

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO (VPH) EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ENFERMEDAD AUTOINMUNE CON TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. JOSÉ CARLOS LUGO BÁEZ

ASESOR CLÍNICO
DR. JULIO CASTELO RUELAS
DR. FRANCISCO ISRAEL GARCÍA GUERRERO

ASESOR METODOLÓGICO
DR. JOSUÉ RODRÍGUEZCUEVAS



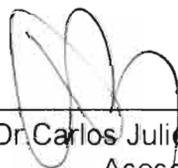
San Luis Potosí, S.L.P.

Febrero 2009



**PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
(VPH) EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD
AUTOINMUNE CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.**

Aprobación de Tesis



Dr. Carlos Julio Castelo Ruelas.
Asesor clínico.



Dr. Francisco Israel García Guerrero.
Asesor clínico.

Dr. Josué Rodríguez Cuevas.
Asesor metodológico.

Dr. Carlos Alonso Rivera.
Jefe de Enseñanza

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores de tesis: Dr. Julio Castelo Ruelas, Dr. Israel García Guerrero y Dr. Josué Rodríguez Cuevas por su paciencia y tolerancia, para lograr que con su conocimiento y experiencia este proyecto se realizara con éxito.

Al Dr. Carlos Abud Mendoza, por brindarme el apoyo y las facilidades para llevar a cabo este estudio.

Al Dr. Rubén López Revilla y al Biólogo Carlos Schroeder por su colaboración durante el transcurso del proyecto.

DEDICATORIA

A Dios por brindarme su amor y fortaleza en cada momento de mi vida, por permitir cumplir mis metas y regalarme la oportunidad de seguir adelante, por demostrarme las cosas sencillas y de aprender a darle el justo valor a las cosas.

Dedico este trabajo a mis padres Carlos y Ruth sin los cuales no sería posible mi existencia, gracias a su apoyo y educación he llegado hasta el día de hoy, me han demostrado a diario el amor que me profesan y me han enseñado a que los sueños se pueden cristalizar si perder uno su esencia, doy gracias por lo que son.

A Carlitos, quien sabe que es todo para mí y que igual sabe cuanto cuesta llegar a lograr las cosas, espero que siempre sea una enseñanza de vida para él.

A mis hermanas por quienes profeso un gran cariño y una admiración interminable, las cuales nunca han dejado de creer en mí.

A toda mi familia, por su amor, comprensión y haber tolerado tantos años de ausencias.

A Jessy por su comprensión y cariño.

A mis compañeros.

A todos y cada uno de quienes en alguna etapa de mi carrera me han apoyado.
Gracias.

ÍNDICE

| | Página |
|------------------------|---------------|
| Introducción | 6 |
| Marco Teórico | 8 |
| Justificación | 24 |
| Objetivos | 26 |
| Material y métodos | 27 |
| Criterios de inclusión | 28 |
| Criterios de exclusión | 29 |
| Definición operacional | 33 |
| Plan de trabajo | 36 |
| Análisis y resultados | 37 |
| Conclusiones | 43 |
| Bibliografía | 44 |
| Anexos | 48 |

INTRODUCCIÓN.

El virus del papiloma humano (VPH) es un problema importante de salud, ya que es considerado como una de las enfermedades de transmisión sexual que se encuentra con mayor frecuencia a nivel mundial, y su importancia aumenta por la asociación causal con lesiones premalignas de diversas neoplasias, de las cuales resalta el cáncer cervico-uterino por su alta prevalencia en el mundo.

Se estima que aproximadamente 630 millones de personas a nivel mundial se encuentran infectadas por el virus del papiloma humano. La carga global de cáncer en la mujer y en el hombre se estima sea mayor a 600 mil casos anuales de los cuales aproximadamente 500 mil son por cáncer cervico-uterino.(1) En México la cifra anual se ha mantenido entre 4 y 5 mil muertes anuales por cáncer cervico-uterino, es decir que una mujer muere cada dos horas por ésta patología.

Es importante señalar que se encuentra plenamente demostrado que el virus del papiloma humano, es el agente causal del cáncer cervico-uterino en el 99.7% de los casos. La infección por éste virus tiene particular afinidad por epitelios y mucosas de pacientes que se encuentran en etapas extremas de la vida reproductiva, aunque la mayor parte de los casos los encontramos entre los 20 y 30 años de edad. Por otra parte se ha observado que el virus del papiloma humano puede infectar fácilmente a personas inmuno-comprometidas.

El contagio de la enfermedad es por contacto sexual, en la mayoría de los casos, siendo que el primer contacto del virus ocurre generalmente en mujeres jóvenes al inicio de la vida sexual, condición que ha sido observada en países como el nuestro donde según diferentes encuestas reportan que 1 de cada 4 a 5 adolescentes inician vida sexual antes de los 18 años de edad.(2)

Es importante señalar que la mayoría de las mujeres infectadas, resuelven de manera natural la infección en aproximadamente el 95% de los casos. El 5% desarrolla lesiones premalignas de bajo y alto grado y solo el 1% eventualmente desarrollará cáncer cervico-uterino si no se realiza un diagnóstico oportuno de la infección y se trata de manera adecuada.(3)

Con lo antes descrito es mandatorio establecer métodos sensibles y específicos para realizar un diagnóstico oportuno de infección por virus del papiloma humano en pacientes con mayor riesgo de padecerla. Existe evidencia clara de mayor prevalencia del virus en mujeres inmunocomprometidas, por lo que es de interés estudiar éste grupo de pacientes para determinar la prevalencia de infección por virus del papiloma humano y sus factores asociados.

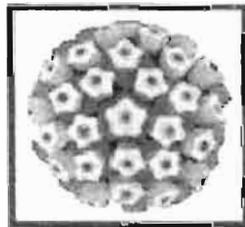
MARCO TEÓRICO.

La palabra virus proviene del latín: toxina ó jugo de veneno siendo una entidad desconocida hasta el siglo XIX. Fue en 1884 cuando Chamberland fabrica un filtro con el cual retiene a las bacterias dejando pasar a los virus, siendo hasta 1950 en donde una variedad de partículas virales son observadas con la ayuda de microscopia electrónica.

El virus del papiloma humano fue aislado en conejos en 1933 y en el año de 1935 se descubre que las lesiones papilomatosas producidas por éste tienen el potencial necesario para transformarse en procesos malignos. En 1949 se observa por primera vez el agente causal en materia obtenida de una verruga común de la piel. En 1956 se observan las células escamosas, desarrollándose a partir de la infección viral, las cuales se nombraron como coilocitos; posteriormente tras la invención de técnicas de clonación en los años 70 se logra determinar la organización genómica del virus, iniciando la secuenciación parcial de múltiples genomas, identificándose hasta el momento más de 140 tipos diferentes de virus de papiloma humano.(4)

VIROLOGÍA.

