



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

769 EDITORIAL

771 **Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino**

Mónica Navarro-Meza, María Guadalupe Martínez-Rivera, Felipe Santoyo-Telles, María Luisa Pita-López

779 **Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre**

Ángel García Alonso López, Sara Bermejo Huerta, Rafael Hernández Galván, Roberto Ayala Posadas, Ariadna González del Ángel, Patricia Grether González

785 **Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México**

788 **La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo**

Incidencia del cáncer cervicouterino
Mortalidad por cáncer cervicouterino
Una enfermedad reflejo de la inequidad social
Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino
Historia natural del virus del papiloma humano en hombres
Recomendaciones

795 **Prevención primaria del cáncer cervicouterino**

1. Educación para la salud
2. Vacunación contra el virus del papiloma humano
2.1. Características generales de las vacunas
2.2. Inmunogenicidad de las vacunas
2.3. Papel preventivo de las vacunas
2.4. Recomendaciones para la aplicación de las vacunas anti-VPV en mujeres
2.5. Aplicación de las vacunas anti-VPV a varones
2.6. Contraindicaciones y precauciones antes de vacunar
2.7. Esquema de aplicación de las vacunas
2.8. Esquemas incompletos
3. Eliminación de la zona de transformación
Recomendaciones

803 **Beneficios y riesgos de la vacunación contra el virus del papiloma humano**

Efectividad de las vacunas contra las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino
Otros beneficios de la vacunación antiviral del papiloma humano
Fallas de la vacunación antiviral del papiloma humano
Efectos secundarios de la vacuna antiviral del papiloma humano
Precauciones antes de la vacunación
Precauciones después de la vacunación
Recomendaciones para las autoridades sanitarias

808 **Prevención secundaria (detección) del cáncer cervicouterino**

Detección de la lesión precursora
Estrategias de detección
Citología cervical
Detección cervical de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo
Suspensión de la detección
Clínicas de colposcopia
Vigilancia epidemiológica
Recomendaciones

816 **Conclusiones del Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México**

El programa ideal para la prevención del cáncer cervicouterino
El futuro
Colofón
Referencias bibliográficas

819 **Índice de materias 2011**

822 **Índice de autores 2011**

Indizada en: Index Medicus, ARTEMISA, Índice Médico Latinoamericano, LILACS, Medline.

EDITADA POR LA FEDERACIÓN MEXICANA DE COLEGIOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, A.C.

FUNDADA POR LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA EN 1945



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 79, número 12, diciembre 2011

CONTENIDO

769	EDITORIAL
771	Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino <i>Mónica Navarro-Meza, María Guadalupe Martínez-Rivera, Felipe Santoyo-Telles, María Luisa Pita-López</i>
779	Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre <i>Ángel García Alonso López, Sara Bermejo Huerta, Rafael Hernández Galván, Roberto Ayala Posadas, Ariadna González del Ángel, Patricia Grether González</i>
785	Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México
788	La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo Incidencia del cáncer cervicouterino Mortalidad por cáncer cervicouterino Una enfermedad reflejo de la inequidad social Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino Historia natural del virus del papiloma humano en hombres Recomendaciones
794	Prevención primaria del cáncer cervicouterino 1. Educación para la salud 2. Vacunación contra el virus del papiloma humano 2.1. Características generales de las vacunas 2.2. Inmunogenicidad de las vacunas 2.3. Papel preventivo de las vacunas 2.4. Recomendaciones para la aplicación de las vacunas anti-VPH en mujeres 2.5. Aplicación de las vacunas anti-VPH a varones 2.6. Contraindicaciones y precauciones antes de vacunar 2.7. Esquema de aplicación de las vacunas 2.8. Esquemas incompletos 3. Eliminación de la zona de transformación Recomendaciones
803	Beneficios y riesgos de la vacunación contra el virus del papiloma humano Efectividad de las vacunas contra las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino Otros beneficios de la vacunación antiviral del papiloma humano Fallas de la vacunación antiviral del papiloma humano Efectos secundarios de la vacuna antiviral del papiloma humano Precauciones antes de la vacunación Precauciones después de la vacunación Recomendaciones para las autoridades sanitarias
808	Prevención secundaria (detección) del cáncer cervicouterino Detección de la lesión precursora Estrategias de detección Citología cervical Detección cervical de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo Suspensión de la detección Clínicas de colposcopia Vigilancia epidemiológica Recomendaciones
816	Conclusiones del Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México El programa ideal para la prevención del cáncer cervicouterino El futuro Colofón Referencias bibliográficas
819	ÍNDICE DE MATERIAS 2011
822	ÍNDICE DE AUTORES 2011

CONTENT

769	EDITORIAL
771	Glucose, body mass index and pre-neoplastic lesions in the cervix <i>Mónica Navarro-Meza, María Guadalupe Martínez-Rivera, Felipe Santoyo-Telles, María Luisa Pita-López</i>
779	Cytogenetic diagnosis of first trimester spontaneous abortion <i>Ángel García Alonso López, Sara Bermejo Huerta, Rafael Hernández Galván, Roberto Ayala Posadas, Ariadna González del Ángel, Patricia Grether González</i>
785	Consensus for the prevention of cervical cancer in Mexico
788	The burden of cervical cancer and infection by human papilloma virus in Mexico and internationally Incidence of cervical cancer Mortality from cervical cancer An illness that reflects social inequality Human papillomavirus and cervical cancer Natural history of HPV in men Recommendations
794	Primary prevention of cervical cancer 1. Health Education 2. Vaccination against human papilloma virus 2.1 General characteristics of vaccines 2.2 Immunogenicity of vaccines 2.3 The preventive role of vaccines 2.4 Recommendations for the implementation of the human papilloma virus vaccine in women 2.5 Implementation of the human papilloma virus vaccine in males 2.6 Contraindications and precautions before vaccination 2.7 Vaccination scheme 2.8 Incomplete vaccination schemes 3. Elimination of the transformation zone Recommendations
803	Benefits and risks of vaccination against human papilloma virus Effectiveness of vaccines against cervical cancer precursor lesions Other benefits of human papilloma virus vaccination Failure of the human papilloma virus vaccination Side effects of human papilloma virus vaccine Precautions before vaccination Precautions after vaccination Recommendations for health authorities
808	Secondary prevention (screening) of cervical cancer Detection of precursor lesion Detection strategies Cervical Cytology DNA Detection of cervical human papillomavirus high-risk Suspension of the detection Colposcopy clinics Epidemiological surveillance Recommendations
816	Conclusions of the Consensus for the prevention of cervical cancer in Mexico The ideal program for cervical cancer prevention The future Colophon References
819	SUBJECT INDEX 2011
822	AUTHOR INDEX 2011



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2011

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 1,100.00
Personal:	\$ 1,050.00
Ejemplares publicados:	\$ 150.00

En el extranjero:

Institucional (multireaders):	US\$ 170.00
Personal:	US\$ 165.00

*La suscripción se puede iniciar en cualquier época del año
Precios sujetos a cambio

Toda correspondencia debe dirigirse al editor/At'n. Sra. Bertha Schoelly de Larrondo.

Ginecología y Obstetricia de México. Calle de Nueva York núm. 38, colonia Nápoles, delegación Benito Juárez, CP 03810, México, DF. Teléfono: 5523-1664.

Registro de la Dirección General de Correos núm. 0540167 con número de características 228241116.

Realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). José Martí, número 55, colonia Escandón, delegación Miguel Hidalgo, CP 11800, México, DF. Teléfono: 5678-2811, fax: 5678-4947.

Impresa en: Computipo Scanner Editorial SA. Azafrán 313 y 315, colonia Granjas México, delegación Iztacalco, CP 08400, México, DF. Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto R.

Suscripciones e informes

Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York núm. 38,
colonia Nápoles, del. Benito Juárez,
CP 03810, México, DF.
Teléfonos: 5523-1664, 5669-0211,
de 17:00 a 20:00 horas.
Fax: 5682 5601
E-mail: ginecolobstetmex@femego.org.mx

Publicidad

Georgina González Tovar
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Celular: 044-55-1825-0224
E-mail: ggonzalez@nietoeditores.com.mx

Publicidad

Alejandra Nieto Sánchez
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Nextel: 1088-40-60
E-mail: anieto@nietoeditores.com.mx

Cantidad de ejemplares impresos: 5,500

Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto y Dr. Galo Flores

Diagramación: Elidé Morales del Río



Editada por la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología
Fundada por la Asociación Mexicana de la Ginecología y Obstetricia en 1945

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITOR

Dr. Carlos Fernández del Castillo S*

EDITOR ASOCIADO

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta*

COEDITORES ASOCIADOS

Dr. Gilberto Ramírez Cueto*

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno*

Dr. Armando Torres Ramírez*

Dr. Estanislao Díaz Barriga*

Dr. Manuel Álvarez Navarro

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Víctor Espinosa de los Reyes

Dr. Juan Rodríguez Argüelles

Dr. Carlos Mac Gregor SN

Dr. Samuel Karchmer K

Dr. Efraín Vázquez Benítez

Dr. Roberto Ahued Ahued

Dr. José Antonio Sereno Coló

Dr. Javier Santos González

Dr. Jesús Leal del Rosal

Dr. René Bailón Uriza

Dr. Alberto Kably Ambe

COMITÉ DE REVISIÓN POR PARES PARA EL AÑO 2011

Dra. Judith Ablanado Aguirre (Región I)

Dr. Manuel Álvarez Navarro (Región I)

Dr. Carlos Aranda Flores (Región I)

Dr. Aquiles R Ayala Ruíz (Región I)

Dr. Luis Alberto Barrera González (Región VII)

Dr. Francisco Bernárdez Zapata (Región I)

Dr. Herman Brandt (Región I)

Dr. Antonio Jesús Briseño Sainz (Región IV)

Dr. Rafael G Buitrón García F (Región I)

Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar (Región III)

Dr. Francisco Cabral Castañeda (Región I)

Dr. Armando Enrique Carrera Cervón (Región VI)

Dr. Ernesto Castelazo Morales (Región I)

Dr. Cuauhtémoc Celis González (Región I)

Dr. Pedro Coronel Brizio (Región VI)

Dr. Salvador de la Maza Labastida (Región IV)

Dr. Paolo Di Castro Stringher (Región I)

Dr. Guillermo Díaz Barreiro Palencia (Región I)

Dr. Sergio Fajardo Dueñas (Región V)

Dr. Carlos Félix Arce (Región IV)

Dr. Óscar Flores Carreras (Región V)

Dr. Ángel García Alonso (Región I)

Dr. Ranferi Gaona Arreola (Región I)

Dr. Fernando Gasque López (Región VII)

Dr. Salvador Gaviño Ambríz (Región I)

Dr. Fernando Gaviño Gaviño (Región I)

Dr. Fco. Javier Gómezpedroso Rea (Región I)

Dra. Adriana González del Ángel (Región I)

Dra. Patricia Grether González (Región I)

Dr. Pablo Gutiérrez Escoto (Región I)

Dr. Marcelino Hernández Valencia (Región I)

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz (Región I)

Dr. Francisco Ibarguengoitia Ochoa (Región I)

Dr. Valentín Ibarra Chavarría (Región I)

Dr. Sebastián Iris de la Cruz (Región I)

Dr. Alberto Kably Ambe (Región I)

Dr. Jorge Kunhardt Rasch (Región I)

Dr. Roger Lara Ricalde (Región I)

Dra. María Teresa Leis Márquez (Región I)

Dra. Josefina Lira Plascencia (Región I)

Dr. Jesús Lozano de la Garza (Región IV)

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz (Región I)

Dra. Dora Gilda Mayén Molina (Región I)

Dr. Reynaldo Milla Villeda (Región III)

Dr. José de Jesús Montoya Romero (Región III)

Dr. José Antonio Moreno Sánchez (Región I)

Dr. David Antonio Nava Muñoz (Región II)

Dr. Eduardo S Neri Ruz (Región I)

Dr. José Niz Ramos (Región I)

Dr. Arturo Novoa Vargas (Región I)

Dr. Norberto Plascencia Moncayo (Región VI)

Dr. Carlos Quesnel García-Benítez (Región I)

Dr. Segismundo Rodríguez Rodríguez (Región I)

Dr. José Antonio Ruiz Moreno (Región I)

Dr. Carlos Salazar López Ortiz (Región I)

Dr. Carlos Sánchez Basurto (Región I)

Dr. Álvaro Santibáñez Morales (Región I)

Dr. Luis Senties Cortina (Región I)

Dr. Claudio Serviere Zaragoza (Región I)

Dr. Luis Simón Pereira (Región I)

Dr. Ángel Emilio Suárez Rincón (Región V)

Dr. Gilberto Tena Alavez (Región I)

Dr. Rubén Tlapanco Barba (Región I)

Dr. Pedro Tonda Ribo (Región IV)

Dr. Emigdio Torres Farías (Región V)

Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez (Región V)

Dra. Patricia Velázquez Castellanos (Región V)

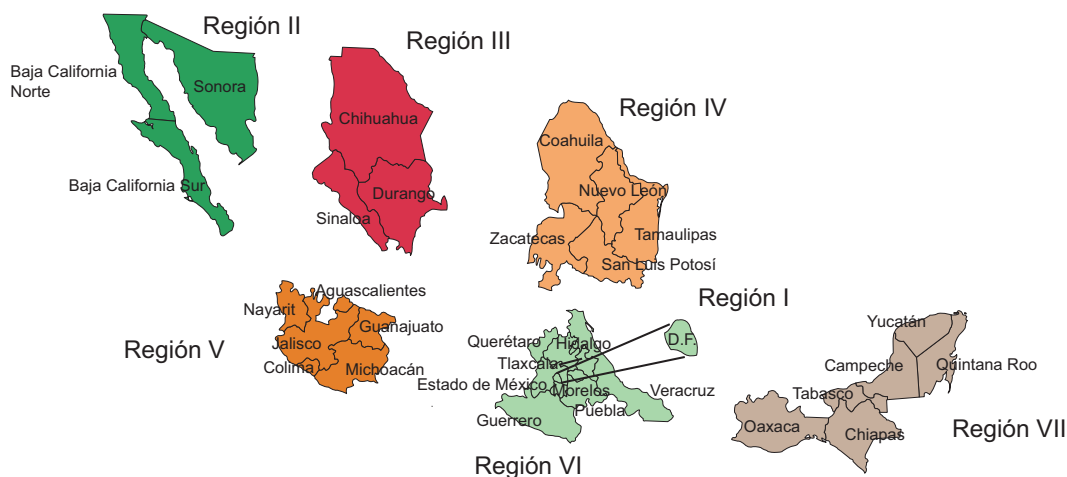
Dr. Drusso Vera Gaspar (Región I)

Dr. Armando Vera Torres (Región V)

Dr. Manuel Villalobos Román (Región I)

Dr. Antonio Zaldívar Neal (Región I)

*SOCIOS DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE EDITORES DE REVISTAS BIOMÉDICAS, A.C. (AMERBAC) Y MIEMBROS DE LA WORLD ASSOCIATION OF MEDICAL EDITORS (WAME).



Agrupaciones federadas

Región	Región
Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia	I
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mexicali	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ensenada	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón	II
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Mayo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis R.C. Sonora	II
Colegio Sudcaliforniano de Ginecología y Obstetricia	II
Colegio de Ginecobstetras de Guaymas	II
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Hermosillo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora	II
Colegio Sinaloense de Ginecología y Obstetricia	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chihuahua	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Juárez	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Durango	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Los Mochis	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Parral, Chihuahua	III
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología	III
Colegio de Gineco-Obstetras Guasave-Guamuchil	III
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Delicias	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de La Laguna	IV
Sociedad Potosina de Ginecología y Obstetricia	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tampico y Ciudad Madero	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monclova	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Reynosa	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Saltillo	IV
Asociación Victorense de Ginecología y Obstetricia	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Piedras Negras	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P.	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles, S.L.P. y Zona Huasteca	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matehuala	IV
Colegio de Médicos Gineco-Obstetras del Estado de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de León	V
Asociación Michoacana de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Irapuato	V
Colegio Colimense de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Especialistas en Ginecología y Obstetricia de la costa de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nayarit	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora	V
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Sur de Jalisco	V
Colegio de Gineco-Obstetras de Uruapan	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Acámbaro	V
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba	VI
Colegio de Ginecólogos y Obstetras del Estado de Puebla	VI
Colegio Veracruzano de Ginecología y Obstetricia	VI
Colegio Xalapeño de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba	VI
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Edo. de Guerrero	VI
Colegio Mexiquense de Ginecología y Obstetricia	VI
Sociedad Hidalguense de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Querétaro	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Sureste de Veracruz	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxpan, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Morelos	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tlaxcala	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro.	VI
Colegio Gineco-Obstétrico de Tehuacán	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte del Estado de Guerrero	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Poza Rica, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tabasco	VII
Colegio Oaxaqueño de Ginecología y Obstetricia	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxtla Gutiérrez	VII
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Quintana Roo	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de La Costa de Chiapas	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche	VII
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcos	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Cuenca del Papaloapan	VII
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Ciudad del Carmen, Campeche	VII



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, A.C.

Fundada en 1960

Consejo Ejecutivo 2011-2013

Dr. José de Jesús Montoya Romero
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Vicepresidente

Dr. Emilio Valerio Castro
Primer Secretario Propietario

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfonso Murillo Uribe
Primer Secretario Suplente

Dra. Josefina Lira Plascencia
Segunda Secretaria Suplente

Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco
Tesorero

Dr. Jorge Tomassi Pedraza
Subtesorero

Directores Regionales Periodo 2010-2012

Dr. Sebastián Iris de la Cruz
Región I
Dr. Henry Aristóteles Mateo Sáñez
Región II
Dr. César E. Favela Heredia
Región III

Dr. Rodolfo Treviño Alanís
Región IV
Dr. Humberto Cano López
Región V
Dr. Chafi Alfredo Yarmuch Espinoza
Región VI

Dr. Jorge C. Méndez Trujeque
Región VII

Afiliada a:



FLASOG
Federación Latino
Americana de Sociedades
de Obstetricia y Ginecología
Fundada en 1952



FIGO
International Federation of
Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

Indizada en:

ARTEMISA, EMBASE CD/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, EMBASE Cd/PEDIATRICS, EXCERPTA MÉDICA, INDEX MEDICUS,
ÍNDICE MÉDICO LATINOAMERICANO, LILACS, MEDLINE, SCIENCE CITATION INDEX, ULRICH, EBSCO.



Debido a que en las pacientes con cáncer de cuello uterino se incrementa la concentración de glucosa en la sangre, los autores del primer artículo original que aparece en esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO proponen que la evaluación de la glucosa en plasma puede ser una prueba pronóstico en este tipo de cáncer. En los resultados de este trabajo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de glucosa en plasma en pacientes con neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC-I), en comparación con el diagnóstico en mujeres sin lesión en el cuello uterino. Esto apoya la propuesta de que las concentraciones elevadas de glucosa y la obesidad podrían considerarse cofactores de riesgo para lesiones preneoplásicas del cuello uterino.

El siguiente artículo, que versa sobre el diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre, tuvo como propósito determinar la importancia del estudio citogenético en pacientes con aborto espontáneo. Es un estudio de serie de casos que se efectuó en 164 mujeres. El hallazgo de un porcentaje significativo de alteraciones cromosómicas en productos de aborto espontáneo demuestra la importancia del estudio citogenético, con independencia de la edad de las pacientes y el número de pérdidas previas de la gestación.

En años recientes se ha fortalecido la percepción de la necesidad de estrategias a mediano y largo plazo para prevenir el cáncer cervicouterino en México, de ahí la

iniciativa surgida de nuestra Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología de convocar a un grupo de estudiosos nacionales e internacionales de este grave problema de salud. Si bien existen consensos elaborados por reconocidos expertos internacionales difundidos ampliamente en revistas médicas, debe reconocerse que la carga de la enfermedad es muy diferente de un país a otro. En los países en vías de industrialización, entre los que se encuentra México, la carga es muy grave porque 80% de los casos diagnosticados de cáncer cervicouterino ocurren en ellos. La investigación en este ámbito (de la prevención primaria efectiva) es muy importante y numerosa, por ello es menester resumirla y mostrársela a la mayoría luego de pasar por el tamiz de la experiencia y la realidad epidemiológica local. Esta es la razón por la que aquí se incluye el texto del Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México, mismo que se celebró los pasados 25 al 27 de febrero de 2011, en Puerto Vallarta, Jalisco.

