiología de estas infecciones, su incidencia, los microorganismos causales y los factores de riesgo asociados y manejo empleado, así como la efectividad del mismo. Así por ejemplo, se ha observado que el conocimiento de las tasas de infección es un elemento muy importante para que las políticas de control sean efectivas.

I.2 DISPLASIA

DISPLASIA: es una anomalía en el aspecto de las células debido a alteraciones en el proceso de maduración de las mismas. Es una lesión celular caracterizada por una modificación irreversible del ADN que causa la alteración de la morfología y/o de la función celular.⁽¹⁾

CANCER CERVICO UTERINO: Es una alteración celular que se origina en el epitelio del útero y que se manifiesta, inicialmente, a través de lesiones intraepiteliales precursoras de bajo y alto grado, de avance lento y progresivo a cáncer invasor, cuando la lesión traspasa la membrana basal.⁽¹⁾

Los estudios epidemiológicos concluyen que el carcinoma cervical es una entidad de tendencia y comportamiento social, llegándose a decir que es una enfermedad de transmisión sexual y transformante del genoma celular a nivel cervical.

En Italia en 1842 Rigoni Stem, establece la relación causal entre el cáncer de cuello uterino y las relaciones sexuales y pregona el celibato como inmunidad contra la neoplasia cervical.

En 1953 Rogel en Dinamarca, señala la enorme frecuencia del cáncer cervical en prostitutas. En 1954 Wynden y Colorado Res establecen como variable fundamentales el inicio temprano de las relaciones sexuales. La metaplasia escamosa precoz, es muy frecuente en la pubertad, en la primera adolescencia y durante el primer embarazo, en consecuencia las mujeres que inicien la actividad sexual a edad temprana, presentan una mayor susceptibilidad.⁽³⁷⁾

Cada año se diagnostican aproximadamente unos 500.000 nuevos casos en el mundo.

No obstante la distribución es bastante irregular, siendo mucho más frecuente en los países poco desarrollados (África sub-Sahariana, Melanesia, Latinoamérica, Caribe, Asia Central y Sudeste Asiático) en donde se dan el 83% de los casos. Este modelo de distribución es relativamente reciente, ya que antes de la introducción de los programas de screening en la década de los 60 y 70, la incidencia en la mayor parte de Europa, Norte América, Australia y Nueva Zelanda eran similares a las que tienen ahora los países en desarrollo.⁽³⁸⁾

El agente etiológico que se ha involucrado en la génesis del cáncer cérvico uterino es el virus del papiloma humano y los cofactores asociados principales: como el tener múltiples compañeros sexuales y el tabaquismo, que interactuarán con epitelio de la zona de transformación que alterarán su estructura por el daño al DNA celular ocasionando la denominada displasia cervical, la cual es una lesión precursora temprana del cáncer cérvico uterino, las alteraciones del epitelio metaplásico anormal han sido motivo de numerosas clasificaciones y terminologías. Una primera nomenclatura es la que se refiere a la displasia en sus diferentes grados: leve, moderada y severa y las otras (NIC I, II y III; LEIBG, LEIAG).

Casi todos (99,8%) los casos de cáncer de cuello uterino se deben a tipos específicos de un virus DNA tumoral transmitido por vía sexual, que se denomina virus del papiloma humano (VPH). El enlace entre el CaCu y el VPH fue demostrado que la infección es un requisito necesario para el desarrollo de esta enfermedad⁽³⁾.

La infección por VPH puede ser causa de otros carcinomas ano genitales incluyendo de pene(25), vagina(26), vulva (27) y ano(28).

La displasia cervical se define como: Anomalía de desarrollo con pérdida de estructura del epitelio, con alteraciones en la morfología de sus componentes celulares. Este tipo de lesiones son asintomáticas en su gran mayoría y son precursoras al cáncer.⁽³⁹⁾

Diversos estudios de la historia natural del cáncer cérvico uterino pretenden definir los factores de riesgo y marcadores moleculares que predigan el comportamiento de una lesión premaligna asociada con la infección de VPH que genera.

En este tipo de displasia se observa una diferenciación muy clara del tejido cervical dañado respecto al tejido sano. En esta enfermedad hay tres grados de displasia diferentes:

1. - Ligero
2. - Moderado
3. - Grave

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es una lesión precursora del cáncer del cuello uterino que ha sido ampliamente estudiada y discutida desde la década del treinta y hasta la actualidad.¹ Se caracteriza por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares y se han subdividido en tres grados según su extensión y gravedad: I, II y III. ⁽¹⁾

I.3 VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Desde hace casi 30 años se sugirió que el Virus del Papiloma Humano (VPH) era el agente causal del cáncer cérvico uterino. Esta idea le concedió el Premio Nobel en 2009 al profesor Haraldzur Hausen.

Actualmente se ha establecido que la infección persistente por tipos oncogénicos de VPH es la causa necesaria del cáncer del cérvix. Mediante múltiples estudios epidemiológicos, moleculares y clínicos se ha demostrado que la displasia es una secuela de una infección no resuelta de ciertos genotipos de VPH.

En esencia todos los canceres de cérvix contienen DNA de algún tipo de VPH de alto riesgo.⁽²⁾

El VPH genital es un virus muy común. Algunos médicos creen que este virus es casi tan común como el virus del resfriado. En los Estados Unidos, más de 6 millones de personas (hombres y mujeres) contraen una infección con el VPH cada año.^(1,15,17)

El VPH genital es especialmente común entre los jóvenes. Un estudio realizado en el 2011 indicó que alrededor del 45% de las mujeres entre las edades de 20 a 24 tenían un alto riesgo de VPH. Además, entre las jóvenes de 14 a 19 años, alrededor de 25% tenía un alto riesgo de VPH. (No existe ninguna prueba de VPH para los hombres, aunque los estudios han encontrado que alrededor de 1 de cada 3 hombres [de 18 años o más] son positivos a los tipos de VPH de alto riesgo).⁽²⁾

Los papilomavirus han cohabitado con la especie humana a través de miles de años, sufriendo pocos cambios en su composición genómica. Basado en el análisis de secuencia de DNA, se han reconocido más de 100 genotipos de VPH que causan un diverso rango de lesiones epiteliales.

A nivel evolutivo todos los papilomavirus que se conocen se han agrupado en 16 géneros y los VPH se agrupan en 5 de estos géneros. Los dos géneros de VPH más importantes son los papilomavirus Alpha (α) y los Beta (β). La mayoría de los VPH que infectan área genital pertenecen al género Alpha⁽³⁾.

El análisis de los genotipos de VPH resulta importante por distintas razones, dentro de estas se encuentra que los VPH son tejido específicos y en general producen diferentes tipos de lesiones.

Cerca de 35 tipos de VPH se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital tanto en hombres como en mujeres; además, quince de estos tipos virales se asocian en diferente grado al cáncer de cérvix. El papilomavirus tipo 16 es el más prevalente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad de los tumores, mientras que el papilomavirus tipo 18 está involucrado en el 20% de los mismos⁽⁴⁾.

Resulta relevante mencionar los resultados de un estudio que involucro cerca de 2,000 mujeres de 9 países con diagnóstico confirmado de carcinoma escamoso de cérvix, así como 2,000 controles, el cual fue realizado con el fin de establecer la clasificación epidemiológica de los diferentes tipos de VPH que colonizan el tracto genital humano ⁽⁵⁾.

El panorama general fue que son pocos los tipos de VPH que contribuyen a las infecciones en el tracto anogenital y que generalmente se encuentran tanto en personas asintomáticos como en pacientes con cáncer. En el caso de los pacientes, los tipos virales más frecuentes fueron: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35; mientras que en el caso de los controles, los más prevalentes fueron los tipos: 16, 18, 45, 31, 6, 58, 35 y 33.

En conclusión, fue propuesto que además de los tipos 16 y 18, los VPH-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 deben de ser considerados oncogénicos

(carcinogénicos) o tipos de “alto-riesgo”; mientras que los tipos 26, 53 y 56 son “probablemente de alto-riesgo”.

Los VPH también han sido implicados en el desarrollo de tumores malignos en sitios distintos a la región anogenital, como ano, vagina, vulva y pene e incluso cavidad bucal, pero con una fracción atribuible considerablemente menor a la del cáncer de cérvix, en el cual virtualmente el 100% de los cánceres son causados por VPH ⁽⁶⁾.

La presencia de VPH también se ha correlacionado con otros tumores como el carcinoma escamoso de la conjuntiva, vejiga y uretra, pulmón, retina, mama, próstata, ovario y endometrio. Sin embargo, el papel de VPH en estos tumores es muy controvertido y no está descartada la posibilidad de contaminación en los resultados obtenidos por los diferentes estudios⁽⁷⁾.

Por este motivo, resulta necesario obtener evidencia adicional que permita definir la asociación entre VPH y el riesgo subsecuente a estos tumores.

Las mujeres sexualmente activas, de cualquier edad, pueden infectarse con VPHs oncogénicos. Sin embargo, el cáncer de cérvix invasor en mujeres jóvenes infectadas con virus oncogénicos es raro y la prevalencia de VPH en mujeres de 40 años o mayores no se correlaciona con la alta tasa de cáncer cervical⁽⁸⁾.

Es la persistencia de VPHs oncogénicos lo que da lugar al desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente al cáncer invasor, lo que puede llevar varios años para su desarrollo.

El cáncer de cérvix ocurre en dos formas predominantes: carcinoma escamoso y adenocarcinoma.

El tipo histológico más comunmente encontrado en las mujeres es el carcinoma escamoso (80% de los casos) y está más frecuentemente asociado al VPH 16.

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y aunque el VPH tipo 16 también es el más frecuente, la proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores ⁽⁴⁾.

Los papilomavirus son pequeños virus de DNA, de doble cadena, cuya actividad transformante se explica principalmente por la actividad de sus oncoproteínas E6 y

E7. Estas proteínas se unen a un sin número de reguladores celulares importantes en el control de procesos biológicos como: la apoptosis, proliferación celular, estabilidad cromosómica, transcripción de genes (oncogenes y genes supresores de tumor), diferenciación celular y la respuesta inmunológica, entre otros.

Debido a que la expresión constitutiva de estas proteínas, es necesaria para la progresión del cáncer cervical, resulta de gran interés el descifrar las intrincadas redes de interrelaciones de E6 y E7 con las proteínas del huésped.

