



INSTITUTO DE SERVICIO DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE  
BAJA CALIFORNIA

DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACION  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



TRABAJO DE TESIS FINAL

TITULO

PREVALENCIA DE LA INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO  
SUBTIPO 16 Y 18 MEDIANTE CAPTURA DE HBRIDOS EN PAQUETES  
CON NC 1, 2 y 3 EN UNA POBLACION DE LA UNEME DE MEXICALI, B.C

Trabajo terminal para obtener el diploma de la especialidad en:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. BLANCA GUADALUPE CARDENAS MAYORAL

Residente de Ginecología y Obstetricia

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. Ydanda Elizabeth Benítez Benítez

**ASESOR METODOLÓGICO**

Dr. Luis Darío Ruiz Duarte

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

ENERO DEL 2016

## INTRODUCCIÓN

El Cáncer cervicouterino (CaCu) es una enfermedad de lenta progresión que se desarrolla como consecuencia de una infección persistente por al menos uno de los tipos del virus del papiloma humano (VPH) identificados como de alto riesgo y vinculados con el CaCu; éstos ocasionan de forma gradual lesiones epiteliales de bajo o alto grado en la región cervical (displasias) y, en ausencia de tratamiento, evolucionan hacia el CaCu. Dicha transformación tiene lugar en un periodo de 20 a 30 años a partir de la infección (figura 1). Afortunadamente, el CaCu es del todo curable si se detecta en etapas tempranas.

La identificación de la infección por tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) es una herramienta útil para el cribado de cáncer del cuello uterino. Las distintas técnicas aplicadas para su detección deben contrastarse y validarse para su empleo en la tamización poblacional.

La infección persistente por ciertos tipos de virus del papiloma humano (VPH) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de cérvix. En la actualidad, la citología cervical es la herramienta más usada para el cribado del cáncer cervical.

Sin embargo, dada la importancia de la infección por VPH como factor etiológico de esta tumoración, se ha propuesto la detección viral en los programas de cribado de cáncer cervical en algunos países<sup>1</sup> y es una técnica aprobada en fecha reciente por la Organización Mundial de la Salud para la tamización primaria del cáncer de cuello uterino.

En décadas recientes se han desarrollado nuevas intervenciones para fortalecer la prevención contra el CaCu. Entre ellas figuran el desarrollo de la vacuna contra los dos tipos más frecuentes del VPH de alto riesgo y la detección de infecciones por el VPH mediante la captura de híbridos (CH). Puesto que la vacuna sólo confiere inmunidad para los tipos de VPH precursor es de 70% de los casos de CaCu, aun

con cobertura universal, resulta necesario continuar con el tamizaje para la identificación de los casos sin protección inmunológica por vacunación.

El método de tamizaje por CH es mucho más sensible (85-87%) que el tamizaje por Papaniódano (58.4%), lo que supone una potencial disminución significativa de falsos negativos.

La toma de muestra para CH es más sencilla en comparación con el Papaniódano, ya que no requiere equipo o personal especializado. El procesamiento de la muestra por CH es automatizado, de tal manera que se agilizan el tiempo de obtención y la homogeneidad de los resultados.

## MARCO TEORICO

El cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa 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, es el factor etiológico principal en el desarrollo de esta neoplasia. Se conoce que solamente una pequeña fracción de lesiones cervicales infectadas con VPHs de alto riesgo evoluciona a lesiones de alto grado o cáncer. (Lizano, 2009)

### a) Epidemiología

Durante el año 2008 en México, se presentó una tasa de morbilidad de 20 por cada 100000 mujeres, de las cuales la mitad terminó en defunción, esto según datos de la agencia internacional para el estudio del cáncer en su reporte del 2009(6), lo cual se traduce en una tasa alta de casos nuevos y muertes, que en el día a día significa 12 muertes cada 24 horas en México por este problema de salud.

Los factores de riesgo para desarrollar este tipo de cáncer son: la infección por VPH la cual tiene una prevalencia desde 14% hasta 37.2% en estudios realizados en México (4), lo cual concuerda con lo encontrado en otros estudios como el realizado por Howel-Jones et al., en Inglaterra donde encontraron una prevalencia de 34.6% en mujeres de 16-24 años.

Durante el año 2008 se observó en México al cáncer cervicouterino con una tasa de morbilidad de cerca de 20 por cada 100000 mujeres y una mortalidad de 10 por cada 100000 defunciones femeninas según datos de la agencia internacional para el estudio del cáncer (2009), lo cual se traduce en una razón mortalidad/incidencia de 0.51, lo cual es una situación alarmante, ya que existe una gran cantidad de nuevos casos pero a su vez una gran cantidad de defunciones, en otros países esta razón es mortalidad/incidencia es mucho menor, por lo que podemos decir que la detección en nuestro país es aún tardía.