Con este número concluye el volumen 79 de nuestra revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, mismo que no hubiera sido posible sin la desinteresada participación de los autores y revisores que previo a su publicación analizaron y discutieron todo lo que aquí se publicó pero, sobre todo, de los lectores que mes tras mes nos alientan a continuar nuestra tarea.

Dr. Carlos Fernández del Castillo S

LOS CINCO ARTÍCULOS MÁS CONSULTADOS EN SEPTIEMBRE Y OCTUBRE FUERON:

1. **Efecto de la betametasona en la glucemia de diabéticas embarazadas en riesgo de nacimiento pretérmino**
María Aurora Ramírez-Torres, Sandra Elia Pérez-Monter, Salvador Espino y Sosa, Francisco Ibargüengoitia-Ochoa
Ginecol Obstet Mex 2011;79(9):565-571
2. **La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas**
Julieta Ivone Castro Romero, Carlos Hernández Girón, Vicente Madrid Marina
Ginecol Obstet Mex 2011;79(9):533-539
3. **Perfil epidemiológico del cáncer de ovario**
Luz María Rivas Corchado, Manuel González Geroniz, Ricardo Jorge Hernández Herrera
Ginecol Obstet Mex 2010;79(9):558-564
4. **Persistencia de hipertensión en mujeres con preeclampsia**
Gustavo Romero-Gutiérrez, Bogar Omar Hernández González
Ginecol Obstet Mex 2011;79(10):601-606
5. **Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis asociado con *Mycoplasma hominis*: caso clínico**
Ignacio Flores-Sánchez, José Gutiérrez-Salinas, Jaime Calderón-Tapia, José Francisco Cervantes-Chávez
Ginecol Obstet Mex 2011;79(10):637-641

NIVEL DE EVIDENCIA

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO utiliza los siguientes niveles de evidencia para clasificar los artículos, con base en la fuerza y complejidad de la metodología aplicada por los investigadores.

I. Estudios clínicos controlados y aleatorizados, con homogeneidad e intervalo de confianza estrecho o metanálisis

Protocolos de investigación con definición de mecanismos de control que operen antes y durante el desarrollo de la fase experimental con el objeto de salvaguardar la seguridad del sujeto de experimentación. La aleatorización reduce los sesgos que aparecen en los estudios de observación e implica asignar los sujetos de estudio a grupos similares y que los tratamientos que reciban puedan compararse objetivamente. El intervalo de confianza debe reducir al mínimo la imprecisión de las estimaciones puntuales.

II-1. Estudios clínicos controlados pero sin aleatorización

Ensayos que se inician con la formulación de una hipótesis que define claramente la variable independiente (intervención) y la manipulación que el investigador hará de dicha variable. Se requiere definir las potenciales variables dependientes y los procedimientos de control y vigilancia de estas variables, incluidos los posibles efectos adversos. Definen el tiempo de duración del experimento, las potenciales fuentes de sesgo y las precisiones de carácter ético pertinentes. Puesto que carece de aleatorización la posibilidad de sesgo aumenta.

II-2. Estudios de cohorte o caso-control, preferentemente multicéntricos, o consensos

Implican seguir grupos de sujetos en el tiempo, con dos propósitos primarios: descriptivo, típicamente para describir la incidencia de ciertos sucesos en el tiempo; y analítico, para analizar asociaciones entre exposición y resultados. Estos estudios comparan un resultado en particular (como el cáncer cérvico-uterino) en grupos de pacientes con similitudes en muchos aspectos, pero que se diferencian por una cierta característica (por ejemplo, mujeres que fuman comparadas con las que no fuman); el seguimiento es a largo plazo con vigilancia cuidadosa de la influencia de factores de riesgo. Los estudios de caso-control comienzan con la identificación de pacientes con la enfermedad (u otro resultado) de interés, y un grupo apropiado de individuos sin la enfermedad (controles), los compara a ambos: los que tienen la enfermedad en estudio (casos) y un grupo muy similar de personas sin la enfermedad (controles).

II-3. Estudio de observaciones múltiples con o sin intervención; estudios sin control y grandes series de casos

Son el relato o comunicación de lo que se ha observado sin la aplicación de alguna metodología reconocida y sin algún tipo de control, como las observaciones de eficacia de algún fármaco, sin la correspondencia de comparación. Son la comunicación de un caso que, simplemente, se agrega a la lista de los ya reportados.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos

Son opiniones de expertos, sin valoración crítica explicable o, simplemente, basados en la fisiología. Los autores sólo reportan lo observado y lo interpretan a través de la óptica de su experiencia personal.

Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino

Mónica Navarro-Meza,* María Guadalupe Martínez-Rivera,* Felipe Santoyo-Telles,** María Luisa Pita-López*,**

RESUMEN

Antecedentes: entre los factores que se asocian con el cáncer de cuello uterino están las concentraciones alteradas de glucosa en sangre y la obesidad, aunque son escasos los estudios acerca de esta relación.

Objetivo: evaluar las concentraciones de glucosa en plasma y el índice de masa corporal en mujeres con infección por virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical tipo I (NIC-I).

Pacientes y método: estudio transversal efectuado en 44 mujeres que acudieron entre los meses de septiembre y diciembre de 2010 a la Clínica de Displasias del Hospital Regional de Ciudad Guzmán, Jalisco. El diagnóstico de lesión en el cuello uterino se determinó por biopsia, la glucosa periférica se evaluó en plasma por espectrofotometría y se determinó el índice de masa corporal.

Resultados: 18% (n=8) de las mujeres tuvieron diagnóstico de lesión en el cuello uterino, 41% (n=18) de infección por virus del papiloma humano y 41% (n=18) de neoplasia intraepitelial cervical tipo I (NIC-I). Se observó un valor elevado de glucosa en plasma en las pacientes con NIC-I respecto a las mujeres sin lesión ($p=0.05$). Mediante el análisis de momios se encontró una razón de momios = 2.6 (95% CI: 1.090-6.52). De las jóvenes (19-35 años) 17% tuvieron concentraciones altas de glucosa, 28% normales y 55% bajas. En el grupo de edad mediana (35-65 años) 23% tuvieron glucosa alta, 50% normal y 27% baja. El índice de masa corporal no se relacionó con el diagnóstico, aunque sí con la edad (jóvenes *versus* mediana de edad $p=0.001$).

Conclusiones: estos resultados apoyan la propuesta de que las concentraciones altas de glucosa y la obesidad podrían considerarse cofactores de riesgo para lesiones preneoplásicas en el cuello uterino.

Palabras clave: glucosa, índice de masa corporal, IMC, lesiones preneoplásicas, cuello uterino, cérvix.

ABSTRACT

Background: The obesity and abnormal blood glucose level has been associated with cervical cancer development; however, few studies have been performed about this relation.

Objective: Evaluate the blood glucose levels and body mass index (BMI) in women with human papilloma virus infection (HPV-I) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN-I).

Patients and method: Transversal study of 44 women diagnosed with HPV-I and CIN-I from September to December 2010 in Dysplasia Clinic of Regional Hospital of Guzman City, Federal entity of Jalisco, Mexico. The diagnoses were carried by biopsy of cervix, glucose test results were evaluated by spectrophotometry and determinate the BMI.

Results: The 18% (n=8) of women were without injury, 41% (n=18), with HPV-I and 41% (n=18) CIN-I. High blood glucose was observed in CIN-I versus without injury in the cervix ($p = 0.05$), the correlation was OR = 2.6 (95% CI: 1.090-6.52). The young women (19-35 years) were 17% high glucose, 28% normal glucose and 55% low glucose. In group of the medium age (35-65 years) 23% showed high glucose, 50% normal and 27% low. The BMI was not relation with diagnosis, although in the age (young *versus* age median $p=0.001$).

Conclusion: These results support the proposal about the high levels of glucose in plasma and obesity could be risk cofactors in the development of preneoplastic lesion of cervix.

Key words: Glucose, Body Mass Index, BMI, Preneoplastic lesions, Cervix.

RÉSUMÉ

Antécédents: Les facteurs associés avec le cancer du col utérin sont modifiés concentrations de glucose sanguin et à l'obésité, mais peu d'études sur cette relation.

Objectif: évaluer les concentrations de glucose plasmatique et l'indice de masse corporelle chez les femmes infectées par le virus du papillome humain et cervicales de type néoplasie intraépithéliale I (CIN I).

Patients et méthodes: étude transversale menée dans 44 femmes qui ont présenté entre Septembre et Décembre 2010 à la Clinique de la dysplasie à l'Hôpital régional de Ciudad Guzman, Jalisco. Le diagnostic de lésion cervicale a été déterminé par une biopsie, périphérique du glucose dans le plasma a été évaluée par spectrophotométrie et déterminé l'indice de masse corporelle.

Résultats: 18% (n = 8) femmes ont été diagnostiqués avec des lésions cervicales, 41% (n = 18) de l'infection par le virus du papillome humain et 41% (n = 18) des néoplasies intraépithéliale cervicales de type I (NIC-I). Il y avait une forte valeur de glucose plasmatique chez

les patients présentant une CIN-I par rapport aux femmes sans lésion ($p = 0,05$). En analysant les momies ont été trouvées odds ratio = 2,6 (IC 95% 0,52 :1.090-6). Des jeunes femmes (19-35 ans) 17% avaient élevés de glucose, 28% de la normale et 55% inférieurs. Dans le groupe d'âge moyen (35-65 ans) 23% avaient élevés de glucose, 50% de la normale et 27% inférieurs. L'indice de masse corporelle n'a pas été associée avec le diagnostic, même si avec l'âge (p plus jeune âge par rapport médiane = 0,001).

Conclusions: Ces résultats appuient l'idée selon laquelle les concentrations de glucose élevé et l'obésité pourrait être considéré comme cofacteurs de risques pour les lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Mots-clés: glucose, indice de masse corporelle, IMC, lésions pré-néoplasiques, le col utérin.

RESUMO

Background: Fatores associados ao câncer cervical são concentrações alteradas de glicose no sangue e obesidade, mas poucos estudos sobre esta relação.

Objetivo: Avaliar as concentrações de glicose plasmática e índice de massa corporal em mulheres infectadas com o vírus do papiloma humano eo tipo de neoplasia intra-epitelial cervical I (NIC-I).

Pacientes e métodos: estudo transversal realizado em 44 mulheres que apresentavam entre setembro e dezembro de 2010 na Clínica de Displasia do Hospital Regional de Ciudad Guzmán, Jalisco (México). O diagnóstico de lesão cervical foi determinada por biópsia, periférica de glicose no plasma foi avaliada por espectrofotometria e determinado o índice de massa corporal.

Resultados: 18% ($n = 8$) das mulheres foram diagnosticados com lesão cervical, 41% ($n = 18$) de infecção com o vírus do papiloma humano e 41% ($n = 18$) do tipo de neoplasia intra-epitelial cervical I (NIC-I). Houve um valor elevado de glicose plasmática em pacientes com CIN-I em comparação com mulheres sem lesão ($p = 0,05$). Ao analisar as múmias foram encontradas odds ratio = 2,6 (95% CI 0,52 :1.090-6). De mulheres jovens (19-35 anos) 17% tinham glicose alta, 28% normal e 55% mais baixos. No grupo de meia idade (35-65 anos) 23% tinham glicose alta, 50% normal e 27% menor. O índice de massa corporal não foi associada com o diagnóstico, embora com a idade (p tenra idade contra mediana = 0,001).

Conclusões: Estes resultados suportam a sugestão de que altas concentrações de glicose e obesidade pode ser considerada co-fatores de risco para lesões pré-malignas do colo do útero.

Palavras-chave: glicose, índice de massa corporal, IMC, lesões pré-neoplásicas, colo do útero.

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo. En el estado de Jalisco, en el transcurso del año 2008, ocurrieron 233 defunciones de mujeres debidas al cáncer de cuello uterino, con una tasa de mortalidad de 6 por cada 100,000 habitantes. En el año 2009 se registraron 294 casos nuevos y 117 defunciones.^{1,2} La infección persistente por virus del papiloma humano oncogénico es la causa principal de este tipo de neoplasia, que es la enfermedad

de transmisión sexual más frecuente en el mundo.² Esta infección origina lesiones intraepiteliales y cáncer *in situ* del tracto genital inferior.³ De acuerdo con el grado de malignidad, las lesiones se clasifican en: infección por VPH (I-VPH) y neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) I, II y III. Se han reportado más de cien genotipos de virus del papiloma humano, especialmente de los tipos 16 y 18, que son los responsables de, aproximadamente, 70% de los cánceres del cuello uterino, la vagina y el ano.^{4,5,6} Estos virus prevalecen en personas sexualmente activas y pueden identificarse fácilmente mediante tecnologías capaces de detectar el ADN del virus del papiloma humano en las diferentes fases de la historia natural de la infección y del proceso neoplásico.⁴

Además de la infección cervical por virus del papiloma humano existen otros factores de riesgo asociados con el cáncer de cuello uterino, como el tabaquismo, la mala alimentación, el estrés y el sedentarismo, que se relacionan con el deterioro de la respuesta inmunitaria.^{7,8} Está descrito que algunas mujeres con infección por virus del papiloma humano no padecen cáncer de cuello uterino; por lo tanto, es probable que los factores anteriores influyan en el proceso patológico.² Otro factor asociado con la aparición y progresión del cáncer son las concentraciones alteradas

* Profesor investigador. Laboratorio de Biología Molecular e Inmunología.

** Licenciado en Nutrición. Departamento de Ciencias Exactas Tecnologías y Metodologías. Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara.

Correspondencia: Dra. María Luisa Pita López. Laboratorio de Biología Molecular e Inmunología. Centro Universitario del Sur. Universidad de Guadalajara. Avenida Colón s/n. Ciudad Guzmán 49000, Jalisco. Correo electrónico: maria.pita@cusur.udg.mx
Recibido: 5 de septiembre 2011. Aceptado: 20 de octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Navarro-Meza M, Martínez-Rivera MG, Santoyo-Telles F, Pita-López ML. Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino. Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):771-778.

de glucosa en plasma. Debido a que se ha demostrado que las células cancerígenas tienen un metabolismo energético diferente respecto de las células sanas. Además, los tejidos cancerígenos tienen incremento en la glicólisis anaeróbica, ruta metabólica que utiliza la glucosa como combustible para obtener ácido láctico. Este producto químico se transporta desde las células cancerígenas al hígado, lo que altera el metabolismo de la glucosa.⁹ El exceso de glucosa en la sangre puede contribuir a la proliferación celular, deterioro de los vasos sanguíneos y a la aparición de otras enfermedades degenerativas, como la diabetes y el síndrome metabólico. También se ha demostrado que el IGF-1 (factor de crecimiento de la insulina-1) se incrementa en pacientes con cáncer, lo que se relaciona directamente con la hiperglucemia y el crecimiento del tumor.¹⁰ También se ha sugerido que la obesidad se relaciona con tumores malignos;¹¹ un indicador de ésta es el índice de masa corporal (OMS, 2010). En este trabajo se evaluaron las concentraciones de glucosa periférica, el IMC y los diferentes grados de lesión en el cuello uterino.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal con base poblacional hospitalaria, descriptivo, en el que participaron 44 mujeres de 19-86 años de edad que acudieron a la Clínica de Displasias del Hospital Regional de Ciudad Guzmán del estado de Jalisco entre septiembre y diciembre de 2010.

Los criterios de inclusión fueron: mujeres de 19 a 86 años de edad que se realizaron la prueba de Papanicolaou, en la región Sanitaria 06 del sur de Jalisco entre los meses de septiembre y diciembre de 2010. Además, las pacientes aceptaron donar una muestra de sangre bajo consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: mujeres que recibieron previamente algún tipo de tratamiento contra lesiones preneoplásicas en el cuello uterino, embarazadas, con diagnóstico de algún tipo de diabetes, hipertensión arterial y sin ayuno matutino.

Para la obtención de la muestra y recolección de la información las pacientes asistieron a la clínica de displasias, donde les explicaron los objetivos del estudio con el propósito de que su inclusión fuera voluntaria y donaran una muestra de sangre periférica. Se colectaron 5 mL de sangre de la vena cubital, por medio de un sistema Vacutainer (tubo con anticoagulante y soporte para aguja y el

tubo). Los tubos de sangre se almacenaron y transportaron en una caja con gel congelado al Laboratorio de Biología Molecular e Inmunología del Centro Universitario del Sur.

Para determinar los valores de glucosa en plasma de las pacientes se utilizó el equipo Spinreac (Ref:1001190) y se obtuvieron 10 µL de plasma de la sangre y, posteriormente, se cuantificó a través espectrofotometría (Microlab 200). Las concentraciones de glucosa en plasma se clasificaron en bajas, menor de 80 mg/dL, normales de 80-110 mg/dL y altas cuando fue mayor a 110 mg/dL. Lo anterior con base en los parámetros establecidos en la Norma Oficial NOM-015-SSA2-1994 modificada de la Secretaría de Salud publicada el 27 de marzo de 2000 en el *Diario Oficial de la Federación*.

La medición del peso corporal se realizó con una báscula de reloj marca SECA; posteriormente se procedió a tomar la talla en centímetros con un estadímetro de pared de acuerdo con la técnica descrita por Aranceta.^{12,13} Las medidas de peso corporal y talla sirvieron para determinar el IMC (OMS) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación del índice de masa corporal según la Organización Mundial de la Salud 2010

IMC kg/m ²	Interpretación
<18.5	Bajo peso
18.5 – 24.9	Peso recomendable
25 – 29.9	Sobrepeso
30 – 34.9	Obesidad I

Análisis estadístico

Los resultados de este trabajo se analizaron con el programa estadístico de SPSS, versión 15 (Chicago, IL, USA), se utilizó la prueba de la χ^2 de Pearson para comparar si la frecuencia observada de un fenómeno fue significativamente igual a la frecuencia teórica prevista, o si, por el contrario, estas dos frecuencias acusan una diferencia significativa. Para corroborar la existencia de diferencias entre varianzas se utilizó la prueba de Levene. La existencia de diferencias entre las medias se determinó con la prueba T de Student. Para corroborar los estudios de frecuencias se determinó un análisis del riesgo relativo, como una medida del grado de asociación entre la coexistencia de un factor y la ocurrencia de un evento y se evaluó, mediante el intervalo de confianza del 95% (IC-95 %).

En la evaluación de factores de riesgo se tuvieron en cuenta las siguientes posibilidades de asociación: razón de momios 1 y $p < 0.05$: el factor constituye un riesgo real del suceso, la razón de momios menor de 1 y $p < 0.05$: el factor estudiado es un factor protector.

RESULTADOS

Se analizaron las concentraciones de glucosa en plasma y los parámetros antropométricos (índice de masa corporal y circunferencia de cintura) de 44 pacientes con lesiones preneoplásicas de cuello uterino. El promedio de edad de las pacientes fue de 41 ± 16 años, las mujeres reportaron inicio, en promedio, de relaciones sexuales a los 20 años. Los métodos anticonceptivos que utilizaron fueron: obstrucción ovárica, uso del preservativo, dispositivo intrauterino, implante hormonal y ningún método.

En la Figura 1, inciso A, se muestran las concentraciones de glucosa en plasma que tuvieron las pacientes sin clasificarlas por edad y con diagnósticos de sin lesión, infección por virus del papiloma humano y NIC-I. Se observó un valor mayor en las concentraciones de glucosa en el grupo de NIC-I (media = 107 ± 54 mg/dL) en comparación con el grupo de sin lesión (79.6 ± 14 mg/dL), con una diferencia estadísticamente significativa de $p = 0.05$. Con el análisis de momios se obtuvo una razón de momios = 2.6 (95% CI: 1.090-6.52), lo que indica que por cada 2.6 mujeres con diagnóstico de NIC-I y glucosa elevada en plasma, con respecto a las mujeres sin lesión, con la prueba de Levene se encontró mayor varianza en las concentraciones de glucosa en las mujeres con diagnóstico de NIC-I comparado con las mujeres sin lesión ($p = 0.025$). Estos datos sugieren que el diagnóstico de NIC-I se relaciona con incremento de glucosa en plasma.

