



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHAVEZ"
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACAN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80**

TESIS

QUE PRESENTA

MARGARITA CAMPOS ANGUIANO
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR.

TITULO

**PREVALENCIA DE INFECCION CERVICAL POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES DERECHOHABIENTES DE LA UMF No. 80**

ASESOR

DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ.
COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACION EN SALUD EN
MICHOACAN

COASESOR:

DRA. GRACIELA GONZALEZ GARIBAY.
COORDINADORA AUXILIAR DE SALUD PÚBLICA EN MICHOACAN

MORELIA, MICHOACAN, ENERO DEL 2016.

DEDICATORIA.

A mi hijo por ser mi motor, mi alegría, el mejor sueño de vida.

RESUMEN

La infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es considerada como causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCu) asociándose también con el cáncer de pene y otros del epitelio anogenital. En el 2004 la prevalencia calculada de infección cervical por VPH a nivel mundial fue de entre el 9 y 13%. En México se ha advertido un incremento en la prevalencia de infección por VPH de hasta el 19% tanto en hombres como en mujeres. Existe asociación entre el tipo de neoplasia intracervical (NIC) con el genotipo del VPH encontrado en el hombre, condición que lo sugiere como principal vehículo de la infección. Existen factores que incrementan el riesgo de que un hombre sea portador tales como hombres con múltiples parejas sexuales, bisexuales y sexoservidores. La duración media de la infección por VPH se estima en 8-10 meses.

Determinar la prevalencia de infección cervical por virus del papiloma humano por Papanicolaou en derechohabientes de la UMF No. 80.

Estudio epidemiológico de prevalencia. A través de información obtenida del Programa IMSSCACU de enero del 2003 a julio del 2006 de la Unidad de Medicina Familiar No. 80. Se analizaron los resultados a través de estadística descriptiva.

De las 7518 citologías realizadas, se identificaron 93 positivas a VPH (1.23%) que se encontraron en un rango de edad de 21 a 71 años. De estas, 56 fueron de primera vez (60.2%), 16 citologías con subsecuencia de 1 año o menos (17.2%), 11 de 2 años (11.8%) y 10 de 3 años o más (10.7%). En cuanto a las características macroscópicas del cervix al momento de la toma se identificaron 56 (60.2%) con cervix aparentemente sano, 32 (34.4%) con cervix anormal sin tumoración, 4 (4.3%) con cervix anormal con tumoración y en una paciente no se observó cuello por histerectomía (1%). De las 93 citologías positivas a VPH, se encontró una proporción importante de otras enfermedades infecciosas: en 73 se identificaron bacterias, en 5 tricomonas, 5 con hongos y 3 con virus del herpes zoster. Con respecto a las características citológicas de la muestra se identificaron 90 con células endocervicales (96.7%) y 3 con ausencia de éstas (3.2%)

El número de citologías realizadas muestran una adecuada cobertura del programa de detección, con un porcentaje del 95%. La prevalencia encontrada en este estudio de infección por VPH fue de 1.23%, muy por debajo la prevalencia de otros estudios a nivel nacional. La calidad de la toma de muestra resultó adecuada.

PALABRAS CLAVE: Virus del Papiloma Humano, Prevalencia, Citología, Cáncer Cervical. Citologías analizadas

SUMMARY.

The genital infection due to human papillomavirus (HPV) is considered as a necessary cause for the development of cervical cancer (CaCu) and it is also related to penis cancer and other types of cancer of anogenital epithelium. On 2004 the estimated worldwide prevalence of cervical infection due to HPV was among 9 and 13%. An increase of 19% in the prevalence of infections due to HPV in men and women has been noticed in Mexico. There is a relation between the type of intracervical neoplasia (NIC) and the HPV genotype found in men, which suggests the NIC as the main agent of transmission. The factors that increase the risk of a man being carrier of the disease are multiple sexual or bisexual partners or prostitutes. The average length of the infection due to HPV is among 8 and 10 months.

To establish the prevalence of cervical infection due to human papillomavirus by means of Papanicolaou practiced to beneficiaries of the UMF (Family Medicine Unit) number 80.

Prevalence epidemiologic study. Through information obtained from the program IMSSACU from January 2003 to June 2006 at the Family Medicine Unit number 80. The results were analyzed through descriptive statistic.

From 7,518 cytologies performed, 93 were identified as positive to HPV (1.23%) and were found in a range of age among 21 and 71 years old. 56 of these cytologies were of the first time (60.2%), 16 were subsequent of one year or less (17.2%), 11 of 2 years (11.8%) and 10 of 3 or more year (10.7%). For that referring to cervix macroscopic features at the moment of the sample: 56 (60.2%) were found with cervix apparently healthy; 32 (34.4%) with abnormal cervix without tumors; 4 (4.3%) with abnormal cervix with tumors and in one patient (1%) there was no neck observed due to hysterectomy. From the 93 cytologies positive to HPV, an important proportion of other infectious diseases was found: 73 contained bacterium, 5 trichomonas, 5 fungus and 3 with herpes zoster virus. For that referring to cytologic features of the sample, 90 (96.7%) were identified with endocervical cells and 3 (3.2%) without these cells.

The number of cytologies performed show an adequate coverage of the detection program, which equals to 95%. The prevalence found in the study of infection due to HPV was of 1.23% which is lower than the prevalence found in other studies carried out in this country. The quality of the sample taken resulted adequate.

**Words key: HUMAN PAPILOMAVIRUS (vph)
PREVALENCE.
CYTOLOGIES.
CERVICAL CANCER.
CYTOLOGIES PERFORMED.**

INTRODUCCION.

La infección cervical por virus del papiloma humano reviste gran importancia debido a su asociación con el desarrollo de cáncer cervicouterino, el cual representa un problema de salud pública en México.