Varios trabajos, han reportado la capacidad de E7 para inhibir de manera eficiente la apoptosis en queratinocitos. Este efecto lo lleva a cabo por varios mecanismos, el más conocido es el que se relaciona con su capacidad para producir una desregulación de E2F, a través de su interacción con pRb.

La oncoproteína E7 podría estar modulando la apoptosis por su interacción con la proteína 3 de unión al factor de crecimiento semejante a insulina (IGFBP-3).

Esta proteína se sobreexpresa en células senescentes, suprime la proliferación e induce apoptosis. E7 se une a IGFBP-3 y provoca su proteólisis, aboliendo la senescencia celular ⁽⁴⁰⁾. Actualmente se ha identificado la capacidad de la proteína E7 para unirse a una proteína de 600 kDa, que es el factor asociado a la proteína pRb (p600), al parecer esta proteína está involucrada en procesos como la adhesión celular y la apoptosis, ya que la pérdida de esta proteína en células epiteliales, induce un crecimiento independiente de anclaje y una disminución en la apoptosis ⁽³⁰⁻⁴¹⁾.

Actualmente existen factores epigenéticos y genéticos que se han reportado como cofactores en la transformación neoplásica cervical. Este es el caso de la amplificación de algunos genes como: c-myc (62), PIK3CA (63), erbB (64) y clAP1 (65), la disminución en la expresión de PTEN (66) y mutaciones en H-Ras (67); sin embargo, su relación con el desarrollo de CaCu no ha sido claramente establecida. Es por ello que la expresión constitutiva de las oncoproteínas E6 y E7 sigue siendo el factor de riesgo más significativo

para la progresión a cáncer cervical después de una infección por VPH, por lo que resulta importante entender claramente los mecanismos moleculares que regulan la expresión de estas oncoproteínas.⁽²⁵⁻²⁶⁾

Los virus del papiloma son pequeños virus de DNA de doble cadena, sin envoltura, cuyo genoma está constituido por aproximadamente 7200-8000 pb, el cual se divide en tres regiones: una región temprana E (Early), la cual codifica para las proteínas virales (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), necesarias para la replicación del DNA viral, la regulación de la transcripción y la transformación e inmortalización celular, una región Tardía L (Late), que codifica para proteínas estructurales (L1 y L2) y una región reguladora conocida como región larga de control LCR (*Long Control Region*), que contiene la secuencia de DNA que permiten el control de la replicación y de la expresión del genoma viral ⁽²⁷⁾.

El mecanismo de acción de los HPV de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical, se explica principalmente por la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7. Estas tienen la capacidad de inmortalizar y transformar queratinocitos, confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica. La expresión continua de estos genes, es requisito indispensable para mantener el crecimiento neoplásico de las células del cérvix. Estudios del mecanismo molecular del proceso de transformación, han revelado un complejo patrón de interacciones de estas proteínas virales con reguladores celulares, envueltos en procesos biológicos como: la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular ⁽²⁸⁾. Se considera que el proceso de integración del genoma del VPH al genoma de la célula hospedera es el evento fundamental en la progresión a cáncer, debido a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 por la pérdida de E2, proteína implicada en su regulación.⁽²⁹⁾

El gen E6 codifica para una proteína de aproximadamente 150 aminoácidos y contienen dos motivos dedos de zinc altamente conservados, caracterizados por la presencia del motivo Cys-X-X-Cys, cuya integridad es esencial para su función ⁽³⁰⁻³¹⁾.

El gen E6 es uno de los primero que se expresan durante el ciclo viral y tiene la capacidad de unirse a un sin número de blancos celulares, lo que le permite

bloquear la apoptosis, regular la transcripción viral, abatir la diferenciación celular y las interacciones célula-célula, e incrementar la inestabilidad cromosómica ⁽³²⁻³⁵⁾. Todos estos procesos fundamentales en el establecimiento de la carcinogénesis cervical. E6 puede activar la telomerasa, una ribonucleoproteína con función enzimática, importante para el mantenimiento de las estructuras teloméricas contenidas al final de los cromosomas. La actividad la subunidad catalítica de la transcriptasa reversa de la telomerasa (hTERT), se presenta en más del 90% de las células inmortalizadas y cancerosas, pero está ausente en las células somáticas normales ⁽³⁶⁾. La pérdida de la actividad de la telomerasa en células normales, produce una erosión progresiva del DNA telomérico al final de los cromosomas, debido a una replicación incompleta del DNA. Finalmente, este fenómeno provoca inestabilidad cromosómica y la senescencia. El acortamiento de los telómeros sirve como un "reloj mitótico", el cual es responsable de la regulación del ciclo de vida normal de la célula ⁽³⁷⁻³⁸⁾. La oncoproteína E6, es capaz de inducir la transcripción y la activación de hTERT, por un mecanismo que aunque aún no ha sido completamente dilucidado, se ha propuesto esta mediado por la degradación de NEX1-91 (represor del promotor de hTERT), la cual es inducida por E6 al unirse con la proteína E6AP ⁽³⁹⁾

La proteína E6, puede asociarse con el producto del gen supresor de tumores p53 y marcarlo para su degradación. El análisis de tumores humanos ha revelado que p53 es de los genes comúnmente mutados.

Las condiciones de estrés celular como radiación UV, hipoxia o infecciones virales inducen a la proteína p53: la cantidad de la proteína puede ser incrementada por estabilización post-transcripcional, produciendo un bloqueo celular en la fase G1. Este bloqueo, permite a la célula reparar el daño al DNA antes de que el ciclo celular continúe⁽³⁴⁾.

La proteína p53, es un factor transcripcional que estimula la expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular y apoptosis, por ejemplo, es inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (p21)⁽³³⁾.

E6 se une a p53 y la conduce a su degradación a través de la vía de la ubiquitina. En este proceso, también participa la proteína celular asociada a E6 (E6-AP), que actúa como una ubiquitinligasa⁽⁴⁰⁾.

Las mutantes de E6-AP incapaces de unirse a E6 no pueden interactuar con p53 y las proteínas mutantes de p53 que no se unen a E6, no son susceptibles a la degradación inducida por E6-AP, señalando que E6 es requerida para mediar la interacción p53/E6-AP.

E6 al unirse a p53 también puede producir su retención en el citoplasma, bloqueando su translocación hacia el núcleo y por tanto inhibiendo su función, independiente del proceso de degradación ⁽³⁴⁾.

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual, de esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo ⁽¹⁰⁾.

Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glande, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres.

Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente (alrededor del 90%), persistiendo solo en una pequeña fracción de la mujeres ⁽¹¹⁾.

Es este grupo de acarreadoras crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto anogenital. Algunos

determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones, las cuales son: tipo viral y variaciones intra-tipo de VPHs de alto riesgo, integración del genoma viral al celular y probablemente carga viral.

Otros factores adicionales incluyen la alta paridad, tabaquismo y dieta pobre en vitaminas y minerales ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas y no se asocian a cáncer humano. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial.

Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio, parecen ser comunes tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. De esta manera, el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos.

Una posibilidad es que la zona de transformación del cérvix es un sitio del epitelio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo productivo; por lo tanto, la variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión ocurre, puede repercutir en el desarrollo de cánceres en estos sitios.

Después de una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores⁽¹⁵⁾.

Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del

papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección ⁽¹⁶⁾.

Los papilomavirus humanos también pueden alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura. Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH en humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente. La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos ⁽¹⁷⁾.

La historia natural del cáncer cérvico uterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cérvix presentan ciertas anomalías histológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical, NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa/carcinoma in situ) y finalmente un cáncer invasor ⁽¹⁸⁾.

La etiopatogenia de esta enfermedad se ha investigado detalladamente gracias al avance de la biología celular, molecular e inmunología.

Estos avances han permitido conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

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

Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH ⁽¹⁹⁾.

Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor ⁽²⁰⁾.

Numerosos estudios han demostrado que la infección persistente con VPH parece ser de suma importancia en el desarrollo y avance de lesiones precancerosas a cáncer invasor, y que este proceso puede tomar de 1-10 años ⁽¹⁹⁾. Aun no existe un consenso en la definición precisa de una infección persistente por VPH; sin embargo la asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, aunque esta relación puede variar dependiendo del tipo viral ⁽²¹⁾.

Algunos datos sugieren que el VPH 16 persiste en promedio mucho más tiempo infectando el epitelio en comparación con otros tipos de VPH de tal manera que aquellas lesiones que presentan VPH16 podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que no presentan VPH o tienen otro tipo viral⁽²²⁾.

De igual manera se reporta que las infecciones con papilomavirus oncogénicos persisten por más tiempo que los no oncogénicos. Se ha demostrado que la infección con VPHs oncogénicos tiene un promedio de duración aproximada de 8 meses, mientras que la duración con VPHs no oncogénicos se estima en 4 meses ⁽¹⁹⁾.

Estudios transversales de la historia natural del cáncer cervical indican que cerca del 85% de las lesiones cervicales de alto grado presentan DNA de VPH, mientras que el 100% de los cánceres invasores de cérvix contienen secuencias de estos virus ⁽²³⁾. De igual forma la prevalencia de VPH por grupos de edad muestra una distribución similar a su incidencia. En mujeres jóvenes la incidencia es alta y se

acompaña además con infección de múltiples tipos de VPH, mientras que hay una disminución en la detección de VPH en los grupos de mujeres pre y postmenopausicas^(24, 25).

Actualmente se ha desarrollado la primera generación de vacunas profilácticas contra VPH, que incluye a la vacuna bivalente (contra VPH16 y 18) y la tetravalente (contra VPH16, 18, 6 y 11). Estas vacunas han mostrado una reducción significativa en el desarrollo de lesiones del cérvix, vagina, vulva y región anogenital⁽²⁶⁾.

Sin embargo, para determinar su eficacia en la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino, se requiere de un seguimiento a largo plazo.

Diversos estudios de la historia natural del cáncer cérvico uterino pretenden definir los factores de riesgo y marcadores que de alguna forma indiquen el comportamiento de una lesión pre maligna. Los hallazgos al respecto repercutirán en un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de las lesiones precursoras de cáncer cérvico uterino.

El VPH genital usualmente no presenta síntomas, a menos que sea un tipo que causa verrugas genitales. Las verrugas genitales pueden presentarse dentro de varias semanas o meses después del contacto con una pareja que tiene el VPH.