## b) Prevención

Las medidas de prevención y detección temprana VPH CaCu recomendadas por la norma oficial mexicana; son: La aplicación de biológico contra VPH en un esquema particular, uso de condón, promoción de relaciones monogámicas, citología cervical, inspección visual posterior a la aplicación de ácido acético, colposcopia, detección de ADN de VPH por medio de captura de híbridos (5).

Se ha observado la tendencia al aumento en la cantidad de infecciones de VPH en nuestro país, ya que durante el año 2000 se detectaron 10 393 casos nuevos de esta infección, durante el 2005 fueron detectados 24 780 nuevos casos y en el 2010 se reportaron 31 517 nuevos casos, en el 2011 se registraron 36 333 pacientes con diagnóstico de primera infección por VPH, dicho aumento puede estar influido por la intensificación de las campañas de detección, aumento de personas con vida sexual activa, lo que produce un aumento en el costo de la atención.

Dentro de las infecciones cabe resaltar que el primer pico de incidencia es antes de los 25 años con cifras que se acercan al 35% de las cuales la mayor parte remite de manera espontánea y un pequeño porcentaje se torna crónica y es la que potencialmente puede evolucionar a cáncer. (4, 5, 7)

## c) Fisiopatología y mecanismo molecular

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 sinnúmero 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 inmune, entre otros.

Mediante múltiples estudios epidemiológicos, moleculares y clínicos se ha demostrado que esta neoplasia es una secuela de una infección no resuelta de ciertos genotipos de VPH. En esencia todos los cánceres de cérvix contienen DNA

de algún tipo de VPH de alto riesgo. 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.

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”.

#### d) Tipos histológicos

El cáncer de cérvix ocurre en dos formas predominantes: carcinoma escamoso y adenocarcinoma. El tipo histológico más comúnmente 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. La proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores.

#### e) Historia natural de la infección por VPH

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. 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.

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 las mujeres (11). Este grupo de acarreadoras crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto anogenital. Lizano et al

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 raros que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos.

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 linfáticos 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).

La historia natural del cáncer cervicouterino 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, NCI (displasia leve), NCII (displasia moderada), NCIII (displasia severa/carcinoma in situ) y finalmente un cáncer invasor (18).

#### f) Tipos de infección

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 (coloidos, 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 subclínica, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor.

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).

Históricamente, la displasia leve, moderada y severa fueron los términos utilizados para describir los cambios celulares cervicales premalignas escamosas. Esta nomenclatura, aunque todavía en uso, ha sido generalmente sustituido por el término neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que se utiliza para describir los

cambios histológicos (aquellos detectados con biopsia). La neoplasia intraepitelial cervical tiene tres grados de gravedad:

- N C 1 se considera una lesión de bajo grado. Se refiere a leves cambios celulares anormales en el tercio inferior del epitelio (antes llamado displasia leve). Efecto citopático viral del VPH (atípica coloicítica) a menudo está presente.
- N C 2 se considera una lesión de alto grado. Se refiere a cambios celulares moderadamente atípicos confinados a los dos tercios basales del epitelio (antes llamada displasia moderada) con preservación de la maduración epitelial.
- N C 3 también se considera una lesión de alto grado. Se refiere a severamente cambios celulares atípicos que abarcan más de dos tercios del espesor epitelial, e incluyen las lesiones de espesor total (antes llamada displasia severa o carcinoma in situ).

La incidencia anual estimada en los Estados Unidos de N C entre las mujeres que se someten a la detección del cáncer de cuello de útero es del 4 por ciento para N C 1 y 5 por ciento para N C 2,3. Lesiones de alto grado suelen ser diagnosticadas en mujeres de 25 a 35 años de edad, mientras que el cáncer invasivo se diagnostica con mayor frecuencia después de los 40 años, típicamente 8 a 13 años después de un diagnóstico de una lesión de alto grado.

Infección por el VPH es endémico entre los individuos con experiencia sexual. El riesgo se correlaciona con el número de parejas sexuales de por vida, pero es relativamente alta (de 4 a 20 por ciento), incluso en aquellos con una sola pareja. Al menos el 80 por ciento de las mujeres sexualmente activas habrán adquirido una infección genital por el VPH a los 50 años.

