

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI  
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**CORRELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE  
PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO  
EN PACIENTES QUE ACUDEN AL SERVICIO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL “DR. LUIS  
ORTEGA” PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA. ENERO  
2006- DICIEMBRE 2009**

**REALIZADO POR:**

**Br. Eduvigis Campos B.**

**Br. Blenda Pacheco J.**

Trabajo de Grado Presentado por la Universidad de Oriente como Requisito Parcial  
para Optar al Título de

**MEDICO CIRUJANO**

Barcelona, Noviembre 2010

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE**  
**NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI**  
**ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**CORRELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE  
PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO  
EN PACIENTES QUE ACUDEN AL SERVICIO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL “DR. LUIS  
ORTEGA” PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA. ENERO  
2006- DICIEMBRE 2009**

**ASESOR:**  
DR. VÍCTOR CHOPITE

**CO – ASESOR:**  
DR. SABAH RAHAL

Barcelona, Noviembre 2010

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE**  
**NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI**  
**ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**CORRELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE  
PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO  
EN PACIENTES QUE ACUDEN AL SERVICIO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL “DR. LUIS  
ORTEGA” PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA. ENERO  
2006- DICIEMBRE 2009**

Jurado:

---

**DR. VÍCTOR CHOPITE**  
**ASESOR**

---

**DR. SABAH RAHAL**  
**CO – ASESOR**

---

**DR. ACUÑA, JOSÉ G.**  
**JURADO PRINCIPAL**

---

**DR. ORTA, ALFONZO.**  
**JURADO PRINCIPAL**

Barcelona, Noviembre 2010

# **RESOLUCIÓN**

## **ARTÍCULO 41**

### **REGLAMENTO DE TRABAJOS DE GRADO**

“Los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”

## **DEDICATORIA**

A Dios Todopoderoso por haberme llevado por este camino, aunque largo, nunca permitió que decayera, y aunque los obstáculos fueran muy grandes, siempre me demostró con pequeñas señales que sí se puede seguir adelante a pesar de las circunstancias, siempre hay una razón para no abandonar tú meta, y que nunca es la última, siempre hay muchas metas por cumplir.

A mis Abuelos, por ser parte importante de mi vida, por siempre brindarme el apoyo que necesite, especialmente a mi Abuela Carmen, por ser mi apoyo, mi Fé, mi guía, por darme todos los instrumentos con mucho sacrificio para lograr esta meta, gracias por creer en mí, abuelita, te amo; esto es de ambas, hoy te digo siéntete muy orgullosa, nunca te fallaré.

A mis Padres, gracias por brindarme la confianza y apoyo, para seguir adelante, a ti Mamí, porque con tu juventud, tú confianza, tus palabras siempre positivas, me alentaste a seguir, cuando pensé que no podía, gracias por estar siempre a mi lado, a pesar de todo, hoy te digo que Te Amo Mamáááaa.

A mi hermano Gustavo, porque con esos ojos de respeto con los que siempre me ves, fuiste parte importante de este logro, espero que muy pronto te sientas con esta misma felicidad, por cumplir una meta, la primera de muchas.

A mis Tíos Lupe, Quinto, Cucho, Cleto, Boli, Lewis por ser punto de apoyo importante, por no fallarme nunca y siempre estar ahí en el mismo lugar, gracias, su Sobri ya es Médico, un pedacito del recorrido lo logró.

A mis Tías políticas Jhenny, Valle, Nathaly, Sol, por tener siempre palabras de aliento, para no dejarme caer.

A mis primitos: Marce, Cami, Vale, Vane; Diego, Fabio, Fabian, Renzo, Raquel, Naty, Daya, Jepe, Nené, por ver más que una prima grande, una Tía, esta meta se las dedico.

A la Dra. María Eugenia Peña, por ser el punto de apoyo y fortaleza importante, en los momentos más difíciles, me demostró que las cosas solo suceden por algo.

A todos los que formaron parte importante de mi vida, durante estos largos años, porque cada uno de ustedes fueron testigos y participes de mi dedicación y trabajo, para tener con orgullo el Título de Médico Cirujano de la UDO, la casa más alta.

**Eduvigis Delvalle Campos Bermúdez.**

## **DEDICATORIA**

Primero que todo se lo dedico a mi Dios Todopoderoso y a José Gregorio Hernández por ser mi luz y mi guía en este camino tan largo y por estar a mi lado en cada paso que doy.

A mis padres por brindarme su apoyo, sus consejos; por estar conmigo en mis triunfos y darme fuerzas y palabras de aliento en mis fracasos. Por enseñarme que en la vida hay altos y bajos pero que teniendo suficiente fuerza para vencerlos solo serán pequeños obstáculos. LOS AMO.

A mis hermanos por ser mi apoyo y por estar conmigo en todo momento. LOS ADORO.

A todos mis amigos, profesores, doctores que formaron parte de este sueño.

**Blenda Pacheco.**

## **AGREDICIMIENTOS**

A la Universidad de Oriente y Escuela de Ciencias de la Salud, Núcleo Anzoátegui, por ser nuestra segunda casa y brindarnos la oportunidad de formar parte de sus aulas, nuestro humilde conocimiento se lo debemos a ustedes.

Al Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”, por brindarnos sus instalaciones que nos permitieron formarnos día a día como médicos.

Al Hospital Central “Dr. Luis Ortega” de Porlamar por abrigarnos durante nuestra formación en el último año de la carrera. Al servicio de Ginecología y Obstetricia por abrirnos las puertas para llevar a cabo este proyecto, a todos sus adjuntos, residentes y personal de enfermería de este servicio.

Al Departamento de Historias Médicas del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” de Porlamar en especial al personal del Archivo, por facilitarnos las Historias clínicas para la realización de éste trabajo de grado.

Al Dr. Sabah Rahal por dedicarnos su valioso tiempo, sus conocimientos, humanidad y su apoyo incondicional facilitándonos de esa manera la realización de este proyecto.

Al Dr. Víctor Chopite por, haber aceptado asesorarnos en este proyecto y compartir con nosotras sus conocimientos en la realización de este trabajo.

A todas aquellas personas que de una u otra forma formaron parte de la realización de este trabajo.

## INDICE GENERAL

RESOLUCIÓN .....	iv
DEDICATORIA .....	v
AGREDICIMIENTOS .....	viii
INDICE GENERAL .....	x
LISTA DE TABLAS .....	xiv
LISTA DE GRAFICOS .....	xv
INTRODUCCIÓN .....	xvii
CAPITULO I.....	22
EL PROBLEMA .....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	22
OBJETIVOS .....	24
Objetivo General: .....	24
Objetivos Especificos:.....	24
JUSTIFICACIÓN .....	25
ALCANCE Y LIMITACIONES.....	27
CAPITULO II .....	28
MARCO TEÓRICO.....	28
ANTECEDENTES.....	28
HISTORIA DE LA NIC .....	30
CONCEPTO DE LA NIC .....	31
ANATOMÍA E HISTOLOGIA DEL CERVIX NORMAL: LA ZONA DE TRANSFORMACION (ZT) .....	34
Anatomía.....	34
Vascularización Sanguínea .....	35

Vascularizacion Linfatica .....	35
Inervación.....	36
Histología .....	36
Modificaciones Ciclicas Del Epitelio Cervical.....	38
LIMITE ENTRE ENDOCERVIX Y EXOCERVIX O ZONA DE TRANSICION: LA UNION ESCAMO-CILINDRICA O ZONA DE TRANSFORMACIÓN.....	39
Patogenia De La Metaplasia.....	39
Etiologia Y Patogenia De La Nic: Vph Y Cofactores.....	44
Factores Etiologicos Actualmente En Consideracion En El Desarrollo De La CIN.....	44
Patogenia De La Infeccion Por Vph.....	52
Patogenia De La NIC: VPH Y Cofactores.....	54
Cofactores: Inmunológicos; Tabaco; Hormonales; Nutricionales Y Antioxidantes...	57
Factores Inmunológicos .....	57
Factores Hormonales.....	58
Factores Nutricionales Y Antioxidantes .....	59
DIAGNOSTICO DE LA CIN. PROCEDIMIENTOS Y CLASIFICACIÓN.....	60
Citología- Biopsia. ....	60
Citología Cervicovaginal: Diagnóstico Y Clasificacion Citologica De La Nic.....	60
Características Citológicas De La Nic. ....	61
Criterios Citologicos De Malignidad En Las Nic: Anomalias Nucleares Y Citoplasmaticas .....	62
Clasificación Citológica De Las Nic.....	63
DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO CERVICOVAGINAL "BETHESDA SYSTEM" .....	63
LA VALIDEZ DDE UNA PRUEBA DIGNÓSTICA: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD .....	73
Sensibilidad.....	73

Especificidad.....	74
Valor predictivo positivo .....	75
Valor predictivo negativo.....	76
CAPITULO III.....	77
MARCO METODOLOGICO.....	77
NIVEL DE INVESTIGACIÓN .....	77
TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	77
MÉTODO.....	78
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	78
UBICACIÓN .....	78
UNIVERSO .....	78
MUESTRA.....	79
Criterios de Inclusión .....	80
Criterios de Exclusión.....	80
TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	80
TIEMPO DE LA INVESTIGACIÓN.....	81
INSTITUCIONES Y PERSONAL PARTICIPANTE.....	81
VARIABLES .....	82
Variable Independiente .....	82
Variables Dependientes.....	82
MATERIALES Y MÉTODOS .....	82
Procedimiento estadístico para el análisis de los datos.....	82
Procesamiento de datos.....	83
Validez y confiabilidad .....	83
Factibilidad y financiamiento.....	84
CAPITULO IV.....	85
ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	85
RESULTADOS.....	85
DISCUSIÓN .....	97

CAPITULO V .....	101
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	101
CONCLUSIONES .....	101
RECOMENDACIONES.....	103
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	104
ANEXOS .....	109
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:.....	111

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Número de gestas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega- Porlamar.....	87
Tabla 2. Número de parejas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia del hospital Dr. Luis Ortega.....	88
Tabla 3. Antecedentes de Enfermedades de transmisión sexual de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia del hospital Dr. Luis Ortega.....	90
Tabla 4. Antecedentes familiares en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino de pacientes acudieron al servicio de ginecología y obstetricia del hospital Dr. Luis Ortega.....	92
Tabla 5 .Resultados de citología de pacientes con infección de VPH asociado a Cáncer de cuello Uterino en pacientes q acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” .....	93

## LISTA DE GRAFICOS

Grafico 1. Incidencia por años de VPH en pacientes con Cáncer de cuello uterino que acudieron al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega-Portlamar.....	85
Grafico 2. Edad de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” .....	86
Grafico 3. Consumo de tabaco en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega.....	89
Gráfico 4. Consumo de ACO en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino en pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” .....	91
Gráfico 5. Resultados de biopsia de pacientes con infección de VPH asociado a Cáncer de cuello Uterino en pacientes q acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” .....	94
Grafico 6. Sensibilidad y Especificidad de citología y biopsia de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” .....	95

## RESUMEN

### **CORRELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN PACIENTES QUE ACUDEN AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL “DR. LUIS ORTEGA” PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA. ENERO 2006- DICIEMBRE 2009**

Campos Bermúdez, Eduvigis D; Pacheco Jiménez, Blenda J. servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Central “Dr. Luis Ortega”

Este estudio se correlaciona la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino en las pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” Porlamar, estado Nueva Esparta. Enero 2006 – Diciembre 2009. La prevalencia de VPH fue de un 57, 2%, con una máxima incidencia en el 2009 de 17,1%. La edad como factor de riesgo se reporto que el mayor rango de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se encuentra. El número de gestas durante el periodo de estudio las mujeres con más de 2 gestas, la incidencia de VPH es menor que las de menos de 2 gestas 25,71%. El número de parejas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se puede demostrar una mayor presencia de infección por VPH en mujeres con más de 3 parejas en su vida sexual. El consumo de tabaco en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino, el 42,85% sin consumo de tabaco frente el 14,28%. Los antecedentes personales, se evidencia la alta relación que existe entre la existencia de infecciones anteriores de ETS, con la infección de VPH en las mujeres de estudio, encontrándose una tendencia de un 69% de los casos. La relación del consumo de ACO en pacientes con VPH asociado a Cáncer de cuello uterino, se encuentra una mayor tendencia de infección por VPH en las mujeres que no tienen tratamiento con anticonceptivos orales 42,85%. En el estudio se evidencio además una tendencia mayor de infección por VPH asociado a cáncer de cuello uterino en las mujeres que no tienen familiares con antecedentes de cáncer de cualquier etiología 5,7%. Al evaluar los resultados de citologías de pacientes con infección de VPH asociado a cáncer de cuello uterino observamos que el 39,94% presentaban un NIC III. Al analizar los resultados de biopsias tenemos que el 74,2% de sus biopsias reportaban carcinoma. la sensibilidad del estudio citológico tenemos que es de un 94% frente a un 100% de sensibilidad del estudio biopsico, en lo referente a Especificidad de la biopsia es de un 50%, mientras que la citología es de 0%.

**Palabras Claves:** VPH, cáncer de cuello uterino, ETS, ACO, citología, biopsia.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, se diagnostican anualmente alrededor de 500 mil casos de cáncer cervical. En los países en vía de desarrollo el cáncer de cérvix es el tumor maligno más frecuente, siendo responsable de aproximadamente del 24 % de todos los tumores malignos en mujeres. (Allen ZA, y Cols 1994).

En Venezuela, los organismos y autoridades sanitarias destacan la incidencia de cáncer del cuello uterino como un problema de salud pública, aunque no se cuenta con cifras confiables sobre la incidencia de lesiones preclínicas o premalignas del cérvix, como también es el caso de la infección genital por virus del papiloma humano (VPH), y además existen problemas de subregistros en relación a la incidencia de cáncer cervical y su contribución a la mortalidad en las mujeres. (De Borges RJ, y Cols. 1992).

La tasa de muerte por cáncer de cuello uterino en Venezuela para los años 40 era de 11 x 100 mil mujeres, aumenta para los años 50 a razón de 17 x 100 mil mujeres, desciende a 11 x 100 mil mujeres para 1.980; para 1.995 la tasa de muerte estandarizada fue de 13; lo que significa que, cada 3 a 4 horas muere una mujer por cáncer de cuello uterino en el país.

Según los anuarios del MPPS, se encuentra que el carcinoma de cuello uterino se ha mantenido en los últimos diez años como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres, con un total de 1.396 defunciones para el año 1996, lo que representa una tasa de 12,6 defunciones por cada 100.000 mujeres de la población total femenina (tasa cruda para el año 1996).

También se observa que, el cáncer cérvico-uterino ocupa el primer lugar en incidencia de cáncer en el país, con un total de 3.405 casos estimados para el año 1996, y con una tasa de 30,75 casos de cáncer cervical por cada 100.000 mujeres de la población total femenina (tasa cruda para el año de 1996); algo más grave es que las cifras de incidencia estimada se ha observado que las tasas de mortalidad por patologías del cuello uterino presentan un aumento, por lo que en este hecho surge la importancia del estudio y la prevención de dicha entidad patológica en nuestro país.

La prevalencia de infección subclínica por VPH, se ha estimado en países como Estados Unidos, en edad de mayor actividad sexual y fue de un 40% con una tasa de infección anual del 10 al 15%.

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia que, por lo general, se origina en la unión escamo-columnar del cuello uterino o cérvix, por lo común de estirpe epidermoide y con menor frecuencia del tipo adenocarcinoma, generalmente se desarrolla a partir de lesiones preexistentes en las que se identifican células displásicas y con gran frecuencia se asocian a infección por VPH. (Cox TJ, y Cols, 1995).

La etiología multifactorial del carcinoma de cérvix implica agentes de diversa índole, entre los que se destacan diversos cofactores, entre los cuales se enuncian: 1) Múltiples parejas sexuales; 2) Inicio temprano de la actividad sexual; 3) Hábito tabáquico; 4) Factores nutricionales; 5) Inmunosupresión de cualquier índole; 6) Bajo estatus socio-económico; 7) Infección concomitante con herpes virus 2; 8) Uso prolongado de anticoncepción oral; 9) Virus del papiloma humano.(Allen y Cols, 1994).

Se considera que es un cáncer prevenible, porque tiene un estado preinvasivo prolongado. Richart, en 1967, planteó el concepto de “continuo biológico evolutiva” desde la displasia leve/neoplasia intraepitelial cervical (I, II, III) hasta carcinoma in situ. Las biopsias secuenciales y los datos epidemiológicos comprueban que la progresión desde displasia leve/NIC I, NIC II, NIC III, carcinoma in situ hasta cáncer invasor, evoluciona con lentitud en el transcurso de muchos años (10 a 15 años). (Richart RM. 1967).

Los papilomavirus humanos pertenecen al género papilomavirus de la familia papoviridae; son virus pequeños sin envoltura, de 55 nm de diámetro con cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros que envuelven un genoma de ADN circular bicatenario. Los viriones contienen por lo menos dos proteínas de cápside, de las cuales la mayor constituye el 80 % del virión por peso y tiene un peso molecular de aproximadamente 56.000. Se han caracterizado y numerado por orden de descubrimiento de más de 200 serotipos, en base al grado de homología entre sus moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Son específicos de especie y de tejido, aunque comparten un antígeno común de género. (Rivero C; Juan, 2002).

La pesquisa del cáncer de cuello uterino comienza con la historia clínica y el examen físico, incluyendo el tacto rectal y el examen ginecológico, con las técnicas utilizadas a través del mismo como la citología, la colposcopia y la toma de biopsia en el sitio de lesión, usando el ácido acético y el Test de Schiller, para valorar las posibles zonas de lesión. (Hattem F, 1995).

La citología o frotis de Papanicolau consiste en la toma de muestras del exocérvix y del endocérvix, su extendido, fijación y posterior estudio para evidenciar cambios morfológicos celulares sugestivos de lesión. Este es un método de estudio de

bajo costo, ampliamente utilizado, tanto en países desarrollados como en países subdesarrollados.