El virus del papiloma humano son virus de ADN, pequeño y sin cubierta, epiteliotrópicos, pertenecientes a la familia papovaviridae. El genoma es una molécula circular de ADN de doble filamento de aproximadamente 7900 pares de base, incluida dentro de una cubierta proteica esférica. Esta última consiste en dos proteínas estructurales: la proteína de cápside mayor (L1) que constituye 80% de la proteína total, y la proteína de cápside menor (L2). Todos los papilomavirus tienen una organización genética similar. El genoma viral se divide en una región temprana, que codifica los genes necesarios para la transcripción y replicación virales y la transformación celular; una región tardía, que codifica las proteínas de cápside virales, y una región reguladora no codificante, que también se denomina región de control larga, la cual también contiene los elementos de control para la transcripción y replicación y el origen viral de la replicación. El virus del papiloma humano tiene un periodo de incubación de 3 a 4 meses infectando las células basales. (5)



EPIDEMIOLOGÍA.

Se han descrito más de 140 tipos diferentes del virus del papiloma humano, de los cuales la mitad afectan el tracto genital. Este grupo se divide en alto y bajo riesgo oncogénico, solamente pocos tienen relación con lesiones malignas siendo los más prevalentes de alto riesgo el 16, 18, 31, 35, 45. El resto los podemos encontrar en el grupo de bajo riesgo. Se reporta que entre el 60 y el 70% de los casos de cáncer cervico-uterino, se relacionan los tipos 16 y 18. Observación constante en las diferentes poblaciones y etnias del mundo. Los tipos de VPH de bajo grado se encuentran relacionados a lesiones benignas (condiloma) siendo el 6 y el 11 responsables en el 90% de estos casos.(6)

Diversos estudios multiétnicos de tipo epidemiológico, han encontrado de manera consistente diversos factores de riesgo asociados a la infección por virus del papiloma humano y cáncer cervico-uterino, los cuales se señalan en la tabla 1.(7)

CÁNCER CERVICAL

FACTORES DE RIESGO

- Aumento en el número de parejas sexuales.
- Frecuencia de encuentros sexuales.
- Edad temprana en el inicio de vida sexual.
- Prostitución.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

- Tabaquismo.
- Uso de Hormonales Orales.
- Enfermedades de transmisión sexual.
- Multiparidad.
- Factores nutricionales.

HISTOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VPH.

Se inician cuando el virus tiene acceso a células basales de una superficie epitelial escamosa a través de traumatismos menores, como abrasiones en la piel o durante el coito. La infección se limita por completo al epitelio y en consecuencia durante su evolución no ocurre viremia. El ciclo de vida del virus dentro de las células infectadas puede dividirse en una etapa temprana y una etapa tardía, que guardan relación con el estado de diferenciación de la célula epitelial. En la etapa temprana se conserva un bajo grado de replicación viral en la célula basal y solo se transcriben los genes tempranos. La etapa tardía ocurre en células epiteliales escamosas diferenciadas terminalmente y conlleva la expresión tardía del gen, síntesis de proteínas de la cápside, síntesis de ADN viral autónomo y formación de partículas virales.

Las características histológicas son la hiperplasia circunscrita de células basales, el engrosamiento de la capa celular superficial y un proceso degenerativo denominado colilocitosis. Los colilocitos se caracterizan por vacuolización citoplasmática perinuclear, crecimiento del núcleo e hiper Cromasia. Las alteraciones nucleares reflejan la multiplicación del virus dentro del núcleo.(8)

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

La infección por virus del papiloma humano es inicialmente asintomática afectando varios sitios como mucosas, cavidad oral, esófago, laringe, traquea, conjuntivas, áreas genitales y anales. Se puede presentar de diversas maneras, cuando el virus se encuentra en etapa latente puede cursar asintomática, identificándose solamente por técnicas de biología molecular ó sub clínicamente por colposcopia, presentando lesiones hiperplásicas, verrugas hiperqueratocicas y lesiones displásicas. Las verrugas no genitales se pueden transmitir por fomites o por contacto en heridas pequeñas de la piel. Las verrugas genitales aparecen inicialmente en el introito vaginal en la parte posterior y en los labios, posteriormente se pueden extender hacia la vulva y eventualmente a la vagina y el cuello cervical. Las lesiones genitales causan prurito, sangrado, e infección secundaria al rascado.(9)

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL CERVIX NORMAL.

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, el cual delimita los tejidos muscular del cuerpo o miometrio del cérvix. La inserción de la cúpula vaginal permite identificar una porción supravaginal y otra infravaginal del cuello.

El canal cervical o endocérvix, comunica la cavidad uterina con la vaginal, constituyendo así en una verdadera puerta del útero que se mantiene cerrada por un denso tapón mucoso.

IRRIGACIÓN SANGUÍNEA.

La vascularización se encuentra formada por las ramas cervicovaginal y vaginal de la arteria uterina.

La distribución vascular del cuello ha sido dividido en cuatro zonas: La zona profunda en el estroma y constituida por un plexo de vasos anastomóticos (1er estrato) de ellos se originan otros vasos de trayectoria perpendicular y oblicua respecto al epitelio superficial (2º estrato), éstos terminan en una red vascular paralela a la superficie (3er estrato) de la cual salen capilares terminales que se juntan el tejido conectivo laxo subepitelial, formando asas (4º estrato). Estos dos 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.

DISTRIBUCIÓN LINFÁTICA.

La red linfática cervical es rica y compleja. Esta dispuesta en tres plexos que drenan uno en el otro: subcilíndrico, estromal y subseroso. Se 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 tres pedúnculos: iliaco externo (que es el principal) iliaco interno e iliaco posterior, que drena en los ganglios linfáticos presacros y parasacros.

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 dos 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 Fankenhäuser. El endocérvix esta inervado en mayor medida que el exocérvix. (ibid 8)(10)

HISTOLOGÍA.

EXOCÉRVIX: 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, plano, pavimentoso o pluriestratificado, no queratinizante, que posteriormente es rechazado por el epitelio mulleriano cilíndrico endocervical, hasta el orificio cervical externo.

Este epitelio se apoya en una lámina propia constituida por tejido conjuntivo, de la cual esta separado 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 durante la ovulación, y finalmente vuelva a adelgazarse en la menopausia. Alcanza su máximo grosor al nacimiento y durante la gestación.

El estudio histoquímico del epitelio crevicovaginal 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 cuatro estratos:

- Estrato Basal, germinativo o profundo, sobre la membrana basal formado por una hilera de células cilíndricas en empalizada, de núcleos grandes.
- Estrato Parabasal o espinoso profundo, formado por dos o tres 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).

CANAL CERVICAL O ENDOCERVIX.

El canal cervical o endocérnix está revestido por un epitelio monoestratificado, columnar, de células cilíndricas ciliadas, mucíparas y en empalizada. A diferencia de la mayoría de las mucosas, este tejido carece de submucosa y, por lo tanto, descansa directamente sobre la capa fibrosa del cervix. El epitelio, se encuentra dispuesto siguiendo pliegues longitudinales, tapiza tanto la superficie del endocérnix 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 vellosidad, de 0.15 a 1.5mm de diámetro y separadas unas de otras por criptas intervellosas.