La asociación entre la infección por el VPH y el desarrollo de la neoplasia cervical ha sido apoyado por estudios epidemiológicos y moleculares. Se considera necesario para el desarrollo de la neoplasia cervical la infección, pero ya que la gran mayoría de las mujeres infectadas por el VPH no desarrollan lesiones

cervicales de alto grado o cáncer, el VPH por sí solo no es suficiente para causar estos trastornos [25-37].

Los dos factores más importantes asociados con el desarrollo de las lesiones de alto grado y cáncer de cuello uterino son el subtipo de VPH y su persistencia. Los factores ambientales (por ejemplo, el consumo de cigarrillos) e influencias inmunológicas también parecen jugar un papel importante.

El virus del papiloma humano juega un papel principalmente en los dos tipos histológicos más comunes de cáncer de cuello uterino: de células escamosas (69 por ciento de los cánceres de cuello uterino) y adenocarcinoma (25 por ciento) [46]. Los subtipos de HPV asociados con el cáncer escamoso son diferentes de los asociados con adenocarcinoma (tabla 3). En un estudio internacional de más de 30.000 cánceres de cuello uterino, la distribución de los subtipos de VPH era [47]:

- Carcinoma de células escamosas - HPV 16 (59 por ciento de los casos); 18 (13 por ciento); 58 (5 por ciento); 33 (5 por ciento); 45 (4 por ciento)
- Adenocarcinoma - VPH 16 (36 por ciento); 18 (37 por ciento); 45 (5 por ciento); 31 (2 por ciento); 33 (2 por ciento)

#### g) Captura de híbridos

La captura híbrida de segunda generación (del inglés: Hybrid Capture Second Generation o HC2), se basa en la hibridación utilizando sondas de RNA complementarias a una secuencia que es común a 13 de los VPH considerados de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). La captura y detección del híbrido DNA del VPH-RNA de la sonda, se realiza con un anticuerpo conjugado con la enzima fosfatasa alcalina, dichos anticuerpos están fijados a los pozillos de una microplaca de 96 pozillos. Los híbridos inmovilizados se detectan con un sustrato que reacciona con la fosfatasa alcalina y produce fotones. La luz emitida se mide en un luminómetro y se expresa como unidad relativa de luz (RLU). La captura de híbridos es una técnica que puede aplicarse con facilidad en

Los laboratorios, ya que no requiere instalaciones especiales ni personal con amplia experiencia en técnicas moleculares. El método seleccionado para reportar con una sensibilidad de 96 a 98% el resultado como positivo o negativo a VPH de alto riesgo y no permite distinguir cuál es el tipo viral detectado, así como también es sensible únicamente a los tipos virales antes mencionados, siendo de poca utilidad epidemiológica. La limitación de la CH-2 es su especificidad, ya que con frecuencia puede presentar falsos negativos, entre un 1 y un 8% debidos a cifras bajas de carga viral del VPH (el umbral de detección es de 1 pg/ml que corresponde a 5,900 genomas de VPH), a errores en la manipulación de la muestra o a la presencia de sustancias que puedan interferir con la técnica (cremas antifúngicas, gel anti-conceptivo) entre otras.

#### *h) Tamizaje junto con la citología*

La detección del VPH junto con citología, es el candidato potencial más aceptado como medida de prevención del cáncer cervicouterino. En este sentido, todos los estudios sugieren que la adición de una prueba de VPH a la prueba de papanicolaou en el tamizaje del cáncer cervicouterino, puede incrementar la identificación de lesiones precursoras de dicho cáncer hasta en 50-100% además, parece añadir algunos años de vida a un costo razonable comparado con la citología repetidas. Por un lado, una determinación negativa para VPH de alto riesgo, indica que la posibilidad de una lesión precancerosa de alto grado o de un cáncer es muy poco probable. Cuando la citología y la prueba de VPH son negativas, el valor predictivo negativo para riesgo subsecuente de desarrollo de N C II/III se eleva hasta un 99-100% permitiendo espaciar los intervalos de revisiones hasta por 2 o 3 años. Se ha demostrado que la detección de DNA de VPH de alto riesgo en ausencia de anomalías citológicas, puede indicar la presencia de lesiones N C II/III o puede predecir riesgo subsecuente a desarrollarse durante los próximos 10 años.