En la actualidad, gracias al estudio de la biología molecular de este virus y su distribución epidemiológica, ha sido posible entender el proceso de infección y la oncogénesis que de él derivan. Se sabe que para que se lleve a cabo la infección cervical deben intervenir factores en el huésped tales como sus características genéticas, el estado inmunológico, el inicio temprano de vida sexual activa, múltiples parejas sexuales, así como la conducta reproductiva y otros factores propios del estilo de vida.

Estos mismos factores son coadyuvantes para el desarrollo de cáncer cervicouterino, una vez establecida la infección cervical por VPH en sus genotipos de alto riesgo.

De los más de 200 genotipos de VPH identificados hasta el momento, se ha establecido su asociación directa con el desarrollo de cáncer cervicouterino las variantes 16, 18, 31, 33, 45 y 56, principalmente.

La detección de la infección cervical por VPH en forma oportuna es importante debido a la evolución clínica silente durante muchos años, tiempo en el cual se desarrollan los cambios citológicos que derivaran en displasia y cáncer.

Dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social la única prueba diagnóstica con que se cuenta es la citología exfoliativa o Papanicolaou la cual es una prueba de escrutinio con una alta sensibilidad y especificidad, tanto para diagnóstico temprano de infección por VPH en general, como para alteraciones citológicas.

No obstante que existen métodos de tipificación del VPH lo que permite su clasificación en alto y bajo riesgo, su alto costo y sofisticación los hacen poco accesibles a los programas masivos del sector salud, lo que también impide conocer la verdadera distribución en la población general.

Son pocos los estudios que se conocen de prevalencia de VPH sin la presencia de cáncer cervicouterino, solamente se han realizado en grupos poblacionales específicos, por lo que es pertinente el actual estudio que pretende dar cuenta de la prevalencia general de infección cervical por VPH a través de Papanicolaou.

INDICE

	CONTENIDO	PAGINAS
I	INDICE	1
II	ANTECEDENTES	2-15
III	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
IV	JUSTIFICACIÓN	17
V	OBJETIVO GENERAL	18
VI	OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
VII	MATERIAL Y METODOS	20-21
VIII	RESULTADOS	22-27
IX	REFERENCIAS	28-30

ANTECEDENTES.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papovaviridae, son pequeños virus de ADN circular encapsidado de escasamente 8.000 pares de bases. Su estructura es compartida por los más de los 200 tipos secuenciados hasta la fecha y consta de varios genes u “open reading frames” (ORF) de dos tipos diferentes: hasta 8 genes de expresión temprana o “early” (E1-E8), cuya presencia se traduce en proteínas implicadas en la regulación, replicación viral y proceso de ontogénesis. Otros 2 genes de expresión tardía o “late” (L1, L2) cuya presencia genera las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral o cápside, las cuales determinan el proceso de infección al unirse a los receptores celulares del huésped llamadas integrinas. Una región de control, denominada “long control región” (LCR), será la encargada de regular la expresión de los genes tempranos E6 y E7 lo que facilita la eliminación de los protectores celulares antitumorales del huésped (1)

Los VPH son virus que infectan principalmente a las células epiteliales y producen una gran variedad de lesiones. Son estrictamente huéspedes específicos y de acuerdo a su tropismo se les ha clasificado en dos amplias categorías: cutáneos y mucosos. Algunos autores mencionan una tercera categoría para aquellos virus del papiloma humano que afectan a pacientes inmunodeficientes.

INFECCIÓN CERVICAL POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es considerada como causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCu) asociándose también con el cáncer de pene y otros del epitelio anogenital.

El desarrollo de las técnicas de biología molecular ha permitido estimar que entre un 2 y un 20 % de la población femenina mundial es portadora asintomática del VPH en el cuello uterino. Bajo ciertas condiciones estas infecciones por VPH pueden convertirse en persistentes con capacidad de inducir o aumentar el riesgo de cáncer cervicouterino (4)

La prevalencia mundial de la infección cervical por VPH es calculada entre el 9 y 13% de acuerdo al consenso de expertos realizado en el 2004 por el Centro de Género, Sexualidad y Salud del Departamento de Ciencias Sociomédicas de la Mailman School of Public Health Columbia University (5)

Según la OMS en 1995, la prevalencia de infección por virus del papiloma humano general fue elevada, al reconocer que se presentaron 30 millones de casos en el mundo. Esta alta frecuencia se debe en parte a que dicho virus se compone de más de 200 genotipos, de los cuales 30 son transmitidos por contacto sexual.

Otros datos recientes de la OMS confirman que el 75 por ciento de las mujeres padecen infección cervical por VPH en algún momento de su vida. Aproximadamente 20% de todos los adultos están infectados por el virus del papiloma humano tipo 16 (6)

Por otro lado, se estima que la prevalencia de VPH cervical en la población general española oscila entre el 3 y el 6%, siendo una de las más bajas de Europa.

La prevalencia de infección subclínica por VPH estimada en una población de estudiantes en Estados Unidos, en la edad de mayor actividad sexual, fue del 40% con una tasa de infección anual del 10-15%. En mujeres mayores de 30 años, la prevalencia se reduce al 5-10%.

En México actualmente se ha advertido un incremento en la prevalencia de infección por VPH, tanto en hombres como en mujeres, evidenciando una asociación entre el tipo de Neoplasia intracervical (NIC) con el genotipo del VPH encontrado en el hombre, condición que lo sugiere como principal vehículo de la infección.