En el orificio cervical externo, a nivel de la unión con el exocérnix existen pequeñas células cúbicas, de núcleo redondo, voluminoso y citoplasma escaso, agrupadas entre las células cilíndricas y la membrana basal, las cuales son las células subcilíndricas.

ZONA DE TRANSFORMACIÓN.

El límite entre las células pavimentosas y las cilíndricas se denomina unión escamo cilíndrica, clásicamente se describía una unión brusca encontrándose los dos epitelios en un punto que en total normalidad coincidiría con el orificio cervical externo, aunque esto ocurre muy raramente y generalmente el epitelio cilíndrico está extrovertido sobre el exocérvix, (ectropion) por laceraciones o estímulos hormonales. Otras veces ocurre el fenómeno inverso, observándose el recubrimiento del endocérvix por epitelio escamoso. (ibid 10)(11)

HISTORIA, CLASIFICACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LESIONES INTRAEPITELIALES.

HISTORIA DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES.

El desarrollo de la histopatología tuvo lugar en el siglo XIX y el pionero fue Johannes Muller en 1830, la primera clasificación de los tejidos fue introducida por Jacob Henle.

Rudolph Virchow, considerado el fundador de la patología celular, observó por primera vez el crecimiento hacia abajo de un epitelio del cérvix en el espesor de las capas más profundas. Sir John Willians en 1886 y posteriormente Cullen en 1900 describirían la lesión que más tarde se conocería como carcinoma in situ. Schauenstein en 1908 desarrolló su visión acerca de que el cáncer cervical iba precedido por una fase de crecimiento intraepitelial.(ibid 8)

En 1910, Rubin habla de cáncer incipiente para nominar el concepto de transformación neoplásica confinada al espesor del epitelio. En 1912, Schotlandery Kermauner utilizan el término de carcinoma temprano para

designar los cambios que observaban en el epitelio adyacente al carcinoma cervical invasor. Veinte años más tarde, Broders, basándose en su experiencia en Dermatopatología, emplea el término de carcinoma in situ (CIS) al describir éste cuadro histológico.

Otros términos utilizados fueron el de Enfermedad de Bowen cervical por Lecene también en 1932 y el de carcinoma intraepitelial no invasor por Galvin y Te Linde en 1936. Pese a la proliferación de éstos y muchos otros muchos sinónimos, el término acuñado por Broders es el que ha permanecido para designar éstas lesiones caracterizadas por la completa sustitución del epitelio por células anómalas semejantes a las células del carcinoma invasivo; cabe resaltar que, de forma paradójica, en el trabajo inicial de Broders no figuraba la localización cervical dentro de los ejemplos de Carcinoma in Situ.

SISTEMA DISPLASIA – CARCINOMA IN SITU.

Con la progresiva introducción de la citología y biopsias sistemáticas se vio con claridad que el espectro de anomalías del epitelio cervical era mucho más amplio, siendo frecuentes otros cambios epiteliales menos severos que el Carcinoma in Situ (CIS).

En 1949, Papanicolaou introduce los términos de displasia en histopatología y discariosis en citología para designar dichos cambios. Posteriormente en 1953, Reagan, consagra el término en histopatología cervical al denominar éstas lesiones, menos severas que el carcinoma in situ, hiperplasias atípicas o displasias, señalando que la mayoría de ellas, dejadas a su evolución, regresan o permanecen inalteradas por mucho tiempo. Así pues, contrariamente a lo que se piensa, es Papanicolaou y no Reagan el que introduce por primera vez el término de displasia en patología cervical.(12)

En 1961 en el primer Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena, se acuerdan que los términos para designar citológicamente las tres lesiones cervicales mayores sean: carcinoma invasor, carcinoma in situ y displasia. Esta última fue graduada como leve, moderada y severa, a las que habría que añadir el cáncer in situ ya definido. La clasificación, utilizada tanto en material histológico como citológico, tuvo dos problemas fundamentales; por un lado el gran desacuerdo respecto a cuando una lesión debía ser considerada displasia severa o carcinoma in situ y por otro, el que muchos clínicos asumían que el carcinoma in situ y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes, con distinto potencial maligno, no requiriendo tratamiento las lesiones displásicas.(ibid 10)

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC).

Para solventar éstos problemas Richart, en 1967 propuso el término de neoplasia intraepitelial cervical con tres grados progresivos (1, 2, 3) incluyéndose en el grado 3 la displasia severa y el CIS de la clasificación anterior. La ventaja principal sobre ésta, es el reconocimiento de la unidad del proceso patológico lo cual conlleva una relación con las técnicas terapéuticas. Esta clasificación ha sido considerada adecuada por más de 20 años y por lo tanto la mas utilizada internacionalmente; no obstante, un número importante de publicaciones, señalaron el hecho de la baja seguridad diagnóstica tanto en material cito como histológico, en la parte menos severa del espectro. Se sugirió por lo tanto, que éste sistema de graduación debería de ser modificado y sustituido por un sistema binario que segregara los procesos con atipia celular muy discreta de aquellos con atipia franca.(ibid 12)

LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA (ALTO-BAJO GRADO).

Las razones anteriormente expuestas, junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y en el diagnóstico citológico, motivaron una reunión de representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda, surgiendo un nuevo sistema de nomenclatura para informes citológicos ginecológicos, en el que se unificaron criterios y se adoptaron recomendaciones, la parte fundamental de esta nueva clasificación fue la elaboración de un sistema binario para catalogar las anomalías celulares preneoplásicas en el extendido citológico denominándolas: lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado.(ibid 10)

El término de alto grado incluye el CIN 2 y CIN 3 de la clasificación de Richart, y el término de bajo grado el CIN 1 y las alteraciones celulares producidas por virus del Papiloma Humano.

Esta clasificación fue difundida en 1988, parcialmente modificada en 1991 y actualizada en 2001.(ibid 6)

En el siguiente cuadro se observan las diferentes clasificaciones y las diferencias significativas entre ellas

CUADRO COMPARATIVO DE CLASIFICACIONES

| | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|-----|
| DISPLASIA/CIS Años 49-69 | ¿HPV? | DISPLASIA LEVE | DISPLASIA MODERADA | DISPLASIA GRAVE | CIS |
| CIN-NIC (Richart) Años 69-89 | HPV (1976) | CIN-NIC 1 | CIN-NIC 2 | CIN-NIC 3 | |
| SIL-LIP (Bethesda) Desde 1989 | SIL-LIP BAJO GRADO (L-SIL) | | SIL-LIP ALTO GRADO (H-SIL) | | |

FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES.