En 1988, en Bethesda, Estados Unidos de Norteamérica, un grupo de científicos desarrolló un nuevo sistema de informe anatomopatológico estandarizado, conocido como Reporte Bethesda, el cual marcó un gran avance para el descubrimiento del cáncer cervical, al que en 2001 se le hicieron algunas modificaciones.( Kurman RJ, 1994).

Como la citología no es una prueba diagnóstica concluyente, debe ser complementada con otros procedimientos, tales como, la colposcopia que es una técnica sencilla que se realiza con un equipo de ampliación de imagen para la visualización de atípicas a nivel epitelial y cuya importancia reside en que son una expresión de alteraciones de distintos grados displásicos o neoplásicos de los epitelios cervicales. Por otra parte, sirve para dirigir la toma de biopsia hacia las zonas afectadas o sospechosas de premalignidad o de malignidad. Así mismo, es de importancia mencionar el índice colposcópico de Reid, el cual hace uso de cuatro signos colposcópico como son: borde, color, patrones vasculares y tinción por yodo de la lesión, permitiendo diferenciar los grados de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). (Hudock J, Cols, 1995).

Dentro de esta perspectiva, esta investigación considera necesario correlacionar la infección por el virus del Papiloma Humano con el cáncer de cuello uterino en las pacientes del Hospital central “Dr. Luis ortega” de Porlamar Estado Nueva Esparta, periodo Enero 2006- Diciembre 2009. Para ello fue necesario revisar las historias clínicas de las pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia de dicha institución, en el periodo anteriormente mencionado. Por tal

motivo para lograr los objetivos propuestos en esta investigación, se formularon cinco (5) capítulos los cuales se especifican a continuación:

Capítulo I, se planteó el problema, los objetivos a lograr, su justificación e importancia, alcance y limitaciones.

Capítulo II, referente al marco teórico, integrado por los antecedentes y fundamentos teóricos.

Capítulo III, relacionado al marco metodológico, constituido por el tipo de investigación, diseño de la investigación, población y muestra, técnicas e instrumentos, técnicas de análisis de los datos e institución y personal participante.

Capítulo IV, referido al análisis e interpretación de los resultados.

Capítulo V, correspondiente a las conclusiones y recomendaciones.

Por último se ofrecen las referencias bibliográficas y los anexos correspondientes.

# **CAPITULO I**

## **EL PROBLEMA**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de cuello uterino, a nivel mundial es el segundo en frecuencia en mujeres, después del carcinoma humano; la Organización Panamericana de la salud (OPS), desde la década del 60, identificó el cáncer de cuello uterino como problema prioritario en América latina y el Caribe. Según The World Health Report (1997), de la Organización mundial de la salud; las tasas de morbimortalidad para cáncer de cuello uterino para América latina y el Caribe están entre las más altas del mundo. (Alvarez y Cols, 2000).

En Venezuela el cáncer de cuello uterino, constituye la primera causa de mortalidad, ocurriendo 1400 muertes por año, es decir, un promedio de 3 muertes diarias y una morbilidad de 3600 casos, lo que representa un promedio de 10 casos diarios.

El principal factor de riesgo en la aparición de cáncer de cuello uterino, es la infección por VPH; sin embargo, no todas las mujeres con infección por VPH padecerán de cáncer de cuello uterino. Estudios recientes señalan que la adquisición de una infección por VPH precede y puede predecir la aparición de una lesión intraepitelial (LIE) o un carcinoma invasor, existiendo una correlación de causa-efecto entre esta infección y la enfermedad cervical (Álvarez y cols, 2000).

La infección por VPH es considerada como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo y hay estimaciones que la ubican hasta en 80% de mujeres asintomáticas con vida sexual activa.

El despistaje de VPH en la actualidad es la mejor forma para conocer el riesgo de cáncer de cuello uterino y debería de realizarse a toda mujer sexualmente activa. El colegio norteamericano de Obstetricia y Ginecología, quien es referido por Vitasalud (2004), recomendó realizar el despistaje de VPH a los 3 años después de iniciar una vida sexual activa o antes de los 30 años, pues a partir de esa edad la mujer es más propensa a cambios celulares.

Tomando en consideración lo antes señalado, la presente investigación propone correlacionar la infección por el virus del Papiloma Humano con el cáncer de cuello uterino de las pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” de Porlamar – Estado Nueva Esparta, periodo Enero 2006- Diciembre 2009.

Para lograr tal propósito se plantearon las siguientes interrogantes:

¿Cuáles son los factores de riesgo en las pacientes con VPH positivo asociados al cáncer de cuello uterino?

¿Cuál es la prevalencia del VPH en la producción de cáncer de cuello uterino?

¿Cuál es la eficacia diagnóstica de la citología y biopsia dirigida?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Correlacionar la infección por el virus del papiloma humano con el cáncer de cuello uterino en las pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” Porlamar, Estado Nueva Esparta. Enero de 2006- Diciembre 2009.

### **Objetivos Especificos:**

1. Identificar en las pacientes con VPH positivo que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. “Luis Ortega” los factores de riesgo asociados al cáncer de cuello uterino.
2. Determinar la prevalencia de infección por virus de papiloma humano asociado a cáncer de cuello uterino
3. Comparar la eficacia diagnostica de la citología y la biopsia dirigida de cuello uterino.

## JUSTIFICACIÓN

Desde hace varias décadas se ha observado la estrecha relación que tiene el cáncer de cuello uterino como agente de transmisión sexual. A finales de los años 70 se centro la atención en el VPH y posteriormente, con el desarrollo de técnicas de biología molecular se pudo demostrar la asociación del VPH con cáncer cérvico uterino. (Alonso y Cols 2002).

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino es de alta incidencia y mortalidad. Este es más frecuente en mujeres de bajo nivel socioeconómico con vida sexual activa y alta multiparidad. Este cáncer está fuertemente asociado con la edad temprana a la primera relación sexual y múltiples compañeros sexuales tanto en las mujeres como en sus parejas. (Geosalud 2005c).

La efectividad de los exámenes citológicos practicados a intervalos regulares para detectar precozmente el cáncer cérvico uterino, ha sido demostrada mediante estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo. La detección precoz por citología reduce efectivamente en un 60% la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico uterino en las poblaciones que son sometidas a tamizaje sistemático. (Geosalud, 2005b).

Las lesiones causados por el VPH son las más comunes en lo que se refiere a enfermedades de transmisión sexual y muchas veces no son tratadas, pues en la mayoría de los casos son asintomáticas y solo se diagnostican tras someterse a una prueba de Papanicolaou o colposcópica. (Geosalud, 2005b).

Por lo anterior, este trabajo tiene como finalidad reafirmar la correlación de la infección por el virus del Papiloma Humano con el cáncer de cuello uterino, así

como también, contribuirá para la elaboración de programas preventivos de educación sexual, concientización a la población femenina sexualmente activa que asista a la consulta preventiva, proporcionara a los profesionales de la salud y a los estudiantes datos que podrán ser utilizados como instrumentos de estudios estadísticos y apoyo bibliográfico para trabajos futuros.

## **ALCANCE Y LIMITACIONES**

Para el desarrollo de esta investigación se realizó un estudio retrospectivo descriptivo a través de la revisión de las historias clínicas de las pacientes q asistieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” Porlamar, Estado Nueva Esparta. Enero de 2006- Diciembre 2009, con la finalidad de correlacionar la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino en las pacientes que acudieron a dicho servicio. Los aspectos considerados en la evaluación de la misma, fueron la citología y la biopsia, previamente realizadas a las mujeres sexualmente activas con edades comprendidas entre 15 y 60 años.

Entre las limitaciones del presente estudio se encontraron:

La principal limitante del estudio fue que al realizar la revisión de las historias médicas se pudo evidenciar que muchas historias no contaban con el reporte de las citologías y las biopsias realizadas previamente a las pacientes.

Otra limitante y no menos importante fue que el Hospital Central Dr. Luis Ortegas, no cuenta actualmente con un servicio de archivos de historias de pacientes fallecidos, por lo tanto estas no pudieron ser incluidas en la muestra.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **ANTECEDENTES**

En el 2001, un estudio realizado en el Centro Médico POVISA, de Vigo, Pontevedra, en España, utilizando 44.932 citologías cérvico-vaginales diagnosticadas desde enero de 1988 hasta noviembre de 1999, donde el 75 % de las citologías diagnosticadas de lesión intraepitelial escamosa fueron confirmadas; de las cuales 124 resultaron verdaderos positivos, 33 casos infradiagnosticados (falsos negativos) y 60 casos sobrediagnosticados (falsos positivos). Concluyen que la citología cérvico-vaginal es una técnica de diagnóstico útil para la prevención y detección de lesiones de cérvix, tanto precancerosas como cancerosas. Sin embargo, aún actualmente existe un cierto grado de discordancia en la correlación cito-histológica. (Pairwuti, 1991).

Otro trabajo en el Servicio de Anatomía Patológica, del Policlínico Vigo S.A (POVISA, Pontevedra, Vigo), en el cual se revisaron todas las biopsias que habían sido diagnosticadas entre los años 1998 – 2000 con lesión escamosa intraepitelial asociada a infección por VPH, se había realizado la determinación y tipificado de VPH por biología molecular, se buscó la relación entre el tipo de VPH y el grado de displasia en la biopsia de cérvix, obteniendo el diagnóstico histológico de estas biopsias y los tipos de VPH detectados, siendo el más frecuente el tipo 16.(AEPPC, 2002)

En un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico sobre correlación citohistológica de lesiones escamosas de cuello uterino, realizado por Cuitiño y cols. se revisaron 422 historias clínicas de pacientes ingresadas a la Unidad de Patología Cervical (UPC) del Hospital Naval de Talcahuano, en el período 1994-2004. En 204 casos hubo citología positiva para LIE, 83,3 % tenían una biopsia bajo visión colposcópica, y 75 % tenían una biopsia por escisión con asa electroquirúrgica. Como clasificación diagnóstica se empleó el sistema Bethesda. Los resultados demostraron que no hubo diferencia significativa entre la media de edad en las pacientes que presentaban LIE de bajo y alto grado, tanto para el grupo con biopsia bajo visión colposcópica como para el grupo con biopsia con asa electroquirúrgica. En el grupo con biopsia bajo visión colposcópica hubo coincidencia citohistológica en 67,1 % para LIE bajo grado, y 67,1 % para LIE alto grado. En el grupo con biopsia con asa electroquirúrgica hubo coincidencia citohistológica en 59,7 % para LIE bajo grado, y 73,7 % para LIE alto grado. (Cutiño y Cols, 2005)

A nivel nacional destacan los estudios que existen acerca de esta patología se citan los realizados por Francisco Rincón y Jorge García Tamayo en el Instituto Oncológico Luis Razzetti y en el Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela (1976 - 1980); donde 12,39 % tenían infección por VPH. La prevalencia varió de 3,3 % en 1979 a 19 % en 1980 y la incidencia de 11,5 % a 27 % en ese mismo período.

También se destaca el trabajo realizado en el Hospital Universitario de Caracas por Alfonso D'Conno y Carmen Rangel (1999), en el cual se valoraron más de 200 pacientes reportándose una prevalencia de 61 % siendo el serotipo 18 el más frecuente.

## **HISTORIA DE LA NIC**

El desarrollo de la histopatología tuvo lugar en el siglo XIX y su pionero fue Johannes MULLER en 1830. La primera clasificación histológica de los tejidos fue introducida por Jacob Henle de Zurich y Heidelberg. (Muller,1840)

Rudolph VIRCHOW, considerado el fundador de la patología celular, observó por primera vez el crecimiento hacia abajo de un epiteloma del cervix en el espesor de las capas más profundas. Sir John WILLIAMS en 1886 y más tarde CULLEN en 1900, describirían la lesión que luego se conocería como "carcinoma in situ"(CIS). (Virchow, 1883)

SCHAUENSTEIN en 1908 desarrolló su visión acerca de que el cáncer cervical iba precedido de una fase de crecimiento intraepitelial. Los términos "carcinoma preinvasivo" (Schiller, 1928) y "carcinoma superficial" (Meyer, 1930) fueron sustituidos por el término CIS (Schottlander y Cols, 1912 y Broders, 1932).

En 1943 G.PAPANICOLAU describió un grupo de frotis vaginales, difícilmente clasificables, que "constantemente contenían células atípicas, no características actualmente de malignidad, pero tan parecidas a las células malignas que han sido seguidas con gran interés por algún tiempo: ¿Puede ser que se trate de incipientes cambios malignos?".

Estas células alteradas y su patrón histológico fueron descritas por numerosos investigadores como "epitelio atípico", Hiperactividad de células basales, Anaplasia, Metaplasia precancerosa, Metaplasia atípica, Discarías e Hiperplasia atípica epitelial, Otros autores usaron términos como "Inquietos" y Leucohyperkeratosis. (Makaydg, 1960).

## CONCEPTO DE LA NIC

El tejido normal se denomina Eupláxico y la noción opuesta es la de Anaplasia, que indica pérdida de maduración y diferenciación y que puede llegar a la formación de un tejido nuevo atípico o maligno, o sin llegar a estos extremos, con la pérdida de la armonía normal de los procesos de maduración y diferenciación se entra en un terreno intermedio que se denomina Displasia. El popular término "Dysplasia", fué introducido en la literatura por REAGAN en 1953 y ha sido usado por otros autores desde entonces. Pero la traducción literal del griego (Dys= anormal; plasia= desarrollo) puede no expresar el concepto del proceso precanceroso (Koss, 1978).

En el First International Congress of Exfoliative Cytology, (Viena, 1961) se intentó alcanzar una definición aceptable cito-histológica de la neoplasia cervical, lográndose un acuerdo en Enero de 1962, definiéndola como "todo epitelio escamoso situado en la superficie o en las glándulas que muestran alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza el CIS". Dichas alteraciones pueden ser de distinto grado, a veces tan profundas que resultan indiferenciables del CIS, y según su intensidad se clasifican en leves, moderadas o graves.(Wied, 1962)

La OMS definió las Displasias como "una lesión en la que una parte del epitelio escamoso se halla reemplazado por células con un grado de atipia variable". Frente al concepto clásico de 2 entidades (Displasia y CIS), surge la teoría de la unicidad-continuidad de las lesiones cervicales preneoplásicas introducido en la literatura, como Neoplasia Cervical Intraepitelial (con el acrónimo CIN, del inglés: Cervical Intraepithelial Neoplasia), entidad única para designar un espectro de cambios intraepiteliales, pues los cambios cualitativos en ambos son similares y sólo hay diferencia cuantitativa en la diferenciación. Este concepto anula el sistema

dualista Displasia/CIS y considera las lesiones preneoplásicas del cuello uterino como un fenómeno unitario y continuo. (Richart, 1966).

La NIC, por tanto, se define como un espectro de epitelios escamosos anormales que comprenden desde epitelios con alteraciones en la estructuración y maduración pero bien diferenciados (se corresponderían con el concepto clásico de Displasia Leve) hasta epitelios con ausencia total de diferenciación situados en la superficie o relleno de glándulas pero sin invasión (lo que se correspondería con el concepto clásico de CIS). (Richart, 1973)

Según la intensidad de las alteraciones epiteliales se distinguen 3 Grados de NIC:

. NIC I: Se correspondería a la Displasia Leve; las alteraciones sólo afectan el tercio inferior del grosor total del epitelio.

. NIC II: o Displasia Moderada; las alteraciones afectan de uno a dos tercios del grosor epitelial.

NIC III: Correspondería a Displasia Grave y CIS; las alteraciones se extienden a todo el espesor del epitelio.

Esta terminología ha sido objeto de numerosas objeciones por citólogos y patólogos, muchos de los cuales se mantienen reacios si no francamente contrarios a utilizarla:

.- La 1ª objeción se refiere al uso del término neoplasia para lesiones cuya historia natural es incierta, en relación tanto con el tratamiento (pudiendo llevar a un "sobretreatmento"), como con la semántica (literalmente neoplasia significa "nueva formación" no reversible, al contrario que la NIC).

La 2ª objeción es que las NsIC tienen 2 modelos diferentes de ploidía: Euploides (frecuentemente experimentan regresión) y Aneuploides (suelen progresar). (Walton, 1982)

Pero en realidad, ninguna de las objeciones que se le han hecho a la terminología NIC es válida. "todas las subclasificaciones e informaciones histogenéticas pueden satisfacer el ego del citólogo o del patólogo, pero son inútiles en la práctica" Sobre la base de la necesidad de diferenciar sin ambigüedades las anomalías cervicales, (Richart, 1973)

Se han propuesto modificaciones a las clasificaciones actuales:

Se propuso que las lesiones que en la actualidad se clasifican como NIC fuesen subdivididas en 2 grandes categorías:

El NIC II-NIC III como NIC efectivo, y el NIC I como NIC "borderline", comprendiendo los aspectos de la infección por VPH. (Ismail, 1990)

En un artículo en *Histopathology* consecutivo al de ISMAIL, habían propuesto usar el término NIC "borderline" para especificar los casos en que no se puede diagnosticar si a la infección VPH se asocia una NIC-I. (Fox y COLs, 1990).

Recientemente, al afirmarse la gran importancia del Papilomavirus en la etiología del cáncer escamoso del cuello y luego de la introducción de la clasificación citológica "BETHESDA SYSTEM" en 1989, una nueva clasificación, eludiendo el término neoplasia y trasladando a la histología la terminología citológica:

1) Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado, LIE, (NIC I) se relaciona con cambios de un grupo de VPH heterogéneo (6 ó 11, y a veces 16), que produce una lesión cuya evolución es impredecible. Suelen ser diploides o poliploides.

2) Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, LIE, aneuploides, (corresponde a las NsIC II y III), y contiene tipos de VPH de riesgo medio y elevado (generalmente 16), siendo su comportamiento el de las lesiones precursoras.