Resulta menos común que las verrugas genitales se presenten años después de la exposición al virus. Por lo general, las verrugas lucen como una pequeña protuberancia o grupos de protuberancias en el área genital. Pueden ser pequeñas o grandes, planas o prominentes, o en forma de coliflor. Si no son tratadas, las verrugas genitales pudiesen desaparecer, permanecer y no cambiar o aumentar en tamaño o en número. Rara vez estas verrugas se convierten en cáncer.⁽⁸⁾

La mayoría de las personas nunca sabrá que tienen VPH, ya que no presentan síntomas y sus sistemas inmunológicos inactivan el virus. En alrededor del 90% de las personas, el sistema inmunológico del cuerpo elimina la infección con el VPH dentro de 2 años. Esto es cierto tanto para el tipo de alto riesgo, como para el de bajo riesgo del VPH. Algunas veces, las infecciones con el VPH no son

eliminadas. Esto puede causar cambios celulares que con el transcurso de muchos años pueden derivar en cáncer.⁽¹⁷⁾

No existe tratamiento para el virus en sí. Sin embargo, la mayoría de las infecciones con el VPH desaparecen con la ayuda del sistema inmunológico del cuerpo, usualmente en el lapso de 2 años.⁽³²⁾

Aunque el VPH en sí no puede ser tratado, los cambios celulares causados por una infección con VPH pueden ser tratados. Por ejemplo, las verrugas genitales pueden ser tratadas. Los cambios celulares precancerosos causados por el VPH se pueden encontrar mediante pruebas de Papanicolaou y ser tratados. Además se pueden tratar los cánceres de cuello uterino, los anales y los genitales.

La única manera de prevenir verdaderamente que estas áreas se infecten con VPH podría ser evitar completamente el contacto de esas áreas de su cuerpo que se pueden infectar con el VPH (como la boca, el ano, y los genitales) con aquellas de otra persona. Esto significa no tener sexo vaginal, oral ni anal, pero también significa evitar el contacto de esas áreas con la piel de otra persona.^(3,6,9)

Para aquellas personas que son jóvenes o que no han comenzado a tener sexo o que no han sido infectadas con VPH, las tres vacunas contra el virus pueden protegerlas de algunos tipos de VPH.

Tener menos parejas sexuales y evitar las relaciones sexuales con personas que han tenido muchas parejas sexuales ayuda a disminuir el riesgo de una persona de exponerse al VPH.⁽¹⁰⁾

El uso del condón puede ayudar a prevenir el VPH, pero el VPH puede que esté en partes de la piel que no son cubiertas por el condón. Además, los condones tienen que usarse todo el tiempo, desde el comienzo hasta el final de la actividad sexual. El virus se puede transmitir durante el contacto sexual directo de piel a piel antes de que el condón sea colocado. Además los condones masculinos no cubren toda el área genital, especialmente las áreas genitales de las mujeres. El condón femenino cubre más de la vulva en las mujeres, pero no ha sido estudiado muy detenidamente para determinar su capacidad de prevenir el VPH. No obstante, los condones son muy útiles en la protección de otras infecciones que se pueden transmitir a través de la actividad sexual.

Por lo general es imposible saber quién tiene el VPH, y este virus es tan común que incluso estas medidas no garantizan que una persona no se contagiara. Aun así, estas medidas pueden ayudar a reducir el número de veces que una persona se expone al VPH.^(6,12,13)

Los principales factores de riesgo del VPH genital son:

- Tener muchas parejas sexuales.
- Tener menos de 25 años de edad.
- Comenzar a tener relaciones sexuales a una edad temprana (16 años o menos).

Sin embargo, incluso las mujeres que sólo han tenido una pareja sexual pueden infectarse con el VPH. Esto es más probable en mujeres que:

- Tienen una pareja que ha tenido numerosas parejas sexuales diferentes.
- Tienen una pareja masculina que no ha sido circuncidado (los hombres que no han sido circuncidados tienen una mayor probabilidad de infectarse con VPH y de transmitirlo a sus parejas). Las razones para esto no están claras.

El VPH se puede adquirir mediante relaciones sexuales con personas infectadas a cualquier edad.^(1,3,4,11,24)

Si las células cervicales permanecen infectadas con el VPH, el virus puede causar que las células cambien y se vuelvan precancerosas. A los posibles cambios celulares precancerosos vistos en una prueba de Papanicolaou se les llama ASC (células escamosas atípicas) y *SIL* (lesiones intraepiteliales escamosas).

La ASC se divide en:

- ASC-US (células escamosas atípicas de importancia incierta), los cuales tienen una baja probabilidad de ser precancerosos.

Y · ASC-H (células escamosas atípicas, no se puede descartar una lesión de alto grado) que tienen una mayor probabilidad de ser precancerosos.

Si una prueba de Papanicolaou muestra ASC-US, el médico pudiera hacer una prueba de VPH o simplemente repetir la prueba de Papanicolaou en 6 meses.

Por otro lado, si la prueba de Papanicolaou muestra ASC-H, se realizará una colposcopia para examinar el cuello uterino, y se realizará una biopsia de cualquier área anormal.

Si se observa SIL, se realizará una colposcopia para examinar el cuello uterino, y se realizará una biopsia de cualquier área anormal.

A un precáncer que se descubre por una biopsia se le llama *CIN (neoplasia intraepitelial cervical)*.

Aun así, muy pocas infecciones por el VPH pueden originar cáncer de cuello uterino.

Mediante las pruebas periódicas de Papanicolaou y de VPH, se pueden detectar las células precancerosas antes de que tengan la oportunidad de crecer hasta convertirse en cáncer.^(8,9,10)

Alrededor de nueve de cada diez casos de cáncer anal de células escamosas son causados por el VPH-16 o VPH-18, los mismos tipos de VPH genital que causan la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino. Casi la mitad de los cánceres de vulva y alrededor de siete de cada diez cánceres de la vagina están vinculados con el VPH. ^(1,3)

Algunos otros cánceres genitales (cánceres de pene y uretra) y algunos cánceres de cabeza y cuello (principalmente de la garganta y las amígdalas) también están asociados con los tipos de VPH de alto riesgo. Además, muchas de las personas con cáncer de piel y cuyos sistemas inmunológicos están debilitados, son portadoras del VPH.^(18,21)

El VPH ha sido vinculado a ciertas clases de cánceres de cabeza y cuello tanto en hombres como en mujeres. Además, algunos tipos de VPH han estado asociados con el cáncer de pene y de ano en los hombres. El cáncer de pene es poco común, pero actualmente el cáncer anal es casi tan común en los hombres y en las mujeres que tienen sexo anal como lo era el cáncer de cuello uterino en las mujeres antes de que se pusiera en práctica la prueba de Papanicolaou. Aun cuando el sexo anal aumenta en gran manera el riesgo de una persona de cáncer anal, el sexo anal no es la única manera de contraer VPH anal o de desarrollar cáncer anal.^(6,33,35) Alrededor de uno de cada 100 adultos que están sexualmente activos en los Estados Unidos tienen verrugas genitales en algún momento de sus vidas. El VPH-6 o el VPH-11 causan la mayoría de estos casos.⁽³⁷⁾

Las papilomatosis respiratorias recurrentes (RRP, por sus siglas en inglés) causan que las verrugas crezcan en las vías respiratorias (tráquea y bronquios) y los pulmones. Resulta poco frecuente, pero esto puede que ocurra cuando una mujer embarazada con VPH genital pasa el VPH a su bebé durante el parto. En los Estados Unidos, las RRP ocurren en menos de 2,000 infantes y niños cada año. Pueden causar problemas respiratorios, voz ronca o pudiera progresar a cáncer de laringe, lo cual ocurre en pocas ocasiones. Esto está más frecuentemente asociado con los tipos 6 y 11 del VPH.^(8,9,11,15)

Al igual que las mujeres, los hombres no presentan síntomas del VPH a menos que tengan un tipo que causa las verrugas genitales. En los hombres, las verrugas genitales pueden aparecer alrededor del ano o en el pene, el escroto, la ingle o los muslos.^(1,2)

Actualmente, no existe una prueba aprobada para detectar el VPH en los hombres. No obstante, las verrugas genitales pueden ser detectadas y tratadas.⁽¹⁾

Contrario a las mujeres que cuentan con la prueba de Papanicolaou para detectar temprano los cánceres de cuello uterino asociados con el VPH, no existen pruebas aprobadas para detectar temprano los cánceres anales en hombres o mujeres. Las pruebas para detectar cáncer anal se han estado estudiando en algunas personas con alto riesgo de este cáncer, como aquéllas que son homosexuales o bisexuales y aquéllas infectadas con VIH. Hasta la fecha, ninguna de esas pruebas ha probado funcionar lo suficientemente bien como para ser recomendada para uso de rutina.^(20,22)

Los estudios de citología, que incluyen a la prueba Papanicolau (Pap) convencional, se utilizan para detectar lesiones precancerosas, pero no es suficiente para detectar infecciones por VPH.

Es claro que, el adenocarcinoma es más difícil de detectar por Pap que el carcinoma escamoso ⁽⁹⁾.

Una prueba del Papanicolaou se utiliza para detectar cambios celulares o células

anormales en el cuello uterino. (Estas células anormales pueden ser precáncer o cáncer, aunque también pueden ser otras cosas). Se extraen células del cuello uterino y se procesan. Luego se observan con un microscopio para ver si las células son normales o si se pueden observar cambios en ellas. La prueba de Papanicolaou es una excelente prueba para encontrar células cancerosas y células que se pudieran convertir en cáncer.^(1,2,3,16,21,40)

Realizar una exploración vaginal con espéculo, durante la cual el prestador de asistencia sanitaria toma una muestra de células del cuello uterino usando una pequeña espátula plana o cepillo, posteriormente se procede hacer un frotis y fijar las células en un portaobjetos de vidrio, se envía el portaobjetos a un laboratorio de citología, donde se tiñe y se examina bajo el microscopio para determinar la clasificación de las células para finalmente transmitir los resultados al prestador del servicio y luego a la mujer.

Resultados normales:

Si no se ven células anormales, el resultado de la prueba es normal.

Si sólo se observan cambios benignos, generalmente secundarios a inflamación o irritación, el resultado de la prueba es normal.

Resultados anormales:

- Células atípicas de importancia indeterminada (ASCUS, AGUS).
- Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL) o neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 1. Estos son cambios celulares leves y sutiles, y la mayoría desaparecen sin tratamiento.
- Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL) o CIN 2 ó 3. Cambios celulares moderados y graves que requieren de pruebas ulteriores o de tratamiento.
- Carcinoma.