De las 44 pacientes, 18% ($n = 8$) tuvieron diagnóstico de sin lesión, 41% ($n = 18$) de infección por virus del papiloma humano y 41% ($n = 18$) con NIC-I. Se integraron tres grupos de edad: jóvenes (19-35 años) ($n = 18$), mediana edad (35-65 años) ($n = 22$) y adultos mayores (65-86 años) ($n = 4$) Figura 1, inciso B. El 17% de las jóvenes (19-35 años) ($n = 18$) tuvo concentraciones de glucosa alta e infección por virus del papiloma y NIC-I, 28% reportaron glucosa normal, sin lesión, infección por virus del papiloma humano y NIC-I y 55% glucosa baja, sin lesión, infección por virus del papiloma humano y NIC-I. En el grupo de la mediana edad (35-65 años) ($n = 22$), 23% tuvieron

glucosa alta e infección por virus del papiloma humano y NIC-I, 50% glucosa normal, sin lesión, infección por virus del papiloma humano y NIC-I y 27% con glucosa baja e infección por virus del papiloma humano y NIC-I. En el grupo de adultos mayores (65-86 años) ($n = 4$) 25% mostraron concentraciones de glucosa normal y NIC-I y 75% glucosa baja e infección por virus del papiloma humano y NIC-I.

Valores de IMC

En la Figura 2 se exponen los valores encontrados del índice de masa corporal en relación con las concentraciones de glucosa. El promedio del índice de masa corporal fue de 27.65 kg/m^2 y de la circunferencia de cintura de 94.13 cm (datos no mostrados). Se realizaron agrupaciones de acuerdo con el IMC y se clasificaron en: bajo peso ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), peso recomendable ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad tipo I (30 o más kg/m^2) (OMS 2010).

En la Figura 2, inciso A, se muestran los valores de índice de masa corporal en relación con los grupos de glucosa (baja, normal y alta), 43% ($n = 19$) en el grupo de glucosa baja, sin lesión, infección por virus del papiloma humano y NIC-I, 38% ($n = 17$) con glucosa normal, sin lesión y NIC-I y 19% ($n = 8$) con glucosa alta, infección por virus del papiloma humano y NIC-I. De las 44 mujeres, 2% tuvo bajo peso, 29% peso recomendable, 39% sobrepeso y 30% obesidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC y el valor de glucosa, lo que puede indicar que las concentraciones mayores de glucosa en sangre son independientes del índice de masa corporal.

En la Figura 2, inciso B, se muestran los resultados obtenidos por grupos de edad en comparación con el IMC, concentración de glucosa y tipo de diagnóstico en el cuello uterino. En las jóvenes con glucosa baja hubo sobrepeso con infección por virus del papiloma humano y sin lesión, en el grupo de la glucosa normal, sobrepeso, con NIC-I. Las pacientes de la mediana edad, en el grupo de la glucosa baja mostraron sobrepeso con infección por virus del papiloma humano y NIC-I. En el grupo de glucosa normal, sobrepeso con diagnósticos de sin lesión, I-VPH y NIC-I y en el grupo de glucosa alta sobrepeso con NIC-I. Las mujeres adultas mayores, en el grupo de glucosa baja, tuvieron sobrepeso con infección por virus del papiloma humano y NIC-I y en el grupo de la glucosa normal sobrepeso con NIC-I. En los tres grupos de edad hubo sobrepeso y en la mediana edad

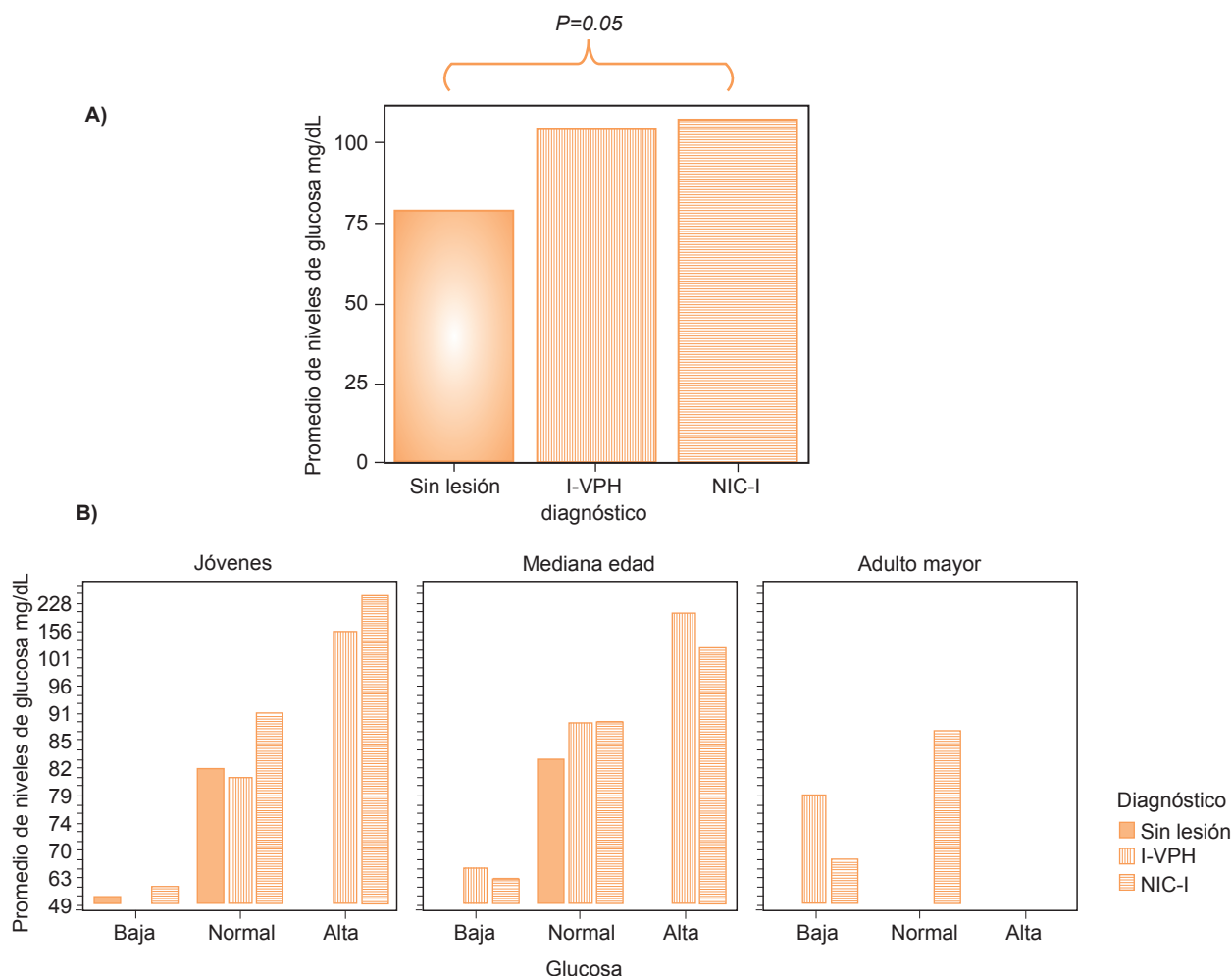


Figura 1. Concentraciones de glucosa en plasma en relación con los diagnósticos y la edad. A) Sin clasificar grupos de edad y B) Con clasificación en grupos de edad: jóvenes (19-35 años), mediana edad (35-65 años), adultos mayores (65-86 años), concentración alta de glucosa (>110mg/dL), baja (< 80mg/dL) y normal (80-110 mg/dL) y el tipo de diagnóstico (sin lesión, IVPH, NIC-I).

se registró sobrepeso y obesidad. Sin embargo, no existió una relación estadísticamente significativa entre el IMC y las concentraciones de glucosa ($p=0.665$) Figura 2, inciso B. Esto sugiere que el sobrepeso y la obesidad quizá se deban a otros factores, entre ellos el estilo de vida y la alimentación, porque las mujeres reportaron consumo excesivo de carbohidratos y grasas y vida relativamente sedentaria (datos no mostrados).

Relación entre índice de masa corporal y edad

En la Figura 3 se muestran los valores del índice de masa corporal encontrados en los grupos de edad. Se encon-

tró un valor de IMC promedio de 24.7 ± 4 kg/m² en las jóvenes ($n=18$), 30 ± 5 kg/m² en la mediana edad ($n=22$) y 28 ± 0.9 kg/m² en adultos mayores ($n=4$). Mediante una prueba post hoc (χ^2 de Pearson) se observó que la media del IMC de las jóvenes comparada con las de mediana edad fue estadísticamente significativa ($p=0.001$) al igual que en el grupo de las jóvenes respecto de los adultos mayores ($p=0.01$). Estos resultados indican que en las mujeres de la mediana edad y las adultos mayores tuvieron sobrepeso y obesidad; resultados consistentes con los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.

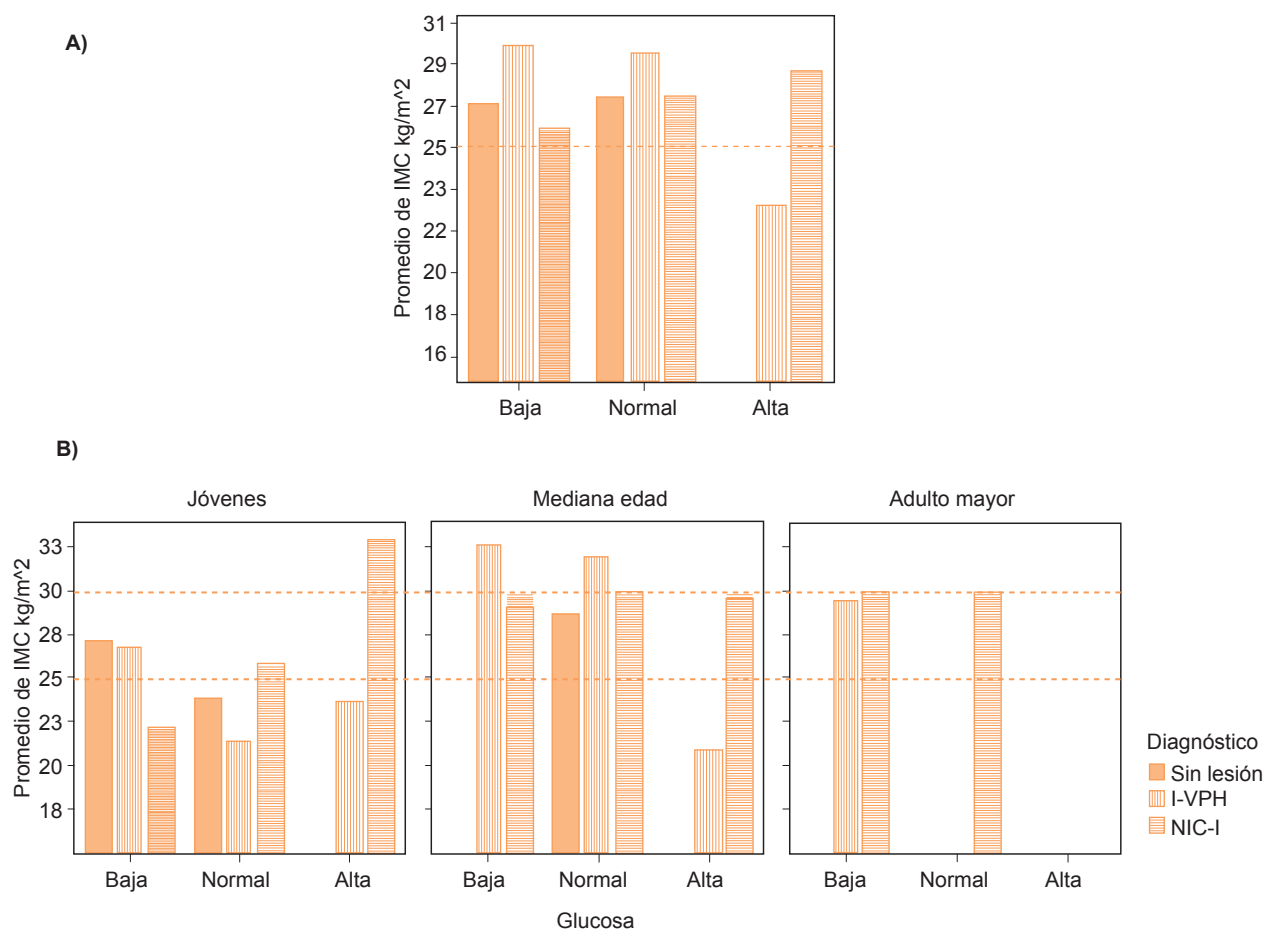


Figura 2. Valores de IMC en relación con las concentraciones de glucosa, diagnóstico y grupos de edad. A) Sin clasificar grupos de edad y B) Con clasificación en grupos de edad: jóvenes (19-35 años), mediana edad (35-65 años), adultos mayores (65-86 años), concentración alta de glucosa (>110 mg/dL), baja (< 80 mg/dL) y normal (80-110 mg/dL) y el tipo de diagnóstico (sin lesión, IVPH, NIC-I).

DISCUSIÓN

Debido a que en pacientes con cáncer de cuello uterino se incrementa la glucosa en sangre,^{14,16,17} se propone que la evaluación de la glucosa en plasma puede ser una prueba pronóstica en este tipo de cáncer. En los resultados de este trabajo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de glucosa en plasma en NIC-I en comparación con el diagnóstico en mujeres sin lesión en el cuello uterino (Figura 1). Resultados consistentes con lo publicado reportan un promedio de 94.7 mg/dL de glucosa en plasma en pacientes con lesiones de alto grado (NIC-II y NIC-III) y en cáncer cervical 94.5 mg/dL.¹⁴ En este trabajo se encontró un valor promedio de

glucosa en plasma de 107 mg/dL en mujeres con lesiones preneoplásicas de bajo grado (NIC-I), por lo que el incremento de glucosa en estas pacientes podría relacionarse con el riesgo de una lesión más severa. Con esto se corrobora que la determinación de glucosa en plasma podría incluirse en los parámetros bioquímicos de los marcadores pronósticos a la progresión de cáncer de cuello uterino. Debido a que la población en estudio es importante, los resultados de las concentraciones de glucosa en plasma se consideraron en límites de normalidad (80-110 mg/dL) de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana modificada (NOM-015-SSA2) en donde se reporta una concentración de glucosa alta, mayor de 90 mg/dL en la población brasileña.¹⁴ En este trabajo se encontró que las mujeres jóvenes

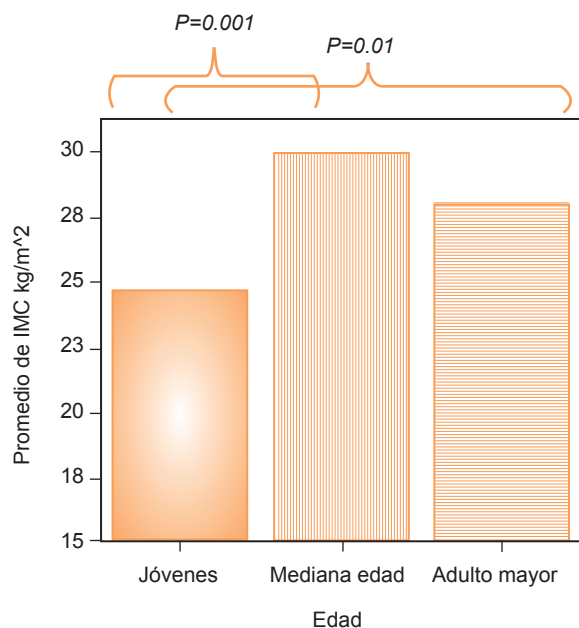


Figura 3. Relación entre el IMC y grupos de edad de mujeres: jóvenes (19-35 años), mediana edad (35-65 años), adultos mayores (65-86 años).

y de mediana edad tuvieron concentraciones de glucosa altas con diagnóstico de infección por virus del papiloma humano y NIC-I (lesiones de bajo grado) (Figura 2). Al compararlos con otros resultados¹⁴ de reporte de concentraciones de glucosa mayores de 90 mg/dL en mujeres de 23-69 años de edad, con diagnósticos de NIC-II y NIC-III (lesiones de alto grado), las mujeres con concentraciones de glucosa normal tuvieron diagnósticos de sin lesión, I-VPH y NIC-I, por lo que se podría sugerir que en este grupo de pacientes las alteraciones en el cuello uterino podrían asociarse con otros factores, como la capacidad funcional de la respuesta inmunitaria y el estilo de vida, entre otros. Además, existen otras publicaciones^{8,14,15} en las que se sugiere que la dieta es un factor importante, que pudiera estar relacionado con la predisposición al riesgo de padecer cáncer. Asimismo, la ingestión excesiva de carbohidratos y grasas podría vincularse con sobrepeso y obesidad.^{8,20} Debido a que existen evidencias que muestran que el metabolismo alterado de la glucosa podría relacionarse con incremento del riesgo de cáncer en sitios específicos,^{16,17} se ha reportado incremento de la mortalidad por cáncer de cuello uterino cuando coexisten concentraciones altas de glucosa (126 a 140 mg/dL).¹⁸ La alimentación también influye en el incremento de glucosa

en sangre porque se ha demostrado que los factores relacionados con los hidratos de carbono y el metabolismo de la glucosa, como la contribución energética, el índice glucémico, la carga glucémica de los alimentos ingeridos en ayunas o después de una sobrecarga oral con glucosa, podrían estar asociados con el riesgo de padecer cáncer.^{8,12} En esta investigación se evaluó el IMC en las mujeres con lesiones preneoplásicas y se encontró un promedio de 27.6 kg/m², lo que indica una relación de 1.03 menor, respecto a la media nacional (28.7 kg/m²).¹³ No existió una relación estadísticamente significativa entre el IMC y las concentraciones de glucosa en plasma. Estos resultados concuerdan con los descritos,¹⁷ donde reportan que el metabolismo de la glucosa anormal es independiente del IMC. En este trabajo se encontró sobrepeso (25-29.9, kg/m²) en el grupo de glucosa baja con diagnóstico de infección por virus del papiloma humano y glucosa normal, sin lesión, lo que se podría asociar con factores como el sedentarismo, el elevado consumo de grasas y el estrés que indicaron tener las pacientes. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006) en México, la obesidad coexiste en mujeres mayores de 20 años, lo que coincide con nuestros resultados (Figura 2 B). También, nuestros resultados coinciden con los datos de otro trabajo¹⁹ donde se reporta un promedio de índice de masa corporal de 27.2 kg/m² en una población de 584 mujeres mexicanas adultas de 18-76 años edad. Se encontraron diferencias significativas entre el promedio de IMC de las mujeres jóvenes comparadas con las de mediana edad y las adultas mayores. Una posible explicación podría ser que entre varios factores se encuentra la disminución del metabolismo de los humanos que, conforme más edad se tiene, se vuelve lento, lo que podría reflejarse en incremento del IMC.^{19,20} La obesidad se asocia con aumento en la mortalidad por cáncer, especialmente en el útero, riñón y cuello uterino en la mujer. Está establecido que el sobrepeso, el sedentarismo y su resultado en aumento de la adiposidad corporal, aumenta el riesgo de algunos tipos de cáncer. Un factor relacionado con el aumento de la incidencia de cáncer en poblaciones obesas es el alto consumo de azúcares.^{8,20}

En este trabajo se realizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y se encontró que este grupo de pacientes tuvo un alto consumo de carbohidratos y grasas (datos no mostrados). Se obtuvo que el total de las mujeres encuestadas prefiere el consumo de alimentos con alto

aporte energético, como: pan dulce, galletas, refrescos, tortilla. En contraste, tuvieron un consumo bajo de alimentos como: verduras, frutas, cereales integrales y carnes rojas. La mayoría (95%) de las mujeres reportó no realizar ejercicio físico. Se ha descrito que el consumo habitual y elevado de azúcares simples puede originar aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa y triglicéridos, y de las concentraciones de insulina y otras hormonas que estimulan la proliferación de células cancerígenas.^{10,15} En este estudio, un criterio de exclusión fue la ausencia de diabetes, por lo que el incremento de glucosa en sangre no está relacionado con el diagnóstico de esta alteración metabólica.