Usualmente es de carácter asintomático lo que aunado a conductas de riesgo: hombres con múltiples parejas sexuales, bisexuales y sexoservidores, confirma que es el hombre el vector transmisor de la infección. A la fecha son escasos los estudios de base poblacional que se han realizado para caracterizar la historia natural y la prevalencia de la infección por VPH en hombres y sus parejas sexuales femeninas sin enfermedades concomitantes (2)

Existe evidencia experimental y epidemiológica de que la infección por virus del papiloma humano es la principal causa de la neoplasia cervical, en cerca del 85% de los casos. Se plantea que el conocimiento de la virología y las manifestaciones clínicas de este virus constituyen el eslabón fundamental en el entendimiento del proceso neoplásico. Asimismo, los estudios epidemiológicos

realizados han mostrado que solo una pequeña fracción de mujeres infectadas con virus del papiloma humano eventualmente progresan a lesiones intraepiteliales de alto riesgo y carcinoma in situ, hasta el momento no se ha presentado un modelo comparativo de los distintos factores de riesgo para cáncer cervicouterino y carga viral, ni tampoco la posible relación de estos factores con los principales tipos de virus del papiloma humano (8)

TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

Los tipos de VPH que afectan a mucosas se transmiten predominantemente por vía sexual. A pesar de que se han descrito otras formas alternativas de transmisión vertical o materno-fetal y horizontal o por fomites.

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR VPH

- EDAD: La prevalencia de la infección, en la población general, disminuye con la edad reflejando el carácter de ITS de la infección por VPH.
- RAZA NO BLANCA
- NIVEL SOCIOECONOMICO BAJO
- ALTO CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS Y TABACO
- USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
- FACTORES GENETICOS
- CONDUCTA SEXUAL: Estudios prospectivos realizados en Europa y Estados Unidos en mujeres nubiles indican que el contacto sexual es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital.

El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con:

- ❖ Inicio temprano de las relaciones sexuales.

- ❖ Elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida.
- ❖ El cambio reciente de compañero sexual.
- ❖ Contacto sexual con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución).

Un estudio reciente indica que la circuncisión masculina disminuye substancialmente el riesgo de infección por VPH. Otros estudios indican que el uso sistemático de métodos de barrera puede disminuir el riesgo de infección, aunque otros estudios no confirman este supuesto efecto protector.

Aunque se ha sugerido que una pobre higiene genital se asocia con un mayor riesgo de infección por VPH, la evidencia epidemiológica no lo confirma.

REGRESIÓN Y PERSISTENCIA

La duración media de la infección por VPH se estima en 8-10 meses. La resolución de la infección parece ofrecer cierto grado de protección frente a re-infecciones por el mismo genotipo viral. Los casos con infección persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión a neoplasia intracervical.

Por otro lado, los VPH que infectan la región anogenital pueden a su vez ser agrupados con base en su comportamiento clínico como virus de bajo riesgo 6,11 y de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 45 ,56 (21)

PROCESO DE ONCOGENESIS

El punto de partida del proceso carcinogénico se inicia en las células basales del epitelio de la zona de unión escamo-columnar donde se produce la

infección. Esto es posible a través de pequeños micro traumas que determinan una solución de continuidad a nivel epitelial, permitiendo el acceso del virus a las células basales donde existen receptores para el mismo, pertenecientes a la familia de las integrinas.

El VPH es capaz de transformar las células que infecta mediante la acción directa de los productos de dos de sus genes tempranos: E6 y E7, estas proteínas de los serotipos de alto riesgo son capaces de interactuar con moléculas importantes para la regulación del crecimiento y replicación celular, así como para la reparación de daños sufridos por el ADN de las células sanas.

La proteína E6 de los virus del papiloma humano de alto riesgo se une con alta afinidad a la molécula conocida como p53, induciendo su degradación. La proteína p53 es un importante factor regulador de la replicación celular y es conocido como el principal represor de tumores en el ser humano; p53 es capaz de detectar daños sufridos por el ADN en cualquier célula del organismo. Si el daño ha sido en una etapa del ciclo celular en la que aún no ha ocurrido la replicación del ADN, p53 envía una señal para que el ciclo celular se detenga y el daño sea reparado; una vez ocurrida la reparación, la célula continúa su ciclo normal.

Cuando el daño es sufrido durante o inmediatamente después de la replicación del ADN, p53 envía una señal para detener el ciclo celular y, como a este nivel es imposible reparar los daños, la célula sufre un proceso de eliminación por apoptosis orquestado por la misma p53. Con esto no se permite que los daños

causados al ADN sean heredados a células hijas que pueden, eventualmente, ser el origen de un tumor maligno (16)

Una alta proporción de cánceres humanos demuestra tener daños en el gen que codifica la proteína p53; el cáncer cervical es una excepción, ya que en este caso el gen se encuentra intacto, pero la proteína no se encuentra presente en las células infectadas por virus del papiloma humano, ya que E6 se ha encargado de eliminarla. De esta manera la célula queda desprotegida y los tumores se desarrollan cuando el número de mutaciones desfavorables aumenta y, a la par, se incrementa la malignidad de las células. Por otra parte, la proteína E7 se une específicamente al producto del gen represor de tumores Rb. Rb fue descubierto y caracterizado en el retinoblastoma, y es un factor regulador del ciclo celular, ya que se une directamente al factor transcripcional E2F, que a su vez induce la transcripción de elementos involucrados con la replicación celular. La proteína E7 de los virus del papiloma humano de alto riesgo tiene una alta afinidad por el sitio de unión de Rb a E2F, cuando la célula ha sido infectada por el virus, la proteína E7 se une a este sitio en Rb, impidiendo que éste mantenga controlado a E2F, el cual queda libre e induce la replicación celular continua. De esta manera E6 y E7 cooperan eficientemente en la transformación de las células, produciendo tumores cervicales a largo plazo (17)

La amplificación de los protooncogenes y la inactivación de los genes supresores de tumores juegan un papel importante en la patogénesis de diferentes tipos de cáncer. Estudios relacionados específicamente con el carcinoma cervical han demostrado que el RFCE, c-erbB2/neu y c-myc son importantes para el

pronóstico de pacientes con tumores avanzados (etapas II-IV), pero el papel que desempeñan estos genes en etapas tempranas (0-I) todavía no es muy claro. La base molecular de la oncogénesis en el cáncer de cuello puede explicarse en parte por la regulación y función de dos oncogenes virales el E6 y el E7.