Mujeres con anomalías escamosas de bajo grado (ASCUS o L-SIL): Realizar citologías de Papanicolaou periódicas hasta que la anomalía desaparezca, o derivar para colposcopia en caso de lesiones persistentes.

- Mujeres con anomalías glandulares (AGUS): Suele derivárseles para colposcopia.
- Mujeres con H-SIL: Generalmente se les deriva para colposcopia.
- Las mujeres con H-SIL deben recibir tratamiento para eliminar o destruir las células anormales.
- Sensibilidad: Proporción de todos aquellos con la enfermedad a los cuales la prueba identifica correctamente como positivos.
- Especificidad: Proporción de todos aquellos sin la enfermedad (normales) a los cuales la prueba identifica correctamente como negativos.

Sensibilidad = 51% para CIN I o mayor

- Márgenes, de 37% a 84%
- Especificidad = 98% para CIN I o mayor
- Márgenes, de 86% a 100%

Estos resultados derivan de un metanálisis de estudios transversales (AHCPR 1999).⁽⁴¹⁾

Varios estudios de la ACCP también han descubierto una sensibilidad del Papanicolaou cercana a 50% en el mejor de los casos lo cual lleva al éxito histórico de la prueba en los países desarrollados, así se demuestra una alta especificidad, lo cual significa que la prueba identifica correctamente a las mujeres sin anomalías cervicales cuando los resultados son normales.

Sea ha establecido como método de tamizaje bien caracterizado por ser rentable en los países de medianos ingresos.

No obstante se han identificado limitaciones de la citología como son:

- Sensibilidad de moderada a baja
- Una tasa elevada de resultados falsos negativos
- Las mujeres deben someterse al tamizaje con frecuencia
- Dependiente del evaluador
- Los resultados no están disponibles de inmediato
- Requiere visitas múltiples

- Es probable que sea menos precisa entre las mujeres posmenopáusicas^(1,5,8,33,39,41)

El VPH es un virus que puede generar cambios en las células del cuello uterino. La prueba para el VPH verifica la presencia del virus. La prueba puede hacerse durante la misma vez en que se lleva a cabo la prueba del Papanicolaou, con la misma escobilla algodónada o con otra adicional.^(22,23,24)

La prueba de Papanicolaou y la prueba del VPH (lo que se llama "copruebas") es la manera preferida de encontrar temprano los precánceres y los cánceres de cuello uterino en las mujeres de 30 años o más.⁽²²⁾

Si el individuo es una mujer de 30 años o más, debe hacerse una prueba del VPH con su prueba de Papanicolaou (copruebas) cada 5 años hasta la edad de 65. Es aceptable también continuar con sólo las pruebas de Papanicolaou cada 3 años.

Las mujeres entre los 21 y los 29 años deben hacerse la prueba de Papanicolaou cada 3 años (a las edades 21, 24 y 27). Estas mujeres *no* deben hacerse la prueba de VPH con la prueba de Papanicolaou, ya que el VPH es tan común en las mujeres de estas edades que no resulta útil hacerles la prueba de este virus. Sin embargo, la prueba de VPH se puede usar en este grupo de edad *después* del resultado anormal de una prueba de Papanicolaou.⁽²³⁾

El resultado anormal más común en la prueba de Papanicolaou se llama ASC-US. Las células ASC-US generalmente no indican precáncer, pero tampoco son del todo normales. Si se observan células ASC-US en el resultado de su prueba de Papanicolaou, se tiene la opción de ordenar una prueba del VPH para determinar si el VPH está causando los cambios celulares.⁽²⁵⁾

En estos casos, se usa la prueba del VPH para ayudar a decidir si se necesitan pruebas adicionales. Esto no es lo mismo que llevar a cabo la prueba del VPH en conjunto con la prueba del Papanicolaou como parte de su consulta médica de rutina.^(23,24,25,26)

Actualmente, no existe prueba del VPH para hombres, aprobada por la FDA.

Si tiene el VPH y el resultado de la prueba de Papanicolaou es normal, esto significa que se tiene el virus, pero no se observaron cambios celulares en su prueba de Papanicolaou.

En muchos casos, una prueba que se realiza nuevamente en un año, muestra que el virus desapareció. En nueve de cada 10 mujeres, el VPH desaparece o no se puede detectar dentro de 1 a 2 años.⁽²⁶⁾

Si el virus desaparece (ambas pruebas son negativas), se puede regresar a las pruebas rutinarias. En caso de que aún haya presencia del virus o se observen cambios en la prueba de Papanicolaou, usted necesitará más pruebas.

Como otra opción, se debe sugerir pruebas específicamente para el VPH-16o para ambos, -16 y -18 (los dos tipos que con más probabilidad causan cáncer).^(36,37,38)

Si las pruebas muestran que usted tiene VPH-16, -18, o ambos, se necesitarán más pruebas. Si esta prueba da resultados negativos, deben hacerse nuevamente una prueba del VPH y una prueba de Papanicolaou en 12 meses.⁽¹⁾

Normalmente no es posible saber cuándo una persona contrajo el VPH, ni quién se lo transmitió. El VPH puede desarrollarse de inmediato o hasta varios años después. La mayoría de los hombres y las mujeres con VPH no sabe que lo tienen.⁽³²⁾

La mayoría de las mujeres que tienen el VPH y un resultado normal en la prueba de Papanicolaou presentan una probabilidad muy baja de desarrollar células precancerosas que requieran ser tratadas dentro del próximo año. (Alrededor de 4% de probabilidad, o 4 de cada 100 de estas mujeres pudieran necesitar tratamiento para cambios celulares).^(13,25)

La mayoría de estas mujeres (que tienen VPH y un resultado normal de la prueba de Papanicolaou) ya no tendrá más VPH al hacerse nuevamente la prueba 6 meses después (alrededor de 60% o 60 de cada 100). Además, muchas otras no tendrán VPH después de 12 o 18 meses.⁽¹¹⁾

En conclusión la citología puede ser un método apropiado de tamizaje en los entornos de medianos recursos con mecanismos confiables de control de calidad.

En general, los requisitos de infraestructura para la citología la convierten en un método poco práctico para muchos entornos de bajos recursos.

Los encargados de tomar las decisiones deben ponderar cuidadosamente cómo pueden fortalecerse los servicios ya existentes de Papanicolaou o si hay que explorar otras opciones para el tamizaje.

El VPH no afecta directamente las probabilidades de que una mujer quede embarazada.⁽⁴⁾

Si el VPH origina cambios en el cuello uterino que requieren tratarse, el tratamiento no deberá afectar sus probabilidades de quedar embarazada. Sin embargo, si usted se somete a muchos tratamientos y biopsias, lo que puede ocurrir con pruebas de detección más frecuentes, el riesgo de parto prematuro o bebés que nacen con bajo peso puede aumentar.^(4,16)

El VPH rara vez es transmitido al bebé por la madre. Las escasas ocasiones en que esto ha ocurrido no están involucrados los tipos del VPH que pueden causar cáncer.⁽¹⁶⁾

Los cambios de las células en el cuello uterino ocurren muy lentamente. Normalmente toma más de diez años para que los cambios de las células se conviertan en cáncer. En el pasado, se estaban realizando las pruebas de Papanicolaou cada año, pero ahora sabemos que no es necesario realizarlas anualmente. De hecho, si se realizan cada año, pueden causar daño debido a tratamiento innecesario de cambios celulares que nunca progresarán a cáncer.

Uno de los beneficios de agregar la prueba del VPH es que puede que las mujeres no requieran someterse a la prueba del Papanicolaou con tanta frecuencia. Someterse a la prueba de Papanicolaou y del VPH (coprueba) cada 5 años implica menos pruebas, consultas de seguimiento con el médico y tratamientos que puede que se necesiten, mientras se encuentra el mismo número o incluso un poco más

de casos de cáncer de cuello uterino. Las mujeres con resultados normales en la prueba del Papanicolaou y del VPH casi no tienen probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino por lo menos dentro de 5 años. No se tiene mayor seguridad al someterse a las copruebas con más frecuencia que una vez cada 5 años.^(3,31,32)

Se prefieren las copruebas, aunque también es aceptable continuar con sólo la prueba de Papanicolaou cada 3 años.⁽³⁾

Actualmente hay dos vacunas disponibles que ayudan en la prevención de ciertos tipos de VPH y algunas de las formas de cáncer que están relacionadas con estos tipos del virus.

Estas vacunas previenen los dos tipos de VPH (VPH -16 y VPH-18) que causan el 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino.

Una de las vacunas también protege contra dos tipos de VPH (VPH -6 y VPH-11) que causan el 90% de todas las verrugas genitales.⁽³⁹⁾

A partir de 2009, la vacuna también fue autorizada, y considerada como segura para los niños y hombres de 9 a 26 años de edad. Los niños y hombres jóvenes pueden optar por recibir esta vacuna para prevenir el cáncer anal y las verrugas genitales.⁽³⁹⁾

Ambas vacunas fueron probadas en diversas poblaciones alrededor del mundo antes de ser aprobadas. Estos estudios no mostraron graves efectos secundarios. Tampoco ninguna muerte ha sido vinculada con cualquiera de las vacunas. Los efectos secundarios comunes y leves incluyen dolor en el lugar donde se aplica la vacuna, fiebre, dolores de cabeza y náusea.⁽³⁹⁾

Para una mejor respuesta, se debe aplicar una de las vacunas contra el VPH antes de cualquier tipo de contacto sexual con otra persona. Ambas se administran como vacunas en una serie de tres dosis dentro de un periodo de 6 meses.

Recomendaciones de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para cada grupo de edad

Niñas entre 11 y 12 años

La vacuna debe administrarse a niñas de 11 a 12 años, y a una edad tan temprana como a los 9 años.

Niñas entre 13 y 18 años

Las adolescentes de 13 a 18 años que todavía no han comenzado una serie de vacunas o que la comenzaron, pero no la han completado, deben vacunarse.

Mujeres jóvenes entre 19 y 26 años

Algunas autoridades en el tema recomiendan la vacuna para mujeres de entre 19 a 26 años, pero la Sociedad Americana Contra El Cáncer considera que no hay suficiente evidencia de beneficios como para recomendar la vacuna para todas las mujeres en este grupo de edad.

Estas vacunas prevendrán el VPH sólo si se administran antes de la exposición al virus.