En conclusión, los resultados de este trabajo apoyan la propuesta de que las concentraciones altas de glucosa y la obesidad podrían considerarse cofactores de riesgo para lesiones preneoplásicas del cuello uterino. Sin embargo, es importante considerar factores como: la nutrición, el estilo de vida y el nivel socioeconómico. Controlar las concentraciones de glucosa a través de la modificación de la dieta, complementos nutricionales adecuados, puede ser uno de los componentes importantes en un programa de recuperación de cáncer de cuello uterino.

Agradecimientos

Al Dr. Oscar Peralta-Zaragoza, por sus comentarios y las observaciones para la realización del manuscrito. A los doctores Oscar Martínez Martínez y Lourdes García del Ángel, por las facilidades para la obtención de las muestras. Este trabajo recibió financiamiento de CONACYT Fondos Sectoriales en Salud (No. 87993), PROMEP/103.5/ 08 2918 y CUSur.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud Jalisco. 2010. <http://www.jalisco.gob.mx/wps/portal/sriaSalud/>
2. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010;117:S5-10.
3. Schlect NF, Kulaga S, Robitaille J. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-3114.
4. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females. *J Adolesc Health* 2008;43:5-25.
5. De San José S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-459.
6. Ergünay K, Misirlioglu M, Firat P, Tuncer ZS, et al. Detection and typing of human papilloma virus by polymerase chain reaction and hybridization assay in cervical samples with cytological abnormalities. *Microbiol Biotechnol* 2008;2:273-282.
7. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissman L. El VPH en la etiología del cáncer humano. *Vaccine* 2006;24S3:3-10.
8. Pérez-Guisado J. Carbohydrates, glucose metabolism and cancer. *Endocrinol Nutr* 2006;53:252-255.
9. Annibaldi A, Widmann C. Glucose metabolism in cancer cells. *2010*;4:466-470
10. Renehan A, Zwahlen M, Minder C, Shalet S, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-1353.
11. Amaral P, Miguel R, Mehdad A, Cruz C, et al. Body fat and poor diet in breast cancer women. *Nutr Hosp* 2010;3:456-461.
12. Aranceta BJ. Nutrición Comunitaria. En: *Nutrición y dietética clínica*. Madrid: Masson, 2001;75-87.
13. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;9765:557-567.
14. Simões NR, Lima-Neto AS, Capuci-Kalebe A, Tavares-Murta BM, et al. Relationship between plasma glucose levels and malignant uterine cervical neoplasias. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:77-82.
15. García CR, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Cancer Epidemiology and Registration Unit, Institut Català d' Oncologia (ICO), L' Hospitalet de Llobregat*. Barcelona, 2005;117, 629-637.
16. Augustin LS, Gallus S, Bosetti C, Levi F, et al. Glycemic index and glycemic load in endometrial cancer. *FALTA* 2003;3:404-407.
17. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *FALTA* 2009;12:e1000201.
18. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;294:202.
19. Osuna-Ramírez I, Hernández-Prado B, Campuzano JC, Salmerón J. Body mass index and body image perception in a Mexican adult population: the accuracy of self reporting. *Salud Pública Mex* 2006;2:94-103.
20. Soto Monge T, Lagos Sánchez E. Obesidad y cáncer: un enfoque epidemiológico, salud pública. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2009;19(587):27-32.



Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre

Ángel García Alonso López,* Sara Bermejo Huerta,** Rafael Hernández Galván,** Roberto Ayala Posadas,** Ariadna González del Ángel,*** Patricia Grether González****

RESUMEN

Antecedentes: alrededor de 15% de todos los embarazos termina en aborto. En aproximadamente 60% de todas las pérdidas se encuentran anomalías cromosómicas como causa de la pérdida gestacional.

Objetivo: determinar la importancia del estudio citogenético en pacientes con aborto espontáneo.

Material y método: serie de casos de mujeres con diagnóstico de aborto espontáneo menor de 12 semanas y resultados de estudio citogenético. Se formaron dos grupos; el grupo 1 de mujeres con resultado citogenético normal y el grupo 2 de pacientes con resultado citogenético anormal. Se excluyeron 44 pacientes por estudio citogenético fallido.

Resultados: se incluyeron 164 mujeres, 55 y 65 para los grupos 1 y 2, respectivamente. En 44 casos no se obtuvo el material adecuado para la realización del cariotipo. De los 120 casos incluidos, hubo cariotipos anormales en 65 casos (54%), de los que 34 casos (52.3%) correspondían a trisomías, 16 casos (24.6%) a poliploidías y 9 casos (13.8%) a monosomías. Además, se encontraron seis casos (8.7%) con pérdida recurrente de la gestación. El límite de edad materna con mayor incidencia de alteraciones cromosómicas se registró en el grupo de 31 y 35 años con 20 casos (30%). De las trisomías, la 16 fue la más frecuente con 11 casos (32.3%).

Conclusiones: el hallazgo de 54% de alteraciones cromosómicas en productos de aborto espontáneo demuestra la importancia del estudio citogenético, independientemente de la edad de las pacientes y el número de pérdidas previas de la gestación.

Palabras clave: aborto, estudio citogenético, alteraciones cromosómicas.

ABSTRACT

Background: About 15% of all pregnancies end in abortion. In approximately 60% of all losses are chromosomal abnormalities as a cause of pregnancy loss.

Objective: To determine the importance of cytogenetic study in patients with spontaneous abortion.

Materials and Methods: A series of cases of women diagnosed with spontaneous abortion less than 12 weeks and cytogenetic studies. Two groups, one group of women with normal cytogenetics and group 2 patients with abnormal cytogenetic result. 44 patients were excluded by cytogenetic study failed.

Results: We included 164 women, 55 and 65 for groups 1 and 2, respectively. In 44 cases the material was not suitable for performing karyotype. Of the 120 cases included, had abnormal karyotypes in 65 cases (54%), of which 34 cases (52.3%) were trisomy, 16 cases (24.6%) to polyploidy and 9 cases (13.8%) a monosomy. In addition, we found six cases (8.7%) with recurrent pregnancy loss. The maternal age limit increased incidence of chromosomal abnormalities occurred in the group of 31 and 35 years with 20 cases (30%). Of trisomies, the 16 were the most frequent with 11 cases (32.3%).

Conclusions: The finding of 54% of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion products demonstrates the importance of cytogenetic study, regardless of patient age and number of previous pregnancy losses.

Key words: abortion, cytogenetic, chromosomal alterations.

RÉSUMÉ

Antécédents: Environ 15% de toutes les grossesses se terminent par un avortement. Dans environ 60% de toutes les pertes sont des anomalies chromosomiques comme une cause de perte de grossesse.

Objectif: Pour déterminer l'importance de l'étude cytogénétique chez les patients souffrant d'avortements spontanés.

Matériel et Méthodes: Une série de cas de femmes diagnostiquées avec un avortement spontané de moins de 12 semaines et les études cytogénétiques. Deux groupes, un groupe de femmes ayant une cytogénétique normale et le groupe 2 patients avec un résultat cytogénétique anormal. 44 patients ont été exclus par cytogénétique étude a échoué.

Résultats: Nous avons inclus 164 femmes, 55 et 65 pour les groupes 1 et 2, respectivement. Dans 44 cas, le matériel n'était pas adapté pour effectuer un cariotype. Sur les 120 cas inclus, avait cariotypes anormaux dans 65 cas (54%), dont 34 cas (52,3%) étaient la trisomie, 16 cas (24,6%) à la polyploidie et de 9 cas (13,8%) une monosomie. De plus, nous avons trouvé six cas (8,7%) avec une perte de grossesse récurrente. La limite d'âge maternelle a augmenté l'incidence de survenue des anomalies chromosomiques dans le groupe des 31 et 35 ans avec 20 affaires (30%). Des trisomies, le 16 était le plus fréquent avec 11 cas (32,3%).

Conclusions: La constatation de 54% d'anomalies chromosomiques dans les produits d'avortement spontané témoigne de l'importance de l'étude cytogénétique, indépendamment de l'âge du patient et du nombre de pertes de grossesse précédente.

Mots-clés: avortement, cytogénétique, remaniements chromosomiques.

RESUMO

Background: Cerca de 15% de todas as gestações terminam em aborto. Em aproximadamente 60% de todas as perdas são anormalidades cromossômicas como causa de perda da gravidez.

Objetivo: Determinar a importância do estudo citogenético em pacientes com aborto espontâneo.

Materiais e Métodos: Uma série de casos de mulheres com diagnóstico de aborto espontâneo em 12 semanas e estudos citogenéticos. Dois grupos, um grupo de mulheres com citogenética normal e pacientes do grupo 2 com resultado de citogenética anormal. 44 pacientes foram excluídos por citogenética estudo falhou.

Resultados: Foram incluídos 164 mulheres, 55 e 65 para os grupos 1 e 2, respectivamente. Em 44 casos o material não era adequado para a realização de cariótipo. Dos 120 casos incluídos, tinha cariótipos anormais em 65 casos (54%), dos quais 34 casos (52,3%) foram trissomia, 16 casos (24,6%) a poliploidia e 9 casos (13,8%) a monossomia. Além disso, encontramos seis casos (8,7%) com perda gestacional recorrente. O limite de idade materna maior incidência de anormalidades cromossômicas ocorreu no grupo de 31 e 35 anos com 20 casos (30%). De trissomias, o 16 foi o mais frequente com 11 casos (32,3%).

Conclusões: O achado de 54% de anomalias cromossômicas em produtos de abortamento espontâneo demonstra a importância do estudo citogenético, independentemente da idade e do número de perdas de gravidez anterior.

Palavras-chave: aborto, citogenéticas, alterações cromossômicas.

El aborto espontáneo es la pérdida del producto de la concepción que, aparentemente, se produce sin causa, antes de las 20 semanas de gestación o cuando su peso es igual o menor de 500 gramos.¹ La pérdida de un embarazo genera un trastorno emocional importante en la paciente y su pareja, al que se agrega incertidumbre por el desconocimiento de la causa y la cada vez más probable recurrencia del episodio.²

Entre 15 y 20% de las gestaciones diagnosticadas clínicamente terminan en aborto espontáneo sin que en la mayoría de los casos pueda determinarse la causa.² Sin embargo, tales cifras pudieran ser bajas, puesto que no incluyen pérdidas tempranas de cigotos pre o post-

implantación, que suceden sin que la embarazada las advierta o se manifiesten clínicamente. Tales pérdidas tienen una prevalencia de hasta 50%.^{3,4}

En la actualidad, de 14 a 22% de las mujeres embarazadas experimenta un sangrado genital antes de la semana 18 de la gestación.⁷ En 73 a 90% de estos casos, tal signo corresponde a amenaza de aborto y, en cerca de la mitad, hay pérdida de la gestación por aborto espontáneo.^{5,6} La mayor parte de esas pérdidas (80%) ocurre durante el primer trimestre de la gestación y en casi todas se encuentran alteraciones morfológicas y citogenéticas en el producto del aborto.^{7,8}

Las alteraciones cromosómicas de los productos abortados tempranamente difieren de las que se identifican en abortos tardíos. Esto indica que muchas alteraciones cromosómicas son incompatibles con la vida y, por tal razón, numerosos cigotos no logran implantarse.^{9,10,11}

Entre los múltiples factores que intervienen en el aborto espontáneo del primer trimestre están: los trastornos inmunológicos, infecciones sistémicas, alteraciones endocrinas y problemas genéticos, entre ellos las alteraciones cromosómicas.^{9,10} Sin embargo, en un número importante (50%) no se logra conocer la causa del aborto.^{12,13}

Cuando los productos de aborto tienen una cantidad normal de cromosomas (46 cromosomas) son euploides, pero si el complemento cromosómico no corresponde a un múltiplo del número haploide (23 cromosomas) se denominan aneuploides. Estas últimas son las alteraciones

* Jefe de servicio de Ginecología y Obstetricia, Fundación Clínica Médica Sur.

** Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Fundación Clínica Médica Sur.

*** Médico genetista, Fundación Clínica Médica Sur.

**** Médico genetista. Diagen, SC.

Correspondencia: Dr. Ángel García Alonso L. Fundación Médica Sur, Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, México 14050, DF. Recibido: 12 de octubre, 2011. Aceptado: 13 de octubre, 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Alonso López A, Bermejo-Huerta S, Hernández-Galván R, Ayala-Posadas R, González del Ángel A, Grether-González P. Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre. Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):779-784.

más frecuentes y, por lo general, están representadas por las trisomías (un cromosoma extra) y las monosomías (la ausencia de un cromosoma).^{14,15}

Más de 20-40% de todas las pérdidas gestacionales espontáneas del primer trimestre tienen alteraciones cromosómicas; de éstas, 52% son trisomías, y las más frecuentes son las de los cromosomas 16, 22 y 15; 18% son monosomías, 22% poliploidias y 7% otro tipo de alteraciones estructurales o mosaicismos.¹²⁻¹⁵

Numerosos estudios han determinado que uno de los factores de riesgo para aneuploidias es la edad materna, cuyo riesgo se incrementa de manera importante hacia los 35 años de edad.^{14,15}

El objetivo de esta investigación consiste en determinar la importancia del estudio citogenético que permita identificar las cromosomopatías más comunes en pacientes con aborto espontáneo del primer trimestre. El conocimiento de esta causa o alteración cromosómica permitirá proporcionar un adecuado asesoramiento genético a los padres en relación con su futuro reproductivo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal efectuado en 164 mujeres con aborto espontáneo a quienes se realizó legrado uterino instrumentado. Las pacientes provenían del servicio de Ginecología y Obstetricia de la Fundación Médica Sur Tlalpan que se atendieron entre enero de 2003 y diciembre de 2008. En las muestras obtenidas se utilizó la técnica de cultivo de cariotipo convencional con bandeado con tinción de Giemsa.

RESULTADOS

De 164 pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo enviadas para legrado uterino instrumentado, se excluyeron 44 casos por no contar con material suficiente para cultivo de cariotipo. De los 120 casos restantes con cultivo de cariotipo, 65 tuvieron alteraciones cromosómicas y en 55 casos los cultivos fueron normales.

De las 65 pacientes con cultivo anormal, la edad con mayor incidencia se registró en el grupo de 30 a 34 años, con 31 casos (47.7%), seguido por el grupo de 35 a 39 años, con 20 casos (30.8%), el grupo de 25 a 29 años con 10 casos (15.4%) y, por último, las pacientes mayores de 40 años de edad con cuatro casos (6.1%).

En comparación con los 55 casos con cultivo normal se observó que en el grupo de 30 a 34 años de edad hubo 26 casos (47.3%), seguido del grupo de 35 a 39 años con 12 casos (21.8%), de 25 a 29 años de edad con 12 casos (21.8%), de 21 a 24 años con 3 casos (5.5%) y más de 40 años con 2 casos (3.6%). (Figura 1) Del grupo de menores de 35 años se registraron 41 casos con cultivo anormal, en comparación con las mayores de 35 años con cultivo anormal, que fueron 24 casos con RM de 0.827 (IC 95% 0.347-1.981) y $p=0.84$.

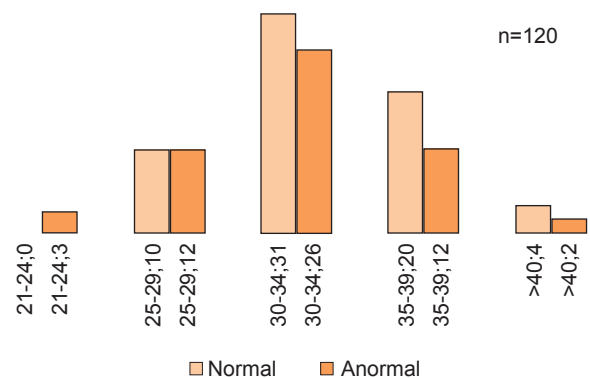


Figura 1. Grupos por edad de las pacientes estudiadas con cultivo normal y anormal

En las pacientes con alteraciones cromosómicas y gestaciones previas se encontró que en 23 casos era su primer embarazo (35.3%), con dos embarazos 26 casos (40%), con tres embarazos 9 casos (13.8%), cuatro en 6 casos (9.2%) y con 5 embarazos en una paciente (1.5%). Cuadro 1.

En las pacientes con estudio anormal se observaron 31 casos (47.6%) con uno o dos abortos previos y en 23 de esas pacientes se trató del primer embarazo. Del grupo de pacientes sin pérdidas previas ($n=36$), en comparación con las que tenían pérdida recurrente de la gestación (dos

Cuadro 1. Cantidad de embarazos en pacientes con cultivo anormal

Cantidad de embarazos	Número de casos	% positivos
1	23	35.3
2	26	40.0
3	9	13.8
4	6	9.2
5	1	1.5

o más abortos, n=6) se encontró una razón de momios de 0.688 (IC 95% 0.216-2.191) y una $p=0.731$.

En relación con los 65 casos con cultivos anormales, predominaron las trisomías con 31 casos (47.6%), seguido por poliploidías en 16 casos (24.6%), monosomías en nueve casos (13.8%), mosaicos en seis casos (9.2%). Cuadro 2.

Cuadro 2. Alteraciones cromosómicas encontradas en las pacientes con cultivo anormal

Resultado cariotipo	Número de casos	%
Trisomía regular	31	47.6 %
Trisomía por translocación	2	3.0 %
Trisomía doble	1	1.5 %
Poliploidías	16	24.6 %
Monosomías	9	13.8 %
Mosaicos	6	9.2 %

Las trisomías observadas con mayor frecuencia fueron: la alteración 47,XX+16 y 47,XY+16 en 11 casos (32.3%), seguidas por 47,XX+22 y 47,XY+22 en 8 casos (23.4%), 47,XX+18 y 47,XY+18 en 4 casos (11.7%), 47,XX+13 y 47,XY+13 en 3 casos (8.8%), 47,XX+21 en 2 casos (5.8%), en dos casos la trisomía fue por translocaciones acrocéntricas (6%) y hubo un caso con trisomía doble 48,XY,+14,+21 (3%). Cuadro 3.

Las poliploidías se presentaron en 16 casos, y la mayor incidencia se encontró en 69,XXX en ocho casos (50%), seguido de 69,XXY en seis casos (37.5%), y dos casos

Cuadro 3. Frecuencia de trisomías

Cariotipo	Número de casos	%
47,XX,+16	11	32.3
47,XY,+16		
47,XX,+22	8	23.4
47,XY,+22		
47,XX,+18	4	11.7
47,XY,+18		
47,XX,+13	3	8.8
47,XY,+13		
47,XX,+21	2	5.8
47,XY,+8	1	3
47,XX,+14	1	3
47,XX,+15	1	3
47,XX,der(14;21)(p10;q10)+21	1	3
47,XX,der(14;14)(q10;p10)+14	1	3
48,XY,+14,+21	1	3

(12.5%) con otra poliploidía: 70,XXY+mar (con un cromosoma marcador extra) y una tetraploidía 92,XXYY. Cuadro 4.

Cuadro 4. Frecuencia de poliploidías

Cariotipo	Número de casos	%
69,XXX	8	50
69,XXY	6	37.5
70,XXY+mar	1	6.25
92,XXYY	1	6.25

En el estudio se detectaron nueve casos (13%) de monosomías (45,X) y mosaicos en seis casos (8.7%). Cuadro 5.

Cuadro 5. Incidencia de monosomías y mosaicismo

Cariotipo	Número de casos
45,X	9
Mosaicos	6
mos46,XY,t(4;8)(q23;q21)[11]/46,XY	4
mos46,XY[9]/92,XXYY	6
mos47,XX,+22[13]/46,XX	5
mos47,XX,+mar[7]/46,XX	2
mos45,X[2]/46,XX	9
mos47,XX,+16[4]/46,XX	16

Todas las pacientes con pérdida gestacional recurrente (n=6) tuvieron alteraciones cromosómicas. Cuadro 6.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía mundial, el crecimiento celular en los cultivos de restos ovulares es de 50 a 80%. En nuestro estudio fue 73.1% de cultivos positivos con alteración cromosómica y normal. Los factores que influyen para no tener crecimiento celular son la maceración del tejido (tiempo prolongado entre la detección de la pérdida gestacional y la realización del legrado) o tener contacto con el talco de los guantes de acuerdo con lo reportado por Korteweg y colaboradores (2008).