Estas pacientes ameritan evaluación colposcópica para determinar si requiere algún tratamiento conservador o se remite para revisión anual con prueba de detección de VPH

Confirmación de citologías no conduyentes ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) y L1/L2. Los cambios citológicos ambiguos más comunes clasificados como ASC-US conforman el límite entre las interpretaciones citológicas normales y anormales. El diagnóstico citológico ASC-US corresponde a un resultado incierto que amerita evaluación urgente, ya que aproximadamente la mitad de las citologías clasificadas como ASC-US es positiva para VPH carcinogénico. En Estados Unidos, el ASC-US es más común que el resto de las anomalías combinadas. El primer uso clínico de las pruebas de VPH aprobado por la FDA, fue para confirmar y clasificar las citologías ASC-US. La determinación de la presencia de VPH de alto riesgo permite identificar al grupo de mujeres que verdaderamente tienen riesgo de desarrollo de lesiones CIN/III. Esto representa un potencial ahorro en los costos, debido a que una gran cantidad de estas pacientes que no se realizan una prueba para detectar VPH de alto riesgo, son remitidas a colposcopia y tratamiento conservador.

En los casos en que la colposcopia falla en detectar la lesión causante de la citología anormal. La colposcopia ha demostrado ser una herramienta útil en el manejo de mujeres con patología cervical, pero es fundamental que a este procedimiento no se le pida más de lo que puede ofrecer. En la práctica colposcópica las fallas pueden emanar de 5 fuentes: 1) la sobreinterpretación de las lesiones: la más común es considerar una lesión de bajo grado L1/L2 como lesión de alto grado. 2) Colposcopias no satisfactorias: debidas a que la unión escamocolumnar no es visible o bien, que la lesión penetra al canal endocervical donde es difícil de observar, 3) la post-menopausia cuando la unión escamocolumnar se desplaza al interior del canal o por atrofia epitelial, que permite visualizar vasos que, siendo normales, se pueden interpretar erróneamente, 4) el embarazo: dificulta la colposcopia por el aumento de volumen cervical y la relajación de paredes vaginales que impiden la correcta visualización; además el

condición de la mucosa dificulta la interpretación de las lesiones acetabúlicas y los vasos normales se hacen visibles por la congestión 5) errores en la toma de la biopsia. La detección de VPH de alto riesgo nos ayuda a resolver cada una de estas circunstancias, confirmando si la lesión erróneamente interpretada es causada por algún VPH de alto riesgo y mejor aún, determinar la presencia de VPH de alto riesgo cuando es difícil observar alguna lesión. Determinar la persistencia de genotipos de alto riesgo asociados con progresión de lesiones cervicales y carcinogénesis cervical. La progresión de lesiones cervicales no ocurre en la ausencia de VPH de alto riesgo. Por lo tanto, en aquellas pacientes negativas a una prueba de VPH de alto riesgo, las revisiones pueden espaciarse hasta un año. Ahora bien, paciente positiva a VPH alto riesgo, deben ser sometidas a colposcopia. Se ha reportado que la persistencia o recurrencia con uno o varios genotipos de VPH de alto riesgo tienen 327 veces más riesgo de desarrollar NCI/III que aquellas sin VPH.

Establecer la efectividad de un tratamiento. A pesar de que algunas mujeres reciben tratamiento oportuno cuando se les detectan lesiones preinvasivas NCI/III, se ha reportado un 5-20% de recurrencia post tratamiento, lo cual implica una mayor probabilidad de avance a cáncer invasor y gasto en tratamientos. Actualmente, se utiliza la citología para el seguimiento de estas pacientes y la colposcopia en pacientes con citologías anormales. La determinación de VPH de alto riesgo, confirma la erradicación o persistencia del VPH de alto riesgo, necesario para el desarrollo del cáncer. Aquella paciente con determinación de VPH de alto riesgo negativa, puede regresar con toda seguridad a su rutina con seguimiento anual.

¿Por qué el VPH persiste en algunas mujeres y no en otros se desconoce? La probabilidad de persistencia está relacionada con varios factores:

- La edad avanzada: 50 % de las infecciones por VPH de alto riesgo persisten en las mujeres mayores de 55 años de edad, en comparación con una tasa de 20 por ciento de la persistencia en las mujeres menores de 25 años.