Las líneas celulares y su expresión son necesarias para el mantenimiento del fenotipo maligno, y están reguladas por el E2 que es el sitio de integración del genoma viral en el genoma de la paciente. El E6 se une al gen supresor tumoral p53 e induce su degradación. El E7 se une a otro supresor tumoral, el productor de retinoblastoma (pRb), alterando su estado de fosforilación, e inactivando a la proteína. El papel que desempeñan estos genes en etapas tempranas (etapas 0-I) todavía no es muy claro (18)

Se considera al virus del papiloma humano como una causa necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, pues se requieren otros cofactores que incluyen la exposición al cigarro, la infección por Clamydia y el tipo de antígeno humano linfocitario (HLA), entre otros, para que un porcentaje de infecciones persistentes por VPH logre en algún momento progresar y dar lugar al cáncer. Entre los cofactores que pueden ser importantes para el desarrollo de esta enfermedad tenemos:

- a) Tipos virales y variantes: los resultados de los estudios de cohorte indican que el alto riesgo de los tipos oncogénicos de virus del papiloma humano y probablemente ciertas variantes de esos tipos se asocian con un mayor riesgo de neoplasia cervical.

- b) Los factores del huésped que podrían modular el efecto del virus del papiloma humano, como los genéticos, la inmunosupresión genética o inducida, los factores hormonales endógenos, reflejados en las asociaciones con la elevada paridad detectada en varios estudios, así como la edad temprana en la que ocurre el primer contacto sexual, que podría considerarse como un sustituto de la edad temprana en que aparece la primera infección por virus del papiloma humano (11)

Los virus del papiloma humano de alto riesgo tienen mayor inactivación de p53 pRb y presentan una diferencia en un aminoácido (ácido aspártico en los de alto grado y glicina en los de bajo grado) que se relaciona con la afinidad por el pRb.

El p53 es afectado por oncogenes del virus del papiloma humano, principalmente por E6. Es de esperar que los tumores que contengan ADN de virus del papiloma humano sólo tendrán pequeños niveles de p53.

Se puede sugerir que, de los resultados publicados sobre las mutaciones del p53 en el cáncer cervical, las mutaciones en el gen p53 son muy raras. El porcentaje de tumores con mutaciones del p53 va desde 0-10%. En adición a las mutaciones del p53, existen otros mecanismos como la unión del p53 a varias oncoproteínas.

Se pensaba que el potencial para incrementar la degradación del p53 por la oncoproteína E6 podría contribuir substancialmente a la progresión del riesgo en el cáncer cervical.

En un estudio realizado en Europa, Asia y Latinoamérica, se demostró que los casos de VPH y cáncer Cervicouterino son menores en relación a otros países debido a la presencia de un genotipo de p53 conocido como Arg/Arg que confiere protección celular, estableciendo que existen 2 variantes de VPH: la europea y la asiático-americana, esta última con mayor asociación oncogénica (19)

DIAGNOSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Sabemos que en nuestro medio todavía no está al alcance del clínico en instituciones de salud públicas, solicitar estudios moleculares sobre infección por virus del papiloma humano, por lo que la única alternativa es realizar el estudio citológico y/o colposcópico.

En los últimos años se han unificado criterios metodológicos para su diagnóstico y fundamentalmente para su tipificación. La técnica de PCR ha permitido amplificar selectivamente diferentes fragmentos del genoma viral que pueden ser utilizados para su diagnóstico y posterior tipificación. Recientemente “Digene” colocó en el mercado un sistema diagnóstico de la presencia de ADN del virus denominado captura híbrida de segunda generación. Este es el único sistema disponible que, sin amplificación previa del ADN viral, es capaz de diagnosticar la infección con pequeñas cantidades de muestra biológica (23)

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

En el tratamiento de esta infección para lograr una mejor efectividad en la curación de esta enfermedad, es necesario realizar una adecuada profilaxis, pues sólo actuando sobre los factores de riesgo y tratando las lesiones premalignas se podrá disminuir dicha entidad. El tratamiento del VPH no está bien establecido, existen múltiples ensayos clínicos que aprueban el uso de la radiocirugía, la electrocauterización (quemarlas con una aguja eléctrica), el láser, la crioterapia (congelar las verrugas genitales con nitrógeno líquido) y el empleo de biomoléculas, entre las que figuran el interferón alfa (IFN) agente biológico de gran actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomodulador, que afecta la división de las células cancerosas y hace que el crecimiento del tumor sea más lento, ha sido un arma valiosa en el tratamiento de muchas enfermedades y que, en el caso de las verrugas genitales, debe ser inyectado directamente en ellas. Actualmente no existe un tratamiento que elimine el virus y su desaparición depende del sistema inmunológico de cada paciente, aunque se está investigando una molécula que consigue activar el sistema inmunológico para provocar que éste genere interferón y se facilite la eliminación del virus. Pero de momento no se sabe en qué medida este tratamiento consigue eliminar el virus, aunque está demostrado que en cualquier caso la carga viral de cara a los contagios disminuye considerablemente, este hecho es importante, ya que se estima que una de cada dos relaciones sexuales con una persona infectada implica una transmisión del mismo.