Esta última clasificación ha sido adoptada en la actualidad por la mayor parte de los patólogos. No supone una vuelta al concepto dualista Displasia/CIS, dado que el tratamiento del NIC depende siempre de su localización y no de su grado. (Richart 1990).

## **ANATOMÍA E HISTOLOGIA DEL CERVIX NORMAL: LA ZONA DE TRANSFORMACION (ZT)**

### **Anatomía**

El cérvix constituye la parte más distal del útero, separado del cuerpo uterino por la unión fibromuscular o istmo que corresponde al orificio cervical interno (OCI), el cual delimita los tejidos muscular del cuerpo o miometrio, y fibroso-conectivo del cérvix. La inserción de las cúpulas vaginales permite identificar una porción supravaginal y otra infravaginal del cuello ("portio" o Exocérvix).

El orificio cervical externo (OCE), es puntiforme en la nulípara, ensanchándose después del parto y adquiriendo la forma denominada "en S itálica"; pudiendo quedar cicatrices que deforman el cérvix debidas a laceraciones durante el parto. El canal cervical o Endocérvix, comunica la cavidad uterina con la vaginal,

constituyéndose así en una verdadera "puerta del útero", que se mantiene cerrada por un denso tapón mucoso. (Briggs, 1979).

### **Vascularización Sanguínea**

La vascularización está asegurada por los ramos cervicovaginal y vaginal de la arteria uterina. La distribución vascular del cuello se divide en 4 zonas:

La zona profunda, en el estroma y constituida por un plexo de vasos anastomóticos (1º Estrato); de ellos se originan otros vasos en empalizada y de trayectoria perpendicular y oblicua respecto al epitelio superficial (2º Estrato); éstos terminan en una red vascular basal paralela a la superficie (3º Estrato), de la cual salen capilares terminales que se juntan en el tejido conectivo laxo subepiteliales formando asas (4º Estrato). Estos 2 últimos estratos, o red basal, son los que determinan el cuadro vascular colposcópico y ésta distribución vascular explica la ausencia de sangrado tras la biopsia superficial. (Zinser y Cols. 1960)

### **Vascularización Linfática**

La red linfática cervical es rica y compleja. Está dispuesta en 3 Plexos que drenan uno en el otro Subcilíndrico, Estromal y Subseroso. Comunican entre sí mediante vasos perforantes, y del plexo Subseroso la linfa drena, a través de vasos colectores mayores que se originan en los bordes externos del cuello, en 3 Pedúnculos: ilíaco externo: que es el principal; ilíaco interno y el posterior, que drena en los ganglios linfáticos presacros y parasacros. (Plent y Cols. 1971):

## **Inervación**

La inervación del útero está constituida por el Plexo Lumboaórtico, formado por fibras simpáticas que se originan a nivel de D5-L2 y por fibras parasimpáticas que nacen a nivel de S2-S4. Ambas fibras se reúnen y se conectan con sinapsis formando los 2 nervios Hipogástricos que se dirigen hacia abajo por delante del sacro (nervio Presacro).

A nivel de la pelvis los haces nerviosos se unen al plexo Hipogástrico inferior o Ganglio de Frankenhäuser. El endocérvix está inervado en mayor medida que el exocérvix (el legrado endocervical es muy doloroso, a diferencia del escaso dolor que se produce al biopsiar el exocérvix). (Plent y Cols. 1971):

## **Histología**

### **EXOCERVIX: Epitelio Escamoso:**

Los conductos de Müller se fusionan en su parte distal para formar, mediante su tunelización, la Vagina y simultáneamente se forma del Seno Urogenital el epitelio que la recubre, el mismo que tapiza el exocérvix: Un epitelio malpighiano, plano, pavimentoso o pluriestratificado, no queratinizante, que posteriormente es rechazado por el epitelio mulleriano cilíndrico endocervical, hasta el OCE. Este epitelio se apoya en una Lámina propia constituida por tejido conjuntivo, de la cual está separada mediante una membrana basal. Tiene un espesor de 150 a 200 micras, aunque sufre considerables modificaciones según la edad de la mujer, los cambios cíclicos y la gestación, respondiendo siempre a los estímulos estrogénicos, al igual que el vaginal: Es delgado durante la infancia, para volverse grueso durante la

madurez sexual, sobre todo en la ovulación, y finalmente vuelve a adelgazarse en la menopausia. Alcanza su máximo grosor en la recién nacida y en la gestación.

El estudio histoquímico del epitelio cervicovaginal revela su contenido celular de Fosfatasa y Polisacáridos, de un gran interés por sus posibilidades diagnósticas. En este Epitelio Escamoso las células se agrupan formando 4 estratos:

-

Estrato Basal, germinativo o profundo, sobre la membrana basal y formada por una única hilera de células cilíndricas en empalizada, de núcleos grandes.

-

-Estrato Parabasal o espinoso profundo, formado por 2 ó 3 hileras de células, ovaladas y con núcleo voluminoso. Se unen entre sí por puentes intercelulares. A medida que estas células progresan hacia la superficie alcanzan un mayor grado de tamaño y madurez.

Estrato Intermedio o espinoso superficial, compuesto por una hilera de células poligonales, grandes, de núcleo pequeño y citoplasma claro, a veces vacuolado, también con puentes intercelulares.

Estrato Superficial o escamoso, de grandes células poligonales planas, con núcleo picnótico; el citoplasma contiene una cantidad variable de queratina si aparece cornificado (hiperqueratosis). (Dexeus y Cols. 1989)

### **CANAL CERVICAL O ENDOCERVIX: Epitelio Cilíndrico**

El canal cervical o endocérvix está revestido por un epitelio monoestratificado, columnar, de células cilíndricas altas ciliadas, mucíparas, y en empalizada. A diferencia de la mayoría de las mucosas, éste tejido carece de

submucosa y, por lo tanto, descansa directamente sobre la capa fibrosa del cérvix. El epitelio, dispuesto siguiendo pliegues longitudinales, tapiza tanto la superficie del endocérvix como las criptas y digitaciones que constituyen las llamadas Glándulas endocervicales.

Los núcleos se disponen en el tercio inferior de la célula, aunque en las situaciones de secreción celular activa (ovulación, embarazo) ascienden de manera significativa; el citoplasma se halla ocupado por finas vacuolas de moco que suelen confluir en una gran vacuola que ocupa la porción supranuclear de la célula. La imagen elemental del epitelio cilíndrico es la Vellosoidad, de 0,15 a 1,5 mm. De diámetro, y separadas unas de otras por criptas intervallosas.

En el OCE, a nivel de la unión con el exocérvix, existen pequeñas células cúbicas, de núcleo redondo, voluminoso, y citoplasma escaso, agrupadas entre las células cilíndricas y la membrana basal: son las Células de Reserva ("células subcilíndricas"). Éstas, sobre cuya génesis se plantearon numerosas hipótesis, son de origen mulleriano, capaces de diferenciarse en cilíndricas o epidermoide mediante el proceso de Metaplasia; o sin experimentar diferenciación, de multiplicarse dando lugar a cuadros de Hiperplasia. (Dexeus y Cols. 1989)

### **Modificaciones Cíclicas Del Epitelio Cervical**

Al igual que en la secreción glandular, hay modificaciones cíclicas en el epitelio exocervical. Observo que la desecación del moco cervical en un portaobjetos producía una arborización visible en la tinción con nitrato de plata, por lo que se le dio el nombre de «secreción argirófila». Este fenómeno es muy característico en el tiempo de la ovulación (Ferntest o Prueba del helecho). (Papanicolaou, 1946).

## **LIMITE ENTRE ENDOCERVIX Y EXOCERVIX O ZONA DE TRANSICION: LA UNION ESCAMO-CILINDRICA O ZONA DE TRANSFORMACIÓN.**

### **Patogenia De La Metaplasia**

El límite entre las células pavimentosas y las cilíndricas se denomina "Unión Escamo-Cilíndrica". Clásicamente se describía una unión brusca "en golpe de hacha", encontrándose los 2 epitelios en un punto, que en condiciones de total normalidad coincidiría con el OCE aunque esto ocurre muy raramente, y generalmente el epitelio cilíndrico está extrovertido sobre el exocérnix (Ectropión), por laceraciones o estímulos hormonales. Otras veces ocurre el fenómeno inverso, observándose el recubrimiento del endocérnix por epitelio escamoso (Metaplasia escamoso-cilíndrica o Epidermización). Esta zona de unión es amplia, con una extensión variable entre 1 y 10 mm, presentándose sólo en el 29% de los casos con una delimitación neta, y sufriendo continuos procesos de laceración y reparación. (Fluhmann, 1959).

Según establecieron existen más tipos histológicos de unión escamo-cilíndrica:

.Unión Nativo-Cilíndrica: Entre los epitelios pavimentoso y cilíndrico nativos, en la infancia; con muy grosor muy distinto de ambos.

. Unión Nativo-Metaplásica (Escamo-Escamosa): Entre el pavimentoso nativo y metaplásico; en mujeres adultas.

Unión Metaplásico-Cilíndrica: Entre el pavimentoso metaplásico y el cilíndrico nativo. También en adultas, sujeta a modificaciones por influencia de

estímulos (hormonales, traumáticos, virales, químicos) y a convertirse en epitelio de transformación anormal, patológica, precursor neoplásico.

Unión pavimentosa de la zona de transformación normal-cilíndrica. Unión pavimentosa de la zona de transformación normal-nativo. El límite entre ambos epitelios o Unión Escamo-Cilíndrica, corresponde a la denominada ZONA DE TRANSFORMACION. (Pixley, 1976)

La imagen del cuello uterino habitualmente considerada como normal (unión neta epidermoide-glandular a nivel del OCE) es tan raramente observada, que prefieren emplear en su lugar la denominación de cuello "patrón", aunque admiten que este patrón de normalidad es variable, ya que el cuello es un órgano que evoluciona a lo largo de los años.

Sostienen que el cuello presenta un 3º tipo de revestimiento, que denominan TERCERA MUCOSA y que, a su modo de ver, supone una realidad histológica, formada en profundidad por glándulas envueltas en el corion y en superficie por un Epitelio de tipo epidermoide. Este proceso ha recibido muy diversos nombres aunque Las denominaciones más usuales son metaplasia escamosa, epidermización o metaplasia indirecta. (Barcellós y Cols 1965).

### **PATOGENIA DE LA METAPLASIA:**

#### **EPIDERMIZACION:**

La reepitelización de la ectopia cilíndrica puede efectuarse mediante 2 mecanismos:

Recubrimiento del corion denudado por epitelio pavimentoso, o bien Reemplazamiento del epitelio cilíndrico por otro pavimentoso:

- En el primero, al dejar de actuar el factor causal crece el epitelio pavimentoso periférico, que recubrirá toda la zona denudada.
- 
- El reemplazamiento o Transformación del epitelio cilíndrico es el mecanismo más frecuente, aunque puede estar dificultado por la maceración epitelial.

De éstas circunstancias nace un estado de cicatrización que puede evolucionar en el tiempo, según la importancia y la permanencia de los factores que la retrasan, en Especial la secreción mucosa y los fenómenos inflamatorios.

El epitelio cilíndrico se necrosa y desprende, dando lugar a una erosión verdadera. En un primer estadio de curación, el epitelio cilíndrico endocervical tiende a cicatrizar este defecto, creciendo en forma de papilas (erosión papilar, pseudoerosión); y más tarde el epitelio pavimentoso va sustituyendo al cilíndrico hasta el OCE, fenómeno designado como segundo estadio de curación (Epidermización). (Meyer, 1910).

### **METAPLASIA DIRECTA**

A partir del epitelio pavimentoso vecino aparecen lengüetas metaplásicas que se deslizan sobre zonas de estroma carentes de epitelio. Estas lengüetas se adelgazan progresivamente hasta ser de unas pocas hileras celulares en las zonas más periféricas y no es infrecuente una hiperplasia de células basales en las zonas limítrofes de epitelio normal. Tras su destrucción, al regenerarse el epitelio, las zonas denudadas son recubiertas por epitelio cilíndrico de los bordes o de los fondos de saco no

destruidos, y luego, este epitelio se transforma en epitelio escamoso maduro (Merlo, 1973)

### **METAPLASIA ESCAMOCILINDRICA:**

En ocasiones las células de reserva sufren un proceso de diferenciación en sentido pavimentoso y cilíndrico al mismo tiempo, dado que conservan un carácter de bipotencialidad. Así, aparece la llamada Prosoplasia o metaplasia escamo cilíndrica, denominada por otros metaplasia incompleta (Langley, 1973)

### **Etiología Y Patogenesis De La CIN**

### **Historia Natural: Origen Y Progresión**

### **METAPLASIA ESCAMOSA:**

Es el origen más frecuente. El límite entre los dos epitelios del cérvix, escamoso y cilíndrico, constituye la unión escamo cilíndrica, cuya topografía varía a lo largo de la vida. En la adolescencia y en el primer embarazo, por estímulos hormonales, esta unión se desplaza fuera del OCE, quedando en contacto el epitelio cilíndrico con la vagina y desencadenándose una serie de estímulos sobre él que condicionan la puesta en marcha del proceso de la metaplasia escamosa.

El pH ácido es uno de los estímulos más importantes, pero probablemente existen otros estímulos, entre ellos los vehiculizados por las relaciones sexuales. Este proceso biológico se inicia con la aparición de células de Reserva o subcilíndricas, originadas a partir del epitelio cilíndrico, que proliferan, se estratifican y producen la metaplasia escamosa; ésta en la mayoría de los casos evoluciona hasta producir un epitelio escamoso normal, pero en algunas circunstancias, por estímulos aún no bien

conocidos, se producen alteraciones de la normal maduración y/o diferenciación y se origina una CIN.

### **EPITELIO ESCAMOSO ORIGINAL:**

Más raramente, la NIC se origina a partir del epitelio escamoso original. En estos casos se origina a partir de una hiperplasia atípica de células basales, en las que, a diferencia de la hiperplasia simple, las capas basales atípicas están claramente delimitadas de las capas superficiales normales.

### **TIEMPO DE LATENCIA**

No es fácil calcular el tiempo de evolución de la NIC, es decir, el tiempo que necesita una NIC I para convertirse en III y el que transcurre hasta la transformación en un carcinoma. Se ha calculado esta duración basándose en la edad media registrada de cada una de estas lesiones y los datos así obtenidos varían, en función de las edades medias obtenidas en las diferentes estadísticas. Así el tiempo de progresión desde una NIC I a III sería 7 años para unos (Fidler, 1970).

Mientras que otros autores lo consideran más corto, 4 años (Richart y cols, 1969), o incluso 2-3 años (Langley, 1973).

El tiempo que transcurre desde el inicio de una NIC III hasta su transformación en un carcinoma micro invasivo está comprendido entre 5 y 10 años (Langley, 1973)

### **Etiología Y Patogenia De La Nic: Vph Y Cofactores**

En la historia natural de la NIC, al actuar un agente nocivo (antes desconocido y recientemente identificado como el VPH) sobre las células de reserva o sobre el epitelio metaplásico de la zona de transformación, y en presencia de cofactores (Inmunológicos, Hormonales, etc.), determina modificaciones morfológicas (una proliferación epitelial que puede mantenerse como tal, sufrir regresión, progresión o neoplasia), que conducen a la ZTA (zona de transformación atípica) y la NIC. Para que aparezca la NIC, se precisa que los factores desencadenantes actúen muy precozmente, es decir, en edades muy tempranas (adolescencia), y que su acción persista durante un largo período de tiempo. El coito desempeña un papel importante, hasta tal punto, que se ha afirmado que el carcinoma del cuello es una enfermedad de transmisión sexual.

Se conoce desde hace ya años que determinados factores guardan relación con la aparición de las lesiones premalignas y con el carcinoma, que definen lo que se ha llamado Factores o grupos de RIESGO.

### **Factores Etiológicos Actualmente En Consideración En El Desarrollo De La CIN**

#### **PARIDAD y Otros Factores Reproductivos**

No se ha establecido una relación constante entre la NIC y las características menstruales y reproductivas como la Edad de la menarquía y menopausia, la Paridad, el número de Abortos espontáneos o inducidos, la edad del 1º y del último Embarazo, el Número de partos vaginales y de Cesáreas. (Becker, 1994).

Clásicamente se relacionaba la paridad con la aparición del carcinoma cervical aunque no existía unanimidad en esta afirmación. (Maliphant, 1949).

Recientemente se ha destacado de nuevo por algunos autores que la paridad incrementa el riesgo de padecer CIS en todas las edades. Aunque no se conoce el posible mecanismo biológico que apoyaría esta relación, se ha señalado el traumatismo repetido del cuello uterino durante el parto, junto a los cambios inmunitarios y hormonales durante el embarazo que aumentarían la susceptibilidad al HPV. (Brinton, 1992; y Salvador, 1993)

### **RAZA**

Al igual que con la paridad, también las estadísticas clásicas señalan una relación evidente entre el cáncer de cérvix y sus lesiones premalignas y determinados grupos étnicos. Así, tendrían un riesgo muy elevado en USA las mujeres negras, las portorriqueñas, las mexicanas inmigrantes, las prostitutas, las católicas y protestantes que no van a la iglesia, las pacientes de clínicas de ETS y las de núcleos urbanos. (Berg y Cols, 1981).

Actualmente se cree que en realidad las diferencias encontradas en estos grupos dependen de su conducta sexual y no de diferencias raciales. Se ha destacado también que la incidencia del cáncer varía de unas naciones a otras: Se observan tasas muy bajas en Israel (4,5), en Connecticut, USA, (9,8) y en Nueva Zelanda (no maorís) (9,9)/ 100.000 mujeres, y, en cambio, cifras elevadas se registran en Cali (Colombia) (62,8), en Recife (Brasil) (58,1) y en Dinamarca (31,6)/ 100.000 mujeres. Estas diferencias resultan difíciles de explicar. (Waterhouse, 1976)

## **NIVEL SOCIOECONÓMICO - CLASE SOCIAL**

Algunos trabajos señalan tasas diferentes de incidencia de cáncer de cuello en los distintos estratos sociales y destacan en general cifras elevadas en las clases sociales bajas. No existe consenso sobre estos hallazgos y tampoco la conducta sexual puede explicar las diferencias. (Beral, 1974).