Según Lee y Silver (2000), los factores etiológicos del aborto espontáneo del primer trimestre comprenden: aspectos genéticos en 60%, alteraciones hormonales en 20-40%, anomalías anatómicas en 15-30%, patologías autoinmunes 30% y alteraciones trombofílicas. No

Cuadro 6. Antecedentes obstétricos de las pacientes con pérdida recurrente de la gestación

Edad	Embarazos	Partos	Cesáreas	Abortos	Alteración
26	3	0	0	2	69,XXX
29	4	1	0	2	mos47,XX+mar[7]/46,XX[2]
32	4	0	1	2	45,X
33	4	1	0	2	47,XX+22
34	5	2	0	2	47,XY+22
39	4	0	1	2	69,XXX

obstante, existen casos con factor idiopático en más de 50%. En nuestro estudio encontramos que 54% de los abortos espontáneos tuvieron alteración citogenética, lo que está dentro de lo establecido en la bibliografía mundial.²

La mayor prevalencia de alteraciones cromosómicas se registró en el grupo de 30-34 años de edad (47.7%), seguido de las de 35-39 años (30.8%), después 25 a 29 años (15.4%) y, finalmente, las mayores de 40 años (6.1%). Nuestro estudio arrojó que la mayor prevalencia de alteraciones cromosómicas sucede en mujeres menores de 35 años (41 casos) en 63% y en las mujeres mayores de 35 años (24 casos) en 36.9%, esto apoya que los estudios citogenéticos de las parejas con aborto espontáneo debe realizarse en edades más tempranas que 35 años.⁷

En el mundo, numerosos estudios han determinado que uno de los factores de riesgo para aneuploidías es la edad materna avanzada que es cuando el riesgo se incrementa de forma importante en las mujeres mayores de 35 años de edad. En el grupo de pacientes con resultado citogenético normal y con alteración cromosómica, la edad materna con mayor frecuencia de abortos es entre 30 y 34 años; sin embargo, en el grupo de 35 a 39 años los abortos con alteración cromosómica son mayores (n=20) en relación con las mujeres de este grupo de edad con cariotipo normal (n=12). Este hallazgo apoya lo descrito en la bibliografía acerca de que las aneuploidías tienen mayor frecuencia a mayor edad de la madre.¹⁶

Además, 20 de 36 mujeres con antecedente de dos o más embarazos con resultado citogenético normal tenían antecedente de uno o más abortos previos, comparado con 30 de 42 con resultado anormal, lo que las hace similares en relación con este antecedente en cuanto a riesgo de

tener otra pérdida. En la bibliografía se refiere que en una mujer con descendencia viva, el riesgo de aborto es: sin aborto previo 5%, aborto previo 20 a 25%, dos abortos previos de 25% y tres abortos previos 30%. Sin descendencia viva y tres abortos previos el riesgo de recurrencia es de 30 a 40%.⁸

Cuando el resultado del cariotipo es normal, el riesgo de recurrencia de aborto es mayor que cuando el cariotipo es anormal. En este último caso, al establecerse la causa de la pérdida, el riesgo correspondería a la edad de la madre y el antecedente de pérdidas previas, lo que debe tomarse en consideración para el asesoramiento genético de estas pacientes.

El 54% de las alteraciones cromosómicas encontradas en nuestro estudio es comparable con cifras de 50% obtenidas por otros investigadores internacionales, con mayor frecuencia en alteraciones numéricas y prevalencia de las trisomías; la 16 es la más frecuente. Nuestros resultados están de acuerdo con lo reportado en la bibliografía mundial en relación con las alteraciones cromosómicas identificadas, porque la trisomía 16 se registró en 32.3% (n=11) en nuestro estudio, seguida de la trisomía 22 en 23.4%, lo que corrobora que esas alteraciones son causa frecuente desencadenante de abortos espontáneos.

La monosomía del cromosoma X es otra alteración cromosómica frecuente en productos de aborto, en nuestra serie la encontramos en 13.8% (45,X).

Por lo general, las alteraciones cromosómicas numéricas responsables de los abortos ocurren *de novo* y son más frecuentes debido a falta de no disyunción durante la gametogénesis de uno de los progenitores (aneuploidías); otras se producen por alteraciones durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto (mosaicismos).¹⁷

En la bibliografía se conoce que si un aborto tiene cariotipo normal, es más probable que si ocurre otra pérdida ésta también tenga un estudio citogenético normal mientras que si hay una alteración cromosómica en un aborto previo, si hay otra pérdida ésta será más probable que tenga un resultado de cariotipo anormal. También se menciona que hay parejas con predisposición genética a las aneuploidias; por ello se están realizando estudios para identificar estos factores genéticos y que quizá permitirán comprender los casos que han tenido dos o más abortos con alteraciones cromosómicas de tipo numérico y no estructural, como en los seis casos de este trabajo que tuvieron abortos recurrentes.⁷

En los abortos estudiados no se observó ninguna alteración cromosómica estructural; en la mayoría la alteración cromosómica se consideró esporádica y el riesgo de repetición depende de la edad de la madre y del antecedente de pérdidas previas.

CONCLUSIONES

En el material de aborto enviado para estudio citogenético, 65 casos (54%) tuvieron alteraciones cromosómicas. La mayor incidencia de abortos espontáneos sucedió en el grupo de 30 a 34 años (47.7%) seguido por el grupo de 35 a 39 años (30.8%). Las alteraciones cromosómicas más frecuentes fueron: trisomía, con 34 casos (52.3%) seguida de poliploidías con 16 casos (24.6%) y 9 casos (13.8%) 45,X. La mayor incidencia de cultivos anormales se registró en las mujeres de 31 y 35 años, con 10 casos, respectivamente (15.3%). En las seis pacientes con pérdida gestacional recurrente hubo alteraciones cromosómicas. En este estudio se observó que de 42 mujeres primigestas que concluyeron en pérdida, 23 tuvieron un cariotipo anormal y en ellas la edad promedio fue de 33.2 años.

Con base en estos datos se sugiere que puede ser adecuado realizar el estudio citogenético en pacientes menores de 35 años de edad e, incluso, en su primera pérdida gestacional.

REFERENCIAS

1. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66(1):24-29.
2. Warren JE, Silver RM. Genetics of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:84-95.
3. Glass RH, Golbus MS. Workshop A: Unification of Immunotherapy protocols. *Am J Reprod Immunol* 1991;25:1.
4. Speroff L, Glass R, Kase N. Recurrent early pregnancy losses. In: *Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994;841-851.
5. Tulppala M, Palasvo T, Ramsay T, et al. A prospective study of 63 couples with history of recurrent spontaneous abortion; combating factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993;8:764-777.
6. Wolf GC, Horger EO. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: a reassessment. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1364-1368.
7. Robinson WP, McFadden DE, Stephenson D. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy-polyploidy. *Am J Hum Genet* 2001;69:1245-1254.
8. Lakshmi KV, Satyanarayana M, Bhaskar R. Demographic and cytogenetic in recurrent spontaneous. *Ind J Hum Genet* 2000;6:15-19.
9. Thomas CM, Alvin Y. Second trimester pregnancy loss. *Am Fam Physician* 2007;76:1341-1346.
10. Dubey S, Chowdhury R, Prahlad B, et al. Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions an experience of 742 couples (1484 cases). *Ind J Hum Genetics* 2005;11:94-98.
11. Vajira HW, Maheshi AM, Jeewani D, et al. Chromosomal abnormalities in patients with recurrent spontaneous pregnancy loss and sub-fertility. *Sri Lanka J Obstet Gynecol* 2009;31:84-87.
12. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic test in infertile couples. *Eur J Human Genetics* 2002;10:303-312.
13. Schechtman KB, Gray DL, Baty JD, et al. A decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000. *Pregnancies* 2002;99:216-222.
14. Kajii T, Ferrier A, Takahara H, et al. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980;55:87-98.
15. Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M. A chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1980;1:167-169.
16. Saraiya M, Clarice A, Berg C, et al. Spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):172-176.
17. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-194.
18. Hasmann I, Bartels I, Schubbe I. Cytogenetic analysis of early human abortuses after preparations of chromosomes directly from chorionic villi. *Hum Genet* 1987;77:137-141.



Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México^o

Alberto Kably Ambe,* José Antonio Ruiz Moreno,** Eduardo Lazcano Ponce,*** Víctor Manuel Vargas Hernández,**** Rogelio A Aguado Pérez,¹ Patricia Alonso de Ruiz,² y el grupo de expertos convocado³

RESUMEN

El cáncer cervicouterino sigue siendo un grave problema de salud pública en el mundo; es por ello que la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología convocó a un grupo de estudiosos en el tema para que preparara un consenso. En años recientes se ha fortalecido la percepción (pública y privada) de la necesidad de estrategias preventivas a mediano y largo plazo. La elaboración de vacunas eficaces contra el virus del papiloma humano y la existencia de nuevos métodos de detección del ADN viral (completamente automatizados y de aplicación personal) permiten cierto grado de optimismo. Se propone un consenso con recomendaciones generales en dos fases consecutivas: a) prevención primaria consistente en educación para la prevención del cáncer cervicouterino e inmunización universal y b) prevención secundaria de la enfermedad por medio de la detección temprana de infecciones o lesiones que pudieran favorecer la carcinogénesis. El consenso revisa detalladamente las características de las vacunas disponibles y propone estrategias de aplicación en la población mexicana. Asimismo, revisa los principales métodos de detección temprana de la infección (o de las lesiones predisponentes) y sugiere estrategias públicas y privadas de aplicación. El consenso insiste, particularmente, en la inmunización temprana de la población femenina y en la correcta utilización de los métodos de detección de la infección o de las lesiones que podría provocar el cáncer cervicouterino.

Palabras clave: cáncer cervicouterino, detección, educación, inmunización, virus del papiloma humano, consenso, México.

ABSTRACT

Cervical cancer remains a serious public health problem in the world; that is why the Mexican Federation of Schools of Obstetrics and Gynecology convened the elaboration of a consensus that is devoted this number of Ginecología y Obstetricia de México. In recent years has strengthened perceptions (public and private) in the need for preventive strategies in the medium and long terms. The development of effective vaccines against the human papilloma virus and the application of new methods of detection from viral DNA (completely automated for personal application) allow some degree of optimism. It is proposed a consensus with general recommendations in two consecutive stages: (a) primary prevention consisting of education for the prevention of cervical cancer and universal immunization and (b) secondary prevention by early detection of infections or injuries that could favor carcinogenesis. The consensus reviewed characteristics of available vaccines in detail and proposes strategies for implementation in Mexican population. Also, check out main methods of early detection of infection (or predisposing lesions) and suggests public and private strategies for implementation. Consensus places particular emphasis on early immunization for female population and correct use of methods for detection of infections or injuries that might cause cervical cancer.

Key words: cervical cancer, detection, education, immunization, human papilloma virus, consensus, Mexico.

^o Este consenso se celebró en Puerto Vallarta, Jal. del 25 al 27 de febrero de 2011 y fue patrocinado por la casa farmacéutica GlaxoSmithKline.

* Presidente de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, AC. Coordinador General del Consenso. Coordinador Académico del Consenso.

** Director Ejecutivo de Investigación en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor.

**** Ginecólogo oncólogo. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical, AC.

¹ Ginecoobstetra colposcopista. Jefe del Servicio de Colposcopia. Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Luis Castelazo Ayala, IMSS. Profesor adjunto del curso de posgrado de Ginecoobstetricia, UNAM y profesor adjunto del curso de pre grado de Ginecoobstetricia, UP.

² Jefa de la Unidad de Patología, Hospital General de México, SSA y Facultad de Medicina, UNAM.

³ El grupo de expertos estuvo integrado por:

Grupo 1. Tema: La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo
Dr. Eduardo Lazcano-Ponce (Coordinador), Dr. Estanislao Díaz Barriga Díaz (ginecoobstetra certificado y colegiado. Coeditor de la revista Ginecología y Obstetricia de México. Coordinador del Comité de Normatividad y Vinculación Gubernamental, COMEGO); Dr. Pablo Gutiérrez Escotto (ginecoobstetra. Hospital Español); Dr. Luis G Senties Cortina (médico ginecoobstetra certificado. Presidente del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia) y Dr. Emilio Valerio Castro (médico Ginecoobstetra del Centro Médico ABC, Segundo Secretario Propietario de la FEMECOG 2009-2011).

Grupo 2. Tema: Prevención primaria del cáncer cervicouterino
Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández (Coordinador), Dr. Carlos Aranda Flores (Director General del Instituto Oncológico Morelense y del Instituto Oncológico Mexiquense. Mesa Directiva del Consejo Mexicano de Oncología 2010-2012, Mtro. José Antonio Moreno Sánchez (médico ginecoobstetra. Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical. Subdirector Médico del Hospital de la Mujer. Vocal de Ejercicio Profesional del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Profesor, División de Estudios de Posgrado, UNAM. Coordinador Médico, Grupo GESFEM, Unidad Tuxpan), Dr. Ángel Emilio Suárez Rincón (doctor en ciencias. Jefe de Educación e Investigación del Hospital General núm. 45, IMSS, Guadalajara, Jal. Profesor examinador del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia) y Dr. Drusso Vera Gaspar (ginecoobstetra colposcopista. Presidente del Centro de Docencia e Investigación en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior).

Grupo 3. Tema: Beneficios y riesgos de la vacunación anti-VPH
Dr. Rogelio A Aguado Pérez (Coordinador), Dra. Elsa Díaz López (médico ginecoobstetra certificada y recertificada del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Director General del Grupo Especializado en Salud Femenina GESFEM, SC. Vocal de Asistencia Comunitaria, COMEGO. Profesor adjunto del curso de Bioética, COMEGO); Dr. Fernando Hernández Garza (ginecólogo oncólogo; responsable de la Clínica de Displasias, Hospital de Ginecología y Obstetricia, IMSS, Monterrey, NL); Dr. José de Jesús Montoya Romero (especialista en Ginecología y Obstetricia por la UNAM, SSA. Recertificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Socio del Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán, Sin. Miembro federado. Vicepresidente de la FEMECONG) y Dr. Oscar Augusto Trejo Solórzano (Presidente de la Sociedad Mexicana del Virus del Papiloma Humano. Dirección Médica, ISSSTE).

Grupo 4. Tema: Prevención secundaria (detección) del cáncer cervicouterino

Dra. Patricia Alonso de Ruiz (coordinadora), Dr. Alejandro García Carrancá (Investigador titular. Laboratorio de Virus y Cáncer. Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Instituto Nacional de Cancerología, SSA), Dr. Eduardo S Neri Ruz (subdirector General de la Clínica de Especialidades de la Mujer, SEDENA. Profesor titular de Obstetricia, Escuela Médico Militar, UDEFA) y Dr. Héctor Rogelio Santana García (ginecoobstetra certificado y colegiado. Miembro del ACOG. Subespecialista en Medicina materno-fetal e infectología. Director Médico de la FEMECONG).

Asistieron al Consenso y opinaron durante las discusiones, los profesores:

Dr. F. Xavier Bosch (España); Dr. Eduardo L Franco (Canadá); Dr. Lutz Gissman (Alemania); Dr. David Prado (Guatemala), Dr. Tino Schwartz (Alemania) y Dr. Silvio Tatti (Argentina). La FEMECONG agradece su valiosa participación.

Correspondencia: Dr. Alberto Kably. FEMECONG, Nueva York 38, colonia Nápoles, México 03810, DF.

Este artículo debe citarse como Kably-Ambe A, Ruiz-Moreno JA, Lazcano-Ponce E, Vargas-Hernández VM y col. Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México. Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):785-787.

www.nietoeditores.com.mx

El cáncer cervicouterino representa, aún en los inicios del siglo XXI, un problema grave de salud en todo el mundo. Sin embargo, la carga de la enfermedad es muy diferente de un país a otro: en los países en vías de desarrollo, entre los que está México, la carga es muy grave porque 80% de los casos diagnosticados de cáncer cervicouterino ocurren en ellos. Los países industrializados, por el contrario, han podido controlarlo mediante programas efectivos de detección y tratamiento de los casos descubiertos de su lesión precursora o en estadios iniciales. Estos buenos resultados se han logrado en los últimos 60 años, a través de programas de prevención secundaria, cuya única arma ha sido la citología cervical, el reconocido estudio de Papanicolaou.

En años recientes, un avance enorme ha sido la posibilidad de prevención primaria efectiva, a través de la vacunación contra dos de los genotipos del virus del papiloma humano que con mayor frecuencia están implicados en el complejo origen de este cáncer. Desde el decenio de 1940, cuando se empezó a esbozar la idea de que en la génesis del cáncer cervicouterino intervenía un factor de transmisión sexual,¹ que se pensaba era infeccioso, nació la idea de que una vacuna contra tal agente, cuando se encontrara, podría resolver este problema sanitario, o cuando menos, ayudar importantemente a ello. Esa vieja idea ya es una realidad en la primera década de este siglo; las vacunas anti-VPH 16 y 18, a pocos años de su aplicación, han demostrado ser efectivas contra las infecciones virales incidente y persistente y contra las lesiones precursoras (la neoplasia escamosa intraepitelial 2 y 3 y el adenocarcinoma *in situ*). Presumiblemente, lo serán también contra el cáncer cervicouterino, si se aceptan las ideas vigentes sobre su oncogénesis.²

En prevención secundaria también hay avances, como la introducción de técnicas accesibles de biología molecular para demostrar la existencia, en el cuello uterino, del ADN de genotipos del VPH de alto riesgo oncogénico (ADN-VPH-AR), un indiscutible factor de riesgo. Mientras su existencia es indispensable para la aparición de la lesión precursora y el cáncer cervicouterino, es claro que la infección por el VPH debe ser de tipo persistente y que a ella deben sumarse otros factores de riesgo, algunos conocidos y otros no, para que se genere la enfermedad neoplásica. Un VPH de alto riesgo en el cuello uterino es indispensable pero no suficiente para padecer cáncer cervicouterino.³

Pero como sucede en muchos campos del saber humano, los avances y las innovaciones, en sus inicios, crean confusión y desconcierto, y eso está sucediendo con las nuevas posibilidades de prevención primaria y secundaria del cáncer cervicouterino.

Hay quienes creen que con las vacunas está todo resuelto y se aplican a quienes no las necesitan, desperdiciando recursos y olvidándose que la prevención secundaria sigue siendo indispensable en las mujeres vacunadas. Hay quienes no creen en la vacuna y se la niegan a mujeres que pueden beneficiarse con ella.

La mala interpretación de los resultados de las pruebas de ADN-VPH-AR está generando confusión entre médicos y entre pacientes; la ansiedad de las mujeres se resuelve con intervenciones que no son necesarias y que han mer-

cantilizado el ejercicio médico. Es necesario combatir estas prácticas que no están exentas de riesgos.

Entre los dos extremos equivocados de que los avances “resuelven todo” o “no sirven para nada” deben estar quienes, con base en el conocimiento actual, en la puesta al día, aceptan, proponen y ejecutan acciones probadas.

REFERENCIAS

1. Martinez I. Relationship of squamous cell carcinoma of the cervix to squamous cell carcinoma of the penis. *Cancer* 1969;24:777-780.
2. Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:177-185.
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.



La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo

El cáncer cervicouterino constituye un problema de salud pública en México porque es un área geográfica de alto riesgo de enfermedad, comparada con los países industrializados que cuentan con programas organizados y eficientes de prevención y control, los que han logrado abatir su coexistencia. A pesar de que la frecuencia del cáncer cervicouterino, en términos de incidencia y mortalidad, ha disminuido en México durante los últimos 20 años, persiste como un tema de política pública inconclusa, pendiente de resolver, y con necesidad de solventar diversos rezagos.