La incidencia de mortalidad por cáncer cervico-uterino en los países desarrollados ha ido en decremento en los últimos años, debido a la inclusión del uso de la prueba de Papanicolaou usada como tamizaje dentro de los Programas de Salud, con aplicación en la población en general y enfatizado hacia las pacientes con factores de riesgo asociados.(13)

En la División de Ginecología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" se iniciaron actividades en la clínica de Displasias a partir de Octubre del año 2006, en ella se otorga la atención y seguimiento a pacientes con alteraciones en pruebas de papanicolaou. Actualmente se reportan entre 40 a 50 casos mensuales de lesiones de bajo y alto grado, observándose una tendencia al aumento en el número de casos.

Estas acciones son de suma importancia ya que los datos estadísticos revelan que en nuestra población se documentaron 4237 muertes relacionadas a cáncer cervico uterino del año 2005 al 2006 dentro de la República Mexicana, incluidas 116 de éstas pacientes del estado de San Luis Potosí.(14)(15)

A pesar de las limitaciones del papanicolaou, se observa un aumento importante de lesiones pre invasoras desde 1960, esto relacionados a muchos factores de riesgo dentro de los cuales se encuentran el inicio de vida sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales, infecciones por virus del papiloma humano (VPH), estado socioeconómico, y al estado de inmuno supresión de la paciente.(16)

El deterioro de la respuesta inmunitaria, en pacientes con enfermedades sistémicas puede favorecer el inicio y progresión de ciertas infecciones. Algunos fármacos utilizados para tratar éstas afecciones, repercuten en la respuesta inmunitaria, humoral y celular, circunstancia que puede acelerar la replicación viral. (17) (18).

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), igual que Artritis Reumatoide(AR), son enfermedades que predominan en el sexo femenino, muchas de las cuales se encuentran bajo tratamiento con fármacos inmunosupresores, teniendo una repercusión directa en aquellas que se encuentran con vida sexual activa y en el grupo de edad reproductiva.(19)(20)

El tamizaje de lesiones en el cuello uterino en pacientes inmunosuprimidas, es importante porque la identificación oportuna de infecciones sexuales trasmisibles así como del virus del papiloma humano, debe acompañarse de estrategias para prevenir la progresión de las lesiones encontradas. (21)

La infección por virus del papiloma humano, es una de las enfermedades más frecuentes de transmisión sexual, relacionándose en aproximadamente en más del 99.7% de los casos de cáncer cervico uterino y directamente con lesiones intraepiteliales de bajo grado que son premalignas, en la evolución de éstas lesiones es necesario contemplar la respuesta inmunitaria del paciente al igual que la coexistencia de factores ambientales y del huésped.(22)

En la actualidad la prevalencia de VPH en México descansa, principalmente en los resultados de citología cervical, método con alta tasa de falsos positivos y negativos, de aproximadamente 20%.(23)

Solo unos cuantos estudios han evaluado ésta prevalencia en un limitado grupo de pacientes en quienes se aplican técnicas de biología molecular. (24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Es importante conocer la prevalencia de infección por virus del papiloma humano en pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune, teniendo un seguimiento de la patología más estrecho, ya que presentan una mayor rapidez en la evolución de lesiones premalignas.

JUSTIFICACIÓN.

Se calcula que el 80% de la población a nivel mundial padece en algún momento de su vida al menos una infección por virus del papiloma humano. Teniendo repercusión directa en personas jóvenes que se encuentran en etapa reproductiva.(25)

Se tiene documentado que la incidencia y prevalencia de infecciones por VPH en pacientes inmunosuprimidas es superior a la incidencia en pacientes sanas o sin tratamientos inmunosupresores. existen diversos estudios en los cuales se observa que la calidad del huésped se relaciona directamente con la velocidad de progresión de la enfermedad, la mayor parte de la población que ha sido estudiada son pacientes portadoras del virus de inmunodeficiencia humana en donde los conteos de CD4 así como de CD8 disminuidos presentan una prevalencia mayor de lesiones intraepiteliales y del virus del papiloma humano, así como también una progresión más rápida a lesiones de alto grado.(26)(27)

Un grupo importante de pacientes son las que se encuentran con diagnóstico de algún tipo de enfermedad que afecta su sistema inmune tal como Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, patología que se asocia a pacientes jóvenes, las cuales están bajo tratamiento con fármacos inmunosupresores. Las mujeres con enfermedades autoinmunes son un grupo especialmente vulnerable a la persistencia de infecciones por virus del papiloma humano, y por ende, al cáncer cervico-uterino.(28)(29)

Para este tipo pacientes las guías de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology señalan que se realice la vigilancia con pruebas de Papanicolaou cada 6 meses, durante el primer año posterior al diagnóstico y si resulta negativo se debe realizar cada año, aunque la sensibilidad y

especificidad del papanicolaou, en pacientes con algún tipo de inmunosupresión se reporta entre el 60 al 80% y del 80 al 97% respectivamente para todos los grados de displasia cervical. En algunos estudios se sugiere realizar búsqueda intencionada para virus del papiloma humano junto con papanicolaou, al igual que colposcopia ya que se ha visto que estas pacientes presentan mayor infección por el virus del papiloma humano, aunque aún no se supera el costo beneficio de realizarlo.(ibid 10)(30)

Dentro de nuestro medio, en éste grupo de pacientes, la vigilancia se realiza en su centros de atención en los cuales se realizan pruebas de papanicolaou anualmente, y si se llega a encontrar alguna lesión se deriva para su atención que en muchas ocasiones no se realiza en forma inmediata, dependiendo de muchos factores como la carga de pacientes, cultura de la paciente, derivación adecuada por parte del médico tratante, etc.

En nuestro medio aún no se establece la prevalencia del virus del papiloma humano en pacientes inmunosuprimidas, que según la literatura sería de aproximadamente 30% al igual que no se tiene control ni seguimiento por parte de un servicio especializado, con la realización de éste estudio primeramente se demostraría la prevalencia del virus y posteriormente se continuaría la vigilancia por la clínica de Displasias tomando decisiones precisas en cuanto a su control y tratamiento, lo cual conlleva un beneficio directo a las pacientes que se incluyan en el estudio.(ibid 25)(31)

Los resultados de este proyecto permitirán tomar decisiones y establecer estrategias para la detección oportuna y el tratamiento del virus del papiloma humano en pacientes inmunosuprimidas que se encuentren incluidas en el servicio de Reumatología del Hospital Central.

OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL.

1.- Conocer la prevalencia de las infecciones con virus de papiloma humano en pacientes con enfermedad autoinmune, con tratamiento inmunosupresor de la clínica de Reumatología y Osteoporosis del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1.- Analizar los datos demográficos y los factores de riesgo asociados a las infecciones por virus del papiloma humano en pacientes con enfermedad autoinmune con tratamiento inmunosupresor de la clínica de Reumatología y Osteoporosis del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

2.- Determinar los serotipos de virus del papiloma humano relacionados a la infección en pacientes con enfermedad autoinmune con tratamiento inmunosupresor de la clínica de Reumatología y Osteoporosis del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

HIPÓTESIS.

Las pacientes con enfermedad autoinmune con terapia inmunosupresiva tienen mayor prevalencia de infección por virus del papiloma humano y lesiones premalignas que pacientes sanas sin tratamiento inmunosupresor.