## **CONDUCTA SEXUAL**

Ya en 1842 Rigoni stern afirmó que el carcinoma uterino era una enfermedad venérea. Se acepta hace algún tiempo, que la conducta sexual guarda relación con la incidencia de cáncer. (Singer, 1985).

Se ha señalado que distintos factores, relacionados con la actividad sexual, influyen en la incidencia del cáncer de cuello: inicio precoz de las relaciones sexuales; múltiples compañeros sexuales; la edad precoz e inestabilidad del matrimonio; estado civil (mujeres separadas, divorciadas o casadas más de una vez) y la prostitución. Sin embargo, se admite actualmente que los 2 factores realmente importantes son: el inicio precoz de relaciones sexuales y la promiscuidad:

Inicio precoz de las relaciones sexuales. Existen numerosos estudios que demuestran que el NIC y el carcinoma de cuello son más frecuentes en las mujeres que inician muy jóvenes las relaciones sexuales. Así, el riesgo sería 2 a 3,5 en las mujeres con inicio de actividad sexual antes de los 16 años; y se acepta actualmente como factor de riesgo elevado el comienzo antes de los 20 años. (Miranda, 1985).

Múltiples compañeros sexuales: Algunos estudios señalan este factor tan importante o más que el inicio sexual (1º coito) precoz, aunque ambos pueden ir ligados. El riesgo es proporcional al número de compañeros pero parece ser más

importante un elevado número de parejas estables (al menos 3 meses cada uno) que de compañeros esporádicos, ya que facilitaría la transmisión de un agente causal (Herrero, 1990).

## **TABACO**

Los datos más recientes acerca de la prevalencia del tabaquismo en España son del año 1990 y se refieren a Cataluña, donde son fumadores el 36,7% de las personas de ambos sexos entre 15 y 64 años (25,7% de las mujeres); destacando la elevada prevalencia entre los escolares (52,5%) y entre los jóvenes (52,1%). La prevalencia más elevada del tabaquismo en las mujeres se da entre los 25-24 años (44,6%) y tiende a disminuir con la edad; siendo este patrón indicativo de que en las jóvenes se ha producido un importante incremento del consumo de tabaco en las últimas décadas.

La hipótesis propuesta que relacionaba el humo del cigarrillo con el carcinoma del cuello, se basaba en la observación de que el humo estaba íntimamente asociado con el carcinoma espinoelular del pulmón y de la laringe, siendo el escamoso el predominante entre los cánceres del cuello uterino. Numerosos estudios de casos-controles aportaron datos en favor de la hipótesis de Winkelstein, y otros en contra. ( Winkelstein, 1977)

El tabaco aumenta el riesgo de padecer una NIC, independientemente de factores como la edad y la conducta sexual (en un metaanálisis), estima un incremento del riesgo del 42 al 46%) (Kholer, 1994).

El tabaco está además relacionado con la NIC III y el cáncer, lo cual demostró, en Noruega, encontrando que el riesgo relativo de las fumadoras era del 1,5

y se incrementaba con el número de cigarrillos al día así como la edad de comienzo. (Gram, 1992).

Las portadoras de infección por VPH y fumadoras tenían mayor riesgo de desarrollar un cáncer en comparación con las portadoras de infección VPH que no fumaban. (Syrjanen, 1994).

El tabaquismo también incrementa otros cánceres en distintas localizaciones y hay un incremento del riesgo entre fumadoras actuales, las grandes fumadoras, las que tienen historia de tabaquismo prolongado y las que fuman cigarrillos sin filtro.

El Tabaco incrementa el riesgo de la NIC posiblemente a través de un doble mecanismo: por un factor Directo o por Alteración de la Inmunidad local:

-Carcinogénesis Directa: El cuello puede estar sometido en forma local a los efectos mutagénicos y carcinogénicos de los componentes del humo del tabaco, que es una mezcla de gases y alquitrán, conteniendo numerosísimos compuestos químicos, muchos de ellos con acción carcinógena demostrada, como alquitrán, nitrosaminas, hidrocarburos, polonio219, fenoles, cresol, acroleína, óxido nítrico, monóxido de carbono, etc. Estos componentes del humo se transmiten a través de la sangre a los órganos y tejidos distantes y así, además de encontrar mutágenos, nicotina y cotinina en la sangre, la saliva y la orina, se hallaron estos elementos en el moco cervical de fumadoras activas y también en las pasivas. Además, se ha demostrado daño molecular del DNA en tejido cervicouterino y células exfoliadas de mujeres que fuman. (Simons, 1995).

- Alteración de la Inmunidad local: El humo del cigarrillo provoca en el epitelio cervical una disminución de las células de Langerhans (células dendríticas que presentan los antígenos a los linfocitos T) resultando así en las fumadoras una

inmunodeficiencia local, que puede facilitar el establecimiento y persistencia de una infección viral local; aumentando la posibilidad de una transformación neoplasia inducida, como se supone, por el virus VPH. El número de linfocitos T también decrece en la infección VPH. Podría imputarse un mecanismo similar para el carcinoma de la vulva. No se sabe cuál es el componente o el metabolito del humo responsable de la disminución de las células de Langerhans en el epitelio cervical. Sin embargo, es sabido que la aplicación de dimetilbenzantraceno en la piel causa una disminución de dichas células. (Barton, 1988).

### **HORMONAS ESTEROIDEAS: CONTRACEPTIVOS ORALES**

En el epitelio cervical normal existen Receptores Estrogénicos (RE) y de Progesterona (RP), variando su concentración los según las fases del ciclo menstrual los RE (en la proliferación precoz negativos, positivos en las capas basal y parabasal en la fase proliferativa media y aparecen en la capa superficial en la fase secretora); mientras los RP permanecen bajos todo el ciclo (Mosny, 1989).

En la NIC se han encontrado concentraciones bajas de RE, aunque parece existir una correlación con su grado: desde positivos débiles en la de bajo, hasta la negativización en las NsIC de alto grado y el carcinoma; lo cual puede significar que la expresión de los RE de la célula cervical se pierde al avanzar la transformación maligna; y se explicaría así la no respuesta del cáncer cervical a la terapia hormonal ni a la función ovárica. Esto podría estar en relación con el tipo de VPH, asociándose los VPH 31-33-35 a los casos de NIC y carcinoma con RE positivos, mientras que los VPH 16-18 a las neoplasias con RE negativos (Nonogaki, 1990)

Hay 3 Hipótesis que tratan de explicar la influencia de las hormonas esteroideas en la génesis de la NIC:

-El déficit de Folatos causado las hormonas como favorecedor de la infección VPH.

-La inducción de una transformación maligna en las células cervicales.

-Un posible sinergismo con el VPH (también se ha demostrado para los glucocorticoides), o un aumento de la expresión del genoma VPH en la usuarias de estas hormonas (Hildesheim, 1990).

### **ANTICONCEPTIVOS ORALES:**

La acción que los contraceptivos hormonales orales ejercen sobre la incidencia del cáncer del cuello es muy controvertida. No existen datos reales sobre las hormonas como cofactores en la génesis del carcinoma del y la discrepancia deriva de las grandes dificultades y problemas metodológicos y de sesgos de estos estudios epidemiológicos, así como del hecho de que el uso de anticonceptivos esté relacionado en gran medida con los clásicos factores sexuales de riesgo y que el grado de ajuste para estos factores (variables de confusión) es diferente en cada estudio. Mientras que los efectuados en años anteriores no encontraban correlación alguna, recientemente algunos estudios de casos controles y de cohorte hallan una asociación.

En general se acepta que no aumentan el riesgo de padecer lesiones premalignas ni carcinoma, pero algunos trabajos defienden, por el contrario, que aumentan el riesgo de padecer una neoplasia cervical. (Parazzini, 1992).

El riesgo de neoplasia cervical es doble en las usuarias de contraceptivos y que el riesgo se incrementa cuando la ingestión se prolonga durante mucho tiempo. (Kholer, 1994)

## **FACTORES GENÉTICOS**

Se ha señalado que fenotipos con deficiencia de alfa I-antitripsina aumentan el riesgo de padecer una NIC y un cáncer, ya que éste factor posee un efecto protector sobre el epitelio del cérvix. La deficiencia de alfa I antitripsina produciría lesiones en los bronquios y en el hígado (Hodges, 1981).

Se demostró que las mujeres cuyas madres padecían o habían padecido la enfermedad tenían mayor riesgo de padecer neoplasia cervical que los grupos control, y Singer (1982) encontró una incidencia significativamente elevada de fenotipos con deficiencia de alfa I antitripsina en casos de CIN y cáncer invasivos. (Singer, 1982),

## **ANTECEDENTES DE LESIONES PREMALIGNAS**

Las mujeres con antecedentes de una NIC, en cualquiera de sus grados, presentan un riesgo mayor de padecer otra NIC o un cáncer. También las mujeres que padecieron una lesión premaligna de la vulva tienen mayores posibilidades de desarrollar una neoplasia cervical.

## **OTROS FACTORES ETIOLOGICOS**

**ETS:** La hipótesis de que la NIC se comporta como una ETS ha llevado a investigar un posible agente causal de transmisión sexual por lo que hay numerosos estudios revisando la epidemiología entre la NIC y muchas ETS: Sífilis, N. Gonorrhoeae, infección por levaduras, Trichomonas vaginalis, escabiasis, ácaros, liendres, piojos o ladillas, enfermedad inflamatoria pélvica, Cándida albicans, Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis, Herpes y verrugas genitales. (Kholer, 1994)

-**Trichomona vaginalis**: Se señaló una relación entre la infección tricomoniasis y la NIC se investigó esta relación, hallando un riesgo relativo aumentado en todos, aunque sólo en 3 de ellos controlaron todos los factores de confusión (incluyendo la infección VPH). (Zhang, 1994)

-**Chlamydia trachomatis**: Aunque ya se había señalado en estudios epidemiológicos su relación con la NIC, sólo recientemente se han encontrado anticuerpos para Chlamydias en mujeres con NIC, después de controlar el estado del HPV y otros factores contundentes. Al ser asintomáticas el 70% de las infecciones, permanece mucho tiempo sin tratamiento y alterando el epitelio cervical. (Jha, 1993).

-**Vaginosis bacteriana (Gardnerella vaginalis)**: también se la ha señalado como favorecedora de la génesis de la NIC y asociada a la NIC en un 10% de los casos, siendo de 5 el riesgo relativo en pacientes con vaginosis. La Gardnerella actuaría aumentando el pH vaginal y facilitando la acción de otros cofactores y alterando el epitelio cervical. (Easmon, 1992)

-**Treponema pallidum**: Se han comunicado vínculos no concluyentes entre la NIC y numerosas infecciones genitales, sugiriéndose que las infecciones por casi todos los agentes de ETS pueden ser marcadores subrogados de infección por VPH y no tener un significado causal. (Reid, 1994)

### **Patogenia De La Infeccion Por Vph**

En cuanto al lugar de acción del VPH como posible factor etiológico, la gran mayoría de las NsIC ocurren en la zona de Transformación, ya que esta zona es particularmente susceptible; aunque un 3% de los casos pueden aparecer en el epitelio escamoso original del ectocérvix o en el epitelio glandular del endocérvix. Las células

de Reserva o las Metaplásicas parecen ser el blanco de la infección, al encontrarse en proliferación activa y expuesta al virus.

El VPH penetra en las células del estrato basal expuestas a micro traumatismos, los viriones pierden su envoltura proteica y el genoma viral llega al núcleo de la célula donde se establece en forma episómica.

-Incubación: Si bien no se conoce el mecanismo exacto, se cree que el virus se replica en núcleos de las células basales, colonizándolas.

-Fase Activa: La colonización puede mantenerse como infección latente o dar lugar en células permisivas (es decir, maduras), en presencia de Factores predisponentes (del huésped, tipo de VPH y de Cofactores), a una fase activa de expresión del virus, con una intensa vascularización, proliferación epitelial y crecimiento estromal, que va desde la infección subclínica a la clínica.

-Respuesta del huésped: La Inmunidad celular desempeña un papel fundamental en la defensa contra la infección VPH. El primer encuentro con el sistema inmunológico es en el epitelio donde la primera línea de defensa son las células de Langerhans intraepiteliales que activan los linfocitos T. La infección subclínica puede permanecer como tal, puede regresar en presencia de una buena respuesta inmunológica o avanzar hacia infección clínica. El período de incubación de la infección clínica, varía, de acuerdo con los informes entre 3 semanas y 8 meses, con una media de 3 meses.

## **Patogenia De La NIC: VPH Y Cofactores**

### **Patogenia De LA NIC: VPH**

La hipótesis que implica al VPH en la génesis de la NIC y el carcinoma, no se basa en estudios epidemiológicos sino en una serie de evidencias morfológicas y de biología molecular, derivadas de la literatura, en la actualidad inmensa sobre este tema.

Así, el VPH ejercería siempre un papel activo en la génesis del carcinoma, desconocido antes por la falta de identificación citocolpohistológica de la infección HPV, y confirmado por 2 evidencias:

-A.- En 1º lugar, el mismo porcentaje de progresión y de regresión en estudios de años anteriores y recientes que implican al VPH: En los estudios prospectivos basados en diagnósticos histológicos es elevado el porcentaje de regresión (13%-60%) y bajo el de progresión (6%-17%). Una frecuencia similar de progresión y regresión se ha hallado en estudios recientes efectuados en pacientes con infección por VPH.

-B.- En 2º lugar, el hecho de que confrontando 2 grupos de pacientes, el primero examinado al comienzo de la década de 1970 y el segundo a principios de la década de 1980, no se encuentran diferencias de prevalencia de Ag VPH en el NIC (Singer, 1985).

Se agrega a esta observación una más reciente ("personal communication" de Collins y McChance), según la cual al reexaminar portaobjetos de carcinoma cervical del año 1930 se encontraba presencia de VPH. En el aparato genital inferior se han aislado 23 subtipos de VPH; y actualmente sólo algunos de los VPH son

considerados, en base a datos de prevalencia en biología molecular, como de "alto riesgo" y de "riesgo intermedio" oncogénico siendo muchos otros oncológicamente inocuos:

-A la categoría de "Alto riesgo" pertenecen los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 56 que aislados de la NIC, NIP, y adenocarcinoma de cérvix están asociados con NIC y carcinoma cervical.

-De "riesgo Intermedio" los VPH 30, 34, 40 y 57; éstos, aislados del carcinoma de laringe, NIP, enfermedad de Bowen y papiloma del seno maxilar están asociados a menudo con el NIC.

-A la categoría oncológicamente inocua los VPH 6, 11, 42, 43 y 44, aislados de condilomas acuminados, papilomatosis laríngea y vulvar, y asociados con condilomas, papilomatosis laríngea, tumor de Buschke Lowenstein y sólo a veces con el CIN.

-Existe, un 4º grupo llamado de "riesgo no definido", VPH 53, 54, 55 y 58, aislados del condiloma acuminado, papulosis bowenoide y NIC, pero también de la mucosa cervical normal; Están todos los CIN relacionados con la infección VPH o existen 2 tipos diferentes, uno relacionado y otro no?:

- Es un hecho conocido en la literatura que morfológicamente existen 2 tipos de NIC, uno en el cual se evidencia el efecto citopáticos viral y otro en el cual dicho efecto no se pone de manifiesto en forma clara. Por otro lado, entre el 10-15% de los carcinomas cervicales surgen en ausencia de cualquier dato de infección VPH. (Schiffman, 1992).

La literatura informa que "mujeres normales" muestran una prevalencia de VPH16 o VPH 16/18 del 2% al 23%. En una reciente reunión de trabajo (1990) en Heidelberg no se llegó a un acuerdo sobre la prevalencia del VPH 16 en mujeres con citologías normales. Además, todavía falta determinar si un resultado cuantitativo pequeño, de apenas 0-15 fg de DNA de VPH 16, tiene alguna importancia clínica.

Se han encontrado cuadros histológicos que sugieren infección por VPH, neoplasias intraepiteliales e invasoras con evidencia de DNA de VPH 16 o 18, en muchas localizaciones como piel, laringe, córnea, conjuntiva, esófago, cavidad bucal y lengua, así como también en epitelios no permisivos como el epitelio cilíndrico del adenocarcinoma invasor e in situ del canal cervical (este último un tumor con características epidemiológicas muy diferentes del carcinoma espinocelular). Se supone actualmente que el VPH tiene una estrecha relación con la NIC; así lo sustenta una serie de datos inmunológicos y además se ha demostrado que el VPH se encuentra en el 90-95% de los cánceres escamosos del cuello. Si bien en los condilomas acuminados se encuentran frecuentemente los tipos VPH 6 y 11, en el cáncer cervical se hallan los tipos VPH 16, 18, 31, 33, 35,39 y 42, aunque los tipos más habituales son el 16, que se halla en el 50% de los cánceres cervicales y el 18, que se asocia en el 20%; mientras que los tipos 31, 33,35, 39 y 42 son poco frecuentes (Richart, 1992).

Sin embargo, aún existe controversia sobre el papel que desempeña el VPH en la génesis de la NIC, porque, si bien es cierto que los tipos 6 y 11 se hallan en lesiones benignas (condilomas) y en NIC I, y los tipos 16 y 18 en los NIC III, también existen los tipos 16 y 18 en el tejido cervical normal en proporción elevada (Schneider, 1992).

Por otra parte, es difícil distinguir la infección VPH (condilomas planos o condilomas atípicos) de la NIC basándose sólo en criterios citológicos e histológicos

y con seguridad, en el pasado, infecciones VPH fueron diagnosticadas como displasias y de esta forma se sobrevaloró la asociación de ambas, es necesario un factor iniciador (¿virus del herpes?, ¿tabaco?) para comenzar el proceso neoplásico celular promovido por el VPH. (Disaia, 1994).