- Duración de la infección: Cuanto más tiempo una infección por VPH ha sido reconocida, más tiempo se tardará en borrar. En el estudio ALTS, 65 % de las infecciones que se había observado durante al menos 18 meses persistió por otros seis meses, mientras que el 37 % de las infecciones por VPH recién eamente observado persistió durante seis meses.
- Tipo oncogénico: alto subtipos de VPH riesgo oncogénico son más propensos a persistir que bajos tipos oncogénicos.
- La carga viral: El efecto de la carga viral del VPH es controvertido: algunos estudios muestran un aumento del riesgo de NC con el aumento de la carga viral mientras que otros no lo hacen. Se han propuesto varias hipótesis para explicar estas inconsistencias. Una teoría es que la integración viral, que se produce con la enfermedad de alto grado, se asocia con una disminución de la carga viral medida. Otra explicación es que la relación entre los cambios citológicos y la carga viral varía según el tipo de VPH.
- Mecanismo molecular: VPH es epiteliotrópico; una vez que está infectado el epitelio, el virus puede persistir, ya sea en el citoplasma o integrarse en el genoma del huésped. Cuando VPH permanece en un estado no integrado episomal, el resultado es una lesión de bajo grado. Cuando el virus se integra en el genoma humano, las lesiones de alto grado y el cáncer pueden desarrollarse.

Un factor importante en las primeras etapas después de la infección es la susceptibilidad del individuo a los tipos oncogénicos de VPH, que se determina por el sistema inmune del huésped. Resultados de integración en la interrupción de los marcos de lectura abiertos E1 y E2 y, por tanto, en la pérdida de la regulación transcripcional de E6 y E7, con sobreexpresión resultante de estas oncoproteínas. La proteína HPV E6 se une a p53 e induce la degradación celular de p53, mientras que E7 interactúa con la proteína retinoblastoma (Rb), que conduce a la disociación del factor de transcripción E2F y la promoción de la progresión del ciclo celular. La desactivación de estos dos importantes genes supresores de

tumores, p53 y Rb, se piensa que es central para acoger la transformación celular inducida por VPH y la inmortalización de las líneas celulares infectadas. La presencia de E7 extracelular también activa las células endoteliales de cuello uterino, lo que resulta en la sobreproducción de interleucinas 6 y 8, dos citoquinas que están asociados con la progresión de CIN 2, 3 a la malignidad manifiesta en más de 80 % de los cánceres de cervix.

i) Los costos de la enfermedad y los costos de la prevención

Un estudio realizado por Sánchez Román y colaboradores, realizado en el hospital de oncología del hospital siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), publicado en el 2012 en la revista médica del IMSS, indica que el primer año de tratamiento de una paciente con cáncer cérvico uterino es en promedio de 91 064.00 pesos. Costo que podría ser aún mayor, si se considera el pago de incapacidades, ya que de la población estudiada 34 % eran trabajadoras aseguradas y el 66 % restante beneficiarias.

En contraste el precio institucional de la vacuna es de 358.42 pesos por 1 dosis, y como el esquema de inmunización que se utiliza en México consta de tres dosis en cinco años el costo total para una persona sería de 1075.26 pesos, por lo tanto con el costo de un paciente en tratamiento por cáncer cérvico uterino se protegería con la vacuna a 84 personas.

Si consideramos lo mencionado, se espera disminuir en un 70% la aparición de nuevos casos de cáncer cérvico uterino, a largo plazo (20 años o más). En forma reciente la Asociación Americana de Pediatría recomienda la vacunación de varones en la infancia, lo que evitaría que adultos se convirtieran en portadores asintomáticos. Esta recomendación si es aplicada simultánea a la aplicación de la vacuna en niñas pre-púberes incrementaría la protección de la población ya que se evitaría también a largo plazo que los varones si ganados contagiarán más mujeres.

## DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino es el tipo ginecológico más frecuente en la población de mujeres mexicanas, acarreado con esto un gran problema de salud pública y costos elevados para las instituciones de salud en el tratamiento de las mismas.

El VPH en sus tipos alto riesgo tiene un papel esencial en el desarrollo de cáncer cervicouterino, ya que una infección persistente del mismo es el factor etiológico principal en el desarrollo de CaCu.

Pese a los logros alcanzados en la cobertura, el PNT (programa nacional de tamizaje) - CaCu representa problemas operativos, entre ellos la baja sensibilidad del Paparicdao, de tal manera que casi 40% de los casos, las más de las veces en etapas tempranas, no se reconoce; asimismo, se requiere personal y equipo especializado para asegurar una buena toma y la interpretación de la prueba depende de la capacidad del laboratorista. Por último, los esfuerzos para aumentar la cobertura del programa de tamizaje han arrojado pocos resultados debido a barreras de acceso por cuestiones geográficas y situaciones de percepción cultural.

### PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de infección por VPH subtipos 16 y 18 en pacientes con diagnóstico histopatológico de NC 1, 2 y 3 que acuden a la UNEME de Mexicali BC?