El sistema inmunológico: Es un hecho que un número importante de personas infectadas por el virus del papiloma humano cura en forma espontánea, es decir por la acción de su propio sistema inmunológico, por lo que podemos clasificar en dos los estudios realizados al respecto, el que utiliza los métodos de ADN (PCR) para saber si tiene la infección, y el que utiliza métodos visuales como el Papanicolaou, colposcopia y biopsia (24)

EL VPH Y EL CANCER CERVICOUTERINO

El cáncer cérvico-uterino es la segunda causa de muerte por tumores malignos en las mujeres y responsable de 288,000 muertes por año en el mundo (1) Anualmente se reportan alrededor de 510,000 casos de este tipo de cáncer y cerca del 80% se registran en los países en desarrollo: 68,000 en África, 77,000 en Latinoamérica y 245,000 en Asia (OMS) (2). Su relevancia a nivel mundial se encuentra envuelta en una triste paradoja: figura como una de las principales causas de muerte aunque es totalmente prevenible. El tumor maligno de cuello de cervix también es uno de los problemas de salud más importantes de las mujeres mexicanas. El cáncer cervicouterino debe ser considerado dentro de las enfermedades de transmisión sexual, de la pobreza y de la nutrición deficiente en la mujer (3)

A pesar de que los servicios de salud dirigidos a la mujer han concentrado los esfuerzos preventivos y de atención sobre los aspectos reproductivos, el cáncer cérvico-uterino figura como una prioridad nacional ya que al año mueren

alrededor de 5000 mujeres por esta causa. A nivel del IMSS, en el 2005 fallecieron 1,025 mujeres derechohabientes a nivel nacional y en la Delegación Michoacán 24, con un descenso a lo largo de 15 años de 61.6% en mujeres de 20 a 59 años y de 93.5% en mayores de 60 años, no obstante que la tasa de mortalidad ha ido en descenso, este padecimiento persiste como un problema prioritario de salud pública dentro de la institución (4)

La detección oportuna de cáncer cérvico-uterino, a través de la prueba de Papanicolaou es un programa de más de 50 años de haber sido implantado. La prueba de Papanicolaou representa una herramienta diagnóstica de bajo precio, segura, sensible y accesible a todos los servicios de salud. Sin embargo, aun con esas ventajas, no se han logrado coberturas de protección en el 100% de mujeres susceptibles. Bajo estas condiciones de desempeño resulta poco factible sustituir la prueba de Papanicolaou con nuevas técnicas diagnósticas que aunque son más sensibles y menos tardías en su procesamiento como la imagen visual cervical con ácido acético, también son más costosas. (NOM-014-SSA2-1994)

La mayor parte de las displasias son diagnosticadas en la mujer después de los 20 años, el cáncer in situ se presenta de manera significativa entre los 30 a 39 años y el carcinoma invasor se presenta después de los 40 años. Generalmente las formas intermedias de displasias tienden a la regresión, sin embargo la tendencia de la enfermedad es a progresar a través del tiempo a estadios más avanzados. (5)

FACTORES DE RIESGO PARA CANCER CERVICOUTERINO DE ACUERDO A LA NORMA OFICIAL.

- Mujer en el grupo de 25 a 64 años de edad.
- Inicio temprano de relaciones sexuales (antes de los 18 años)
- Múltiples parejas sexuales (tanto del hombre como de la mujer)
- Infección cervical por virus del papiloma humano
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual
- Tabaquismo
- Deficiencia de folatos y vitaminas A, C y E
- Nunca haberse practicado el estudio citológico

IMSSCACU (PROGRAMA INSTITUCIONAL DE SEGUIMIENTO Y CONTROL DE CANCER CERVICO UTERINO).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se estructuró un programa institucional llamado IMSSCACU el cual inicia a partir del año 2002, con la finalidad de contar con un registro nominal de la población femenina derechohabiente que se le realizó citología cervical para la detección del cáncer cérvico uterino, en el cual se consideran variables de interés en forma individual de cada registro como son datos de identificación personal, síntomas y signos presentes y hallazgos macroscópicos a la exploración ginecológica así como el registro del resultado citológico, que son de utilidad para la identificación de factores de riesgo y la clasificación del diagnóstico citológico, así como la evaluación mensual de coberturas e indicadores de positividad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe gran discordancia entre las cifras de prevalencia de infección cervical por VPH lo que se explica por los tipos de población estudiada, por el tipo de técnica utilizada en recolección de muestra de la lesión cervical y por la técnica de diagnóstico utilizada.

En el primer nivel de atención del IMSS solo se cuenta con el Papanicolaou como prueba de tamizaje, tanto para detectar alteraciones citológicas como la identificación del VPH con la imposibilidad de tipificación por métodos moleculares, por lo que el médico familiar debe darle la debida importancia a esta prueba como un método útil para un diagnóstico precoz de lesiones premalignas y presencia de VPH para su derivación oportuna a los servicios correspondientes, que traduzca una disminución en la mortalidad por Ca. Cu.

De lo anterior surgió la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la prevalencia de infección cervical por VPH identificado por Papanicolaou en mujeres derechohabientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 80 de Morelia Michoacán?

JUSTIFICACIÓN

En México la información sobre la prevalencia de la infección cervical por el virus del papiloma humano en población general es escasa. Estudios recientes muestran una alta prevalencia en mujeres menores de 35 años de edad y sexualmente activas. La prevalencia del virus del papiloma humano en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología publicado en la revista del Instituto Nacional de Salud Pública en Febrero del 2004 fue de 60.4% en todas las muestras analizadas, con una clara tendencia a mayor positividad en lesiones de alto grado y en cáncer cervicouterino. En mujeres con citología normal y lesiones de bajo grado la frecuencia de infección por el VPH fue de 21.5 y de 38%, respectivamente, para VPH de alto riesgo. Esto confirma la alta frecuencia de portadoras asintomáticas.