**Cofactores: Inmunológicos; Tabaco; Hormonales; Nutricionales Y Antioxidantes**

Sinérgicamente con el VPH actuarían los carcinógenos químicos o físicos. La sola infección VPH no sería factor suficiente para la oncogénesis, lo cual se sugiere, aparte de la teoría de los "multistep" o cancerogénesis experimental, por otras consideraciones.

Los Cofactores considerados son: HsV2, Chlamydias, Factores Inmunológicos, Humo del cigarrillo; factores Hormonales; Nutricionales y Antioxidantes. Así como existen datos sobre la posible correlación entre VPH, déficit inmunológico, humo del cigarrillo y factores hormonales, hasta hoy no se ha establecido correlación entre VPH y Chlamydias. La correlación entre VPH y HsV2 es una cuestión aún no dilucidada, habiéndose establecido por algunos autores un hipotético sinergismo (Zur hausen, 1982).

**Factores Inmunológicos**

LA NIC asociado con infección VPH puede progresar con mayor rapidez a carcinoma invasor en las mujeres inmunodeprimidas. Se ha comprobado una depleción numérica de las células de Langerhans en las NIC con infección por VPH 16 y/o 18 cuando no en la sola infección por VPH. El mecanismo por el que el virus estaría en condiciones de provocar alteraciones oncogénicas podría ser mediado por una forma de inmunodeficiencia local con disminución de las células de Langerhans.

### **Humo del cigarrillo.**

En los últimos años ya se han comunicado estudios que controlaban el estado de VPH, y la mayoría no ha aportado pruebas que demuestren un efecto independiente del tabaco o solamente un efecto débil o marginal de éste (Schiffman, 1993).

### **Factores Hormonales**

La relación entre anticonceptivos hormonales y neoplasia cervical ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos, con resultados contradictorios.

En cuanto a la relación entre hormonas y VPH:

- Los condilomas genitales crecen durante el embarazo y sobre todo en los últimos 3 meses, por influencia hormonal; que demuestra DNA de VPH en muestras citológicas en el 28% de mujeres grávidas y en el 12,5% de las no grávidas, y también que la cuantificación del DNA de VPH en citologías de embarazadas era mucho más elevada. . Los anticonceptivos orales presentan un sinergismo con el VPH, con una disminución de la respuesta inmunológica a éste, o un aumento de la expresión del genoma VPH. (Hildesheim, 1990)

### **Factores Nutricionales Y Antioxidantes**

Desde la década de los ochenta se ha prestado especial interés al menor riesgo de neoplasia cervical en relación con una dieta alta en Carotenos, y posiblemente Folatos, Vitaminas A, C, E y Ferritina sérica. Se ha demostrado en estudios prospectivos caso-control una relación inversa entre la cantidad de beta Carotenos en plasma y la CIN, con un efecto quimio protector de éstos, que podría reflejar una influencia favorable sobre el sistema inmunológico y una acción, como lípido antioxidante, de protección tisular.

Vitamina A y sus derivados se ha demostrado que pueden hacer regresar una NIC II, al inhibir la proliferación asociada al VPH, en lo cual se basa el tratamiento de la NIC-VPH con retinoides y ácido beta transretinoico. (Meyskens, 1994).

La Vitamina C tendría un efecto protector, comprobado midiéndola en plasma y administrando una dieta enriquecida en ella. También un déficit de ella aumentaría el riesgo de CIN. (Slattery, 1990)

Iguales resultados se han demostrado con la Vitamina E (Bucklei, 1992).

Altos niveles de Ferritina sérica parecen tener efecto protector de la CIN, y así la hiponutrición favorecería la aparición de ésta (Amburgey, 1993).

## **DIAGNOSTICO DE LA CIN. PROCEDIMIENTOS Y CLASIFICACIÓN**

### **Citología- Biopsia.**

### **Diagnostico De La Infección Por Vph**

Para el Diagnóstico de la NIC hay que tener en cuenta:

- 1) Es asintomática; no hay signos clínicos de alarma.
- 2) Su aspecto macroscópico al examen con el espéculo es inespecífico.
- 3) Su origen puede ser uni o multicéntrico.
- 4) La extensión de la NIC suele ser pequeña (<1cm).
- 5) Se localiza en la unión escamocilíndrica, (exocérvical 33-73%; sólo en el endocérvix del 2.8 -33%, y exo-endocérvical 21-65%).

### **Citología Cervicovaginal: Diagnóstico Y Clasificación Citológica De La Nic**

La citología exfoliativa del cuello uterino está basada en el estudio microscópico de las células procedentes del epitelio de revestimiento, que pueden obtenerse por la exfoliación espontánea (Frotis Vaginal) o por raspado (Frotis Cervical); las células atípicas sufren una pérdida de adhesividad que favorece su mayor descamación. Además, se ha demostrado que su vida media es más reducida

cuanto más intensas sean las alteraciones histológicas del epitelio, debido al gran aumento de células en fase de síntesis del ADN. (Comam, 1944)

La presencia de células endocervicales y/o moco con células metaplásicas, condiciona la adecuación del frotis para su interpretación. La definición de los criterios de inadecuación de una prueba de Papanicolaou es discutida en la literatura internacional: En un editorial de Acta Cytologica de 1988 se insiste en la necesidad de una discusión de este tema. (Wied, 1988)

### **Características Citológicas De La Nic.**

#### **DISCARIOSIS**

Ya que la alteración fundamental de las Displasias es un trastorno de la maduración, las células descamadas no deberían presentar alteraciones importantes. No obstante, de acuerdo con la intensidad de las lesiones histopatológicas, pueden reconocerse las anomalías en las células exfoliadas.

En la actualidad se define la CITOLOGÍA DISPLÁSICA como aquella con anomalías celulares sin evidencia de malignidad y caracterizada por un aumento de las células inmaduras y de diferenciación anormal. Hay en las extensiones células anormales, aunque en menor número que en las lesiones malignas, y se acepta que no suelen exceder de 500 por preparación.

### **Criterios Citologicos De Malignidad En Las Nic: Anomalias Nucleares Y Citoplasmaticas**

La clasificación más universalmente aceptada sigue los criterios recomendados por el Comité Internacional de Terminología Histológica:

1). Displasia Leve: Predominan las células superficiales e intermedias y las alteraciones se localizan en las células superficiales: se presentan aisladas o en grupos, poligonales, con citoplasma abundante, núcleos algo aumentados de tamaño y ligero aumento de la relación núcleo/citoplasma. La cromatina es finamente reticular, y carecen de nucléolos. Actualmente numerosos autores llegan a la conclusión de que muchas de las lesiones clasificadas como displasia leve eran, en realidad, lesiones por VPH. Mientras que la sola infección por VPH no permite clasificar la lesión como NIC I, la asociación de alteraciones del núcleo y del citoplasma debe llevar al diagnóstico de NIC I.

2). Displasia Moderada: Las anomalías asientan en células superficiales e intermedias, aisladas o en pequeños grupos: núcleos algo aumentados de tamaño, cromatina finamente reticular y cromocentros pequeños y uniformes, mientras que no hay nucléolos o son pequeños. La binucleación multinucleación es poco significativa.

3). Displasia Grave: Hay afectación de células intermedias y profundas, que se presentan aisladas o en placas. Los núcleos son grandes, con marcado aumento de la relación núcleo/citoplasma; la cromatina es gruesa, hipercromática, pero ordenada, con cromocentros hipercromáticos y uniformes y bandas de cromatina; hay áreas claras uniformes y redondeadas, y ausencia de nucléolos.

### **Clasificación Citológica De Las Nic**

En 1989 se introdujo la clasificación denominada BETHESDA SYSTEM, que es una clasificación "descriptiva" de la citología cervicovaginal, que al cancelar definitivamente la de Papanicolaou, considerada no fiable en su correlación clínica, intenta obtener la interpretación de la muestra citológica en términos no ambiguos y uniformes, adecuación del frotis y enlazar con el tratamiento clínico. Aunque la verdadera innovación del Bethesda System consiste en clasificar sólo en 2 grupos todas las lesiones Intraepiteliales precursoras: LIE de Bajo grado (por la dificultad para distinguir entre lesiones por el VPH y el NIC I) y de Alto grado El término atipia se abandona, creándose una nueva categoría, de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (CEASI o **ASCUS**: células con características nucleares anormales pero sin cambios sugerentes de atipia coilocítica o de NIC I), que debería limitarse a la existencia de anomalías de células epiteliales que no son lo suficientemente constantes o severas como para diagnosticar una LIE de bajo grado (3-5% de las muestras).

### **Diagnóstico Citológico Cervicovaginal "Bethesda System"**

1. Informe de adecuación del preparado en portaobjetos
  - 1.1. Satisfactorio
  - 1.2. .Subóptimo:
    - 1.2.1. Celularidad escasa
    - 1.2.2. Sangre que oculta toda o parte de la muestra
    - 1.2.3. Fijación y conservación deficientes
    - 1.2.4. Excesiva citólisis o autólisis
    - 1.2.5. Presencia de material extraño
    - 1.2.6. Ausencia elementos endocervix en premenopáusicas

- 1.2.7. Inflamación: oculta toda o parte de la muestra
- 1.2.8. .Preparado no representativo del sitio anatómico
- 1.3. .No satisfactorio(inadecuado para valoración diag.)
  
- 2. Diagnóstico descriptivo (infeccion inflamacion;otras)
- 2.1. iInfección
  - 2.1.1. Micótica: Microorganismos que sugieren Candida; Otros
  - 2.1.2. Bacteriana.Microorganismos que sugieren Gardnerella
  - 2.1.3. Microorganismos que sugieren actinomicetos
  - 2.1.4. Modificaciones celulares sugieren Chlamydia
  - 2.1.5. .Otros
- 2.2. -Protozoarios: Trichomonas vaginalis; Otros
- 2.3. -Viral, Modificaciones celulares que sugieren efecto:
  - 2.3.1. .Citomegalovirus; HsV2
  - 2.3.2. .Otros (VPH: ver "Anomalías células epiteliales")
  - 2.3.3. –Otras
- 2.4. Modificaciones reactivas
  - 2.4.1. .-Inflamación
    - 2.4.1.1. .Modificaciones celulares
    - 2.4.1.2. .Cervicitis folicular
  - 2.4.2. .-Varias
    - 2.4.2.1. .Efecto del tratamiento
    - 2.4.2.2. .Radiaciones ionizantes
    - 2.4.2.3. .Quimioterapia
    - 2.4.2.4. .Efectos anticonceptivos barrera (mecánicos)
    - 2.4.2.5. .Efectos de la exposición al DES
    - 2.4.2.6. .Otras
- 3. Anomalías de las células epiteliales
  - 3.1. Células Escamosas

3.1.1. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS)(se recomienda seguimiento y/o más estudios)

3.1.2. Lesión Escamosa Intraepitelial (LIE)

3.1.2.1. LIE de Bajo grado: NIC I, VPH (Coilocitosis, Displasia leve)

3.1.2.2. LIE de Alto grado: NIC II-III(Displasia moderada-grave- LIE)

3.2. Carcinoma Escamocelular

3.2.1. Células glandulares.

3.2.1.1. Presentes en alguna de las siguientes circunstancias:

3.2.1.1.1. Fuera de la fase menstrual

3.2.1.1.2. En mujeres posmenopáusicas

3.2.1.1.3. En ausencia de historia menstrual

3.2.1.2. Células glandulares Atípicas, de significado indeterminado (se recomienda seguimiento y/o ulteriores estudios)

3.2.1.2.1. Endometriales

3.2.1.2.2. Endocervicales

3.2.1.2.3. No especificadas de otro modo

3.2.1.3. Adenocarcinoma

3.2.1.3.1. Probable origen: endocervical, endometrial, extraútero

3.2.1.3.2. No especificado de otro modo

3.2.1.3.3.

(El informe citológico cervicovaginal debe mencionar los elementos de 1,2 y 3).

## **TÉCNICA CITOLÓGICA:**

Se utiliza un método mixto para la obtención de la muestra endo y exocervical .Recogida del Exudado: La obtención de muestras para el examen citológico cervicovaginal debe efectuarse siempre antes de la exploración ginecológica y bajo visión directa del cuello, pues de lo contrario se recogería material del fondo de saco vaginal posterior, llamado por RAUSCHER<sup>201</sup> en 1954 "lago de liquido vaginal", donde hay junto con los detritus, células necróticas.

Se pueden utilizar diversos instrumentos: Asa de platino; Escobillón o hisopo de algodón; Espátula de AYRE<sup>202</sup>, (1946) clásica (de madera) o modificada, con una escotadura adaptable al cuello; Espátulas metálicas o de polivinilo.

Se desaconsejan actualmente la utilización, pues son a ciegas y sin espéculo, de la pipeta de Papanicolaou (1941) y de los Frotis de irrigación de Davis (1962).

.Lugar de la Toma: Para la obtención de la muestra se hace girar el borde de la parte acanalada de la espátula, apoyada en el exocérvix, recogiendo así el material de esa región y en parte de la unión escamo cilíndrica.

Todo ello lleva a WIED y BAHR<sup>205</sup> (1959), a proponer la llamada TRIPLE TOMA, en la que en un mismo portaobjetos con tres divisiones se ponen las células recogidas de cuello, endocérvix y fondo de saco vaginal posterior. En el laboratorio de citopatología se colorean los preparados citológicos con el método de coloración policroma de Papanicolaou.

## **BIOPSIA: EXOCÉRVIX, ENDOCÉRVIX**

### **ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA NIC Y EL CARCINOMA IN SITU**

De acuerdo con las conclusiones del Congreso Internacional de citología exfoliativa en Viena (1961), las Displasias se clasificaron en 3 grados y aunque RICHART propuso en 1967, y posteriormente en el III Congreso Mundial de Patología cervical uterina y Colposcopia celebrado en Orlando en 1978 se aceptó, la denominación genérica de NIC, el concepto no difiere sustancialmente. En la NIC la alteración fundamental es la ausencia de diferenciación de sus elementos constituyentes y según la proporción de células indiferenciadas se establece una clasificación en:

#### **1) NIC I, (LIE de Bajo grado):**

Comprende lo que se denominó clásicamente Displasia leve. Es el grado más benigno y en ella las alteraciones del epitelio, es decir, la ausencia de diferenciación, afecta el tercio inferior del epitelio. Desde el punto de vista histológico está caracterizada por: Ausencia de estratificación; Pérdida de polaridad; células escamosas de tamaños y formas diferentes, aumentando la relación núcleo-citoplasma; alteraciones del núcleo, hipercromatismo y distribución irregular de la cromatina nuclear; aumento del número y algunas mitosis anormales. En las capas superficial e intermedia puede observarse la Atipia Coilocítica, que se caracteriza por la presencia de un halo claro, que rodea un núcleo picnótico o ligeramente anormal, atravesado por algún puente de citoplasma. Puede existir edema intercelular e infiltrado inflamatorio.

Se discute el significado de la atipia coilocítica: MEISSEL ha sostenido recientemente que, en realidad, serían condilomas en fase precoz de desarrollo, apoyándose en que estas imágenes se observan asimismo en los condilomas acuminados; en el Sistema Bethesda se incluye en un mismo grupo con la displasia leve.

## **2) NIC II (LIE de Alto grado):**

Expresa ya una alteración estructural de mayor importancia, con aumento significativo de la actividad mitótica y estados hiperplásicos más o menos acentuados. El trastorno se limita en general a la mitad interna (de 1/3 a 2/3) del epitelio y se caracteriza por:

- a) Diferenciación retardada, no destacándose la formación de puentes intercelulares en la zona displásica.
- b) Estratificación bastante conservada.
- c) Trastornos de la maduración más acentuados que en la CIN.I: Células con características de inmadurez y aspecto en empalizada con anomalías nucleares y mitosis típicas.

## **3) NIC III (LIE de Alto grado):**

El trastorno afecta ya a todo el espesor del epitelio y las imágenes de atipia celular y epitelial son muy patentes. Se engloba en este apartado lo que clásicamente se denominó displasia grave y carcinoma in situ (CIS) ya que la diferenciación de ambos conceptos resulta artificiosa y subjetiva. Al estudiar la histopatología de la NIC III hay que analizar:

- a) Alteraciones de la arquitectura del epitelio: Ya a pequeño aumento se sospecha la lesión. El epitelio anormal se tiñe más intenso que el normal, del cual está delimitado netamente debido a la gran densidad celular, con un gran núcleo y pérdida de relación núcleo-citoplasma. La pérdida de la estratificación normal y la falta de polaridad celular es una de las características más importantes de la NIC de grado III.
  
- b) Anomalías celulares: Ausencia casi o total de diferenciación y de maduración: Células ovaladas; Núcleos voluminosos y frecuentes mitosis, muchas veces anormales.
  
- c) Extensión y sus límites con el estroma: La NIC no penetra en el estroma subyacente. La penetración en los espacios glandulares no se considera invasión, ya que se trata de espacios preformados, aunque se plantean a veces dificultades en el diagnóstico diferencial con la invasión inicial. Es frecuente la afectación glandular en el Carcinoma in Situ (CIS).

La Displasia grave sería por tanto un epitelio altamente atípico, muy difícil de diferenciar del CIS, aunque no es todavía esta lesión, puesto que no hay invasión de todo el espesor del epitelio por células malignas, sino sólo displásicas. La distinción entre esta displasia grave y el CIS se basa en la valoración de la importancia de las alteraciones morfológicas y en el grado de diferenciación epitelial.

Todas estas alteraciones displásicas se originan en un trastorno del proceso de crecimiento y maduración de las células de Reserva. Estas células, con su doble potencialidad, pueden presentar un crecimiento normal con buena diferenciación cilíndrica y dar lugar a un epitelio cilíndrico, o una diferenciación escamosa con

estratificación y maduración normales, dando lugar a un epitelio pavimentoso de origen metaplásico.