Incidencia del cáncer cervicouterino

El cáncer cervicouterino ocupa el tercer lugar de los tumores malignos que sufren las mujeres en todo el mundo. Se estima que cada año aparecen cerca de 529,828 nuevos casos. De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer,¹ la incidencia estimada de cáncer cervicouterino para el año 2008, en México, fue de 19.2 por cada 100,000 mujeres de todas las edades, menor a la estimada por cáncer de mama de 25.3 por 100,000 mujeres. Sin embargo, cuando se estratifica en mujeres entre 15 y 44 años, la incidencia de estas dos enfermedades es similar, con 15 por cada 100,000 mujeres. La incidencia de cáncer cervicouterino en México fue dos veces menor a la observada en Nicaragua, donde se ha estimado una incidencia de 39.9, cifra que mostraba México al inicio de la década de 1990 (Figura 1).

Mortalidad por cáncer cervicouterino

En México, el cáncer cervicouterino fue la primera causa de muerte por tumores malignos en la mujer hasta el año 2005; a partir de entonces, el cáncer de mama es el que tiene la tasa más elevada.² Sin embargo, en 13 estados de la República Mexicana sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer (Figura 2).

La mortalidad por cáncer cervicouterino en México tuvo una tendencia ascendente en el periodo de 1980 a 1989, en el que se alcanzó la tasa de mortalidad más alta con 14.5 por cada 100,000 mujeres y a partir de 1990 comenzaron a disminuir las tasas de forma persistente: en el año 2008 se alcanzó una tasa de 8.1 por cada 100,000 mujeres, cifra resultante de las 4,031 muertes en dicho año. La tasa referida es menor respecto a la de 1980 de 11.3 por cada 100,000 mujeres (Figura 3).

La tendencia de las tasas de mortalidad por grupos de edad coincide con la que muestra la tasa nacional. La mortalidad por cáncer cervicouterino más elevada se ubica en el grupo de 75 años en adelante, al pasar de una tasa de 81.5 en 1980 a 126.0 en 1989 por cada 100,000 mujeres, y a partir de 1990 empezó a disminuir hasta llegar a 61.8 en 2008 (Figura 4). En los grupos de edad de 45 a 54, de 55 a 64 y de 65 a 74 años se observa la misma tendencia, con tasas de 28.8 a 15.1, de 38.0 a 22.4 y de 55.9 a 33.9, respectivamente, de 1980 a 2008. El perfil de la mortalidad por cáncer cervicouterino en los grupos más jóvenes es distinto, dado que las tasas se han mantenido relativamente estables durante el periodo, en comparación con los grupos de mayor edad; sin embargo, las tasas no dejan de ser significativas, sobre todo en el grupo de 35 a 44 años de edad (Figura 4).

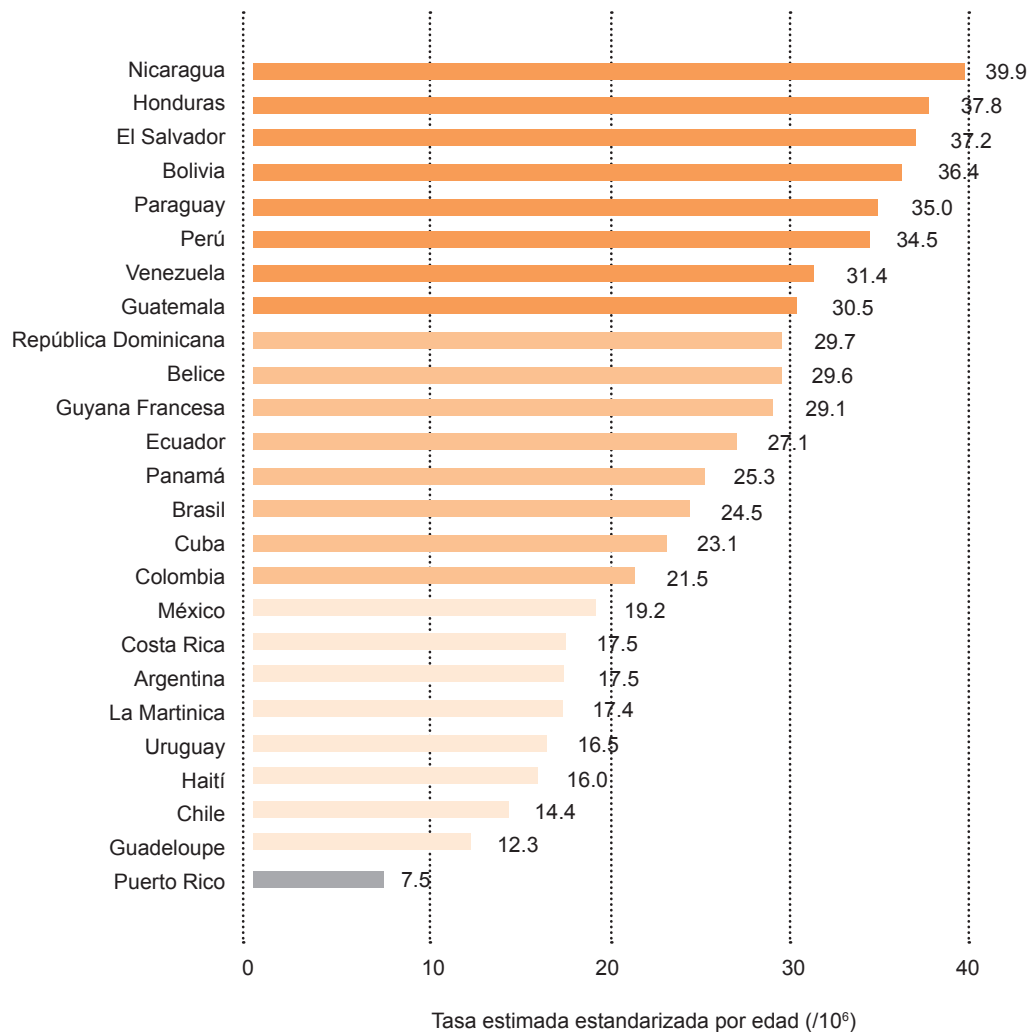


Figura 1. Frecuencia de cáncer cervical en México y Latinoamérica, Globocan 2008¹

En México existen informes previos³ que atribuyen el decremento de estas tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino, en gran parte, a la disminución de las tasas de natalidad y al incremento de la cobertura de la citología cervical. Lo que constituye un hecho desafortunado son las 118,814 muertes por esta enfermedad en los últimos 29 años.

Una enfermedad reflejo de la inequidad social

El cáncer cervicouterino sigue siendo una enfermedad de la pobreza; su frecuencia y mortalidad más altas ocurren en los estados del sur de México, particularmente en el

área rural, donde se ha cuantificado un riesgo dos veces mayor de mortalidad en comparación con áreas urbanas.⁴ Una mujer que sufre cáncer cervicouterino refleja una enorme inequidad social por cuatro razones fundamentales: 1) un acceso desigual de las mujeres pobres a los servicios de salud; 2) mala calidad y escasa infraestructura de los programas de prevención y control del cáncer cervicouterino en áreas rurales y zonas con alta marginación; 3) ausencia de prevención primaria con vacunación contra el virus del papiloma humano en mujeres jóvenes debido al costo inaccesible y 4) inequidad de género, porque no sólo es una enfermedad propia de las mujeres, sino que



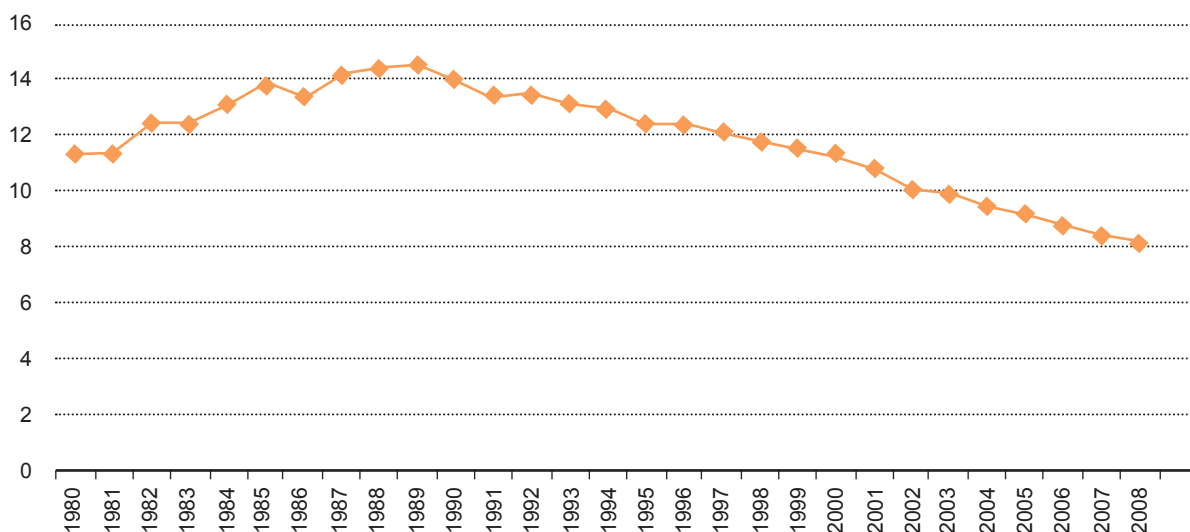
Figura 2. México. Mortalidad por cáncer en la mujer. 2008

durante muchos años hubo escasa atención y ausencia de perspectiva de género para ofrecer una respuesta social organizada para enfrentar este problema.

Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino

La identificación del virus del papiloma humano como la causa principal y necesaria del cáncer cervicouterino

y el consecuente desarrollo de pruebas moleculares y de vacunas profilácticas para la detección y prevención de esta infección abrieron nuevas perspectivas para la prevención y el control del cáncer cervicouterino. Existen más de 100 tipos virales debidamente caracterizados y clasificados según especies. Se ha descrito que la fracción atribuible al VPH en cáncer cervicouterino es cercana al 100% y en la actualidad se reconoce una fracción atribuible cada vez mayor en relación con los tipos de cáncer anogenital, incluido el del ano, la vulva, la vagina y el pene. También se le atribuye una participación cada vez más creciente en cánceres de cabeza y cuello, particularmente en el cáncer orofaríngeo.⁵ Existe relación entre la variabilidad genética de los tipos virales y su carcinogenicidad:⁶ los tipos virales en las especies A7 (VPH 18, 39, 45, 59 y 68) y A9 (VPH 16, 31, 33, 35, 52 y 58) incluyen la mayor parte de los tipos llamados de alto riesgo oncogénico, y los tipos 16 y 18 son responsables de cerca de 70 a 76% de todas las lesiones precursoras y los cánceres invasores en todo el mundo,⁷ con pocas variaciones regionales, particularmente observadas en Asia. Los tipos 16 y 18 se distinguen por una historia natural de mayor potencial de persistencia y, en consecuencia, de agresividad, por lo que producen lesiones más tempranas⁸ y un riesgo mucho mayor con



Tasa estandarizada por la población femenina mundial por 100,000 mujeres

Figura 3. México. Tasa de mortalidad por cáncer cervical (1980-2008)

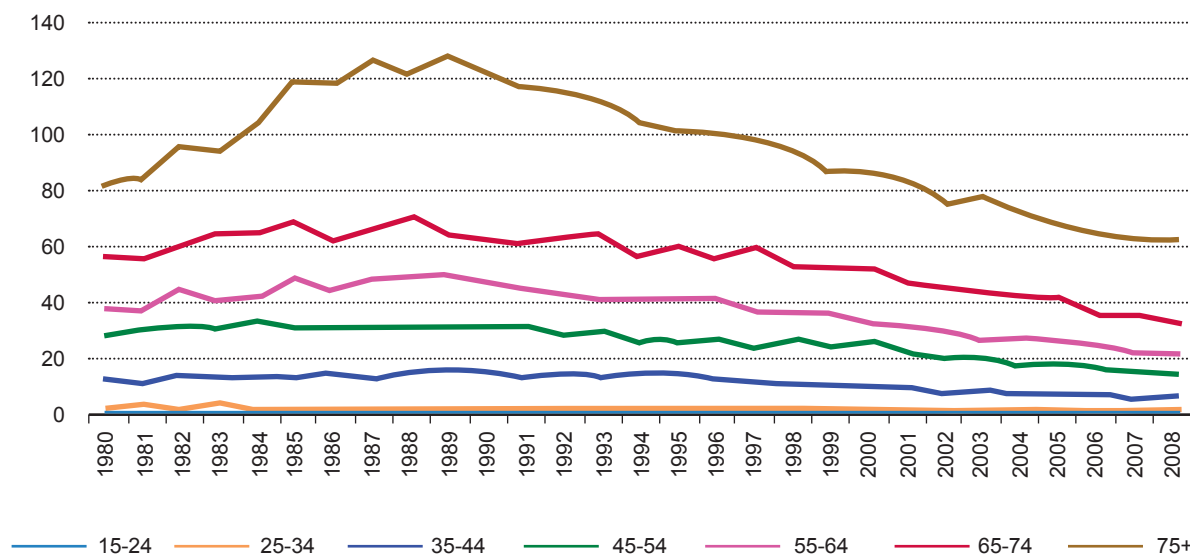


Figura 4. México. Tasas específicas de mortalidad por cáncer cervical (por grupos decenales de edad)

el transcurso del tiempo que el de otros tipos de los llamados oncogénicos. Los adenocarcinomas y sus lesiones precursoras tienden a ser causados en mayor proporción por el VPH 16 y 18;⁹ recientemente se estableció que estos dos tipos de alto riesgo, junto con el VPH 45, son responsables de causar el mayor número de lesiones de esta estirpe histológica, particularmente en mujeres menores de 45 años de edad.

La infección por virus del papiloma humano se acompaña, algunas veces, de alteraciones celulares llamadas histológicamente neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC), que en la práctica clínica se definen como lesiones de bajo y alto grado. Estas lesiones, de acuerdo con la clasificación diagnóstica propuesta por la Organización Mundial de la Salud, se manifiestan por cambios característicos en el núcleo y el citoplasma celulares y se clasifican en NIC 1, 2 y 3, de acuerdo con el grado de afectación del grosor epitelial, que a su vez determina el tipo de células detectables en los estudios citológicos. Las lesiones de NIC 1 sólo se consideran manifestación de una infección reciente por VPH y tienden a sufrir regresión tan frecuentemente como las infecciones latentes. La mayor parte de las infecciones por VPH prevalentes en una población desaparecen en los siguientes tres años,¹⁰ aunque las infecciones producidas por VPH 16 y VPH 18 tienen mayor tendencia a la persistencia y progresión

a precursores del cáncer.¹¹ Las lesiones de NIC 2 o 3 se consideran verdaderas lesiones precancerosas que deben recibir tratamiento debido a su alto riesgo de progresión a cáncer invasor, aunque algunas tienden a regresar espontáneamente.¹² La prevalencia de la infección por virus del papiloma humano se distingue por un primer pico cercano a 25-30% en las mujeres menores de 25 años de edad, que corresponde a lo esperado en las mujeres que recientemente iniciaron relaciones sexuales. Esta prevalencia decrece con la edad, pero en varios estudios efectuados en América Latina, incluida una muestra de mujeres mexicanas,¹³ se ha observado un segundo pico en las mujeres mayores de 55 años, lo que podría explicarse por el comportamiento sexual de las mujeres o de sus compañeros, un efecto de cohorte o la reactivación de infecciones latentes.

Los factores que hacen que una infección persista o progrese a lesión precancerosa incluyen: características inmunológicas del hospedero, sus antígenos de histocompatibilidad que podrían influir en la inducción de una respuesta inmunitaria adecuada, la cantidad de embarazos, el tabaquismo, la administración prolongada de anticonceptivos hormonales, la inflamación crónica causada por otros agentes infecciosos y quizá la dieta y otros factores ambientales y genéticos.¹⁴ La mayor parte de estos factores se ha estudiado ampliamente y se consideran cofactores de la infección por VPH, que está establecida como una

causa necesaria pero no suficiente para la aparición del cáncer de cuello uterino.¹⁵

Historia natural del virus del papiloma humano en hombres

La prevalencia del virus del papiloma humano en la región anogenital en hombres es muy elevada; se ha estimado en 65% en un grupo de hombres mexicanos que se estudiaron por un periodo de cinco años, en un ensayo multicéntrico internacional.¹⁶ En este estudio de cohorte se refirió que la circuncisión se asocia, negativamente (como factor protector), con la infección por virus del papiloma humano, como se ha descrito en otros estudios poblacionales.¹⁷ Los principales factores asociados con la adquisición del virus del papiloma humano son las conductas sexuales de alto riesgo, relacionadas no sólo con el antecedente de mayor número de parejas sexuales en su periodo de vida, sino con el antecedente de sexo anal con hombres. De hecho, se ha referido que la prevalencia del virus del papiloma humano en el canal anal de sujetos con conducta heterosexual es de 12%.¹⁸

Asimismo, la historia natural de la infección por virus del papiloma humano apenas se está caracterizando en hombres. En la actualidad sabemos, de acuerdo con estudios de cohorte efectuados con hombres de Sao Paulo, Cuernavaca y Tampa, que la infección en la región anogenital es más transitoria a la observada en estudios longitudinales efectuados con mujeres. En promedio, una infección por algún tipo de virus del papiloma humano en los hombres perdura 7.5 meses, periodo en el que se observa la desaparición de la infección. El tipo VPH 16 persiste por un periodo mayor de 12.2 meses.¹⁹ El periodo de desaparición es mayor conforme se incrementa la edad.

Sin embargo, aún existen muchas interrogantes en el conocimiento de la historia natural de la infección por virus del papiloma humano en hombres y mujeres, cuya respuesta será ofrecida en los próximos años a través de los resultados de seguimiento de grandes estudios de cohorte, que están desarrollándose en México y en otros países.

Recomendaciones

En México no existen registros de cáncer con base poblacional y esa es una necesidad impostergable de promover en los ámbitos regional y nacional, porque contribuirán a estimar la verdadera dimensión de esta enfermedad en México, la supervivencia después del diagnóstico, las tendencias de estirpes histológicas, así como la calidad

con la que se otorga el tratamiento. Asimismo, y desde la perspectiva poblacional, es necesario impulsar la instalación del Consejo Nacional contra el Cáncer, que promueva no sólo una cultura de la prevención, sino la coordinación interinstitucional para estimular políticas de prevención, diagnóstico, tratamiento y control, cuyas estrategias deben basarse en la evidencia científica.

REFERENCIAS

1. <http://globocan.iarc.fr>
2. Palacios Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, et al. Regional differences in breast and cervical cancer mortality in Mexico between 1979-2006. *Salud Publica Mex* 2009;51(Supl2):S208-S219.
3. Lazcano-Ponce E, Palacios-Mejía LS, Allen-Leigh B, et al. Decreasing cervical cancer mortality in Mexico: effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2808-2817.
4. Palacios-Mejía LS, Rangel-Gómez G, Hernández-Ávila M, et al. Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003;45(Supl 3):S315-S325.
5. Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer* 2011;104:886-891.
6. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects evolution. *Virology* 2005;337:76-84.
7. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128:927-935.
8. Porras C, Rodríguez AC, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of human papillomavirus type 16 in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:863-865.
9. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implication for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-315.
10. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
11. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-years risk in cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-1079.
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-434.

13. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, , et al. Epidemiology of HPV infections among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-420.
14. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007;23:213-227.
15. Almonte M, Albero G, Molano M, , et al. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin-America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26(Supl11):L16-L36.
16. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, , et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009;124:1251-1257.
17. Bosch FX, Albero G, Castellsagué X. Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35:5-7.
18. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, , et al. Age specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011;203:49-57.
19. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, , et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377:932-940.

Prevención primaria del cáncer cervicouterino

La prevención primaria del cáncer cervicouterino contempla tres vertientes de acción: 1) educación para la salud, cuyo objetivo es modificar hábitos y costumbres que exponen a, o constituyen, factores de riesgo; 2) vacunación contra los VPH-AR más frecuentes, para prevenir la infección cervical que, en ciertas condiciones, será el inicio de la carcinogénesis; y 3) eliminación, en circunstancias precisas, del epitelio metaplásico del cuello uterino (la zona de transformación colposcópica) ya que ahí se originan los cánceres epidermoides que constituyen la mayor parte (~91%¹) de los casos de cáncer cervicouterino.