Esta sustentada ya ampliamente la importancia de la infección por VPH y el desarrollo de cáncer cervicouterino, hay algunos estudios realizados en otros estados de la República Mexicana sobre la prevalencia de este virus en su población, sin que hasta el momento se haya realizado un estudio de este tipo en la Delegación Michoacán, de ahí el interés por conocer la prevalencia de esta infección así como los factores ginecológicos y sociales asociados en una Unidad de Medicina Familiar. Además de observar la frecuencia por edad y la asociación con otros hallazgos citológicos.

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Determinar la prevalencia de infección cervical por virus del papiloma humano por detección de Papanicolaou en mujeres derechohabientes de la UMF No. 80.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❖ Identificar asociación de virus del papiloma humano con otros hallazgos citológicos.

- ❖ Describir las condiciones ginecológicas en las mujeres que se realizaron la detección.

- ❖ Conocer la tasa de positividad del VPH por Papanicolaou.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño: Estudio epidemiológico de prevalencia.

Universo: Se obtuvo información del Programa IMSSCACU de enero del 2003 a julio del 2006.

Espacio: Unidad de Medicina Familiar No. 80.

Tiempo: Enero del 2003 a Julio del 2006.

Tamaño de muestra: Se recabaron el total de las citologías realizadas en el tiempo mencionado con un total 7518.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Infección cervical por VPH.

VARIABLES DEPENDIENTES:

✧ Edad.

✧ No. De citologías.

✧ Método de planificación familiar.

✧ Presencia de síntomas ginecológicos.

✧ Estado macroscópico del cervix al momento de la toma.

✧ Evolución a Cáncer Cervicouterino por biopsia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirán en el estudio todos los registros de hojas de pesquisa capturadas en el Programa IMSS CaCu de la Detección Oportuna de Cáncer Cervicouterino de Enero del 2003 a Julio del 2006.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Datos de identificación incompletos.

Registros duplicados

Reporte citológico con resultado inadecuado o muestra insuficiente.

METODOLOGIA

De la base de datos del Programa Institucional IMSSCACU se revisaron el total de citologías realizadas en el periodo de Enero del 2003 a Julio del 2006, se seleccionaron los casos positivos a VPH, de las cuales se analizaron las variables mencionadas.

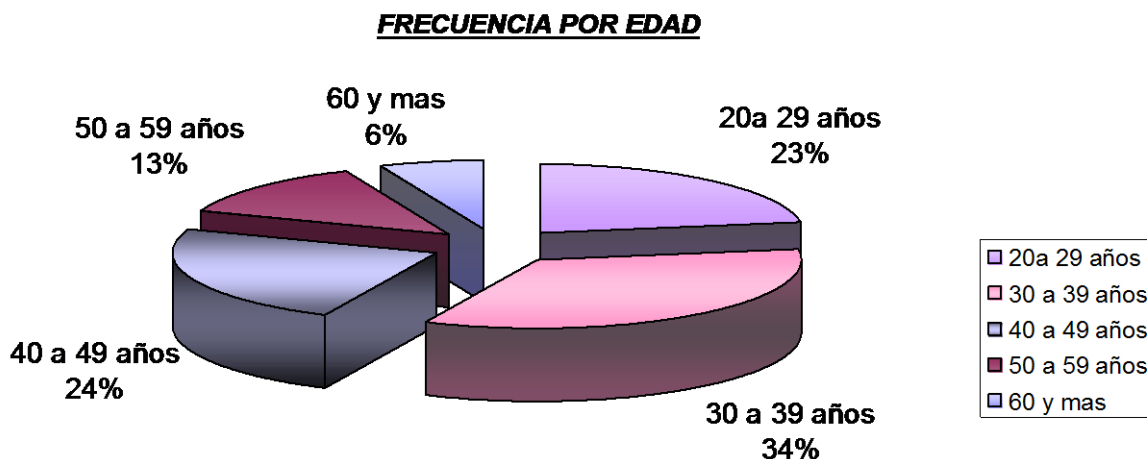
Se analizaron los resultados a través de estadística descriptiva, principalmente en lo que se refiere a tasa de positividad que indica el número de casos positivos a infección cervical por VPH sobre el total de citologías realizadas por cien, que es el dato que representa la prevalencia de esta entidad. Además de analizar la distribución por edad y la asociación con otros hallazgos citológicos.

RESULTADOS

En la UMF No 80 se realizaron 7518 citologías, durante el periodo de enero de 2003 a julio de 2006.

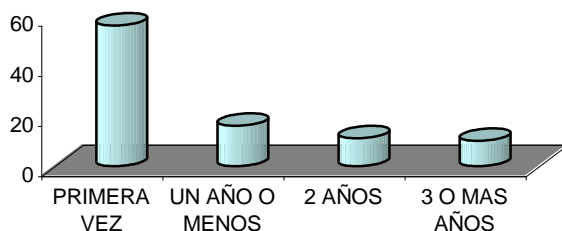
De las 7518 citologías realizadas se realizaron dentro de un rango de edad de 16 a 81 años, con la siguiente distribución: en menores de 20 años 55, de 20 a 29 1559, de 30 a 39 2218, de 40 a 49 1683, de 50 a 59 1190 y de 60 y mas años 813, observándose que el grupo de edad que mas se realiza la detección es en el rango de 30 a 39 años.

Se identificaron 93 positivas a VPH se encontraron en rango de edad de 21 a 71 años.