### JUSTIFICACION

La presencia del VPH de alto riesgo es el evadaindusive en mujeres con epitelios cervicales con diagnóstico citológico normal. La detección del VPH mejora al utilizar dispositivos de diagnóstico universal es que reconocen la región L1

del VPH. Con una adecuada toma de muestra, el análisis para detección de ADN en exudado cervicovaginal es una buena alternativa de diagnóstico del VPH.

Desde que en la década de 1990 se demostró que la infección por VPH era causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervical, se han ido introduciendo nuevos métodos de estudio para mejorar la sensibilidad y especificidad de los estudios diagnósticos. Actualmente se están introduciendo los estudios diagnósticos en capa fina y los estudios moleculares para detección de VPH.

La detección de subtipos oncogénicos de VPH como escrutinio de rutina en pacientes mayores de 35 años junto con la realización de papanicolaou se perfilan como una herramienta con alta sensibilidad y especificidad para detección de pacientes con riesgo de desarrollo de patología cervical.

CaCu es una patología 100% prevenible con los métodos de cribado aprobados actualmente.

#### OBJETIVO GENERAL

Establecer la prevalencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) subtipos 16 y 18 mediante la técnica de captura de híbridos en pacientes con diagnóstico histopatológico de Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC) 1, 2 y 3, en una población de la Unidad de Especialidades Médicas (UNEME) de Mexicali B.C.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de infección por VPH en pacientes mayores de 35 años.
- Determinar a las pacientes con captura de híbridos positiva.
- Determinar a las pacientes con diagnóstico histopatológico con NIC, 1, 2 y 3.

## METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### Diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio descriptivo, observacional de corte transversal.

### Universo de estudio

Se incluyeron pacientes que recibieron atención médica en centros de salud de Mexicali B.C. y que fueron enviadas a la UNEME.

### Selección de las pacientes

Los pacientes que conformaron los casos se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión

1. Mujeres derecho-habientes al seguro popular.
2. Edad  $\geq$  a 35 años.
3. Mujeres que se les haya realizado captura de híbridos.
4. Diagnóstico histopatológico de NC 1, 2 o 3.
5. Referidos del centro de salud a la UNEME de Mexicali B.C.

### Criterios de exclusión

1. Mujeres sin seguro popular.
2. Edad  $\leq$  a 35 años.
3. Mujeres que no se les haya realizado captura de híbridos.
4. Diagnóstico histopatológico diferente a NC 1, 2 o 3.

## Población y muestra

Se incluyeron a los pacientes con resultado positivo para captura de híbridos durante el periodo de 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2014 con diagnóstico histopatológico de NC 1, 2 y 3.

## Variab es

### Virus del papiloma humano subtipo 16 y 18:

- Definición: Grupo de virus de ADN de doble banda que pertenecen a la familia papovaviridae, no poseen envoltura, y tienen un diámetro de 52-55 nm.
- Tipo de variable: nominal dicotómica
- Nivel de medición: presente – ausente.

### Neoplasia intraepitelial cervical 1, 2 y 3

Definición: Lesión confinada al epitelio cervical con distintos grados de afectación de acuerdo a la profundidad.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: presente – ausente

## Procedimientos

Se llevó a cabo revisión de los expedientes de las pacientes registradas en la UNEME de México B.C con registro de que se les efectuó captura de híbridos en el periodo del 1ero de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2014.

Se obtuvieron datos de morfológicos, y resultados histopatológicos de las muestras de biopsia cervical.

## Análisis estadístico

- Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal.
- Las variables de interés se estudiaron mediante estadística descriptiva.
- Se calculó la proporción de las pacientes con captura de híbridos positiva y NC 1, 2, 3 y se reportó en cantidad y porcentajes.

## ASPECTOS ETICOS, NORMATIVOS Y DE SEGURIDAD

Apego a las disposiciones legales de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, NOM-087-ECOL-SSA1-2002, y a los principios de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki

## RESULTADOS

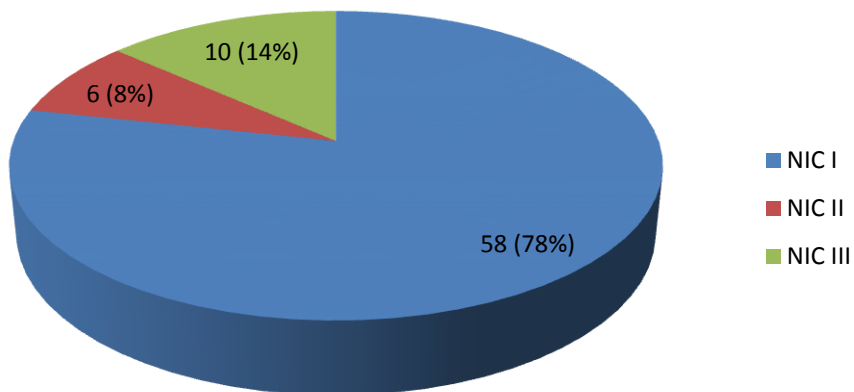
Se encontraron 484 pacientes con captura de híbridos positiva en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2014 en los distintos centros de salud de la ciudad de Mexicali, B.C.; incluyendo para este estudio 74 pacientes, con resultado histopatológico confirmatorio de N.C 1, 2 o 3 mediante biopsia realizada en la unidad de Cirugía de Displasias de la UNEME Mexicali, B.C.

Se encontraron un total de 58 pacientes con resultados histopatológico positivo de N.C 1, de las cuales 6 tuvieron resultado positivo a captura de híbridos representando el 10%

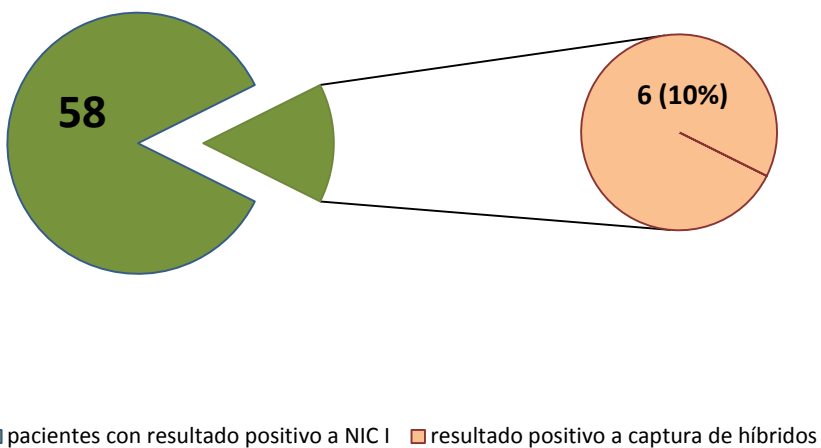
Con resultado histopatológico de N.C 2 se encontraron un total de 6 pacientes, de las cuales 2 obtuvieron resultado positivo para captura de híbridos, resultando 33.3%

De un total de 10 pacientes con resultado histopatológico de N.C 3, 1 paciente obtuvo captura de híbridos positiva, resultando el 10%

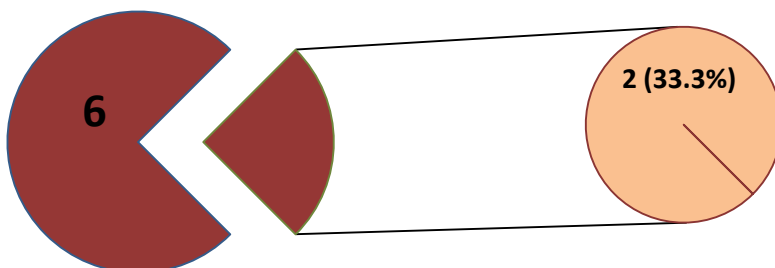
### Pacientes estudiados con reporte histopatológico positivo a NIC



### Prevalencia de Infección por VPH 16 y 18 en pacientes con NIC I

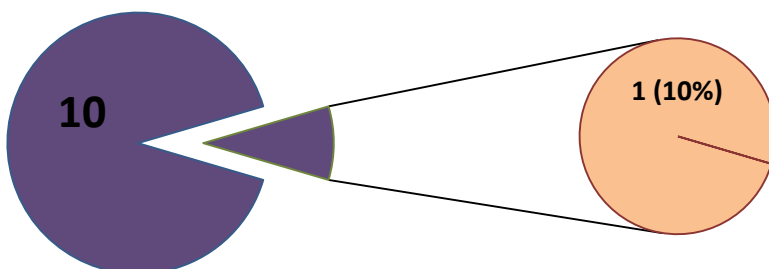


### Prevalencia de Infección por VPH 16 y 18 en pacientes con NIC II



■ pacientes con resultado positivo a NIC II ■ resultado positivo a captura de híbridos

### Prevalencia de Infección por VPH 16 y 18 en pacientes con NIC III



■ pacientes con resultado positivo a NIC III ■ resultado positivo a captura de híbridos

## CONCLUSIONES

Se ha encontrado en la estadística nacional que aproximadamente el 50% de las neoplasias de alto grado presentan VPH 16 o 18, lo cual si se correlaciona con lo encontrado en el estudio realizado.