Educación para la salud

La educación para la salud debe dirigirse a la adquisición o modificación de hábitos y costumbres que resultarán en la protección contra los factores de riesgo de cáncer cervicouterino, que son:

- a) La infección cervical persistente por un VPH-AR,
 - b) El epitelio metaplásico del cuello uterino, especialmente en su etapa inmadura,
 - c) La respuesta inmunitaria deficiente, y
 - d) Una probable predisposición genética.
- a) El VPH-AR es un factor necesario, aunque insuficiente, para generar el cáncer cervicouterino y su lesión precursora, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado.^{2,3} Su existencia se ha demostrado casi en todos los casos de cáncer cervicouterino del mundo.¹ El virus del papiloma humano más frecuente es el 16, presente en 53.5 a 54.6% de los casos, seguido

lejanamente por el 18 en 15.8 a 17.2%.¹ La infección genital por virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente.⁴ Esta infección incidental predomina en mujeres jóvenes, es causada frecuentemente por VPH-AR^{5,6} y se distingue porque es transitoria, porque 90% desaparece de manera espontánea en 1.5 a 2 años.⁷ Cuando esto no sucede, pasa a la categoría de infección persistente, que es la que tiene importancia para la carcinogénesis.⁸ Las medidas de prevención primaria deben evitar que el VPH llegue a la región genital, especialmente al cuello uterino.

- b) El epitelio metaplásico es característico del cuello uterino y es una respuesta fisiológica, dependiente de estrógeno, ligada al inicio de la actividad hormonal ovárica.⁹ La aparición de los estrógenos hace que la unión escamo-columnar cervical se desplace caudalmente y que el epitelio columnar se vuelva visible, como un círculo rojo más o menos regular y de tamaño variable en la zona periorificatoria del ectocérvix. Este cambio constituye, desde el punto de vista clínico, el ectropión o ectopia. El embarazo y el puerperio favorecen la permanencia y el aumento de tamaño del ectropión; en el primer caso, por la hipertrofia cervical fisiológica característica de esta etapa, y en el segundo, como consecuencia de la dilatación mecánica y los cambios morfológicos cervicales que siguen al parto vaginal.¹⁰ En ambas situaciones, adolescencia y estado grávido-puerperal, el epitelio columnar ectópico queda expuesto al ambiente vaginal que le es hostil (acidez y flora normal o patológica) y reacciona transformándose, mediante un largo proceso de metaplasia escamosa, en un nuevo epitelio escamoso idéntico al original. La transformación metaplásica es lenta y en su inicio las células pasan por una etapa inmadura, de duración variable, que incluso puede detenerse (metaplasia detenida). En

términos colposcópicos, el epitelio metaplásico constituye la zona de transformación.¹¹ Cuando el epitelio metaplásico es maduro, sólo se distingue del epitelio original por datos indirectos, como quistes o huevos de Naboth subyacentes u orificios de descarga del moco secretado por las criptas de epitelio columnar sepultadas bajo el nuevo epitelio escamoso. Por el contrario, la metaplasia inmadura tiene características citológicas y colposcópicas que la distinguen. La importancia del epitelio metaplásico, especialmente cuando es inmaduro, es su alta susceptibilidad a la infección por VPH y al inicio de fenómenos de transformación neoplásica si se trata de un VPH-AR.⁸ El epitelio metaplásico, del cuello uterino es el factor de riesgo que explica la alta frecuencia del cáncer cervicouterino en comparación con otras neoplasias escamosas, también relacionadas con los VPH-AR.¹² Las medidas de prevención primaria deben evitar que el epitelio metaplásico, sobre todo el inmaduro, sea infectado por un VPH-AR.

- c) La respuesta inmunitaria del hospedero ante la infección genital por virus del papiloma humano es escasa debido a que el virus pasa casi inadvertido para el sistema inmunitario.¹³ El virus del papiloma humano penetra directamente al interior de las células basales del epitelio cervical, vía los pequeños microtraumatismos que se dan durante la actividad sexual, y una vez ahí, permanece intracelular durante todo su ciclo, sin causar inflamación, citólisis ni muerte celular,¹⁴ que son los detonantes de la respuesta inmunitaria. A pesar de esto, la inmunidad humoral responde con la formación permanente de inmunoglobulinas G específicas, anticuerpos neutralizantes que se secretan en el moco cervical y el exudado vaginal, lo que quizá protege contra nuevas infecciones por el mismo tipo de virus del papiloma humano. En las mujeres sanas, esta respuesta inmunitaria es suficiente para limitar la infección y hacerla desaparecer.^{7,15} Cuando la respuesta inmunitaria de la mujer es insuficiente, aumentan las posibilidades de que la infección se convierta en persistente y se favorezca la génesis del cáncer cervicouterino. La prevención primaria debe evitar que la respuesta inmunitaria sea débil.
- d) Los estudios que comparan entre diferentes países o regiones la prevalencia de la infección por virus del

papiloma humano y el cáncer cervicouterino muestran claramente que hay sitios donde es muy alta, mientras en otros es muy baja.¹⁶ Cuando las características de los grupos poblacionales estudiados son similares, debe pensarse que hay un factor predisponente o uno protector que explique tales diferencias, con alta probabilidad de que cualquiera sea de origen genético.^{17,18} La prevención primaria debe buscar modificar este factor cuando se demuestre y sea posible.

Estos conocimientos deben traducirse en acciones persistentes para impedir contraer la infección por virus del papiloma humano y que ésta se vuelva persistente. Por tanto, deben estar integrados a los planes de educación para la salud (prevenir con educación) que todo individuo debe recibir en el momento adecuado, según su edad y su experiencia. Los resultados deberán manifestarse a través de cambios conductuales protectores, como los siguientes:

- Retrasar la coitarquia hasta después de la edad de 20 años¹⁹ para evitar el contacto del VPH-AR con la metaplasia inmadura.
- Fomentar la relación sexual con condón que protege, si bien no totalmente, de contraer la infección cervical-vaginal por virus del papiloma humano.²⁰
- Promover la monogamia, ya que a mayor número de parejas sexuales de una mujer, el riesgo de contraer la infección por virus del papiloma humano es más alto, especialmente si la pareja también es promiscua (el llamado varón de alto riesgo).¹⁹⁻²¹
- La monogamia de la pareja también evita la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual, como las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y herpes tipo 2, las que interfieren con la respuesta inmunitaria cervical y, por tanto, favorecen la adquisición y persistencia de la infección por virus del papiloma humano.²²
- Si el varón está circuncidado, la posibilidad de que tenga infección por VPH disminuye, por lo que la circuncisión es un factor protector.^{23,24}
- Retrasar el primer embarazo hasta después de la edad de 20 años separa la metaplasia inmadura

adolescente de la del estado grávido-puerperal y actúa como un factor protector.^{19,24}

- Es aconsejable reducir el número de partos vaginales a menos de tres, ya que la multiparidad implica mayor número de eventos de metaplasia inmadura puerperal; como contraparte, la cesárea es un factor protector.^{21,24}
- Vigilar la toma de anticonceptivos hormonales combinados (estrógeno y progestágeno), ya que si es por largo tiempo (más de cinco años) y especialmente cuando su contenido de estrógeno es alto, se favorece el mayor tamaño del ectopión y la persistencia de la metaplasia en su etapa inmadura;²⁵ como contraparte, la anticoncepción con dispositivo intrauterino actúa como factor protector.²⁶
- El mejor estado socioeconómico (clase media o alta) y vivir en un área urbana favorecen una mejor educación y, por ende, mejores conocimientos y mayor acceso a la prevención, por lo que son factores protectores.^{27,28}
- El hábito de fumar (activo y pasivo)^{29,30} disminuye la inmunidad celular local en el cuello uterino.
- Las dietas carentes de antioxidantes contenidos en frutas y verduras frescas debilitan la respuesta inmunitaria celular y humoral.³¹
- Lo mismo sucede cuando la mujer cursa con inmunosupresión,^{32,33} ya sea terapéutica (por quimioterapia por cáncer, trasplante de órganos o tratamiento crónico con corticoesteroides) o adquirida (VIH y SIDA).

A pesar de lo difícil que es cambiar hábitos y costumbres y de la escasa repercusión que esto puede tener en la realidad, la educación para la salud debe iniciarse desde la infancia para evitar todo lo que expone a, o favorece, la adquisición de una enfermedad de transmisión sexual, como la infección por virus del papiloma humano, que puede ser devastadora cuando participa en la génesis del cáncer cervicouterino.

Vacunación contra el virus del papiloma humano

Características generales de las vacunas

En la actualidad existen dos vacunas contra el virus del papiloma humano: Gardasil® (Merck Sharp & Dohme)

que es tetravalente, ya que protege contra los VPH 6, 11, 16 y 18 y Cervarix® (GlaxoSmithKline) que es bivalente y protege contra los VPH 16 y 18. Algunas de sus características³⁴ se señalan en el Cuadro 1.

La diferente composición de las vacunas hace que Gardasil® también prevenga contra las verrugas genitales (condilomas acuminados) causados en 90% de los casos por los virus del papiloma humano de bajo riesgo onco-génico 6 y 11, así como contra la papilomatosis laríngea infanto-juvenil.^{35,36}

Ambas vacunas están fabricadas con tecnología recombinante: el gen L1 del ADN de un genotipo viral específico se inserta en un plásmido, que se deposita en el interior de una célula eucariota heteróloga, donde la proteína L1 se replica espontáneamente formando nuevas proteínas L1, idénticas a la original, de 55 a 57 kDa. Éstas se ensamblan espontáneamente formando los capsómeros (unidades pentaméricas de ~280 kDa), 72 de los cuales se ensamblan también espontáneamente formando una nueva cápside, que es idéntica –genética y morfológicamente– a la del virus original, aunque formada sólo por la proteína L1. Estas cápsides neoformadas son las partículas parecidas a virus (VLP del inglés *virus-like-particles*) que contienen las vacunas. Las VLP están vacías y por carecer del ADN viral son incapaces de reproducirse, causar infección, producir contagio o desencadenar la transformación neoplásica.³⁷

Inmunogenicidad de las vacunas

Los estudios en animales demostraron que las partículas parecidas a virus (VLP) inyectadas actúan como vacunas, ya que estimulan la producción de anticuerpos anti-L1 que protegen contra la infección experimental por el virus del papiloma humano a partir del cual fueron hechas. Además, se demostró que son bien toleradas por el organismo receptor y que la inducción de anticuerpos es muy alta y de larga duración.^{38,39}

En humanos, la respuesta es semejante: cuando las partículas parecidas a virus se inyectan por vía intramuscular, se absorben y tienen una fase de transporte hemático que les permite el contacto con el sistema inmunitario, al que estimulan y el que, como respuesta, produce anticuerpos neutralizantes anti-L1 (inmunoglobulinas G). Estos anticuerpos pueden encontrarse en dos formas: circulando libremente o unidos a la membrana de las células B, donde actúan como receptores y fijadores del antígeno. La se-

Cuadro 1. Características de las vacunas anti-VPH

	<i>Gardasil®</i>	<i>Cervarix®</i>
Tipos de partículas parecidas a virus	6, 11, 16 y 18	16 y 18
Dosis de proteína L1	20/40/40/20 µg	20/20 µg
Células productoras	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura de cerveza)	<i>Trichoplusia ni</i> (H-5) línea celular de insecto infectada con baculovirus L1 recombinante
Coadyuvante	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	500 µg de hidróxido de aluminio + 50 µg de monofosforil lípido A
Otros componentes	Cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato de sodio y agua	Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado deshidratado y agua
Red fría indispensable	2-8°C. No congelar	2-8°C. No congelar
Esquema de aplicación	0, 2 y 6 meses	0, 1 y 6 meses
Administración	0.5 mL por dosis, intramuscular	0.5 mL por dosis, intramuscular

roconversión ocurre en prácticamente todas las personas vacunadas y si una de ellas recibe una nueva dosis de vacuna, responde con un aumento considerable de anticuerpos debido a la memoria inmunológica que desarrolla.⁴⁰

Para obtener una mejor respuesta inmunogénica, todas las vacunas contienen sustancia coadyuvante, que aumenta su capacidad de estimular al sistema inmunitario, lo que resulta en mayor producción de inmunoglobulinas G (IgG). Las vacunas anti-VPH contienen un coadyuvante diferente: Gardasil® utiliza 225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio, mientras Cervarix® utiliza el AS04, compuesto por 500 µg de hidróxido de aluminio + 50 µg de monofosforil lípido A. Al parecer, este último induce mejor respuesta antigénica, lo que en teoría se traduciría en mayor duración de su efecto preventivo.^{40,41}

La producción de anticuerpos después de la vacunación es tan alta que sobrepasa, hasta en mil veces, la respuesta que ocurre por una infección natural. Las concentraciones máximas se alcanzan después de la tercera dosis, al séptimo mes, y a partir de ese momento disminuyen gradualmente, para estabilizarse alrededor de 24 meses después de la primera dosis, en unas cien veces los valores de los anticuerpos generados por la infección natural y así han permanecido los años que llevan de observación (poco más de ocho años).⁴²

Los anticuerpos anti-L1 circulantes traspasan los epitelios y se excretan con los líquidos corporales naturales. En el cuello uterino y la vagina se encuentran en cantidades tales que previenen que el virus del papiloma humano específico penetre íntegro hasta la capa basal del epitelio, lo que lo incapacita para iniciar el proceso infeccioso.⁴³

La diferente respuesta inmunitaria frente a la infección natural y la vacunación se debe a que en la primera no

hay fase de viremia, ya que el ciclo infeccioso del virus del papiloma humano es exclusivamente intraepitelial, sin citólisis, necrosis ni inflamación y a que todo ocurre alejado de las células presentadoras de antígenos y de los macrófagos tisulares y circulantes.³⁷

La respuesta inmunitaria descrita ocurre en cualquier persona vacunada, aunque se ha observado que niñas y adolescentes entre 9 y 13 años responden mejor, ya que producen mayor cantidad de anticuerpos.^{44,45} Por esta razón, y porque a esas edades es poco probable que ya hayan adquirido la infección genital por virus del papiloma humano, éste es el grupo ideal para la vacunación poblacional.

Los mecanismos de protección de las vacunas anti-VPH no se han dilucidado por completo porque, además de los anticuerpos IgG neutralizantes, la inmunidad celular también interviene en el mecanismo de protección. Independientemente de esto, las vacunas previenen la adquisición de la primera infección por virus del papiloma humano, y si ésta no se da, no habrá infección persistente ni carcinogénesis.⁴⁵⁻⁴⁷

Papel preventivo de las vacunas

El tiempo de utilización de las vacunas ha permitido demostrar su excelente papel preventivo contra las infecciones incidentales y persistentes, así como contra las lesiones precursoras del cáncer escamoso y del adenocarcinoma cervicales, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (NIC 2-3) y el adenocarcinoma *in situ*, respectivamente, cuando son causados por los VPH 16 y 18.^{48,49} Como ambas vacunas también generan protección cruzada, se previenen parcialmente las mismas lesiones, cuando en su generación interviene un virus del papiloma humano

relacionado filogenéticamente con los dos señalados, como los VPH 31, 33, 45 y 52.^{50,51}

La NIC 2-3 y el adenocarcinoma *in situ* son las alternativas sucedáneas aceptadas del cáncer cervical invasor en los ensayos clínicos de las vacunas anti-VPH, ya que deben tratarse, por razones médicas y éticas, en cuanto se diagnostican, sean mujeres vacunadas o controles. Su tratamiento y vigilancia son sencillos y de costos muy inferiores a los del cáncer invasor, por mínimo que sea. El pronóstico y la calidad de vida, cuando se trata de una u otra etapa de la enfermedad, también son muy diferentes.

Ambas vacunas también tienen potencial para prevenir otros cánceres epidermoides relacionados con VPH-AR, aunque su repercusión será menor, ya que entre ellos la fracción atribuible a tales virus es variable: 90% para los de ano, 50% para los de vulva, vagina y pene; 20% para los de orofaringe y 10% para los de laringe.^{52,53}

Las vacunas anti-VPH están indicadas únicamente para uso profiláctico porque carecen de acción terapéutica.^{55,56} Cuando ya existe la infección por VPH no actúan ni ayudan a tratarla, ni hacen desaparecer los signos de la enfermedad, sean cambios citológicos o lesiones colposcópicas. Debe insistirse en que el virus del papiloma humano desarrolla todo su ciclo vital en el interior de las células epiteliales, por lo que no hay posibilidad de contacto con los anticuerpos, lo que explica que las vacunas carezcan de efecto en quienes ya están infectados.

Recomendaciones para la aplicación de las vacunas anti-VPH en mujeres

La vacunación anti-VPH debe aplicarse a quienes, previsiblemente, no han tenido contacto con el virus. La Secretaría de Salud en su documento *Lineamientos para la aplicación de las vacunas contra la infección por virus del papiloma humano en el sector privado* recomienda vacunar a las niñas a partir de los 9 años y hasta los 25, preferentemente a quienes no han tenido relaciones sexuales.⁵⁷ En Estados Unidos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda vacunar a las niñas de 11 y 12 años, con posibilidad de iniciar el esquema a la edad de 9 años y ampliarlo hasta la edad de 26.⁵⁸ La Federación Europea de Colposcopia recomienda vacunar a mujeres preadolescentes entre 9 y 14 años y algunos países amplían esa posibilidad hasta la edad de 26 años.⁵⁹

Las razones de estas decisiones son:

- a) Niñas entre 9 y 14 años como grupo prioritario porque:
 - i. Tienen pocas probabilidades de estar infectadas por el virus del papiloma humano.
 - ii. Es el grupo de edad que muestra la mejor respuesta inmunitaria frente al antígeno.^{44,45}
- b) Adolescentes-mujeres entre 15 y 25 o 26 años como segundo grupo prioritario, porque:
 - i. Su respuesta inmunitaria es adecuada, aunque menos robusta que la del grupo anterior.
 - ii. Si no ha tenido vida sexual, lo más probable es que no esté infectada.
 - iii. Si ha tenido vida sexual puede no estar infectada o infectada por un VPH diferente a los tipos 16 y 18.

La aplicación de una vacuna a mujeres mayores de 25 o 26 años es discutible. Al tomar la decisión para aplicarla debe considerarse lo siguiente:

- i. La eficacia de la vacuna para inducir la respuesta inmunitaria está probada en mujeres hasta la edad de 45 años con la vacuna tetravalente⁶⁰ y de 55 años con la bivalente.⁶¹
- ii. La respuesta inmunitaria no es tan robusta como en las jóvenes.⁴⁵
- iii. La vacuna no está contraindicada, pero su eficacia preventiva es menor.⁴⁵
- iv. El costo-beneficio no justifica vacunar a mujeres en este grupo de edad,⁶² por lo que no se contempla en ningún programa poblacional de vacunación.
- v. Al individualizar cada caso, puede decidirse que la vacuna será útil para una mujer en particular y así aplicársela a pesar de su edad.

Debe insistirse en que la aplicación de las vacunas anti-VPH no requiere pruebas previas (citología cervical o ADN-VPH-AR cervical-vaginal) para demostrar que la paciente está libre de infección;³⁴ bastará conocer su edad y su historia sexual para decidir si es apta para vacunarse o no, siguiendo las recomendaciones señaladas.

Aplicación de las vacunas anti-VPH a varones

La respuesta inmunitaria de varones adolescentes es igual de satisfactoria que en las mujeres.⁶³ Sin embargo, su

vacunación anti-VPH no está indicada ya que el cáncer de pene no es un problema de salud pública. La vacuna tetravalente previene muy efectivamente las verrugas genitales (condilomas acuminados)⁶⁴ y desde octubre de 2009 la FDA de Estados Unidos autorizó su aplicación a varones de entre 9 y 26 años de edad para prevenirlas.⁶⁵ Un grupo de especial interés para la vacunación anti-VPH son los varones homosexuales y los portadores del VIH, por la alta frecuencia de cáncer del canal anal entre ellos.⁶⁶

Contraindicaciones y precauciones antes de vacunar

La vacuna anti-VPH no debe aplicarse a personas con una enfermedad febril conocida o en vías de estudio, su administración debe retrasarse hasta después de su desaparición. Tampoco debe aplicarse a quienes tienen hipersensibilidad o alergia a sus componentes.^{34,56-58}

Ambas vacunas pueden administrarse, si están indicadas, a personas con respuesta inmunitaria alterada, ya sea por causa genética, adquirida (positividad al VIH o SIDA), por tratamiento inmunosupresor o por cualquier otra causa. Debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria estará disminuida.⁶⁷

No hay evidencia de que aplicar la vacuna anti-VPH en los tres meses previos al inicio de un embarazo o durante el mismo aumente las posibilidades de aborto o de malformaciones congénitas.^{68,69} Sin embargo, no es recomendable vacunar a mujeres embarazadas.^{34,56-58} Si una mujer embarazada recibió accidentalmente su primera dosis de vacuna, debe esperar a que el embarazo termine para completar el esquema.