De acuerdo con una encuesta nacional:

1 de cada 4 niñas en los Estados Unidos está sexualmente activa a la edad de 15 años, y 8 de cada 10 están sexualmente activas a los 18 años.

7% de los estudiantes de enseñanza media superior (preparatoria) reportaron haber comenzado a tener sexo antes de los 13 años de edad.

Las vacunas se recomiendan para niñas entre 11 y 12 años, ya que a esta edad la mayoría de ellas no ha comenzado a tener relaciones sexuales. Si han estado sexualmente activas, es probable que hayan estado expuestas a sólo uno o dos tipos, de modo que la vacuna protegerá parcialmente. Además, a esta edad las niñas también estarían acudiendo al médico para recibir otras vacunas.

Un estudio mostró que en esas mujeres, la vacuna ayudó a proteger contra la infección y enfermedad causada por los tipos de VPH contenidos en la vacuna.

Como se observó en otros estudios, sólo ayudó a las mujeres que no estaban infectadas con esos tipos de VPH antes de recibir la vacuna. Sin embargo, debido a que el riesgo de infección y enfermedad a causa del VPH es bajo en este grupo de edad, la vacuna no parece beneficiar a muchas mujeres.

Cuando la FDA revisó la información, concluyó que la vacuna no ayudó a suficientes mujeres como para justificar la administración de la vacuna a todas las mujeres hasta la edad de 45 años.

. Además, estas vacunas no se deben administrar a ninguna persona que haya tenido una reacción alérgica grave a la levadura o a cualquier otro componente de las vacunas que atente contra su vida, o que haya tenido una reacción grave a una dosis previa de la vacuna contra VPH.

Ambas vacunas disponibles prevendrán los dos tipos de VPH causantes de la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino (tipos VPH 16 y 18). La vacuna Gardasil también ha demostrado que previene los tipos de cáncer de vulva, ano y vagina relacionados con estos dos tipos del VPH. También protege contra los dos tipos de VPH causantes de la mayoría de las verrugas genitales (tipos VPH 6 y 11). Las vacunas sólo funcionan en personas que no se han expuesto a estos tipos de VPH. Las vacunas no prevendrán el VPH en aquéllas que ya han tenido estos tipos de VPH.⁽³⁶⁾

Las mujeres que han sido vacunadas necesitarán seguir haciéndose las pruebas de Papanicolaou debido a que las vacunas no previenen todos los tipos de VPH que pueden causar el cáncer de cuello uterino. Si se recibe la vacuna, aun así necesitará hacerse las pruebas de Papanicolaou en los momentos en que normalmente se hacen.

En aquellas niñas que han recibido un esquema completo de vacunación contra VPH pueden reducir de manera moderada los cambios de las células del cuello uterino causados por los tipos de VPH a los que da cobertura.

En la mayoría de los casos, el cáncer de cuello uterino se puede prevenir incluso sin una vacuna. Las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino que se realizan según las guías de la Sociedad Americana Contra El Cáncer y con el seguimiento apropiado previenen la mayoría de los casos de este cáncer, aunque no todos. Las pruebas de Papanicolaou (con o sin la prueba del VPH) pueden detectar cambios tempranos en las células del cuello uterino antes de que se conviertan en cáncer. Estas células del cuello uterino que presentan cambios pueden entonces ser tratadas para prevenir que se tornen en cáncer.⁽⁴¹⁾

I.4 ANTECEDENTES

El municipio de Otzolotepec, se encuentra al Noreste de la ciudad de Toluca, entre los paralelos 19° 22' 27" al 19° 30' 45" latitud norte y de los meridianos 90° 24' 30" al 90° 38' 05" longitud oeste; se encuentra a 28 km. De la capital del Estado y a 52 Km del Distrito Federal. Se encuentra a una altitud de 2573 m sobre el nivel del mar en el Valle de Toluca y una altitud máxima de 3085 m.

Sus límites geográficos en la zona poniente, al norte con los municipios de Temoaya, Xilotzingo e Isidro Fabela, al sur con los municipios de Toluca, Lerma y Xonacatlán, al poniente con los de Toluca y Temoaya.

El municipio cuenta con una extensión territorial de 127,95Km², los cuales equivalen al 0,56% de la superficie estatal y se encuentra integrado por 30 comunidades, que se integran a su vez en 14 delegaciones y 16 subdelegaciones.

La localidad de Pilar María

Fábrica María se encuentra a 2.5 Km de Villa Cuauhtémoc, cabecera municipal de Otzolotepec, a 15 Km de la ciudad de Toluca y a 1 Km de la carretera Toluca-Naucalpan en la desviación a Xilotzingo.

Los límites de la comunidad Fábrica María son al norte San Mateo Capulhuac, al sur San Agustín Mimbres, al oriente San Agustín Mimbres y al poniente San Pedro Arriba.

El CSRD de Pilar María además de prestar atención a la población de esta localidad, otorga servicio a una parte de los habitantes de la localidad vecina de San Agustín Mimbres, que incluye los barrios de La Florida, La Rosa, El Panteón, Centro, Carretera Sur y San Cristóbal siendo 130 familias que habitan Fábrica María y las casi 500 familias restantes corresponden a San Agustín Mimbres. De acuerdo al sistema de consulta INEGI del censo de población y vivienda se determina una distribución poblacional de la siguiente manera:

Población Total	Hombres	Mujeres
4,258	2,096	2,162

Y se distribuye en grupos etarios de la siguiente manera:

GRUPO DE EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
< 1 año	64	93	157
1 año	76	66	142
2 a 4 años	197	172	369
5 a 9 años	179	171	350
10 a 14 años	178	167	345
15 a 19 años	186	173	359
20 a 29 años	244	269	513
30 a 49 años	1162	1489	2651
50 a 59 años	323	377	700
60 y más	161	188	349
Total	2,096	2,162	4,258

FUENTE: INVENTARIO NACIONAL DE VIVIENDA INEGI 2010

Se considera un número de 1931 mujeres en edad reproductiva, siendo el 45.3 % del total de la población.

Santa Ana Mayorazgo

En el año de 1950 la comunidad de Santa Ana Mayorazgo se adhiere al municipio de Oztolotepec, y desde ese entonces y hasta la actualidad formando parte muy importante de mismo.

Se localiza en el Municipio Oztolotepec del Estado de México y se encuentra en las coordenadas Longitud (dec): 0993050 y Latitud (dec): 192546

La localidad se encuentra a una mediana altura de 2606 metros sobre el nivel del mar.

Recibe el nombre por quedar asentada en las tierras de lo que fuera la hacienda de Mayorazgo y conservando la capilla consagrada a Santa Ana.

Cuenta con una distancia de 78km² y colinda al norte con barrios de Jilotzingo, al noreste con los ejidos de San Mateo Capulhuac, al sureste con Mimiapan y Zolotepec.

Santa Ana Mayorazgo se encuentra a 2 km de Villa Cuauhtémoc, Cabecera municipal de Oztolotepec, a 15 km de la ciudad de Toluca y a 1 km de la Carretera Toluca - Naucalpan en la desviación a Xilotzingo.

Distribución de la población:

GRUPO DE EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
0 a 4 años	190	210	400
5 a 9 años	303	281	584
10 a 14 años	291	238	529
15 a 19 años	168	153	321
20 a 29 años	278	288	566
30 a 49 años	192	205	397
50 a 59 años	115	135	230
60 y más	155	163	318
Total	1692	1673	3365

Se considera un número de 646 mujeres en edad reproductiva, siendo el 19.1 % del total de la población.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El número de casos reportados con diagnóstico de cáncer cérvico uterino generado a partir de algún grado de displasia y el creciente número de casos por infección por Virus de Papiloma Humano en el servicios de atención hospitalaria nos indica que no se han identificado de manera oportuna en unidades de atención primaria de salud así mismo no se documento apegados a guías de práctica clínica lo que conlleva que se tenga un subregistro por lo que se considera una área de oportunidad el realizar y documentar este evento de forma fidedigna por lo que surge la presente investigación.

Para que los programas de control resulten exitosos, es necesario conocer la epidemiología de estas infecciones, su incidencia, los microorganismos causales y los factores de riesgo asociados y manejo empleado, así como la efectividad del mismo. Así por ejemplo, se ha observado que el conocimiento de las tasas de infección es un elemento muy importante para que las políticas de control sean efectivas.

El presente trabajo tiene sustento en la presencia de reportes epidemiológicos que demuestran una gran incidencia de diagnóstico de infección por VPH y también su relación con el desarrollo de algún grado de displasia cervical detectados en unidades médicas de primer nivel en diversas instituciones de salud en nuestro país.

El gran costo que representa el mantener pacientes con displasia no solo se transpola a solventar terapéutica ya que esta entidad es una de las principales causas de cáncer cérvico uterino.

El impacto social que tiene esta entidad se centra en las tasas de morbilidad y mortalidad de la misma, ya que representan un factor de estrés a las mujeres afectadas, agregando a eso, en caso de serlo, el estrés de permanecer internadas en unidades hospitalarias y en el caso de quienes fallecen por complicaciones de infección por VPH y/o displasia de cualquier grado es aún mayor la carga emocional tras la pérdida tomando en cuenta las condiciones psicosociales bajo las cuales se desarrolla la vida de la mujer y su familia.

El identificar factores de riesgo que coadyuven a el desarrollo de infecciones por VPH así como las prácticas médicas tanto preventivas o correctivas en pacientes con el diagnóstico clínico de displasia es también motivo de esta investigación, ya que al encontrarse nuestro sistema de salud en vías de globalización y lograr la unificación de criterios médicos para otorgar mejor calidad de atención y así otorgar servicios sanitarios de primera calidad basados en la evidencia, todo ello plasmado en los protocolos de las Guías de Práctica Clínica y las Normas Oficiales que regulan el actuar médico nacional en la actualidad.

Esta última cuestión tiende a presentar diversas variables que en ocasiones imposibilitan o interfieren en el seguir protocolos establecidos en las Guías de práctica clínica o las normas oficiales, ya que en la mayoría de los casos se actúa según los resultados obtenidos por experiencia del clínico o las limitaciones de consumibles en hospitales en los cuales se carece de tanto instrumental, materiales o medicamentos para lograr seguir los lineamientos establecidos en dichos documentos y por último la falta de actualización del personal sanitario se presenta también como un obstáculo para lograr seguir los protocolos y como

resultado se obtiene el seguir observando una tendencia a la alta en las cifras de incidencia de infecciones por VPH y se relación con displasias y con tasas de mortalidad aún importantes.