MATERIAL Y MÉTODOS.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población a estudiar será delimitada a aquellas pacientes del departamento de Reumatología del Hospital Ignacio Morones Prieto de entre 15 y 55 años de edad a quienes se haya diagnosticado con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, u otra patología autoinmune y que se encuentren recibiendo tratamiento inmunosupresor 12 meses antes del comienzo del estudio.

TIPO DE ESTUDIO.

El estudio es un estudio transversal, analítico, descriptivo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se tomarán en cuenta a la población que se encuentra en control y vigilancia en la clínica de Reumatología y Osteoporosis, se calculará el número a conveniencia con una $n= 50$.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Serán sujetos de estudio aquellas pacientes que reúnan las siguientes características:

- Pacientes del servicio de reumatología del Hospital Central con diagnóstico de enfermedad autoinmune.
- Sexo femenino.
- Entre 15 y 55 años de edad.
- Vida sexual activa.
- Encontrarse recibiendo tratamiento inmunosupresor desde hace 12 meses como mínimo.
- Consentimiento otorgado por escrito para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Serán descartadas del estudio aquellas pacientes que presenten al menos una de las siguientes:

- Diagnóstico previo de cáncer cervico-uterino.
- Antecedentes de tratamiento de lesiones intraepiteliales de bajo grado.
- Histerectomía.
- Embarazo en curso.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Serán rechazadas muestras que sean insuficientes.

RECOPILACIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y EPIDEMIOLOGICOS.

Se recopilarán las siguientes variables para la elaboración de una base de datos: Edad, estado civil, escolaridad, inicio de vida sexual activa, menarquia, embarazos, número de parejas sexuales, infecciones vaginales previas, diagnóstico establecido, tiempo con tratamiento inmunosupresor, fármaco establecido. Se realizarán tomas de papanicolaou a las pacientes incluidas. Las pacientes con presencia de lesiones intraepiteliales ó con virus del papiloma humano se enviará al servicio de Displasias del Hospital Central para realizar colposcopia y seguimiento de la paciente.

ASPECTOS ÉTICOS.

El riesgo presentado en el estudio para las pacientes participantes será mínimo.

DETECCIÓN Y TIPIFICACIÓN DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

TOMA DE MUESTRAS

A las pacientes con enfermedad autoinmune que se encuentran en control en la clínica de Reumatología y Osteoporosis, posterior a su consulta se les otorgó cita específica para la toma de muestras en la clínica de Displasias, siguiendo un protocolo para la toma de citología. Se obtuvo una muestra cervical mediante la introducción de un espéculo vaginal estéril desechable. Con control visual se obtuvieron células del endocérnix y de la zona de transformación que se colectaron por exfoliación con un cito-cepillo estéril que se rotó 360 grados en el orificio cervical interno, las muestras se colocaron en un criotubo estéril de prolipropileno, el cual contiene solución salina más etileno-diamino-tetracetato, posteriormente se almacena hasta la extracción del virus.

Se utiliza el método de PCR multiplex anidada de Sotlar, para la detección de 13 tipos de VPH-AR y 8 de VPH-BR, el cual se ha implementado exitosamente en el IPICYT como parte de un estudio en curso que tiene como objetivo determinar la prevalencia y distribución de los tipos virales de VPH-AR o VPH-BR en el estado de San Luis Potosí.(32)

El proceso de detección del virus en general consta de los siguientes pasos:

- 1.- Centrifugación de muestras.
- 2.- Digestión con proteinasa K.
- 3.- Precipitación de contaminantes.
- 4.- Precipitación y formación de madeja de ADN.
- 5.- Lavado de la pastilla de ADN.
- 6.- Disolución y almacenamiento de ADN puro.
- 7.- Preparación de PCR.
- 8.- Ampliaciones de moldes.
- 9.- Proceso de PCR.
- 10.- Secuencia de los productos de PCR

En la Fig. 1 se muestra un resultado típico de identificación de los tipos de VPH con este método en un grupo de pacientes de la ciudad de San Luis Potosí.



Fig. 1. Genotipificación de VPH de alto y bajo riesgo en muestras de raspados cervicales de nueve pacientes mediante la PCR-MA.

Carriles 1 y 12: Escalera de marcadores (100 pb). Carril 13, Control negativo (agua). Carril 14, Control positivo (ADN de células HeLa, transformada por VPH tipo 18). Muestras problema en los carriles 2-11. Carriles 5, 10 y 11: muestras positivas para VPH tipo 18.

DEFINICIÓN OPERACIONAL.

El tipo de variable es nominal.

Edad de la paciente.- se realiza el estudio en un universo de pacientes de los 15 a los 55 años, ya que dentro de este tiempo pueden tener mayor impacto en su historia ginecológica. En la mayor parte de los estudios se encuentra mayor prevalencia de virus del papiloma humano en pacientes jóvenes, entre la segunda y tercera década de la vida.

Estado civil.- Es importante conocer el estado civil de la paciente, ya que si se encuentra casada ó en una relación estable, reduce el número de parejas sexuales que si se encuentra soltera.

Lesión Intraepitelial de bajo grado.- Se considera factor de riesgo importante en pacientes con inmunosupresión, ya que el tiempo para la evolución de la lesión es más corto que en pacientes sanas y la vigilancia debe ser más estrecha.

Lesión Intraepitelial de alto grado.- Estas lesiones representan un factor importante, ya que se debe de vigilar con pruebas de papanicolaou, así como también bajo colposcopia, interviniendo de manera directa en cuanto exista progresión ó persistencia de la lesión.

Escolaridad.- Se observa que el nivel sociocultural mantiene relación estrecha con la enfermedad, ya que si se cuenta con una educación básica ó se tiene la cultura de prevención médica es más fácil detectar la enfermedad.

Ocupación de la paciente.- Se observan ocupaciones, las cuales son clasificadas de alto riesgo tales como trabajadoras sexuales.

Ocupación de la pareja.- Se observa un mayor porcentaje de pacientes con parejas las cuales tienden a migrar y posteriormente regresan, ya que si tuvieron contactos sexuales de riesgo aumenta la probabilidad de infección.

Inicio de vida sexual activa.- Es uno de los factores de riesgo más importantes, ya que tiene relación directa al número de parejas sexuales y al tiempo de exposición al virus.

Número de parejas sexuales.- Entre más parejas sexuales más aumenta el riesgo de contagio por virus del papiloma humano.

Tabaquismo.- Se tiene documentado un aumento de casos en pacientes fumadoras, ya que se afecta directamente al sistema inmune.

Antecedente de Enfermedades de Transmisión Sexual.- Enfermedades detectadas por pruebas de Papanicolaou previas, con o sin tratamiento establecido al momento del estudio.

Antecedente de infección por virus del papiloma humano.- En éstas pacientes es importante el antecedente de infección viral ya que presentan un mayor número de recurrencia y persistencia de enfermedad.