No obstante, en otras ocasiones, los procesos de multiplicación e hiperplasia de estas células de Reserva se apartan más o menos de lo normal, pudiendo presentar un retardo de la estratificación y una perturbación de la maduración, dentro de una diferenciación escamosa, o incluso con una diferenciación muy tardía e incompleta. Todo ello dará lugar a metaplasia escamosas atípicas que, por su morfología, caen ya dentro de las lesiones displásicas. Y en aquellos casos en que faltan completamente las características normales del crecimiento celular, se trataría de un CIS.

#### **CARCINOMA IN SITU (CIS):**

La denominación de CIS, la más aceptada actualmente, se debe a BRODERS<sup>211</sup> en 1932, quién lo definió textualmente como: "a condition in wich malignant epithelial cells and their progenie are found in or near positions ocuped by their ancestors, before they migrated beyond the junction of the so called basement membrane".

Se han propuesto numerosas denominaciones: Carcinoma preinvasivo; carcinoma de grado 0; epitelioma intraepitelial. El Comité Internacional de Terminología Histológica, en el I Congreso Internacional de Citología de Viena en 1961, dio la siguiente definición: "Deben clasificarse como CIS sólo aquellos casos que, en ausencia de invasión del estroma, presentan un epitelio de superficie que no muestra ninguna diferenciación en todo su espesor; el proceso puede afectar a las glándulas cervicales y las células de los estratos superiores pueden presentar a veces cierto aplanamiento" y añade:"el caso infrecuente de un CIS caracterizado por presentar una intensa diferenciación, pertenece a las excepciones para las cuales no puede establecerse ninguna clasificación.

Esta definición es la seguida en la actualidad, aunque la OMS, en 1967, precisó más las características de esta lesión: "el CIS puede ser definido como una lesión que tiene los caracteres histológicos del carcinoma, pero limitado al epitelio de superficie del exocérvis y/o del endocérvis". "Los caracteres histológicos son los siguientes: desaparición de la estratificación, núcleos estrechamente adosados, orientación vertical o diagonal, citoplasma poco o nada diferenciado, mitosis frecuentes hasta en la capa superficial".

### **TECNICA DE LA BIOPSIA:**

El control histológico de la patología cervical se efectúa mediante la obtención de muestras para biopsia: el diagnóstico final de malignidad o benignidad depende, en consecuencia, del examen histológico. La biopsia puede ser de 2 tipos:

1. Exocervical
  - 1.1. Biopsia guiada con colposcopia o con la visión
  - 1.2. Biopsia múltiple en los 4 cuadrantes de la portio.
  - 1.3. Biopsia en cono.
  - 1.4. Biopsia con asa diatérmica (LEEP).
2. Endocervical
  - 2.1. Raspado del canal cervical sin anestesia general
  - 2.2. Examen fraccionado del canal cervical y del OCI.

### **Pinzas para biopsia exocervical**

Existe una amplia variedad de pinzas para biopsia exocervical:

- a) .Schubert: recta o curvada lateralmente, y una longitud entre 23 y 26 cm.
- b) .Tischler: corte retrógrado, tallos acodados, mordida de precisión, 27 cm.
- c) Gaylor: recta con mordida redondeada, excavada y cerrada, 24cm de largo.
- d) Gellhorn: provista en su rama superior de un diente para fijar la muestra, una curvatura lateral y longitud de 24cm.
- e) Faure: pinza angulada lateralmente, con mordida triangular cerrada y excavada, y una longitud que varía entre 21 y 24cm.
- f) .Pinzas de corte en bayoneta: no obstaculizan la visión y compuestas por un mango universal, un cuerpo de longitud variable entre 16 y 40cm,y un terminal para biopsia de diferente diámetro con mordida móvil por arriba (Schumacher, Kevourkian), por abajo(Berger, Alexander), recto o curvo.

### **Curetas para Biopsia Endocervical**

Hay numerosos modelos:

- a) .Kervourkian-Young: cuerpo con terminal en forma triangular y borde cortante, de 30cm de largo, con recolector.

- b) Genell: con terminal de 4mm de diámetro, ligeramente curva, la parte posterior cerrada en cuchara y 28cm longitud.
- c) .Reich-Nechtow: terminal en cuchara,3mm diámetro y 22cm largo.
- d) .Novak: en cuchara y corte dentado, 4mm diámetro y 23cm longitud.
- e) .Kelly-Gray: terminal en anillo, diámetro entre 5-8mm, para ser accionada en laparte superior o inferior; cuerpo flexible y longitud de 24cm.

## **LA VALIDEZ DE UNA PRUEBA DIGNÓSTICA: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD**

El caso más sencillo que se nos puede plantear es el de una prueba dicotómica, que clasifica a cada paciente como sano o enfermo en función de que el resultado de la prueba sea positivo o negativo. En casos como éste, generalmente un resultado positivo se asocia con la presencia de enfermedad y un resultado negativo con la ausencia de la misma. El análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad<sup>4</sup>:

### **Sensibilidad**

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

De ahí que también la sensibilidad se conozca como “fracción de verdaderos positivos (FVP)”.

### **Especificidad**

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

De ahí que también sea denominada “fracción de verdaderos negativos (FVN)”.

Resulta obvio que lo ideal sería trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad, pero esto no siempre es posible. En general, las pruebas de screening deben ser de alta sensibilidad para poder captar a todos los enfermos. Una prueba muy sensible será especialmente adecuada en aquellos casos en los que el no diagnosticar la enfermedad puede resultar fatal para los enfermos, como ocurre con enfermedades peligrosas pero tratables, como los linfomas o la tuberculosis, o en enfermedades en las que un falso positivo no produzca serios trastornos psicológicos o económicos para el paciente (por ejemplo, la realización de mamografía en el cáncer de mama).

Por otra parte, la especificidad se refiere, como se señaló previamente, a la probabilidad de que un sujeto sano sea clasificado adecuadamente. En general, las pruebas confirmatorias del diagnóstico deben ser de alta especificidad, para evitar falsos positivos. Los test de alta especificidad son necesarios en enfermedades graves

pero sin tratamiento disponible que las haga curables, cuando exista gran interés por conocer la ausencia de enfermedad o cuando diagnosticar a un paciente de un mal que realmente no padece pueda acarrear graves consecuencias, ya sean físicas, psicológicas o económicas (por ejemplo, en el caso del cáncer cervicouterino).

La seguridad de una prueba diagnóstica. Valores predictivos:

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica. Tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad. Sin embargo, cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, el médico carece de información a priori acerca de su verdadero diagnóstico, y más bien la pregunta se plantea en sentido contrario: ante un resultado positivo (negativo) en la prueba, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo (sano)? Así pues, resulta obvio que hasta el momento sólo hemos abordado el problema en una dirección. Por medio de los valores predictivos completaremos esta información. ( Dujardin y Cols, 1994)

### **Valor predictivo positivo**

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

**Valor predictivo negativo**

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

## **CAPITULO III**

### **MARCO METODOLOGICO**

#### **NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

Esta investigación es de tipo descriptivo, no experimental,. Según Arias, 2006; una investigación descriptiva “consiste en la caracterización de un hecho, fenómeno o grupo con el fin de establecer su estructura o comportamiento. Los estudios descriptivos miden de forma independiente la variable, y aun cuando no se formulen hipótesis, las primeras aparecerán enunciadas en los objetivos de investigación”. En la cual se utilizaron: historias clínicas de pacientes de sexo femeninos, entre 15 y 60 años, que estuvieron ingresadas en el servicio de Ginecología del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” de Porlamar-Edo Nueva Esparta, en el periodo comprendido desde Enero 2006. Diciembre 2009, libros de texto acerca del tema para documentación y preparación de la investigación, además se empleo un formato para la recolección de datos relevantes para dicho estudio

#### **TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Es una investigación de tipo transversal correlacional, retrospectivo, cuantitativo, este permite recolectar datos en un determinado momento, describe variables y analiza su incidencia e interrelación en un momento dado entre las variables que se pretenden estudiar.

## **MÉTODO**

No experimental, porque no se hará manipulación de las variables.

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Arias, 2006; sostiene que la investigación de campo “consiste en la recolección de datos directamente de los sujetos investigados, o de la realidad donde ocurren los hechos, sin manipular o controlar variable alguna, es decir, el investigador obtiene la información pero no altera las condiciones”. De allí su carácter de investigación no experimental, donde se estudio la incidencia, factores de riesgos, sensibilidad y especificidad de los estudios realizados. Se recolecto la información a través de la revisión de historias médicas donde se encuentren registrados los datos de Cáncer de cuello uterino y VPH; en el Servicio de Ginecología Y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” de Porlamar-Edo Nueva Esparta, Enero 2006-Diciembre 2009.

## **UBICACIÓN**

Área geográfica: Hospital Central “Dr. Luis Ortega”. Ciudad de Porlamar. Municipio Mariño. Estado Nueva Esparta.

## **UNIVERSO**

Estará representado por la totalidad de las pacientes atendidas en la consulta del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis ortega” ciudad

de Porlamar. Estado Nueva Esparta. Durante el periodo comprendido entre Enero 2006- Diciembre 2009.

Arias, 2006; plantea que “la población o universo se refiere al conjunto para el cual serán validas las conclusiones que se obtengan, es decir, a los elementos o unidades a los cuales se refiere la investigación”.

## **MUESTRA**

Para efectos de esta investigación la selección de la muestra se realizó con muestreo no probabilístico de tipo intencional con los criterios de inclusión establecidos.

Se estudiaron 105 pacientes, que estuvieron ingresados en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega, La totalidad de las historias que se encuentren en el periodo Enero de 2006-Diciembre 2009.

Según Arias, 2006; “la muestra es un subconjunto representativo y finito que se extrae de la población accesible”.

Por otra parte, el muestreo no probabilístico se define como “el procedimiento de selección en el que se desconoce la probabilidad que tienen los elementos de la población para integrar la muestra”. El muestreo no probabilístico a su vez se clasifica en muestreo intencional en el cual “la selección de los elementos se realiza basados en criterios o juicios realizados por el investigador”.

En el marco de la presente investigación, debido a la naturaleza de la misma se han fijado algunos criterios de inclusión en cuanto a la selección de las unidades de análisis de la muestra. Estos criterios de inclusión son los siguientes:

#### **Criterios de Inclusión**

Mujeres sexualmente activas con edades comprendidas entre 15 y 60 años.

#### **Criterios de Exclusión**

Pacientes con estudios normales.

Pacientes menores de 15 años y mayores de 60.

Pacientes con antecedentes de histerectomía total.

Pacientes sin resultados de biopsia y citología.

### **TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

Los datos se tomaron a través de la observación directa de las historias médicas del Hospital Central “Dr.: Luis ortega”, Porlamar- Estado Nueva Esparta.

La obtención de los datos fue creada en base a revisión bibliográfica y consulta con expertos en el tema, tomada en este trabajo para muestra experimental local. El instrumento consta de una página con ítems organizados (Ver Anexo N°1)

## **TIEMPO DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación se realizó en un tiempo aproximado de Junio 2010 a Septiembre 2010.

## **INSTITUCIONES Y PERSONAL PARTICIPANTE**

Biblioteca “Dr. Ángel Granados Nieves” del Hospital Universitario “Dr., Luis Razetti”, Barcelona- Estado Anzoátegui.

Biblioteca “Dr. Miguel Salazar” del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”, Porlamar- Estado Nueva Esparta.

Biblioteca “Dr. Humberto García Arocha” de la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Caracas.

Departamento de historias médicas del Hospital Central “Dr. Luis ortega”, Porlamar- estado Nueva Esparta.

Asesor de tesis: Dr. Víctor Chopite Amore.- Ginecólogo- Obstetra.

Co asesor de tesis: Dr. Sabah Rahal. Ginecólogo - Obstetra

Asesor Metodológico: Lic. Nelson Bracho.

Autores: Eduvigis Campos Bermúdez y Blenda Pacheco Jiménez.

Información obtenida a través de internet, libro, tesis, revistas, boletín informativos de la maternidad Concepción Palacios”, Caracas- Venezuela.

## **VARIABLES**

### **Variable Independiente**

Incidencia de cáncer cérvico-uterino.

### **Variables Dependientes**

Lesiones intraepiteliales detectadas por citología cervical.

Lesiones intraepiteliales detectadas por biopsia cérvico-uterina.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Procedimiento estadístico para el análisis de los datos**

Los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables serán ordenadas y analizadas en el programa estadístico SPSS 11.5 versión Windows (español); mediante pruebas de análisis de frecuencia y porcentaje, pruebas paramétricas y no paramétricas. Las pruebas estadísticas de estimación y contraste frecuentemente empleadas se basan en suponer que se ha obtenido una muestra aleatoria de una distribución de probabilidad de tipo normal o de Gauss. Pero en muchas ocasiones esta suposición no resulta válida, y en otras la sospecha de que no sea adecuada no resulta fácil de comprobar, por tratarse de muestras pequeñas. En estos casos disponemos de dos posibles mecanismos: los datos se pueden transformar de tal manera que sigan una distribución normal, o bien se puede acudir a pruebas estadísticas que no se basan en ninguna suposición en cuanto a la distribución de probabilidad a partir de la que fueron obtenidos los datos, y por ello se denominan pruebas no paramétricas

(distribución free), mientras que las pruebas que suponen una distribución de probabilidad determinada para los datos se denominan pruebas paramétricas.

Para este análisis utilizamos las pruebas no paramétricas utilizados en el estudio fueron a través de la prueba binomial que compara las frecuencias observadas de las dos categorías de una variable dicotómica con las frecuencias esperadas en una distribución binomial con un parámetro de probabilidad especificado. Por defecto, el parámetro de probabilidad para ambos grupos es 0,5. Para cambiar las probabilidades, puede introducirse una proporción de prueba para el primer grupo. La probabilidad del segundo grupo será 1 menos la probabilidad especificada para el primer grupo.

La prueba de Chi cuadrado  $X^2$ , se utiliza para determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas. En segundo lugar, nos interesará cuantificar dicha relación y estudiar su relevancia clínica. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado, convierte cualquier diferencia en positiva, estos serán reportados en tablas y gráficos.

### **Procesamiento de datos**

La técnica de datos de esta investigación se realizó a partir de un análisis cualitativo y cuantitativo de los pacientes ingresados en el Servicio de Ginecología en el Hospital Central “Dr. Luis Ortega” de Porlamar, con diagnóstico de Cáncer de cuello uterino en el periodo comprendido entre Enero de 2006 – Diciembre 2009.

### **Validez y confiabilidad**

La información recolectada para ensamblaje de esta investigación fue tomada de bases documentales confiables: la historia clínica que fueron realizadas a los

pacientes ingresados en el Servicio de Ginecología, en el Hospital Central “Dr. Luis Ortega” de Porlamar, con diagnóstico de Cáncer de cuello Uterino.

### **Factibilidad y financiamiento**

La realización del trabajo de investigación planteado, se considera posible, ya que se dispone del lugar de trabajo (servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega de Porlamar, Estado Nueva Esparta), del apoyo del Dr. Sabah Rahal, especialista en Ginecología y Obstetricia y el personal de historias médicas.

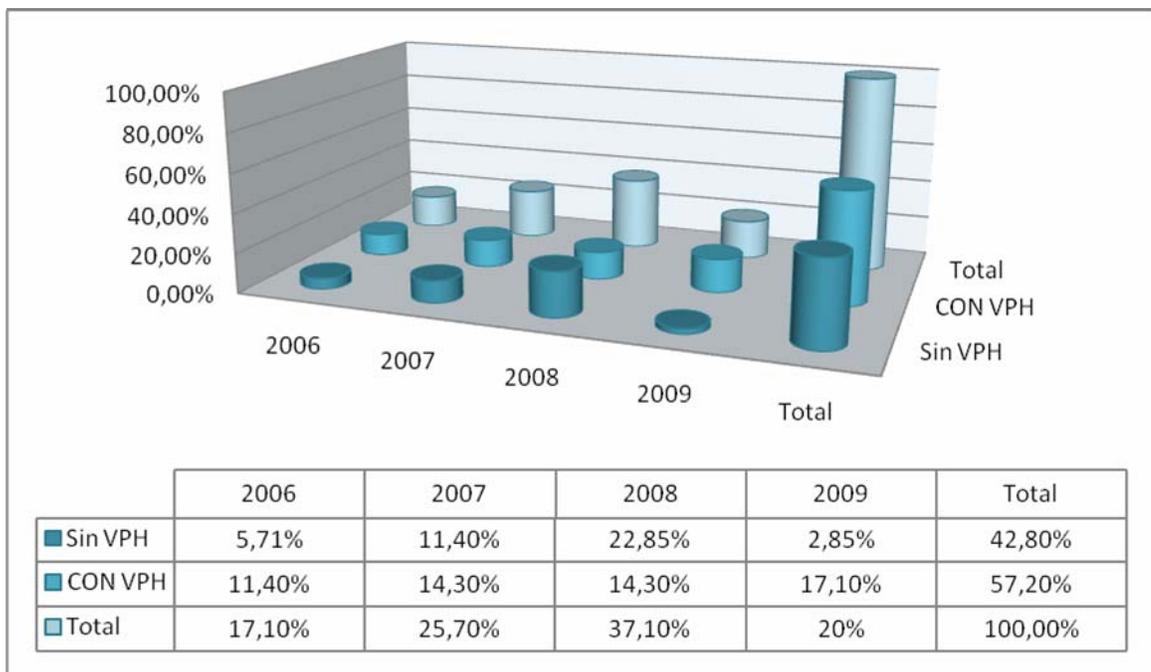
En lo que respecta al financiamiento de la totalidad del proyecto, este se encuentra dentro de los límites accesibles para el investigador, así como el tiempo requerido para la realización del mismo

## CAPITULO IV

### ANALISIS DE LOS RESULTADOS

#### RESULTADOS

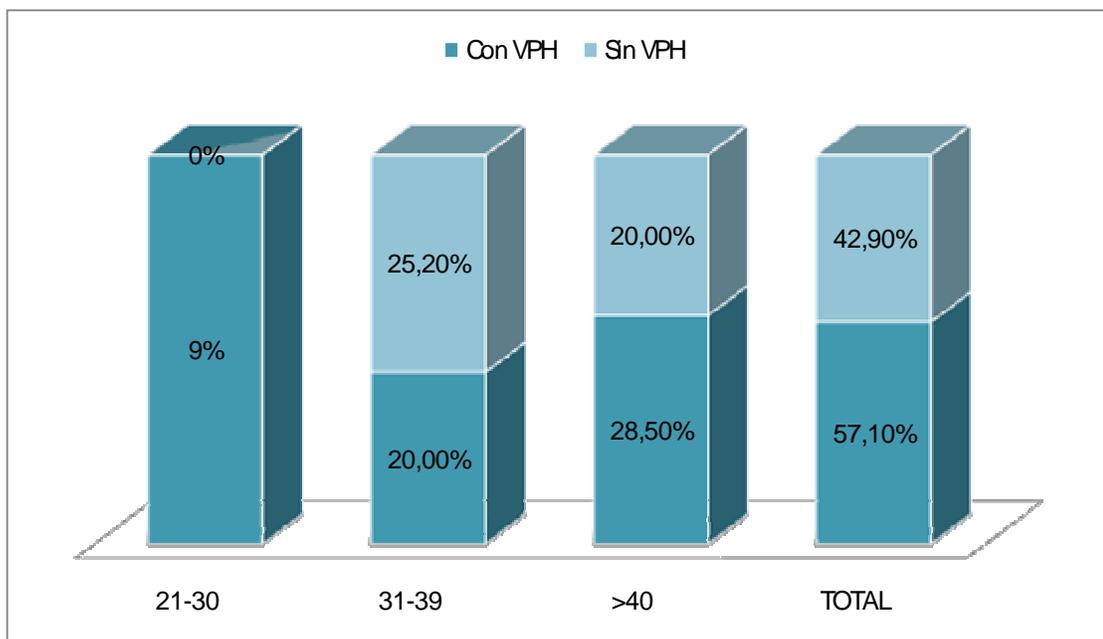
**Grafico 1. Incidencia por años de VPH en pacientes con Cáncer de cuello uterino que acudieron al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega-Portlamar.**



Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

En el siguiente estudio al analizar la Incidencia de VPH asociado a cáncer de cuello uterino por año de estudio de pacientes que acudieron al servicio de Ginecología del Hospital Central Dr. Luis Ortega, se evidencia que existe una prevalencia de VPH 57,2%, siendo su máxima incidencia en el 2009 con el 17,1% y su mínima en 2006 con 11,40% de los casos.