Con el presente análisis se espera documentar y otorgar una visión actual de la incidencia de infecciones por VPH y su relación con algún grado de displasia, así como generar un marco comparativo entre dos unidades médicas de primer nivel que pertenecen a una misma zona geográfica pero con distintos estilos de vida.

En México, los informes del Registro Histopatológico de Neoplasias demuestran que la incidencia del cáncer cérvico uterino invasor en el año 2000 fue de 9,801 casos, de un total de 91,913 neoplasias malignas, cifra que lo sitúa en primer lugar entre los cánceres en la mujer (20.1%) y que le permite ocupar 69.7% de los cánceres del conducto genital femenino. El virus del papiloma humano es el agente etiológico vinculado con el desarrollo del cáncer cérvicouterino; se han descrito más de 100 tipos y 40 de ellos pueden infectarla vía genital y 15 de ellos se han catalogado como de alto riesgo para el desarrollo del cáncer del cuello uterino. El tipo 16 es el responsable del 50% de las lesiones acetoblancas diagnosticadas en pacientes de riesgo que acuden a evaluación en clínicas de displasias. En el 25% de las mujeres mexicanas con cáncer uterino se ha identificado al VPH 16 de alto riesgo que tiene una variedad llamada asiático americana (VPH 16 AA), considerada nueve veces más oncogénica que la variante europea de este virus (VPH 16 E). El tipo VPH 16 AA-c es una variante del VPH 16 considerada como propia de la población mestiza mexicana. La infección por este tipo viral se ha relacionado en mujeres más jóvenes y con neoplasias más agresivas. La edad a la primera relación sexual, el número de parejas sexuales y el tiempo de vida sexual con ellas y la paridad, son factores que influyen en forma directa para el inicio de la enfermedad y su persistencia el resto de sus vidas, ya que hasta el momento no hay un tratamiento para erradicar totalmente al virus.(40)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de infecciones por VPH y los factores de riesgo asociados entre las Unidades CRSD Santa Ana Mayorazgo y Pilar María del municipio de Oztolotepec, Estado de México durante el periodo de Agosto 2013 a Febrero del 2014?

III. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación tiene sus bases en la incidencia alta de infecciones por Virus de Papiloma Humano (VPH) en el Estado de México, dadas las condiciones socioeconómicas de la región de Oztolotepec la población tiende a migrar a las principales ciudades del país para solventar gastos familiares e incluso se registra movimiento migratorio hacia los Estados Unidos, principalmente por parte de la población masculina. Dicha situación les lleva a desarrollar conductas de promiscuidad y mala higiene, acciones que repercuten a su regreso donde contagian a sus parejas al ser ellos portadores del VPH.

En reportes de citologías cervicales de periodos anteriores se observa una tasa de incremento en los casos de infección, siendo referidos los casos a Segundo Nivel de Atención para otorgar tratamiento indicado por Guías de Práctica Clínica y Normas Oficiales correspondientes, sin embargo y a pesar de la referencia se siguen observado no sólo aparición de nuevos casos, sino también casos de reinfección y recurrencia en casos previamente detectados y tratados.

Este último evento es lo que desencadena la inquietud por llevar a cabo esta investigación cuyo contenido principal se encuentra bien documentado en publicaciones de carácter internacional y nacional, sin embargo no se ha enfocado hacia una población específica cómo se destina este trabajo. El objetivo clínico de este estudio radica en lograr identificar relaciones entre variables de riesgo para contraer la infección por VPH en dos unidades médicas que pertenecen a una misma región geográfica para así no sólo registrar los casos nuevos de infección en los primeros 6 meses de trabajo de los investigadores de manera individual en

dichas unidades de salud, sino que lograr que en el periodo de 6 meses posteriores al estudio se logren desarrollar estrategias locales y municipales de salud para localizar los factores de riesgo modificables y de tal suerte disminuir la incidencia de estas infecciones y su progresión hacia algún tipo de displasia cervical.

III.1 HIPOTESIS

Por ser un estudio descriptivo se omite

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la frecuencia de infecciones por VPH y displasias y factores de riesgo asociados, en las Unidades médicas de Santa Ana Mayorazgo y Pilar María en Oztolotepec, durante el periodo de 1 Agosto de 2013 al 28 de Febrero de 2014

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Identificar el número de casos con infección por virus de papiloma humano en pacientes por unidad médica.
- 2- Obtener el número de casos con algún grado de displasia por unidad médica.
- 3- Determinar los factores de riesgo asociados a infecciones por VPH y displasia por unidad médica

V. MÉTODO

V.1 TIPO DE ESTUDIO

DESCRIPTIVO, OBSERVACIONAL, TRANSVERSAL

V.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición teórica	Definición Operacional	Medición	Nivel de medición	ITEM
Displasia	Perdida de arquitectura a nivel celular	Transición de un tipo específico de epitelio a otro no propio del tejido original.	Cualitativo nominal	Grados Si No	
Infección por VPH	Presencia del virus en un organismo	Paciente que es reportado con VPH	Cualitativa nominal	si no	
Factor de riesgo					
Edad	tiempo transcurrido desde el nacimiento	Tiempo de vida de cada sujeto de estudio	Cuantitativo Nominal	Edad	1
Inicio de vida sexual	Edad a la que se tuvo el primer contacto intimo	Edad a la q se tuvo la primera relación sexual	Cuantitativo nominal	Edad	7
Parejas sexuales	Total de personas con contacto intimo	Cantidad de personas con las que ha habido contacto sexual	Cuantitativo nominal	Numero	10
Infección de transmisión sexual	Patología transmisible vía contacto directo por área genital u oral de persona a persona	Sujeto portador o manifestante de enfermedad tras contacto intimo	Cualitativo nominal	Si No	8
Paridad	Número de embarazos hasta el presente	Total de gestaciones hasta el momento	Cuantitativo Nominal		12
Tabaquismo	Hábito de consumo de tabaco en cualquiera de sus presentaciones	Sujeto en quien el consumo de tabaco se considera necesario.	Cualitativo Nominal	Si No	11
Higiene	Conjunto de técnicas habituales que disminuyen riesgos de enfermedad	Hábitos de limpieza individual y del entorno	Cualitativo Nominal	Buena Regular Mala	9

V.3 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA POBLACIÓN

El estudio se realizará en las comunidades de Pilar María y Santa Ana Mayorazgo en la población femenina en edad fértil, se ha decidido realizar la toma de 125 citologías. Para el cálculo de los tamaños de muestra se consideró una confianza del 90%, un error relativo máximo de 0.2, un efecto de diseño de 1.44 y una tasa de respuesta de 90%. Los tamaños de muestra fijados, garantizan estimaciones municipales aceptables, de acuerdo con los parámetros fijados, para proporciones cercanas a 0.01 o mayores.

También se consideró un ajuste por población finita que se calculó como sigue:

$$n' = \frac{n}{1+n/N}$$

donde:

n' = Tamaño de muestra ajustado por población finita

n = Tamaño de muestra estimado

N = Total de mujeres en edad fértil

Dados los anteriores cálculos se ha establecido un universo de 111 estudios de muestra para el objetivo de la investigación.

DESCRIPCIÓN

La muestra conveniente se realizará en la población femenina quienes se realicen toma de citología cervical y prueba de híbridos VPH, por especuloscopia directa cérvico vaginal en los CSRD Santa Ana Mayorazgo y Pilar María, Oztolotepec

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Toda paciente del género femenino que acudan a los centros de salud a toma de citología cervical, durante el periodo de 1º de Agosto del 2013 al 28 de Febrero del 2014.
- Pacientes que otorguen su consentimiento para participar en el estudio

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Cuando en el reporte de citología se haga mención de mala técnica en la toma de citología cervical

V.4 INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Se realiza la presente investigación a través de la entrevista que se encuentra en el anexo 2 de manera directa por los investigadores de manera individual en las Unidades médicas previamente elegidas durante el periodo de 6 meses y posteriormente se comparan los datos obtenidos específicamente la frecuencia de casos y se evaluarán para determinar factores de riesgo individuales y en común para adoptar medidas de sanidad y disminuir la frecuencia de infecciones por VPH y displasia

V.4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.-Solicitud y reporte de resultado de citología cervical: Documento prediseñado que contiene campos para rellenar a modo de formulario, conteniendo las siguientes secciones.

I.-Identificación de la unidad que consta de los datos principales de la unidad en donde se realiza la citología.

II.-Identificación del paciente que incluye únicamente edad

III.-Antecedentes en donde se especifica tipo de citología, situación ginecobstétrica, inicio de vida sexual, si hay antecedente de vacuna contra VPH, características con las que se observa el cuello de la matriz al momento de la toma, y si existe algún factor de riesgo para contagio o desarrollo de patología por VPH.

IV.-Resultado de citología cervical donde se reporta la fecha en la que se realiza la interpretación de la muestra, en seguida la sección donde se realiza el diagnostico citológico, el cual incluye resultados negativos a cáncer así como distintos grados de afección neoplásica invasiva, si se requiere repetir el estudio, y también si la muestra ha sido revisada por algún patólogo quien corrobora algún diagnostico ya mencionado. Por ultimo si se cuenta con prueba de hibridación, que reporte presencia de VPH y el tipo antigénico de acuerdo al serotipo.

VI. DESARROLLO DEL PROYECTO

De manera inicial se solicitará la autorización por la Jefatura Jurisdiccional de Salud de Xonacatlán y el departamento de Enseñanza de la misma Jurisdicción así como se informará a la Coordinación Municipal de Salud de Oztolotepec acerca de la inquietud por desarrollar dicho proyecto, una vez autorizado por las instancias pertinentes se realizará la integración del protocolo de investigación, el cual a su vez se presentará en la Universidad Autónoma del Estado de México como protocolo de tesis con un director y un asesor, una vez completados los requisitos indicados por todas las instituciones, se dará inicio al desarrollo del mismo de manera individual en cada Unidad, se informará a la población usuaria del sistema de salud en la unidades acerca del proyecto y se entregará el consentimiento informado para quienes decidan participar de manera libre, anónima y voluntaria en el mismo con el cual se autorizará la realización de la entrevista y la especuloscopia, seguido de esto se llevará a cabo la realización de la entrevista en el formato establecido por los investigadores y posteriormente se realizará bajo especuloscopia la toma de citología cervical con espátula de ayre tomando muestra de endo y exocérvix, posteriormente se fijara con alcohol y se procederá a tomar prueba de híbridos de VPH, una vez tomadas las muestras se reportarán en coordinación municipal para ser presentadas en Jurisdicción y se procesadas por el laboratorio Jurisdiccional en Lerma, Estado de México, se esperará el reporte histopatológico para complementar el estudio. De tal manera que para el día 28 de Febrero se culminará la toma de citologías y se recabarán los reportes histopatológicos correspondientes, sin embargo la captura de los datos se realizará de manera mensual.