Diagnóstico de Artritis Reumatoide.- Diagnóstico ya establecido por el servicio de Reumatología del Hospital Central basándose en el Colegio Americano de Reumatología, ya con tratamiento establecido.

Diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado.- Diagnóstico establecido por el servicio de Reumatología basándose en criterios de la Sociedad Americana de Reumatología, ya con tratamiento establecido.

Medicamentos Inmunosupresores.- Medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades reumáticas y que afecten el estado de inmunosupresión de la pacientes.

PLAN DE TRABAJO.

Fase 1

- Documentación y preparación de materiales y reactivos.
- Selección de posibles sujetos de estudio (clínica de Reumatología).
- Tamizaje y selección de pacientes mediante prueba de papanicolaou (clínica de Displasias).
- Consentimiento informado y compilación de expedientes clínicos; elaboración de base de datos primaria.

Fase 2

- Extracción de ADN de las muestras de tejido (IPICYT).
- Estandarización y preparación de ADN para estudios moleculares (IPICYT).
- Análisis y diagnóstico molecular de VPH por medio de PCR.
- Tipificación de VPH por medio de PCR multiplex anidada.

Fase 3

- Elaboración de base de datos final.
- Análisis de resultados.
- Elaboración de tablas de datos epidemiológicos.
- Conclusiones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza el análisis estadístico en programa SPS 15.0 windows, realizando análisis de variables, con regresiones lineales y chi cuadrada.

Se consideró significativo si $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio 31 pacientes, con enfermedad autoinmune y tratamiento inmunosupresor, provenientes de la clínica de Reumatología y Osteoporosis, se tomaron muestras con el protocolo establecido.

La edad media de las pacientes fue de 41 años, en la mayoría casadas, solo cuatro de ellas solteras, no hubo pacientes en unión libre, el grado de escolaridad que se encontró fue de educación básica (38%) en la ocupación el 83% se dedica al hogar, la ocupación del esposo en un 32% fue empleado.

Dentro de los antecedentes ginecológicos, el inicio de vida sexual activo se encontró entre los 21 a los 25 años en un 45%, el número de parejas sexuales fue de una sola pareja en el 80%. En el número de embarazos, la media fue de 2 en el 19% de los casos.

En el uso de metodología anticonceptiva el 45% no cuenta con ninguno y el 29% tienen método definitivo. El 28% cuenta con papanicolaou reciente reportado como normal, sin antecedentes de enfermedades de transmisión sexual previa en el 87%.

La mayoría de las pacientes no tiene tabaquismo (90%).

La enfermedad más encontrada en el grupo de pacientes fue artritis reumatoide en el 80%, el resto fueron pacientes con lupus eritematoso.

Se encontró el virus del papiloma humano en el 77.4% de las pacientes.

Se realizaron tablas comparativas en las cuales no se pudo lograr significancia estadística en ninguna de las variables debido al número de las muestras el cual fue insuficiente.

Tabla 2. Relación entre las pacientes que tienen Enfermedad Autoinmune y la presencia de VPH.

| | | VPH | | | Total |
|-----------------------|-------------------------|-------|------|---------------|--------|
| | | si | no | indeterminado | si |
| Enfermedad autoinmune | artritis | 20 | 2 | 3 | 25 |
| | % Enfermedad autoinmune | 80.0% | 8.0% | 12.0% | 100.0% |
| | lupus | 4 | 0 | 2 | 6 |
| | % Enfermedad autoinmune | 66.7% | .0% | 33.3% | 100.0% |
| Total | | 24 | 2 | 5 | 31 |
| | % Enfermedad autoinmune | 77.4% | 6.5% | 16.1% | 100.0% |

Tabla. 3 Relación entre No. De parejas sexuales y la presencia de VPH.

| | | VPH | | | Total |
|--------------------------------|----------|--------|------|---------------|--------|
| | | si | no | indeterminado | si |
| No. De parejas sexuales | 1 | 19 | 2 | 4 | 25 |
| | | 76.0% | 8.0% | 16.0% | 100.0% |
| | 2 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| | | 100.0% | .0% | .0% | 100.0% |
| | 3 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | | 100.0% | .0% | .0% | 100.0% |
| | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 0% | .0% | 100.0% | 100.0% |
| Total | | 24 | 2 | 5 | 31 |
| | | 77.4% | 6.5% | 16.1% | 100.0% |

Tabla 4. Relación entre el grado de escolaridad de las pacientes y la presencia de VPH.

| | | VPH | | | Total |
|--------------------|---------------------|--------|-------|---------------|--------|
| | | si | no | indeterminado | si |
| Escolaridad | Primaria | 11 | 0 | 1 | 12 |
| | | 91.7% | .0% | 8.3% | 100.0% |
| | Secundaria | 7 | 1 | 3 | 11 |
| | | 63.6% | 9.1% | 27.3% | 100.0% |
| | Preparatoria | 4 | 0 | 0 | 4 |
| | | 100.0% | .0% | .0% | 100.0% |
| | Licenciatura | 2 | 1 | 1 | 4 |
| | | 50.0% | 25.0% | 25.0% | 100.0% |
| Total | | 24 | 2 | 5 | 31 |
| | | 77.4% | 6.5% | 16.1% | 100.0% |

Tabla 5. Relación del Estado civil de las pacientes con la presencia de VPH.

| | | VPH | | | Total |
|--------------|----------------|-------|------|---------------|--------|
| | | si | no | indeterminado | si |
| Estado civil | Soltera | 3 | 0 | 1 | 4 |
| | | 75.0% | .0% | 25.0% | 100.0% |
| | Casada | 21 | 2 | 4 | 27 |
| | | 77.8% | 7.4% | 14.8% | 100.0% |
| Total | | 24 | 2 | 5 | 31 |
| | | 77.4% | 6.5% | 16.1% | 100.0% |

Tabla 6. Relación entre el inicio de vida sexual activa de las pacientes (IVSA) y la presencia de VPH.

| | | VPH | | | Total |
|-------|----------------------|--------|------|---------------|--------|
| | | si | no | indeterminado | si |
| IVSA | antes 15 años | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | 50.0% | .0% | 50.0% | 100.0% |
| | 16-20 años | 11 | 1 | 1 | 13 |
| | | 84.6% | 7.7% | 7.7% | 100.0% |
| | 21-25 años | 10 | 1 | 3 | 14 |
| | | 71.4% | 7.1% | 21.4% | 100.0% |
| | 26-30 años | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | | 100.0% | .0% | .0% | 100.0% |
| Total | | 24 | 2 | 5 | 31 |
| | | 77.4% | 6.5% | 16.1% | 100.0% |

Tabla 7. Relación entre el método anticonceptivo utilizado por las pacientes y la presencia de VPH.