**Grafico 2. Edad de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”**



Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

En cuanto a la edad como factor de riesgo se evidencia que el mayor rango de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se encuentra en mujeres mayores de 40 años 28,5%, versus 25,5% de pacientes sin VPH asociado a cáncer de cuello uterino que se encuentra entre los 31-39 años.

**Tabla 1. Número de gestas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega- Porlamar.**

		VPH		Total
		No	Si	
Gestas	≤ 2	12	33	45
		11,42%	31,42%%	42,85%%
	> 2	33	27	60
		31,43%	25,71%	57,14%
Total		45	60	105
		42,85%	57,14%	100,0%

	Valor	p
Pearson Chi-Square	8,429 <sup>a</sup>	,004

Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

En el estudio se evidencia que existe una tendencia a que en las mujeres con más de 2 gestas, la incidencia de VPH es menor que las de menos de 2 gestas 25,71% versus 31,42%, siendo este punto de corte estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), como factor de riesgo.

**Tabla 2. Número de parejas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia del hospital Dr. Luis Ortega.**

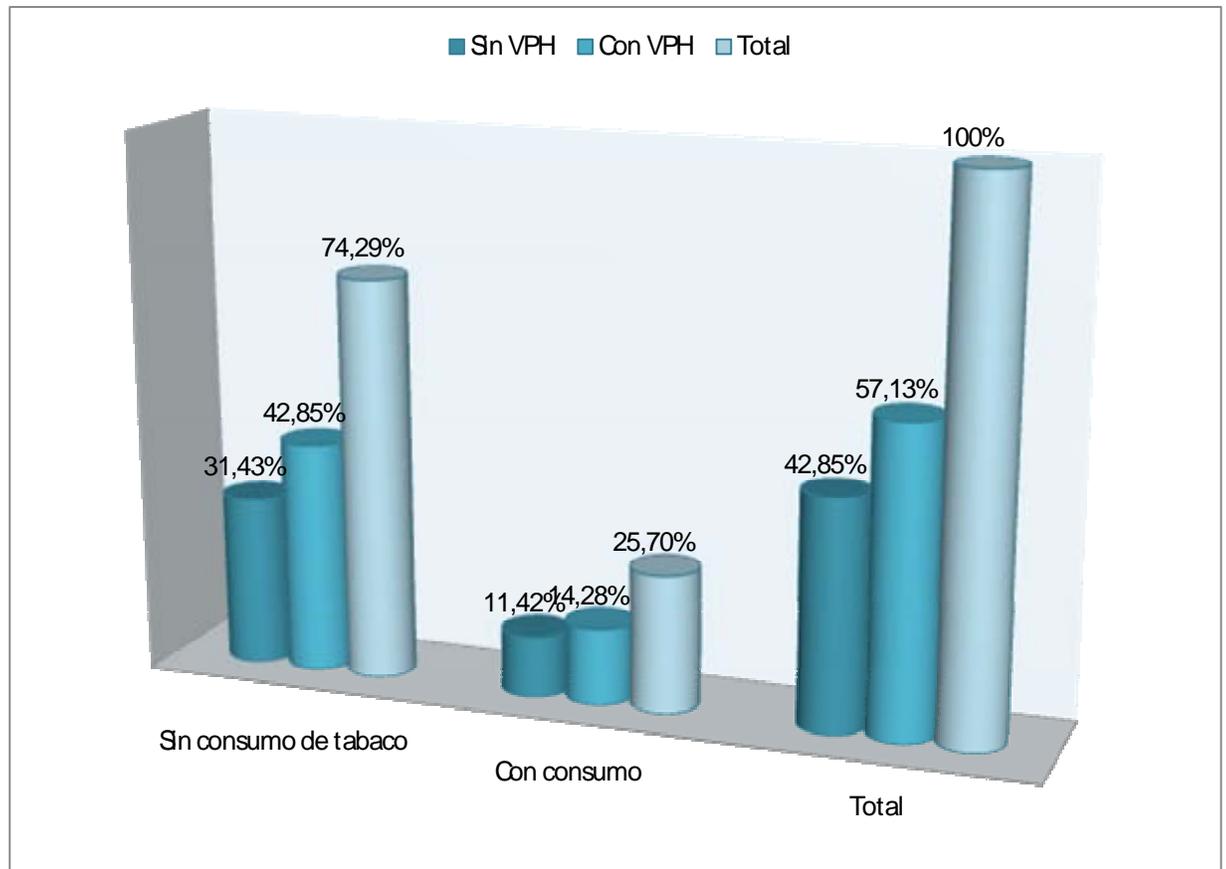
		VPH		Total
		No	Si	
Parejas	≤ 3	30	17	47
		28,56%	16,19%	44,76%
	> 3	12	46	58
		11,43%	43,80%	55,23%
Total		42	60	105
		39,99%	59,99%	100,0%

	Valor	P
Pearson Chi-Square	5,833	,016

Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

El número de parejas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia del hospital Dr. Luis Ortega, se evidencia que existe una mayor tendencia infección por VPH en mujeres con más de 3 parejas en su vida sexual 43,8%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en el estudio.

**Grafico 3. Consumo de tabaco en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega.**



Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

En cuanto al consumo de tabaco en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino de pacientes que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”, el 42, 85% sin consumo de tabaco, frente a un 14,28% con consumo de tabaco, tenían VPH.

**Tabla 3. Antecedentes de Enfermedades de transmisión sexual de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia del hospital Dr. Luis Ortega.**

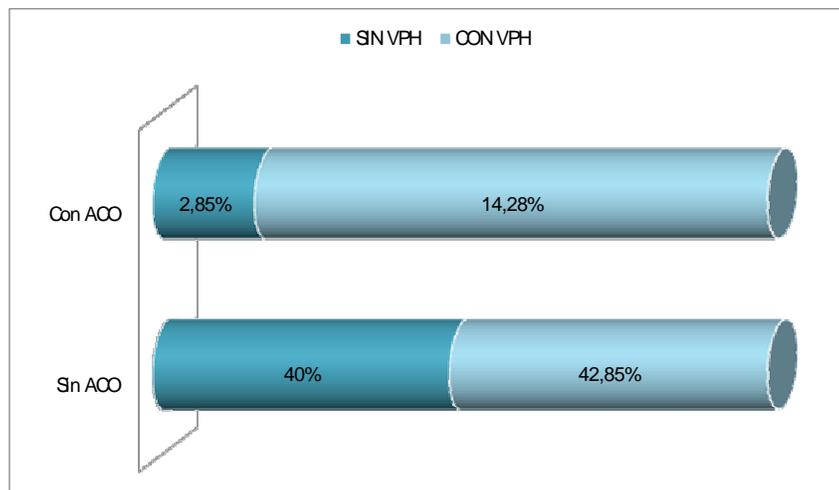
		VPH		Total
		No	Si	
Antecedente de ETS	No	18	0	18
		17,14%	0,0%	17,14%
	Si	27	60	87
		25,71%	57,14%	82,85%
Total		45	60	105
		42,85%	57,1%	100,0%

	Valor	P
Pearson Chi-Square	29,966	,001

Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

En cuanto a los antecedentes personales de ETS, se evidencia la alta relación que existe entre la existencia de infecciones anteriores de ETS con la infección de VPH en las mujeres de estudio, siendo una tendencia de 57,14% de los casos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en el estudio.

**Gráfico 4. Consumo de ACO en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino en pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”**



Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

Cuando se buscó la relación del consumo de ACO en pacientes con VPH asociado a Cáncer de cuello uterino que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”, se evidencia una mayor incidencia de infección por VPH en las mujeres que no tienen tratamiento con anticonceptivos orales con respecto a las que tienen de 42,85% versus 14,28%.

**Tabla 4. Antecedentes familiares en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino de pacientes acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”**

		VPH		Total
		No	Si	
Antecedente familiares	No	36	54	90
		34,28%	51,4%	86,6%
	Si	9	6	15
		8,57%	5,7%	14,2%
Total		45	60	105
		42,8%	57,1%	100,0%

	Valor	P
Pearson Chi-Square	2,100	,147

Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

En el estudio se evidencia una tendencia mayor de infección por VPH asociado a cáncer de cuello uterino en las mujeres que no tienen antecedentes familiares de cáncer de cualquier etiología 51,4% versus un 5,7% de aquellas que poseen el antecedentes, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) en el estudio

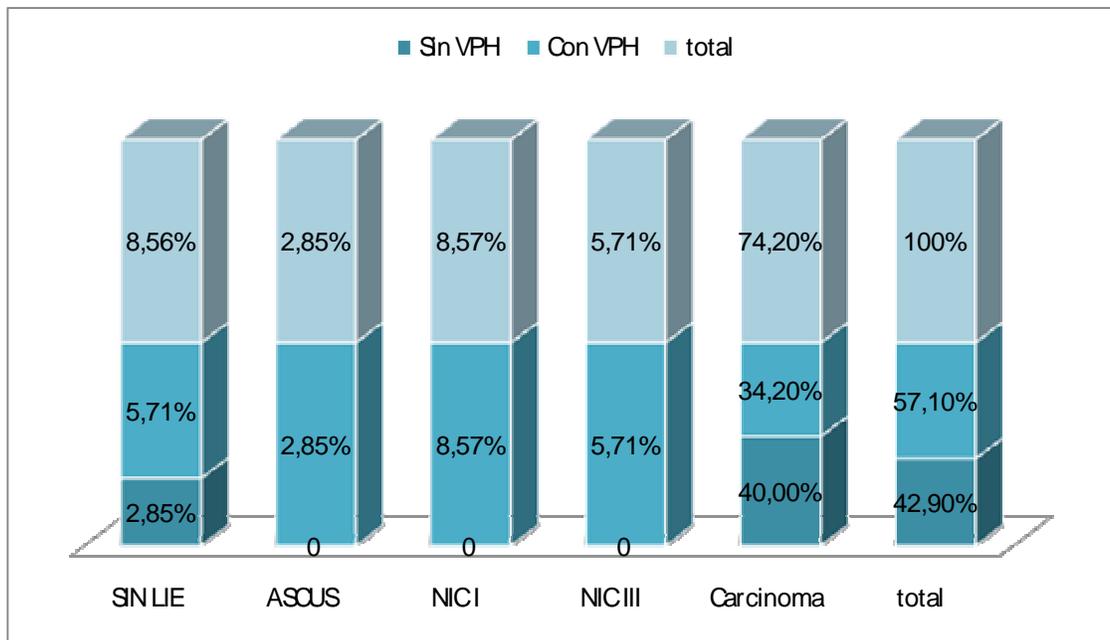
**Tabla 5 .Resultados de citología de pacientes con infección de VPH asociado a Cáncer de cuello Uterino en pacientes q acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”**

	Sin VPH		Con VPH		Total
	Nº	%	Nº	%	
<b>Sin LIE</b>	3	2,85%	18	17,14%	19,99%
<b>ASCUS</b>	9	8,57%	9	8,57%	17,14%
<b>NICI</b>	0	0%	6	5,71%	5,71%
<b>NICII</b>	9	8,57%	9	8,57%	17,14%
<b>NICIII</b>	24	22,8%	18	17,14%	39,94%
<b>Total</b>	45	42,9%	60	57,1%	100%

Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

Al evaluar los resultados de citologías de pacientes con infección de VPH asociado a cáncer de cuello uterino observamos que el 39,94% de las pacientes presentaban un NIC III, de estos, solo el 17, 14% tenía VPH asociado.

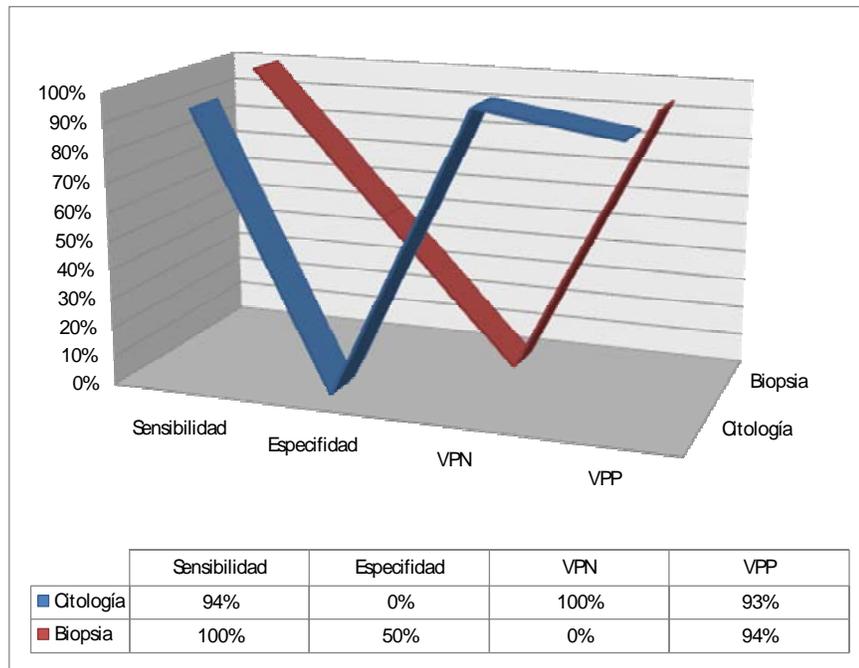
**Gráfico 5. Resultados de biopsia de pacientes con infección de VPH asociado a Cáncer de cuello Uterino en pacientes q acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”**



Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

Al analizar los resultados de biopsias tenemos que el 74,2% de sus biopsias reportaban carcinoma, de estos el 34,2% tenían VPH asociado a cáncer de cuello uterino versus 40%.

**Grafico 6. Sensibilidad y Especificidad de citología y biopsia de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino que acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega”**



Fuente: Departamento de Historias Medicas, HCLO. Enero 2006 – Diciembre 2009.

VPN

Valor predictivo negativo

VPP

Valor predictivo positivo

En cuanto a la sensibilidad del estudio citológico tenemos que es de un 94% frente a un 100% de sensibilidad del estudio biopsico, en lo referente a Especificidad de la biopsia es de un 50%, mientras que la citología es de 0%. El VPN de la citología

es de un 100%, mientras que la biopsia no tiene valor predictivo negativo. Al evaluar el VPP tenemos que de la citología es de un 93% versus 94% de la biopsia.

## **DISCUSIÓN**

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en la población femenina, aún siendo una enfermedad altamente prevenible y curable, cuando se detecta en la fase premaligna, por lo que se requiere del diagnóstico precoz a través de una pesquisa efectiva que permita garantizar un tratamiento oportuno.

Actualmente a nivel mundial se han producido dos tipos de vacuna (bivalente y tetravalente) contra las cepas oncogénicas del virus del papiloma humano (tipos 16 y 18) asociadas con la etiopatogenia de la mayoría de los cánceres del cuello uterino, que han demostrado ser eficaces para prevenir el cáncer cervical cuando se administra en tres dosis a niñas y adolescentes entre 9 y 15 años no infectadas por VPH. En nuestro país aún no se dispone de dichas vacunas.

No obstante, es necesario continuar y extender los programas sanitarios para lograr la mayor cobertura de la población femenina, tanto para el diagnóstico precoz como para el tratamiento adecuado del cáncer de cuello uterino, debido a que su carácter de problema de salud pública así lo amerita. De manera que, a través de los programas de pesquisa es posible identificar lesiones premalignas y cancerosas al comienzo de su desarrollo, con la premisa de que su detección temprana reducirá la extensión del tratamiento y mejorará la supervivencia.