Finalmente se concentrarán los resultados obtenidos en cada unidad y se presentará el estudio concluido en las instancias pertinentes.

VI.1 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

Límite de tiempo

Periodo comprendido entre los días 1 de Agosto del 2013 al 28 de Febrero del 2014

Límite de espacio

El estudio se realizará en los Centros de salud regionales dispersos de las comunidades de Fabrica María así como en Santa Ana Mayorazgo, pertenecientes al municipio de Oztolotepec Estado de México

VI.2 DISEÑO DE ANALISIS

Una vez recolectados los datos se tabulará toda la información en una hoja de cálculo Excel, sirviendo como herramienta para obtener los datos estadísticos descriptivos, como lo son las medidas de tendencia central (media, promedio, moda, distribución de porcentajes)

Una vez tabulada la información se presentará en cuadros que condensen la información contenida, además de presentarla en histogramas (Gráficas de barras y de distribución porcentual), que ilustren el comportamiento de los datos entre ambas unidades médicas.

VII. ORGANIZACIÓN

El diseño de estudio, recolección, análisis, redacción y presentación de datos son producto del trabajo de los tesisistas Médico Pasante del Servicio Social Eder Barranco Cuadros y Gustavo Pérez Ávila.

Se trabajará con la autorización de la coordinación municipal a cargo de las unidades de salud implicadas en el estudio, los tesisistas recabaran, clasificaran y ordenaran de manera individual la información para posteriormente presentarla, comparar y analizar los resultados obtenidos de manera conjunta, ordenada y de común acuerdo.

VIII. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Durante el estudio realizado se hizo el análisis con 10 factores de riesgo considerados como los más importantes de acuerdo a la bibliografía así como al tipo de población en la cual se efectúa el estudio.

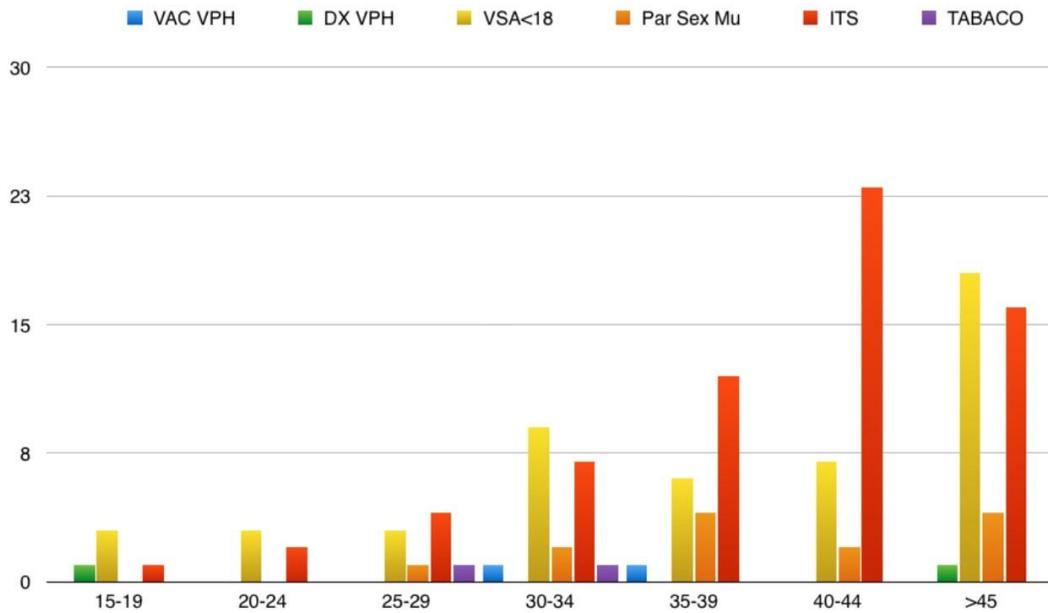
Se incluyeron 250 pacientes femeninos en edad reproductiva (125 por comunidad) donde se encontraron como principales factores de riesgo presentación de menarca promedio en edad de 10 a 12 años, inicio de vida sexual activa centrada en la población de 15 a 18 años con 19.6% en Mayorazgo y 32% en Pilar María, se reportó un 11.2 % como factor de riesgo importante la presencia de múltiples parejas sexuales en población total. Una paridad promedio global de 3.2 embarazos. Presencia de infección de transmisión sexual asociada en un 36% de la población total, así como hábito tabáquico del 14.8 % en la población atribuido en mayor proporción a la comunidad de Pilar María con 14%; Se registró un índice de inmunización contra VPH de solo el 2.4 % total. Respecto al antecedente de presencia de VPH en la población se registraron 43 casos (17.2%) del cual 41 casos se concentran en la población de Pilar María de los cuales con tratamiento previo se encontró a 17 pacientes. También se encontró a el 9.2% de la población con hábito higiénico malo.

De las muestras registradas en Mayorazgo y Pilar María, el número de diagnósticos citológicos reportados fueron 3 y 5 con lesión por VPH, 1 y 2 para NIC I respectivamente; así como un caso de NIC II, NIC III y Ca invasor en Mayorazgo.

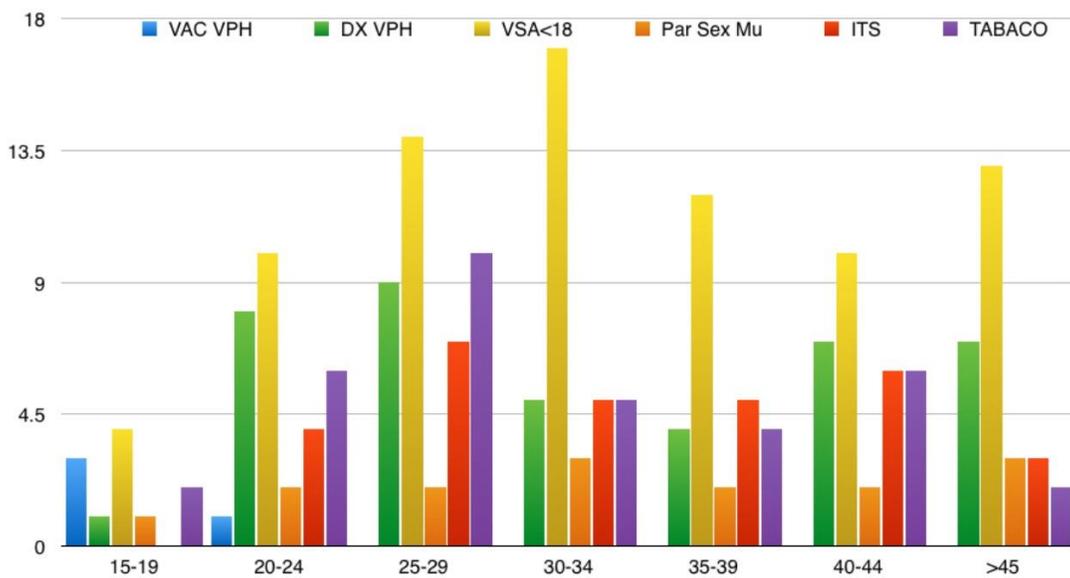
Respecto a la toma de muestra de híbridos en la comunidad de Mayorazgo de 88 citologías tomadas, se realizó la toma de muestra a 16 las cuales se reportaron negativas. En la comunidad de Pilar María de 55 híbridos tomados se reportaron solo 3 con resultado positivo.

Graficas por centro de salud en donde se presenta el número de casos que presentaron algún factor de riesgo.