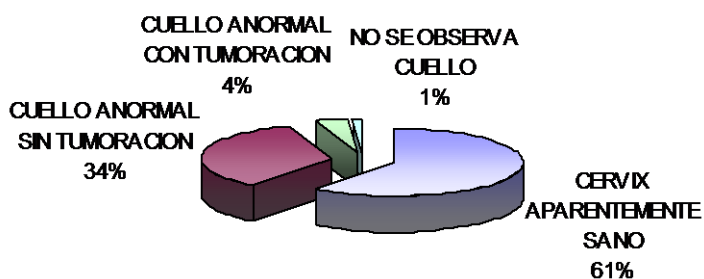
GRAFICA 1

De las 93 citologías positivas a VPH, 56 fueron de primera vez, con subsecuencia de 1 año o menos 16, de 2 años 11 y de 3 años o más 10.



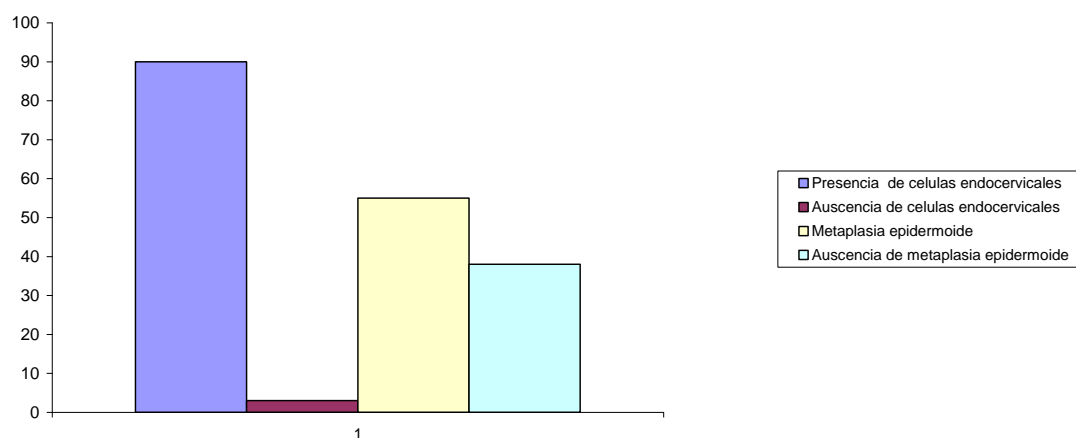
GRAFICA 2

Las características macroscópicas del cervix al momento de la toma de la muestra citológica fueron con cervix aparentemente sano 56, cervix anormal sin tumoración 32, cervix anormal con tumoración 4, no se observó cuello en 1 paciente.



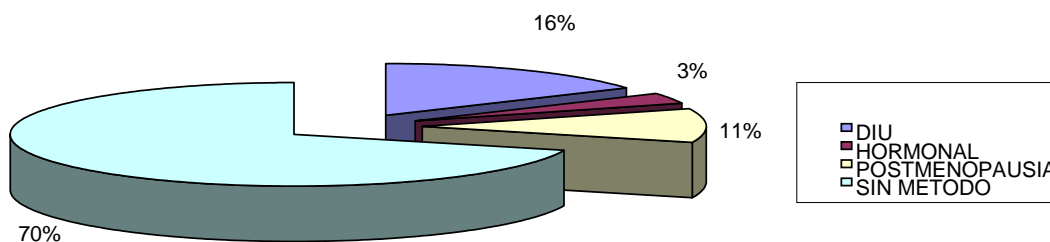
GRAFICA 3

Con respecto al resultado citológico se identificaron 90 con células endocervicales, 3 con ausencia de células endocervicales, 55 con metaplasia epidermoide y 38 con ausencia de metaplasia epidermoide.



GRAFICA 4

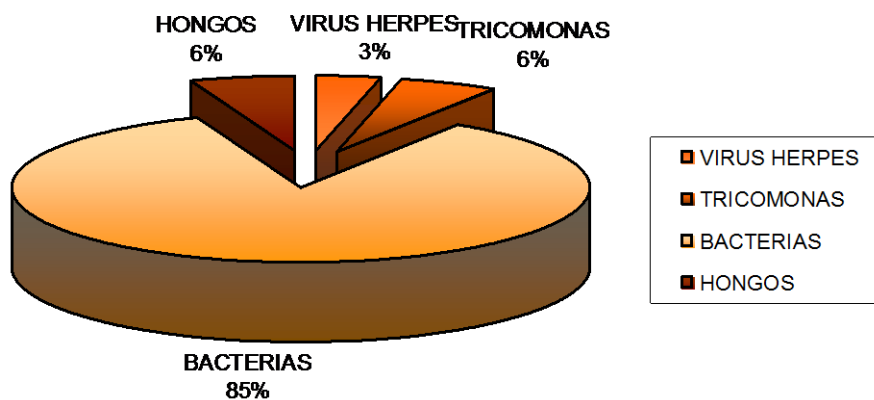
Con respecto a métodos de planificación familiar se observa en las positivas a VPH que 3 son usuarias de hormonales (2 orales y 1 inyectable), 15 usuarias de DIU, 10 sin método por postmenopausia y sin método de PF: 65.