Una gran limitante de este estudio es el hecho de la gran población flotante que por factores ajenos no continúan un seguimiento en la clínica de displasias de UNEME, y por lo tanto falta de prueba confirmatoria mediante histopatología.

Numerosos estudios han demostrado el valor de la detección de VPH de alto riesgo como estrategia en el tamizaje primario del CaCu, debido a que brinda una mayor sensibilidad y especificidad. Por tanto, una prueba positiva a VPH de alto riesgo, identifica a pacientes con infección latente (portadoras sanas, con citología y colposcopia negativas), aguda (productiva) o crónica (transformativa) con una LBA y con cáncer invasor; además, permite discriminar a aquellas pacientes con citología anormal que no es causada por la infección por VPH de alto riesgo<sup>46</sup>. Esta información permite al médico agrupar a las pacientes de acuerdo con el riesgo, para que éstas reciban terapias más adecuadas y eficaces.

La detección del VPH junto con citología, es el candidato potencial más aceptado como medida de prevención del cáncer cervicouterino. En este sentido, todos los estudios sugieren que la adición de una prueba de VPH a la prueba de Pap en el tamizaje del CaCu, puede incrementar la identificación de lesiones precursoras de dicho cáncer hasta en 50-100% además, parece añadir algunos años de vida a un costo razonable comparado con la citología repetidas.

Cuando la citología y la prueba de VPH son negativas, el valor predictivo negativo para riesgo subsecuente de desarrollo de NICII/III se eleva hasta un 99 - 100% permitiendo espaciar los intervalos de revisiones hasta por 2 o 3 años. Se ha demostrado que la detección de DNA de VPH de alto riesgo en ausencia de anomalías citológicas, puede indicar la presencia de lesiones NCII/III o puede predecir riesgo subsecuente a desarrollarse durante los próximos 10 años. Estas pacientes ameritan evaluación colposcópica para determinar si requiere

algun tratamiento conservador o se remite para revisión anual con prueba de detección de VPH

La progresión de lesiones cervicales no ocurre en la ausencia de VPH de alto riesgo. Por lo tanto, en aquellas pacientes negativas a una prueba de VPH de alto riesgo, las revisiones pueden espaciarse hasta un año. Ahora bien, paciente positiva a VPH alto riesgo, deben ser sometidas a colposcopia. Se ha reportado que la persistencia o recurrencia con uno o varios genotipos de VPH de alto riesgo tienen 327 veces más riesgo de desarrollar NCII/III que aquellas sin VPH

A pesar de que algunas mujeres reciben tratamiento oportuno cuando se les detectan lesiones preinvasivas NCII/III, se ha reportado un 5-20% de recurrencia post tratamiento, lo cual implica una mayor probabilidad de avance a cáncer invasor y gasto en tratamientos. Actualmente, se utiliza la citología para el seguimiento de estas pacientes y la colposcopia en pacientes con citologías anormales.

La determinación de VPH de alto riesgo, confirma la erradicación o persistencia del VPH de alto riesgo, necesario para el desarrollo del cáncer. Aquella paciente con determinación de VPH de alto riesgo negativa, puede regresar con toda seguridad a su rutina con seguimiento anual

## Referencias

1. Lizano et al, *Cancer* 2009; 114(4): 205-216
2. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 20-28 ■
3. García-Cosás R, Castellsague, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117: 629-37 ■
4. <http://www.womenshealth.gov>, [pdf]; Human papillomavirus (HPV) and genital warts; (20 de octubre de 2011)
5. Tirado-Gómez, LL., Mohar-Betancour A, López-Cervantes M, García-Carranca A, Franco-Mariña F., Borges G, Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas; *Salud pública de México*; 2005 5: 342-250
6. Howel-Jones R, De Silva N, Akpan M, Oakeshott P., Carder C, Coupland L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in sexually active adolescents and young women in England, prior to widespread HPV immunization. *Vaccine*, 2012 3867-3875
7. Sánchez Román F. R., Carlos Rivera F. J., Guzmán Cariupan J. A., Escudero De los Ros P., Juárez Pérez C. A., Aguilar Madrid G. Costos de atención por cáncer cervicouterino; *Revista Médica del Instituto Mexicano Del Seguro Social*; 2012. 50 (1); 99-106
8. Gutiérrez-Delgado C y cd. *salud pública de México/ vd. 50, no. 2, marzo-abril de 2008*