| | | VPH | | | Total |
|-----------------------|--------------------|--------|-------|---------------|--------|
| | | si | no | indeterminado | si |
| Método anticonceptivo | Ninguno | 10 | 1 | 3 | 14 |
| | | 71.4% | 7.1% | 21.4% | 100.0% |
| | Orales | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 100.0% | .0% | .0% | 100.0% |
| | Inyectables | 1 | 1 | 1 | 3 |
| | | 33.3% | 33.3% | 33.3% | 100.0% |
| | OTB | 8 | 0 | 1 | 9 |
| | | 88.9% | 0% | 11.1% | 100.0% |
| | Otros | 4 | 0 | 0 | 4 |
| | | 100.0% | .0% | 0% | 100.0% |
| Total | | 24 | 2 | 5 | 31 |
| | | 77.4% | 6.5% | 16.1% | 100.0% |

Tabla 8. Relación entre el Número de embarazos de las pacientes y la presencia de VPH.

| | | VPH | | | Total |
|------------------|----------|-------|-------|---------------|--------|
| | | si | no | indeterminado | si |
| No. de Embarazos | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | 50.0% | .0% | 50.0% | 100.0% |
| | 1 | 5 | 0 | 1 | 6 |
| | | 83.3% | .0% | 16.7% | 100.0% |
| | 2 | 3 | 1 | 1 | 5 |
| | | 60.0% | 20.0% | 20.0% | 100.0% |
| | 3 | 5 | 1 | 0 | 6 |
| | | 83.3% | 16.7% | 0% | 100.0% |
| | 4 | 10 | 0 | 2 | 12 |
| | | 83.3% | .0% | 16.7% | 100.0% |
| Total | | 24 | 2 | 5 | 31 |
| | | 77.4% | 6.5% | 16.1% | 100.0% |

Tabla 9. Relación entre las pacientes con papanicolaou previo y la presencia de VPH.

| | | Papanicolaou previo | | | Total |
|--------------|----------------------|---------------------|--------------|---------|----------|
| | | normales | alteraciones | sin PAP | normales |
| VPH | Con VPH | 21 | 2 | 1 | 24 |
| | | 87.5% | 8.3% | 4.2% | 100.0% |
| | Sin VPH | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | Indeterminado | 5 | 0 | 0 | 5 |
| | | 100.0% | .0% | .0% | 100.0% |
| Total | | 28 | 2 | 1 | 31 |
| | | 90.3% | 6.5% | 3.2% | 100.0% |

Modelo de regresión con variable dependiente.

| Variable | p |
|------------------------|-------|
| - Edad | 0.383 |
| - No. Parejas sexuales | 0.492 |
| -Antecedente de ETS | 0.706 |
| - No. De embarazos | 0.856 |

CONCLUSIONES.

En este estudio se pudieron realizar algunas observaciones, si bien no es concluyente ya que el análisis estadístico no resultó significativo principalmente debido al número reducido de pacientes que se incluyeron, aún así, se observa un número elevado de casos en pacientes con enfermedad autoinmune y la presencia del Virus del papiloma humano que la mayoría de estas contaban con un estudio de papanicolaou reciente reportado como normal y que esto pueda representar un problema serio de salud ya que este grupo de pacientes no cuentan con la vigilancia de un servicio especializado para completar su atención con estudio colposcópico al igual que la tipificación del virus y la relación con algún tipo de lesión.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statics 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57:43.
- 2.- Cristina Gutierrez, Báez Mendoza, González. Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas. Salud Pública de México 2008; 50(2):107-18.
- 3.- Parkin, DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
- 4.- A.M Jastreboff, T Cymet. Role of the Human Papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. Postgrad Med J ;2002 ; 78: 225-228.
- 5.- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of Human Papillomavirus. Virology 2004; 324:17-27.
- 6.- Spitzer M. Human Papillomavirus : epidemiology, natural history, and clinical sequelae. 036 Management Supplement 2006;(18):5-10.
- 7.- Dempsey, A.F. Human papillomavirus: the usefulness of risk factors in determining who should get vaccinated. Rev Obstet Gynecol 2008; 1 (3): 122-8.
- 8.- Apgar BS, Spitzer M, Brotzman GL (eds). Colposcopy Principles and Practice. An Integrated Textbook and Atlas. Philadelphia, PA,WB.Saunders Company 2002.
- 9.- Munoz, N., X. Castellsague, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.2006 Vaccine 24, suppl 3:1-10.

10.- Wright TC, Massad, Dunton, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening test. J Low Genit Tract Dis 2007;11:201-22.

11.- Ljubojevic, S., J. Lipozencic. Et al. Human papilloma virus associated with genital infection. Coll Antropol 2008;32(3): 989-97.

12.- Garcia M, J.A., Ward EM Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ. Global Cancer facts & figures 2007, Atlanta. American Cancer Society 2008.

13.- Goldies, Kaffkin L, Goldhaber, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer in five developing countries. N Eng J Med. 2005; 353:2158-2168.

14.- Secretaria de Salud. Principales causas de mortalidad en mujeres 2005. Disponible en: <http://sinais.gob.mx>. Consultado en noviembre de 2008.

15.- Arrosi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM: Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. Salud Pública Mex 2003;45 Suppl 3: S306-14.

16.- Maria Lina Diaz. Human Papilloma Virus – Prevention and Treatment. Obstet Gynecol Clin N AM.2008; 35 :199-217.

17.- Lutzner, M.A. Papillomavirus lesions in immunodepression and immunosuppression. Clin Dermatol 1985; 3(4): 165-9.

18.- Gissmann, L, Jochmus-Kudielka. Immune response to papillomavirus infections. Curr Probl Dermatol 1989; 18:162-7.

19.- Michael Stany, Rose, Zahn. Special Situations: Abnormal Cervical Cytology in Immunocompromised Patients. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2005; 48, num 1, 186-192.

- 20.- Bernatsky S, Ramsey – Goldman R, Gordon C, Joseph et al. Factor associated with abnormal PAP results in Systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43: 1386-1389.
- 21.- Tam LS, Chan, Chan PK, Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3619-3625.
- 22.- Heard et al. Increased Risk of Cervical Disease Among Human Immunodeficiency Virus – Infected Women With Severe Immunosuppression and High Human Papillomavirus Load. *Obstet Gynecol* 2000; 96:403-409.
- 23.- Rubén López Revilla, Luz A Martínez, Mireya Sánchez. Prevalence of High risk human papilloma virus types in mexican women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. *Infectious agents and cancer* 2008, 3:3.
- 24.- Rojo Contreras, Montoya . Nava, et al, Prevalencia y factores asociados con infección por virus del papiloma humano cervical en pacientes con Artritis Reumatoide. *Ginec Obstet Mex* 2008;76 (1), 9-17.
- 25.- Spinillo, Zara, Gardella, Preti et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervicovaginal Shedding of Human Immunodeficiency Virus . *Obstet Gynecol* 2006; 107:314-320.
- 26.- Ellerbock TU, Chiasson HA, Bush TS, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV – Infected women. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1031-1037.
- 27.- Xiao-Wei Sun, et al Human Papillomavirus Infection in Women Infected with The Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 1997;337.1343-1349.
- 28.- Dhar JP, Kmak D, Bhan R, Agerb. Abnormal cervicovaginal cytology in woman whit lupus: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2002; 82: 4-6.