GRAFICA 4

De las 93 citologías positivas a VPH, se encontró una proporción importante de otras enfermedades infecciosas: en 73 se identificaron bacterias, en 5 tricomonas, 5 con hongos y 3 con virus del herpes zoster, a continuación se muestra la grafica:

Otras infecciones presentes en mujeres con VPH



GRAFICA 5

En cuanto a síntomas ginecológicos en las mujeres con VPH se encontró que 58 pacientes presentaron leucorrea, 11 prurito vaginal y 9 sangrado postcoito y referente a la asociación de estos con el diagnóstico citológico y resultados positivos a VPH por Papanicolaou se observó lo siguiente:

Diagnostico	Numero	Síntomas ginecológicos		
		Leucorrea	Prurito	Sangrado postcoito
Negativo a cáncer	0	0	0	0
Negativo a cáncer con proceso inflamatorio	46	30	5	3
Displasia leve NIC I	28	16	4	2
Displasia moderada NIC II	8	5	2	1
Displasia grave NIC III	2	2	0	0
In Situ NIC III	9	3	0	3

En cuanto a la tasa de positividad por grupo etareo, del total citologías realizadas:

TABLA 1

Grupo de edad	No de detecciones	Positivos a VPH	Tasa de positividad %
Menores de 20 a	55	0	0
De 20 a 29 a	1559	21	1.34
De 30 a 39 a	2218	32	1.44
De 40 a 49 a	1683	22	1.30
De 50 a 59 a	1190	12	1.00
De 60 y mas	813	6	0.73
TOTAL	7518	93	1.23

En cuanto a su asociación con cáncer cervicouterino se encontraron de los 93 casos positivos a VPH 4 casos confirmados a CaCu.

Grupo de edad	Positivos a VPH	Casos positivos a CaCu	Tasa de positividad %
Menores de 20 a	0	0	0
De 20 a 29 a	21	0	0
De 30 a 39 a	32	1	3.12
De 40 a 49 a	22	1	4.54
De 50 a 59 a	12	1	8.3
De 59 y mas	6	1	16.6
TOTAL	93	4	4.3

REFERENCIAS

- 1.- Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105-12.

- 2.- Berumen-Campos Jaime. Nuevos Virus del Papiloma Humano descubiertos en México: su asociación a la alta incidencia del cáncer del cérvix. *Gac Méd Méx Vol.* 139, Suplemento No. 4, 2003:3-12.

2. Organización Mundial de la Salud. Alianza para la introducción de la vacuna contra el VPH Washington, D.C., 5 de octubre de 2005

- 3.-Lazcano-Ponce E, Hernández AM, López CL. Factores de riesgo reproductivo e historia de vida sexual asociados a cáncer cervical en una muestra de mujeres de la Cd. de México. *Rev Invest Clin* 1995;47:377-382

- 4.- Lazcano E, Nájera P, Alonso P, Buiatti E, Hernández-Ávila M. Programa de detección oportuna del cáncer cervical en México. Diagnóstico situacional. *Rev. Inst. Nal. Cancerología* 1996;42:123-40

- 5.- *Françoise Girard* Las Implicaciones Globales de las Políticas Nacionales e Internacionales de los Estados Unidos sobre Sexualidad IWGSSP Working Papers, No.1, June 2004:2-33.

- 6.- .-World Health Organization. Sexually transmitted disease. Three hundred and thirty three million new curable cases in 1995. Ginebra, 1995.

- 5.- Lazcano PE, Rojas MR, López AM, López CL, Hernández AM. Factores de riesgo reproductivo y cáncer cervicouterino en la Ciudad de México. *Salud Pública Mex* 1993;35:65-72.

- 8.-Eluf-Neto J, Booth M, Bosch FX, Meijer CJ. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994; 69:114-119.

9. Lazcano PE, Moss S, Alonso de Ruiz P, Salmerón CJ, Hernández AM. Cervical cancer screening in developing countries: why is it ineffective? The case of Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:240-50.

- 10.-Muñoz N, Bosch F, 1996. Relación causal entre el virus Papiloma Humano y cáncer cervicouterino y consecuencia para la prevención. *Boletín Organización Panamericana de la Salud.* 121(6):550-566.

11.- Patti E, James V, Louise A et al. Evaluation of self-collected cervicovaginal cell samples for human papillomavirus testing by polymerase chain reaction. *Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10:95-100.

12.- 29.Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *PMJ Online* 2002; 78: 225-228.

13.-Hernández HD, Apresa GT, ALVARADO CI *et al.* Virus del papiloma de alto riesgo (VPH-AR) y neoplasia intracervical (NIC) en mujeres de dos hospitales de la ciudad de México. *Rev Invest Clin*, jul./ago. 2002, vol.54, no.4. ISSN 0034-8376.

14.-Lazcano PE, Najera AP, Buiatti E, Alonso de Ruiz P, Hernández AM. Programa de detección oportuna de cáncer cervical en México. Diagnóstico situacional. *Cancerología* 1996;42:123-40.

15.-Janicek ME, Averette HE. Prevención y diagnóstico del cáncer de cuello. *CA Cáncer J Clin* 2001; 51: 92-144.

16.-Burger RA, Monk BJ, Kurosaki T. Human papilloma virus type 18: Association with poor prognosis in early stagecervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1361-1368.

17.- 22.Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, Lassabe C, Aryeux P, Seillles E, Mougin C. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by hybrid capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999; 8: 157-164.

18.-Evander M, Frazer IH, Pyne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NAJ. Identification of the $\alpha 6$ integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 1997; 71: 2449-2456.

19.- Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-292.

20.- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19. Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *PMJ Online* 2002; 78: 225-228.

21.- Seow A, Huang J, Tay SP. Effects of social support, regular physician and health-related attitudes on cervical cancer screening in a Asian population. *Cancer Causes Control* 2000;11:223-30.

22.- Ndisang D, Budhram-Mahadeo V, Latchman DS. The Brn-3a transcription factor plays a critical role in regulating human papillomavirus gene expression and determining the growth characteristics of cervical cancer cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 28521- 28527.

23.- Ostrow RS, Manias DA, Clark BA, Okagaki T, Twiggs LB, Faras AJ. Detection of human papilloma virus DNA in invasive carcinomas of cervix by in situ hybridization. *Cancer Res* 47: 649-653.

24.- Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *PMJ Online* 2002; 78: 225-228.