Centro de salud de Santa Ana Mayorazgo

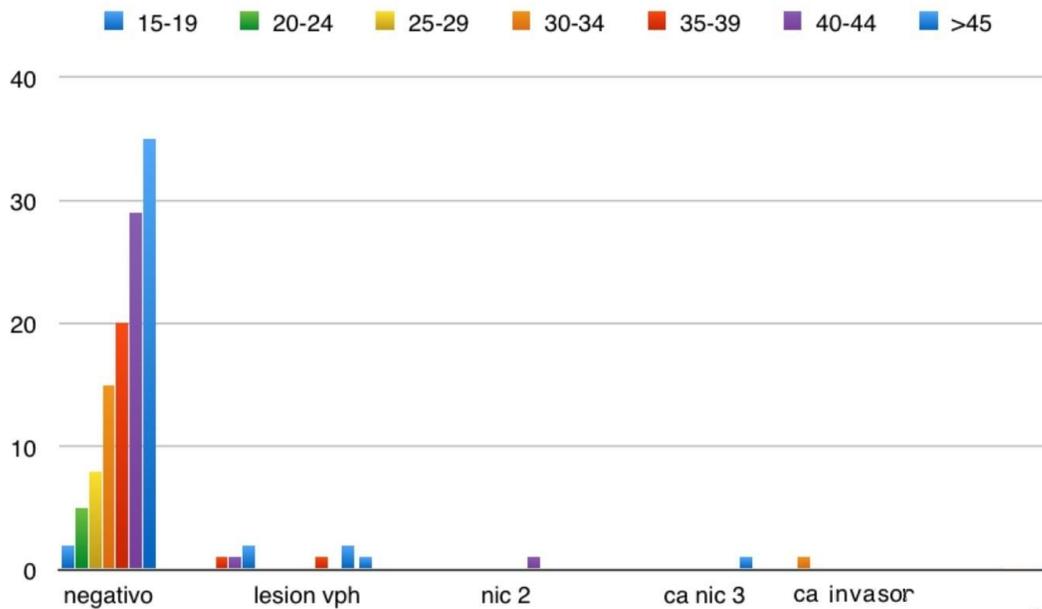


Centro de Salud de Pilar Maria

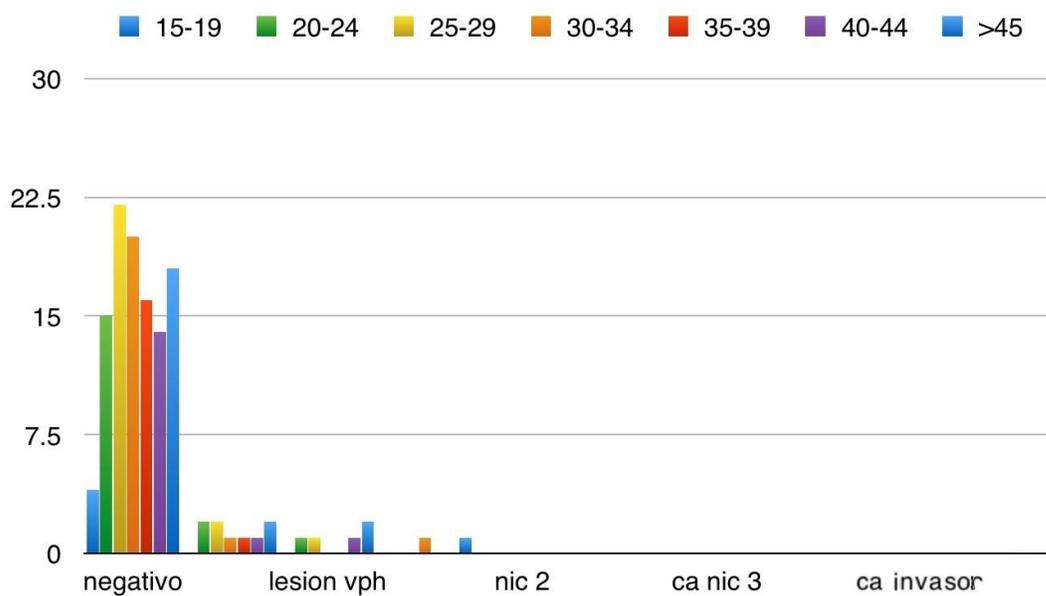


Graficas por centro de salud en donde se presentan los resultados obtenidos de los reportes de toma de citología cervical.

Centro de Salud de Santa Ana Mayorazgo



Centro de Salud de Pilar Maria



IX. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio confirman que los factores de riesgo implicados en el desarrollo de displasia cervical y la presencia de infección por VPH se relacionan entre sí, siendo los de mayor relevancia en estas comunidades el inicio de vida sexual menor a 18 años, infecciones de transmisión sexual y la detección previa de VPH; los cuales coinciden con lo reportado en la bibliografía.

Se refuerza que el factor de riesgo más importante identificado en ambas comunidades fue el inicio de vida sexual antes de los 18 años ya que se mantiene una exposición temprana a contraer virus de papiloma humano, así como riesgo de embarazo temprano que a la postre genera trauma cervical por parto y esto aumenta el riesgo de padecer algún grado de displasia.

A pesar de calificarse ambas comunidades como rurales la paridad promedio fue de 3.2 hijos, lo cual nos habla de una planificación familiar satisfactoria en ambos entornos y con lo cual se disminuye el riesgo que representa el trauma cervical.

El diagnóstico previo a infección por VPH se dispara entre ambas unidades lo cual nos habla de una variable donde se debe trabajar para disminuir como factor de riesgo y marcar como foco rojo a manejar con detección oportuna así como planificar estrategias destinadas a disminuir dicho factor de riesgo.

De igual manera se encuentra que en una comunidad con mayor apertura laboral a las mujeres se encuentra un mayor índice tabáquico que en una comunidad con un entorno más rural, con lo cual también se encuentra un área de trabajo en salud para plantear programas de atención y prevención.

X. RECOMENDACIONES

Se espera que en las mujeres de edad fértil que pertenecen a grupos de edad menores a 15 años que participan en el estudio el rango de aplicación de vacuna contra VPH sea más efectiva y se encuentra también como oportunidad de estudio evaluar la efectividad de los esquemas de vacunación empleados por el Instituto de Salud en poblaciones donde se encuentra una tendencia al aumento en la estadística de casos con infecciones por VPH.

A pesar de la diferencia cuantitativa entre factores de riesgo como lo fue tabaquismo e infección previa con VPH entre una comunidad y otra, al final la incidencia de displasia por lesión asociada a VPH fue la misma en ambas muestras.

Las estrategias empleadas por el Instituto de Salud enfocado a detección oportuna demuestran ser funcionales, sin embargo se encuentra como una mejor cobertura en el plan de salud aplicar medidas preventivas que permitan disminuir la prevalencia de factores de riesgo.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Mexicano del Seguro Social: Prevención y detección oportuna del cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínicas 2010, Actualización 2011; S-146-08
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, MeijerCJLM, Shah KV. The causal relationbetween human papillomavirus and cervical cancer. *J ClinPathol* 2002;55:244–265
3. de VilliersEM, Fauquet C, BrokerTR, Bernard HU, zurHausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27
4. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. EtiologicHeterogeneityfor Cervical Carcinoma byHistopathologicType, usingcomparativeageperiod-cohortmodels.*CancerEpidemialBiomarkersPrev.* 2009; 18(3): 792-799
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologicclassification of human papillomavirustypesassociatedwith cervical cancer. *N EnglJMed* 2003; 348:518-527
6. PakinDM, Bray F. Chapter 2: Theburden of HPV-relatedcancers. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/11–S3/25
7. Trottier H, BurchellAN. Epidemiology of Mucosal human papillomavirusinfection and associateddiseses.*PublicHealthGenomics* 2009; 12:291-307
8. Franco EL, Harper DM. Vaccinationagainst human papillomavirusinfection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-2394
9. HerzogTJ, MonkBJ. Reducingtheburden of glandular carcinomas of theuterinecervix. *Am J ObstetGynecol* 2007; 197:566-571
10. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPVinfection and cervical cancer. *GynecolOncol* 2008; 110:S4-S7
11. SchlechtNF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirusinfection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *J Am MedAssoc* 2001; 286:3106-3114

12. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;20-28
13. Lizano M, De la Cruz-Hernandez E, Carrillo_Garcia A, Garcia_Carranca A, DuenasGonzalez A, Hernandez DM, Mohar A. Distribution of HPV-16 and -18 intratypic variants in normal cytology, intraepithelial lesions and cervical cancer in a Mexican population. *Gynecol Oncol* 2006; 102:230-235
14. Garcia-Closas R, Castellsague, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117:629-37
15. Stanley M. HPV: a master at avoiding the host defenses. *HPV Today* 2007; 11:1-16
16. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:79-89
17. Huh WK. Human Papillomavirus Infection: A concise review of natural history. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 114:139-143
18. Woodman Ciaran B J, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews*, 2007; vol.7: 11-22
19. Schiffman M, Kruger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *JNCI Monographs*, 2003; 31:14-19
20. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005; 32S: S25-S33
21. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:123-137
22. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337(1): 76-84

23. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3): 621-32
24. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/42-S3/51
25. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S: k1-k16
26. Medeiros LR, Dornelles D, da Rosa MI, Bozzetti MC, Ruviaro R, *Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 1166-1176
27. McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, McAnce DJ. Biology of human papillomaviruses. *Int J Exp Pathol* 2001; 82:15-33
28. von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2229-2242
29. Jayshree RS, Sreenivas A, Tessy M, Krishna S. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. *J Med Res.* 2009; 13 :286-295
30. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene* 2001; 20:7874-7878
31. De la Cruz E, Mohar A, Lizano Soberon M. 2004. Elementos viricos y celulares que intervienen en el proceso de replicacion. *Rev. Oncologia* 6: 263-271
32. Thomas M, Pim D and Banks L. The role E6-p53 in the molecular pathogenesis of HPV. *Oncogene* 1999; 18:7690-7700
33. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002; 89:213-228
34. Chakrabarti O, Krishna S. Molecular interactions of 'high risk' human papillomaviruses E6 and E7 oncoproteins: implications for tumour progression. *J Biosci* 2003; 28: 337-348
35. Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 331-341

36. Kiyono T, Foster SA, Koop JI, et al. Both Rb and p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells. *Nature* 1998; 396: 84-88
- 37- Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Manual de Patología Cervical, Facultad de Ciencias de la Salud departamento de obstetricia y ginecología, Unidad de patología cervical, 2007.
38. Jose Manuel Bosch Amparo Covisa Dolores Atero, Guia Clínica de patología cervical, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, España, Enero 2008.
39. Alfredo Alaniz Sánchez, Jesús Flores Grimaldo, Cruz Elena Salazar Alarcón, Factores de riesgo para el desarrollo de la displasia leve cervical, Medigraphic Artemisa, *Rev Fac Med UNAM* Vol. 52 No. 2 Marzo-Abril, 2009.
40. Miguel R. Sarduy Nápoles, Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cérvico uterino, *Rev. Cuba* 2008.
41. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al; American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer [published online ahead of print March 14, 2012]. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3).doi:10.3322/caac.21139.

XII. ANEXOS

REPORTE DE RESULTADO DE CITOLOGÍA CERVICAL Y PRUEBA DE PAPILOMA HUMANO	
IDENTIFICACIÓN DE LA UNIDAD MEDICA	
Nombre de la unidad médica: _____	
IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
1. Edad: _____	
ANTECEDENTES	
2. Menarca: _____	3. IVSA: _____
5. Edad de Vacuna de VPH: _____	6. Diagnóstico previo de VPH: Si No
FACTORES DE RIESGO:	
7.- Inicio de relaciones antes de 18 años	10.-Múltiples parejas sexuales
8.- Antecedentes de transmisión sexual	11.- Tabaquismo 12. Paridad _____
9. Higiene BUENA REGULAR MALA	
DATOS DE PRUEBA DE PAPILOMA	
Fecha de toma de muestra: _____	Fecha de Entrega de Resultado: _____
Motivo de detección: Tamizaje Seguimiento	
Fecha de análisis: _____	Resultado: 1) Positivo 2) Negativo
Fecha de entrega de resultado: _____	
DATOS DE CITOLOGÍA CERVICAL	
Fechas de interpretación: _____	Características de la muestra: 1. Adecuada 2. Inadecuada
DIAGNOSTICO CITOLÓGICO : _____	
1.- Negativo a cáncer	2.- Células atípicas de significado incierto
3.- Lesión intraepitelial de bajo grado (VPH)	4.- Displasia leve NIC 1
5.- Displasia moderada NIC 2	6.- Displasia grave NIC 3
7.- Cáncer in Situ NIC 3	8.- Cáncer invasor de células escamosas
9.- Muestra inadecuada	