29.- Rahul Nath, Mant, Luxton, High Risk of Human Papillomavirus type 16 Infections and of Development of cervical squamous intraepithelial lesions in Systemic Lupus Erythematosus Patients. Arthritis and Rheumatism vol 57, No. 4, May 15, 2007: 619-625.

30.- ACOG . Committe on Practice Buletins- Gynecology. Cervical Cytology screening practice bulletin number 45. Obstet Gynecol 2003; 102: 417-427.

31.- Zur Hausen, H. Papillomavirus infections a major cause of human cancers. Biochim Biophys Acta 1996; 1288(2): F55-78.

32.- Sotlar, K.,D. Diemer, et al. Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. J Clin Microbiol 2004; 42(7): 3176-84.

ANEXO 1

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO "PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE Y TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR"

Por medio de la presente manifiesto que he recibido la información correspondiente al protocolo "PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE Y TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR", por lo que declaro mi libre decisión de que se me realice exfoliación de células de cuello uterino para extracción de ADN para detección del Virus del Papiloma Humano. Así mismo doy autorización de que se me realice el tratamiento y la vigilancia establecida en caso de ser portadora de la patología.

NOMBRE DE LA PACIENTE

FIRMA DE LA PACIENTE

NOMBRE DEL TESTIGO

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE DEL TESTIGO

FIRMA DEL TESTIGO

San Luis Potosí, S.L.P. a _____ de _____ del 2008.

ANEXO 2.

SOLICITUD DE PRUEBA
(Llenar a mano con tinta negra y letra legible)

| PARA USO EXCLUSIVO DEL LBMP | | |
|-----------------------------|--------|-----|
| Fecha: | Folio: | ID: |

A. DATOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA PACIENTE

| | | | |
|---|---------------------|-----------|----|
| Nombre(s) | | Apellidos | |
| Edad | Lugar de residencia | | |
| años | Municipio | Estado | CP |
| Consentimiento informado de la paciente | | Firma | |
| Estoy enterada del propósito de la prueba solicitada, dono la muestra con la que será realizada y autorizo que los resultados sean usados en los trabajos de investigación del LBMP | | | |

B. MUESTRA

| Fuente | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Raspado cervical | <input type="checkbox"/> Biopsia cervical |
| <input type="checkbox"/> Verruga anogenital (localización _____) | <input type="checkbox"/> Verruga no genital (localización _____) |
| <input type="checkbox"/> Pieza quirúrgica/metastasis (especificar _____) | |
| Momento evolutivo | |
| <input type="checkbox"/> Diagnóstico inicial | <input type="checkbox"/> Seguimiento |
| <input type="checkbox"/> Otro (especificar _____) | |

C. SOLICITA EL ESTUDIO

| | |
|-----------|-----------|
| Nombre(s) | Apellidos |
| | |

D. DATOS DE LA PACIENTE (Llenados por el solicitante)

| 1. GENERALES | |
|---|---|
| a. Estado civil | |
| <input type="checkbox"/> Soltera | <input type="checkbox"/> Casada |
| <input type="checkbox"/> Unión libre | <input type="checkbox"/> Viuda |
| b. Escolaridad | |
| <input type="checkbox"/> Ninguna | |
| Primaria | <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> Completa |
| Secundaria | <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> Completa |
| Bachillerato | <input type="checkbox"/> Incompleto <input type="checkbox"/> Completo |
| Escenaratura | <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> Completa |
| c. Ocupación de la paciente | |
| <input type="checkbox"/> Labores del hogar | <input type="checkbox"/> Empleada |
| <input type="checkbox"/> Profesión libre | <input type="checkbox"/> Autoempleo |
| <input type="checkbox"/> Otra Especificar _____ | |
| d. Ocupación de su pareja | |
| Especificar _____ | |
| 2. FACTORES DE RIESGO | |
| Gesta Para | a. Uso de anticonceptivos hormonales |
| <input type="checkbox"/> Ninguno | <input type="checkbox"/> Orales (pastillas) |
| <input type="checkbox"/> Implante | <input type="checkbox"/> Inyectables |
| <input type="checkbox"/> Pastilla del día siguiente | |
| b. Inicio de vida sexual | |
| <input type="checkbox"/> Antes de los 15 años | <input type="checkbox"/> Entre los 15 y 20 años |
| <input type="checkbox"/> Entre los 20 y 25 años | <input type="checkbox"/> Entre los 25 y 30 años |
| <input type="checkbox"/> Después de los 30 años | |
| c. Número de parejas sexuales | |
| <input type="checkbox"/> Una | <input type="checkbox"/> Dos |
| <input type="checkbox"/> Tres | <input type="checkbox"/> Cuatro |
| <input type="checkbox"/> Cinco | |
| <input type="checkbox"/> Mas de cinco Especificar _____ | |
| d. Tabaquismo | e. Antecedentes ETS |
| <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| f. Infección por VPH | |
| <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No | |
| 3. ÚLTIMA CITOLOGÍA, COLPOSCOPIA Y BIOPSIA | |
| a. Última citología | |
| Fecha _____ | |
| <input type="checkbox"/> ASCUS | <input type="checkbox"/> ASGLUS |
| <input type="checkbox"/> ASC-At | <input type="checkbox"/> LHBG |
| <input type="checkbox"/> EFBAG | <input type="checkbox"/> Ca invasor |
| Hallazgos adicionales | |
| <input type="checkbox"/> Imagen de VPH | <input type="checkbox"/> Clamidia |
| <input type="checkbox"/> Herpes | <input type="checkbox"/> Tricomonas |
| <input type="checkbox"/> Hongos | <input type="checkbox"/> Bacterias |
| b. Última colposcopia | |
| Fecha _____ | |
| Epitelio acetoblanco <input type="checkbox"/> Ligero <input type="checkbox"/> Intenso | |
| Patrón de vasos <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Punteado <input type="checkbox"/> Mosaicó | |
| Bordes <input type="checkbox"/> Difusos <input type="checkbox"/> Nitidos | |
| Contorno del cervix <input type="checkbox"/> Liso <input type="checkbox"/> Irregular | |
| Leucoplasia <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No | |
| Vasos atípicos <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No | |
| c. Última biopsia | |
| Fecha _____ | |
| Sitio de la biopsia | |
| <input type="checkbox"/> Exocervix | <input type="checkbox"/> Unión escamocolumnar |
| <input type="checkbox"/> Endocervix | |
| Diagnóstico | |
| <input type="checkbox"/> NIC 1 | <input type="checkbox"/> NIC 2 |
| <input type="checkbox"/> NIC 3 | |
| <input type="checkbox"/> Ca in situ | <input type="checkbox"/> Ca invasor |
| Tipo celular | |
| <input type="checkbox"/> Escamoso | <input type="checkbox"/> Adenoescamoso |