Con ese objetivo, cabe destacar el hecho de que ha sido ampliamente aceptado el beneficio de utilizar conjuntamente la citología y la colposcopia, como parte de la sistemática exploratoria del programa de detección precoz del cáncer cérvico-uterino, aunado a la práctica de la biopsia dirigida cuando se observen atipias o alteraciones sospechosas de lesiones precursoras de malignidad, como lo son las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC).

Entre los factores relacionados con el diagnóstico acertado de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino pueden señalarse los siguientes: a) Utilizar una terminología uniforme para denominar a las lesiones, como puede ser el Sistema Bethesda; b) Practicar sistemáticamente citología y colposcopia en la consulta; c) Realizar una toma de la muestra con buena técnica y de calidad, válida para toda prueba diagnóstica; d) Analizar las muestras en laboratorios anatomopatológicos especializados y por personal médico experto; e) Entrenamiento médico adecuado en cada una de las pruebas diagnósticas; f) Establecer y revisar constantemente los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para las lesiones cervicales uterinas; g) Disponer de los recursos requeridos para este fin, tales como, personal capacitado, locales adecuados, equipos completos y funcionales, material de trabajo, laboratorios anatomopatológicos especializados, entre otros.

En cuanto a los resultados de esta investigación al analizar la incidencia de VPH asociado a cáncer de cuello uterino por año de estudio de pacientes que acudieron al servicio de Ginecología del Hospital Central Dr. Luis Ortega, se evidencia que durante el periodo de estudio la prevalencia de VPH 57,2%, siendo su máxima incidencia en el 2009 con el 17, 1% de los casos, y su mínima en 2006 con 11, 40% de los casos.

En cuanto a la edad como factor de riesgo se evidencia que el mayor rango de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se encuentra en mujeres mayores de 40 años 28,5%, versus 25,5% de pacientes sin VPH asociado a cáncer de cuello uterino que se encuentra entre los 31-39 años.

Con respecto al número de gestas las mujeres con más de 2 gestas, la incidencia de VPH se evidencia que existe una tendencia durante el periodo de estudio que las mujeres con más de 2 gestas, la incidencia de VPH es menor que las

de menos de 2 gestas 25,71% versus 31,42%, siendo este punto de corte estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), como factor de riesgo.

El número de parejas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se puede demostrar una mayor presencia de infección por VPH en mujeres con más de 3 parejas en su vida sexual 43,8%,

En cuanto al consumo de tabaco en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino, el 42,85% sin consumo de tabaco, frente a un 14,28% con consumo de tabaco, tenían VPH.

En cuanto a los antecedentes personales, se evidencia la alta relación que existe entre la existencia de infecciones anteriores de ETS, tales como: chlamydias, sífilis, trichomoniasis, VPH, VIH, con la infección de VPH en las mujeres de estudio, encontrándose una tendencia de un 57,14% de los casos.

Cuando se buscó la relación del consumo de ACO en pacientes con VPH asociado a Cáncer de cuello uterino, se encuentra una menor tendencia de infección por VPH en las mujeres que tienen tratamiento con anticonceptivos orales con respecto a las que no la tienen de 14,28% versus un 42,85%.

En el estudio se evidencia una tendencia mayor de infección por VPH asociado a cáncer de cuello uterino en las mujeres que no tienen familiares con antecedentes de cáncer de cualquier etiología 51,4% versus un 5,7% de aquellas que poseen el antecedentes.

Al evaluar los resultados de citologías de pacientes con infección de VPH asociado a cáncer de cuello uterino observamos que el 39,94% presentaban un NIC III, de estos solo el 17,14% tenían VPH.

Al analizar los resultados de biopsias tenemos que el 74,2% de sus biopsias reportaban carcinoma, de estos el 34,2% no tenían VPH asociado a cáncer de cuello uterino vs 40%.

En cuanto a la sensibilidad del estudio citológico tenemos que es de un 94% frente a un 100% de sensibilidad del estudio biopsico, en lo referente a Especificidad de la biopsia es de un 50%, mientras que la citología es de 0%.

## **CAPITULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **CONCLUSIONES**

1. La infección de VPH asociado a cáncer de cuello uterino es de un 57,2% de la población estudiada
2. La máxima incidencia de VPH es en el 2009 con 17,1% de los casos y la mínima en 2006 con 11,40% de los casos.
3. En cuanto a los factores de riesgos:
  - a. La edad como factor de riesgo se evidencia que el mayor rango de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se encuentra en mujeres mayores de 40 años.
  - b. Las mujeres con más de dos gestas, la incidencia de VPH es menor que aquellas con menos o igual a dos gestas.
  - c. Hay mayor presencia de de infección por VPH en mujeres con más de tres parejas en su vida sexual.

- d. Las mujeres sin consumo de tabaco tienen mayor incidencia de VPH.
  - e. Existe una alta relación en cuanto a los antecedentes de ETS y la infección de VPH asociado a cáncer de cuello uterino.
  - f. Las mujeres que no tienen tratamiento con ACO, tienen una mayor tendencia a la infección por VPH.
  - g. Hay una mayor tendencia que las mujeres sin antecedentes familiares tengan VPH asociado a cáncer de cuello uterino.
4. En los estudios citológicos encontramos que el 39,94% tenían un LIE de alto grado.
5. El 74,2% de la biopsia reportaban un carcinoma, de estos el 40% de los pacientes no tenían infección por VPH asociado a Cáncer de cuello uterino.
6. El estudio citológico tiene una sensibilidad de un 94% frente a un 100% de la biopsia, y una especificidad de un 50% mientras que la citología no es específica.

## RECOMENDACIONES

1. Es necesario extender los programas sanitarios para lograr la mayor cobertura de la población femenina, tanto como para el diagnóstico precoz, como para el tratamiento precoz del cáncer de cuello uterino, dado a que su carácter de problema de salud pública así lo amerita
2. Utilizar una terminología uniforme para denominar a las lesiones, como puede ser el sistema Bethesda
3. Practicar sistemáticamente citología y colposcopia en la consulta ginecológica.
4. Analizar las muestras en laboratorios anatomopatológicos especializados y por personal médico experto.
5. Entrenamiento médico adecuado tanto para la realización de una buena historia médica, como en cada una de las pruebas diagnósticas.
6. Disponer de los recursos para realizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para las lesiones cervicales uterinas, tales como personal capacitado, locales adecuados, equipos completos y funcionales, materiales de trabajo, laboratorios anatomopatológicos especializados.
7. Es necesario continuar con el estudio en un tiempo mayor, para contar con un universo mayor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

Allen ZA, Zaleski S, Cohen MB.(1994). **Review of negative Papanicolaou test.** Is the retrospective 5-year review necessary; 101:19 - 21.

Alonso y cols. (2002). **Cáncer cervicouterino. Diagnostico, Prevención y Control.** Editorial Médica Panamericana. México.

Alonso, Lazcano, Hernández. (2005). **Cáncer cervicouterino.** 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana.

Almirón S, Navarro S, Rojas MA, Szczerba SP, Martín de Civetta MT. (2003). **Correlación citohistológica de la expresión de la infección por el virus papiloma humano en lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.** Rev. Posgr Vía Cát Med; 134: 19-22.

Álvarez y cols. (2000). **Detección y tipificación del virus del papiloma humano (VPH) en un grupo de pacientes con sospecha clínica y/o anatomo- patológica de infección por VPH.** Universidad de Carabobo, consejo de desarrollo científico humanístico. Valencia, Venezuela, Vol.4, N°2.

Aura, E. (2006). **Descripción de los resultados clínico cito-colpo-histológicos de los pacientes con virus del papiloma humano de la unidad regional de patología cérvico-mamaria del centro integral de salud tipo II de Boyacá V.** UDO, Barcelona.

Broders A. (1932). **Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium.** Med Assoc; 1670.4.

Casado, Yuraisis y González, Luis (2002). **Conizaciones y virus de papiloma humano.** Hospital Universitario Luis Razetti. UDO. Barcelona.

Cox TJ, Lorincz AT, Schiffman MH. (1995). **Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance.** Am J Obstet Gynecol; 172:946-954.

De Borges RJ, Montes A. (1992). **Isolated or phagocytosed miniature dyskeratotic cells in papillomavirus infection associated with cervical neoplasia.** Diagn Cytopathol; 8:222-227.

Fox H. (1990). **Current problems in the pathology of intraepithelial lesions of the uterine cervix.** Hisopathologu;17:1.

Gearheart Pa. (2004). **Papilomavirus Humano.** Medicine.

Geosalud. (2005). **Detección de virus de papiloma humano en hombres mediante citología de raspado uretral utilizando la citología en fase líquida.** Disponible: [www.geosalud.com/VPH/index%20VPH.htm](http://www.geosalud.com/VPH/index%20VPH.htm)

Geosalud. (2005). **Epidemiología del virus del papiloma humano.** Disponible: [www.geosalud.com/VPH/index%20VPH.htm](http://www.geosalud.com/VPH/index%20VPH.htm)

Hall S, Wu TC, Soudí N, Sherman ME. (1994). **Low-grade squamous intraepithelial lesions: cyologic predictors of biopsy confirmation.** Diagn Cytopathol; 10:3-9.

Hatem F, Wilbur D. (1995). **High grade cervical lesions following negative Papanicolaou smear; false negative or rapid progression?** Diag Cytopathol; 12:135-141.

Hausen, H. (2002). **Papillomaviruses and cancer from basic studies to clinical application.** Nature Reviews Cancer, N° 2: 342 – 350.

Hudock J, Hanau CA, Hawthorne C, Jordan AG. (1995). **Predictors of human papillomavirus in patients with keratinization.** Diagn Cytopathol; 12:28-31.

Koss L. (1978). **Displasia areal concept or a mesomer.** Obstec Gynecol;51:374.

Kurman RJ, Solomon D. (1994). **The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis.** Springer-Verlag. N. York.

Muller J. (1840). **On the naturel and structural characteristics of cáncer and those morbid growths whicch may be confounded whitit.** London Sherwood Gilbert and Piper.

Muñoz Nubia, Bosch Javier. (1996). **Relación Causal entre el virus de papiloma humano y el cáncer cervicouterino y consecuencias para la prevención.** Bol. Oficina Sanit Panam; 121:6.

Muñoz, N. Et al. (2003). **Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer.** The New England Journal of Medicine; 348:6.

Papanicolau G. (1943). **Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear.** The commonwealth found.

Rengifo E. (1998). **NIC: Colposcopia y biopsia dirigida en el diagnóstico de lesiones iniciales del cuello uterino.** Ginecol Obstet; 44 (2):92-96.

Richart RM. (1966). **Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia.** Cancer; 19:1635.

Richart RM. (1967). **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia.** Clin Obstet Gynecol; 10:748-84.

Richart RM. (1973). **Cervical intraepithelial neoplasia.** Pathol Annu; 8:301-308.

Rivero C; Juan. (2002). **Importancia de la Tipificación del Virus del Papiloma Humano (VPH).** Revista Venezolana de Oncología, 14 (3): 176-177.

Schiffman, M. (2007). **Human Papillomavirus and cervical cancer.** The Lancet; 370: 890 – 897.

Torres L, A. (2004). **Cáncer ginecológico. Diagnóstico y Tratamiento.** Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1:7-8.

Torrejón, R. (2002). **Factores de Riesgo de Cancer Uterino. Estrategias de Prevención.** Salud Total de la Mujer; 4(1):23-31.

Virchow R. (1883). **Die krankhaften Geschwülste**. Berlin Hirschwald.

Walton R.J. (1982). **Report of a task force convened by the health service directorate**. Minister of National health and welfare.

## ANEXOS

### Hoja de recolección de datos

Nº de Historia:

Año del diagnóstico:

#### PARTE I: Datos de Identificación

Nombre y Apellidos

Edad:

Edo Civil: Cas. Solt. Viud. Unión Otros

Procedencia:

Ocupación:

#### PARTE II: Antecedentes

2.1- Antecedentes personales

2.2- Antecedentes familiares

2.3- Antecedentes gineco-obstétricos

2.3.1. Número de parejas sexuales:

2.3.3. Paridad:

2.3.4. Infección por VPH: Si No

2.3.5. Otras infecciones genitales

2.3.6. ACO:

2.4- Factores psicológicos

2.4.1. Fuma:

2.4.2. Alcohol:

2.4.3. Drogas:

Parte III

3.1. Resultado de citología:

3.2. Resultado de biopsia:

Parte IV

4.1. Diagnostico:

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y  
ASCENSO:**

<b>TÍTULO</b>	<b>CORRELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN PACIENTES QUE ACUDEN AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL “DR. LUIS ORTEGA” PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA. ENERO 2006- DICIEMBRE 2009.</b>
<b>SUBTÍTULO</b>	

**AUTOR (ES):**

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	<b>CÓDIGO CULAC / E MAIL</b>
Campos B., Eduvigis D.	<b>CVLAC:</b> 17.112.991 <b>EMAIL:</b> : educamber@gmail.com
Pacheco J., Blenda J.	<b>CVLAC:</b> 15. 908.059 <b>EMAIL:</b> femalecat_0607@hotmail.com
	<b>CVLAC:</b> <b>E MAIL:</b>
	<b>CVLAC:</b> <b>E MAIL:</b>

**PALÁBRAS O FRASES CLAVES:**

Infección, Virus de Papiloma Humano, Cáncer de Cuello Uterino

---



---

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

ÀREA	SUBÀREA
<u>Escuela de Ciencias de la Salud</u>	<u>Medicina</u>

**RESUMEN (ABSTRACT):**

Este estudio se correlaciona la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino en las pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Luis Ortega” Porlamar, estado Nueva Esparta, Enero 2006 – Diciembre 2009. La prevalencia de VPH fue de un 57, 2%, con una máxima incidencia en el 2009 de 17,1%. La edad como factor de riesgo se reporto que el mayor rango de pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se encuentra. El número de gestas durante el periodo de estudio las mujeres con más de 2 gestas, la incidencia de VPH es menor que las de menos de 2 gestas 25,71%. El número de parejas en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino se puede demostrar una mayor presencia de infección por VPH en mujeres con más de 3 parejas en su vida sexual. El consumo de tabaco en pacientes con VPH asociado a cáncer de cuello uterino, el 42,85% sin consumo de tabaco frente el 14,28%. Los antecedentes personales, se evidencia la alta relación que existe entre la existencia de infecciones anteriores de ETS, con la infección de VPH en las mujeres de estudio, encontrándose una tendencia de un 69% de los casos. La relación del consumo de ACO en pacientes con VPH asociado a Cáncer de cuello uterino, se encuentra una mayor tendencia de infección por VPH en las mujeres que no tienen tratamiento con anticonceptivos orales 42,85%. En el estudio se evidencio además una tendencia mayor de infección por VPH asociado a cáncer de cuello uterino en las mujeres que no tienen familiares con antecedentes de cáncer de cualquier etiología 5,7%. Al evaluar los resultados de citologías de pacientes con infección de VPH asociado a cáncer de cuello uterino observamos que el 39,94% presentaban un NIC III. Al analizar los resultados de biopsias tenemos que el 74,2% de sus biopsias reportaban carcinoma. la sensibilidad del estudio citológico tenemos que es de un 94% frente a un 100% de sensibilidad del estudio biopsico, en lo referente a Especificidad de la biopsia es de un 50%, mientras que la citología es de 0%

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:****CONTRIBUIDORES:**

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
<b>Chopite, V́ctor.</b>	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS-X</b>	<b>TU</b>	<b>JU</b>
	<b>CVLAC:</b>	3.673.970			
	<b>E_MAIL</b>	<b>victorchopite@hotmail.comt</b>			
	<b>E_MAIL</b>				
<b>Acuña, José.</b>	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU-X</b>
	<b>CVLAC:</b>	3.605.097			
	<b>E_MAIL</b>	<b>jgacuna@yahoo.com</b>			
	<b>E_MAIL</b>				
<b>Orta, Alfonzo.</b>	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU-X</b>
	<b>CVLAC:</b>	14.126.676			
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU</b>
	<b>CVLAC:</b>				
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>E_MAIL</b>				

**FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:**

<b>2010</b>	<b>11</b>	<b>08</b>
<b>AÑO</b>	<b>MES</b>	<b>DÍA</b>

**LENGUAJE: SPA**

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:****ARCHIVO (S):**

<b>NOMBRE DE ARCHIVO</b>	<b>TIPO MIME</b>
Tesis.VPH y Cancer de Cuello Uterino.doc	Application/msword

**CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS:** A B C D E F G H I J K L M  
 N O P Q R S T U V W X Y Z . a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v w x y z . 0 1 2 3 4 5 6 7  
 8 9.

## ALCANCE

ESPACIAL: DEL HOSPITAL “DR. LUIS ORTEGA” (Ginecología) (OPCIONAL)

TEMPORAL: 3 meses (OPCIONAL)

## TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

**Medico Cirujano**

---

## NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

**Pre-Grado**

---

## ÁREA DE ESTUDIO:

**Departamento de Medicina**

---

## INSTITUCIÓN:

**Universidad de Oriente, Núcleo Anzoátegui.**

---

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:****DERECHOS**

**De acuerdo al artículo 41 del reglamento de trabajos de grado:**

---

**“Los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la**

---

**Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados para otros fines**

---

**con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá**

---

**participarlo previamente al Consejo Universitario, para su autorización”.**

---



---

**AUTOR 1**

**Campos B., Eduvigis D.**

---

**AUTOR 2**

**Pacheco J., Blenda J.**

---

**AUTOR 3**

---

**TUTOR**

**Dr. Chopite A., Víctor**

---

**JURADO 1**

**Dr. Acuña, José G.**

---

**JURADO 2**

**Dr. Orta, Alfonso.**

**POR LA SUBCOMISION DE TESIS**

---

**Prof. Rosibel Villegas**