La lactancia no es una contraindicación señalada de la administración de Gardasil®. Se recomienda aplicar Cervarix® sólo si se considera claramente necesario.

Esquema de aplicación de las vacunas

Las casas fabricantes recomiendan aplicar tres dosis de 0.5 mL de su respectiva vacuna con los esquemas de 0-2-6 meses para la vacuna tetravalente y de 0-1-6 meses para la bivalente.³⁴ La descripción de la respuesta inmunitaria señalada se estudió con la aplicación de estos esquemas. En la práctica, la cantidad de mujeres que completan el esquema de tres dosis es bajo,^{70,71} lo que llevó a ensayar nuevos esquemas de aplicación más flexibles⁷² que indujeron una respuesta inmunogénica semejante a la conocida. Los resultados del ensayo realizado en Costa Rica son muy

satisfactorios⁷³ y refuerzan la idea de que dos dosis, y tal vez una, son suficientes.

Sobre estas bases, desde hace varios años en algunas provincias de Canadá se está aplicando la vacuna, en forma controlada y con éxito, con un esquema diferente: a los 0-6-60 meses.⁷⁴ Este esquema tiene ventajas en países como México porque:

- Es más sencillo de organizar, pues las dos primeras dosis se aplican en las semanas de vacunación, mientras la mayoría de las niñas está todavía en la escuela primaria.
- Con el mismo presupuesto, la cobertura puede ampliarse un tercio en los primeros cuatro años.
- Cuando se deba aplicar la tercera dosis, los costos de la vacuna serán más accesibles, lo que en términos de costo-efectividad será benéfico.
- La aplicación de la tercera dosis será alrededor de la edad de 14 años –cuando se curse el tercero de secundaria–, edad en que la mayoría de las jóvenes no ha tenido todavía relaciones sexuales. Esto asegurará mayor protección contra la infección persistente y sus consecuencias.
- La aplicación de la tercera dosis se combinará fácilmente con los programas de educación para la salud y educación sexual dirigidas a evitar prácticas de riesgo de adquirir la infección por el VPH.
- Si a los 14 años la adolescente ya inició su vida sexual, con las dos dosis recibidas, su protección será efectiva.

El esquema de vacunación 0-6-60 es el recomendado por el Grupo Asesor de Vacunación contra el virus del papiloma humano, formado por expertos mexicanos y ya se está aplicando en algunos estados. Este esquema, afirman, es seguro, de aplicación práctica, alcanza niveles de inmunogenicidad adecuados, permite un incremento en la cobertura y representa un ahorro presupuestal, mismo que debe dirigirse a fortalecer la detección (prevención secundaria); todo esto, en conjunto, repercutirá en forma importante en beneficio de la salud de las mujeres.⁷⁴

A partir del 1 de enero de 2012, con el aval del Consejo Nacional de Vacunación, el Gobierno Federal incorporará al cuadro básico de inmunizaciones la vacuna anti-VPH, que se aplicará en forma universal a todas las niñas entre 9 y 14 años.^{75,76}

Esquemas incompletos

Si una mujer recibió una dosis y han pasado menos de seis meses, debe recibir la segunda dosis; la tercera se aplicará con el esquema 0-6-60, si persiste su indicación. Si no sabe cuál de las dos vacunas recibió, la nueva vacunación puede ser con cualquiera, ya que para efectos de prevención del cáncer cervicouterino ambas actúan igual.

Si recibió una dosis, pero han pasado más de seis meses, debe reiniciar su vacunación con el esquema 0-6-60.

Eliminación de la zona de transformación

La eliminación de la zona de transformación colposcópica (el epitelio metaplásico del cuello uterino) sustrae del proceso de carcinogénesis a uno de los elementos de riesgo. El epitelio metaplásico es resultado de un proceso fisiológico inevitable y constituye un factor de riesgo muy importante, especialmente cuando la infección por virus del papiloma humano lo encuentra en su etapa inmadura.

Por esto, la eliminación de todo el epitelio metaplásico es parte obligada en el tratamiento correcto de la lesión escamosa intraepitelial de alto grado, porque se elimina no sólo la lesión capaz de progresar, sino también la zona susceptible para el inicio de un nuevo evento de carcinogénesis. La eliminación completa de la zona de transformación puede resultar difícil ya que su límite caudal (el sitio de la unión escamo-columnar original) carece de un señalamiento preciso.

A las mujeres mayores de 30 o 35 años, con infección persistente (más de dos años) o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, sobre todo si su causa es un VPH-AR, puede aconsejarseles cambiar su régimen de vigilancia por la resección de la zona de transformación. Estas pacientes deben cumplir otros requisitos que empañan la relación médico-paciente, como: insatisfacción y ansiedad por el tiempo de vigilancia sin desaparición de la infección o de la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, dificultades para acudir a sus citas de control o cancerofobia. La NOM-014 incluye esta modalidad de tratamiento (inciso 9.5.4.1 y apéndice normativo A).⁷⁷ De preferencia, estas mujeres deben tener su paridad satisfecha por las posibles complicaciones obstétricas y perinatales posteriores.⁷⁸⁻⁸⁰

A estas pacientes nunca debe prometerseles que la eliminación de la zona de transformación hará desaparecer el virus del papiloma humano, ya que éste puede encontrarse en las células del epitelio cervical original y de la vagina, que no se modifican con el tratamiento y, por ende, las

pruebas de ADN-VPH o las citologías sucesivas seguirán mostrando el virus.

Recomendaciones

La prevención primaria del cáncer cervicouterino es muy importante y la vacunación es sólo una parte de ella, muy significativa pero no la única. La educación para la salud, orientada a la protección contra la adquisición de la infección por el virus del papiloma humano o a retrasar sus efectos nocivos, es también un punto clave. Ambas son acciones preventivas que deben alcanzar una escala universal. La extirpación de la zona de transformación, por el contrario, tiene indicaciones precisas. Su abuso, como ocurre actualmente, no se justifica; mucho menos cuando se realiza a mujeres jóvenes que planean embarazarse a futuro. Esto por las posibles complicaciones obstétricas y perinatales, injustificadas cuando dicha intervención no ha sido indicada.

REFERENCIAS

1. de Sanjosé S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human Papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1038-1056.
2. Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
4. Kousaky LA, Galloway A, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988;10:122-163.
5. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: A population based cohort study. *J Infect Dis* 1995;171:1026-1030.
6. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-420.
7. Moscicki AB, Shiboski S, Broer J, et al. The natural history of the papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277-284.
8. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer *Lancet* 2007;370:890-907.
9. Burghardt E, Östör AG. Site and origin of the squamous cervical cancer. A histomorphologic study. *Obstet Gynecol* 1983;62:117-127.
10. Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:82-99.
11. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al. International terminology of Colposcopy: An updated report from the International

- Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101:175-177.
12. Parkin DM, Bray F. Magnitud de los cánceres atribuibles al VPH. *Vaccine* 2006;24S3:S3/11-S3/24
13. Patel S, Chiplunkar S. Host immune responses to cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:54-59.
14. Stanley M. Immune response to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24(Suppl 1):S16-S22.
15. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;198:971-978.
16. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, et al. Variation in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in woman worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-2684.
17. Zur Hausen H. Cervical carcinoma and human papillomavirus: On the road to preventing a major human cancer. *J Intl Cancer Inst* 2001;93:252-253.
18. Sifuentes Álvarez A, Reyes Romero M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino por IVPH: polimorfismo del codón 72 del gen oncosupresor *p53* en mujeres que acuden a atención hospitalaria. *Ginec Obstet Mex* 2003;71:12-15.
19. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *J Am Sex Trans Dis* 1996;23:504-510.
20. Winner RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 2006;354:2645-2654.
21. Flores YN, Bishai DM, Shah KV, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Publica Mex* 2008;50:49-58.
22. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099-1104.
23. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infections, and cervical cancer in female partner. *New Engl J Med* 2002;346:1105-1112.
24. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multi-centric case-control study. *The Lancet* 2002;359:1093-1101.
25. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-1092.
26. Castellsagué X, Diaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncology* 2011;12:1023-1031.
27. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003;105:687-691.
28. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 2009;101:865-870.
29. Ezzati M, Henley J, Lopez AD, et al. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer* 2005;116:963-971.
30. Ward KK, Berenson AB, Breitkopf R. Passive smoke exposure and abnormal cytology in a predominantly Hispanic population. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:213.e1-e6.
31. Giuliano A. Cervical carcinogenesis: The role of co-factors and generation of reactive oxygen species. *Salud Publica Mex* 2005;45(Supl 3):S354-S360.
32. Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983;27:220-224.
33. Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, et al. High frequency of latent and clinical human papillomavirus infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1992;79:321-327.
34. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2) for use in female and updated HPV vaccination recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:626-629.
35. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1985;33:2058-2063.
36. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KK. Magnitud y tratamiento de las patologías no cancerosas asociadas al VPH: patologías asociadas a los VPHs 6 y 11. *Vaccine* 2006;24S3:S3/35-S3/42.
37. Stanley M, Lowy DR, Frazer IH. Potential mechanisms for HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccines* 2006;24(Suppl 3):S106-S113.
38. Breiburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-3963.
39. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, et al. Virus-like-particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology* 1996;219:37-44.
40. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic response following administration of a vaccine targeting human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particles (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.
41. Schwartz T, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV 16/18 vaccine: Improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110(Supl 3):S1- S10.
42. Koutsky LA, Harper DM. Resultados actuales de los ensayos de las vacunas VPH profilácticas. *Vaccine* 2006;24(S3):S3/122-S3/130.
43. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Sciller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Int* 2003;95:1128-1137.
44. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccine and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319-331.
45. Heideman DAM, Snijders PJF, Berkof J, et al. Vaccination against HPV: indication for women and the impact on the cervical screening programs. *BJOG* 2008;115:938-946
46. Crosbie EJ, Brabin L. Cervical cancer: problem solved? Vaccinating girls against human papillomavirus. *BJOG* 2010;117:137-142.
47. Dopwns LS, Scarcini I, Einstein MH, et al. Overcoming the barriers to HPV vaccination in high-risk populations in the US. *Gynec Oncol* 2010;117:486-490.
48. Koutsky LA, for the FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927.

49. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314.
50. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particles vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-935.
51. Herrero R, Human Papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009;199:919-922.
52. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papilloma virus infection in men, cancer other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008;26S10:K1-K16.
53. Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008;5:78-85.
54. Vargas HVM. Eficacia y seguridad de la inmunización contra la infección del Papiloma Virus Humano. *Rev Enfer Tract Genit Inf* 2008;2:38-39.
55. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Costa Rican HPV vaccine trial group. Effect of human papillomavirus vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298:743-753.
56. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1663-1679.
57. Secretaría de Salud. Comité Nacional de Cáncer en la Mujer. Lineamientos para la aplicación de las vacunas contra la infección por virus del papiloma humano en el sector privado. 14 páginas. Documento sin fecha.
58. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion. Human Papillomavirus vaccination. Nr 467. *Obstet Gynecol* 2010;116:800-803.
59. Bosch FX, Gissman L, Kocken M, et al. European Consensus Statement on "HPV Vaccination and Colposcopy". Mayo 2010. <http://www.e-f-c.org/>
60. Schwartz TF, Sparczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009;27:581-587.
61. Castellsagué X, Muñoz N, Pitsittithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2009;373(9679):1949-1957.
62. Kim JJ, Ortendahl J, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. *Ann Intern Med* 2009;151:538-545.
63. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-2145.
64. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against infection and disease in males. *New Engl J Med* 2011;364:401-411.
65. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:630-632.
66. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-1510.
67. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006;24(S3):S3/140-S3/146.
68. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114:1179-1188.
69. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010;340: c712.doi:10.1136.
70. Hitt E. Complete HPV immunization rates low in the United States. <http://www.medscape.com/viewarticle718413>.
71. Mulcahy N. Most HPV vaccinations not completed in the urban study. Is text messaging a solution to the problem? <http://www.medscape.com/viewarticle/732267>.
72. Neuzil KM, Canh DG, Thiem VD, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative scheduled HPV vaccine in Vietnam. *JAMA* 2011;305:1424-1431.
73. Kreimer AR, Rodríguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;103:1444-1451.
74. Comité Asesor Externo para la Definición de la Política de Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano en México. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma humano en México. *Salud Publica Mex* 2009;51:336-341.
75. <http://www.cnegsr.gob.mx/noticias/186-se-integra-vacuna-contra-vph.html> (incorporación de la vacuna desde el 01 de enero de 2010 al cuadro básico de inmunizaciones)
76. Vega M. Universalizan vacuna contra papiloma. *Periódico Reforma, Sección Nacional*, pág. 2, 15 de julio de 2011.
77. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. *Diario Oficial de la Federación*. Jueves 31 de mayo de 2007
78. Ørtoft G, Henriksen TB, Hansen ES, et al. After conization of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;117:258-267
79. Quenby S. Obstetric management of women after treatment for CIN. *BJOG* 2010;117:243-244
80. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* doi:10.1016/j.ajog.2011.01.003



Beneficios y riesgos de la vacunación contra el virus del papiloma humano

La vacunación ha demostrado ser una medida exitosa en la prevención de múltiples enfermedades infecciosas y su aplicación masiva ha logrado la desaparición de muchas de ellas (viruela y poliomielitis, como ejemplos).^{1,2} Un agente infeccioso es parte indispensable de la génesis del cáncer cervicouterino y la idea de buscar una vacuna contra ese agente surgió hace mucho tiempo.³ Actualmente, la vacuna es una realidad: el agente infeccioso es un virus del papiloma humano de una variedad de alto riesgo oncogénico^{4,5} y dos son las vacunas disponibles comercialmente: Gardasil® y Cervarix®. Fueron aprobadas por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos en 2006 y 2009, respectivamente. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México las aprobó en 2007 y 2009, respectivamente.^{6,7}

La introducción en México de las vacunas antiviral del papiloma humano, ha sido lenta debido a sus altos costos. Esto es común, algunas estrategias de vacunación requieren muchos estudios para demostrar su costo-beneficio, especialmente cuando se aplican para controlar enfermedades crónicas reconocidas como problemas de salud pública.^{2,8} La política gubernamental las ha reservado para aplicarlas a poblaciones de alta marginación social. En contraste, en los consultorios médicos privados son promovidas y aceptadas fácilmente, con indicaciones no siempre apegadas a las recomendaciones académicas. El Cuadro 1 señala sus características y resume los resultados de estudios realizados con ambas vacunas.⁹ Por estas evidencias, las vacunas antiviral del papiloma humano constituyen un recurso nuevo y efectivo en las estrategias de la prevención primaria del cáncer cervicouterino.

Efectividad de las vacunas contra las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino

Como puede verse en el Cuadro 2, la efectividad preventiva de las vacunas antiviral del papiloma humano disponibles está probada para las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino. Si bien las vacunas fueron creadas con la idea de prevenir dicha enfermedad, la demostración de su efectividad en ensayos clínicos controlados no se dará debido a que la observación debe detenerse, por razones éticas, en las lesiones precursoras. Es también por esa razón que las lesiones se clasifican como NIC 2+ (lesión diagnosticada como NIC 2 o más grave, esto es, NIC 3, carcinoma epidermoide microinvasor e invasor o adenocarcinoma *in situ* e invasor) o como NIC 3+ (NIC 3, carcinoma epidermoide microinvasor o invasor y adenocarcinoma *in situ* o invasor), que son opciones sucedáneas en las que se detiene el estudio y se inicia el tratamiento.

La vacuna tetravalente protege contra las NIC 2+ producidas por los virus del papiloma humano 16 y 18 entre 97 y 100% de las mujeres.¹⁰ Por protección cruzada protege también contra las mismas lesiones causadas por otros tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo: tipo 31 (46.2% de protección), tipo 33 (28.7%), tipo 45, (7.8%) y tipo 52 (18.4% de protección).

La vacuna bivalente protege contra las NIC 2+ producidas por los virus del papiloma humano 16 y 18 entre 92.9 y 95.7% de las mujeres.¹¹ Por protección cruzada protege también contra lesiones causadas por los tipos 31 (36.1% de protección), 33 (36.5%), 45 (59.9%) y 52 (31.6%).

A pesar de sus altos índices de efectividad, las mujeres vacunadas pueden llegar a padecer cáncer cervicouterino por falla de la vacuna (lo cual es poco probable) o porque éste es producido por un virus del papiloma humano de alto riesgo contra el que no se ofreció protección.¹² La necesidad de detección, aún entre las mujeres vacunadas, es indispensable.

Cuadro 1. Características y resultados de los estudios fase III de las vacunas contra el virus del papiloma humano*

Característica/resultado	Gardasil®	Cervarix®	Comentarios
VLP de virus incluidos	6, 11, 16, 18	16, 18	Autorizadas en Estados Unidos en 2006 y 2009, respectivamente y en México en 2007 y 2009, respectivamente
Objetivo preventivo	Protección contra el cáncer (NIC 2+) y las verrugas genitales	Protección contra el cáncer (NIC 2+)	NIC 2+ es la opción sucedánea del cáncer cervical en los estudios fase III
Eficacia contra NIC 2+ (VPH 16/18)	Probada	Probada	Protección de 95-100%
Eficacia contra NIC 3+ (VPH 16/18)	Probada	Probada	Protección cercana a 100%, con estimación de prevención de 70% de los casos de CaCu
Eficacia en NIV/NIVA (VPH 16/18)	Probada	No comunicada (pero plausible)	Protección de 95-100%
Eficacia en las verrugas genitales masculinas (VPH 6/11)	Probada	Tipos virales causantes no incluidos en esta vacuna	
Protección cruzada contra NIC 2+ causados por otros tipos virales	Probada con VPH 31	Probada con VPH 31, sugere con VPH 33, 45 y 52	La protección cruzada añade entre 6 y 12% al impacto global de prevención del CaCu
Efecto terapéutico en infecciones preexistentes	No	No	Ninguna vacuna tiene efecto en infecciones ya establecidas ni sobre lesiones más avanzadas
Respuesta inmunitaria	Probada. Sugerencia de reducción de la transmisión a las parejas masculinas en mujeres vacunadas. Caída del título de anticuerpos contra el VPH 18 a los 5 años	Probada. Buena correlación de anticuerpos en suero y secreciones vaginales. Concentraciones altas de anticuerpos específicos durante 7-8 años	Generación de anticuerpos en la totalidad de las personas vacunadas. Títulos de anticuerpos por Cervarix® superiores a Gardasil® en un estudio controlado
Duración de la protección (memoria inmunológica)	7-8 años	7-8 años	Corresponde al tiempo de duración de los estudios en 2009. Las proyecciones de duración sugieren que la protección durará más de 20 años
Memoria inmunológica	Efecto de memoria en el título de anticuerpos tras una cuarta dosis	Efecto de memoria en el título de anticuerpos tras una cuarta dosis	La inducción de células B por Cervarix® es superior a la de Gardasil®, a 24 meses, en un estudio controlado
Seguridad	Segura	Segura	En estudios controlados y en seguimiento posintroducción masiva
Tolerabilidad	Buena	Buena	El número de segundas o terceras dosis no aplicadas por efectos secundarios es mínimo

* Modificado de Bosch FX y col. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2010;81:6-24.

CaCu = cáncer cervicouterino; NIC 2+ = neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión más avanzada (esto es, NIC 3, cáncer microinvasor, cáncer epidermoide invasor y, también, adenocarcinoma *in situ* e invasor); NIC 3+ = NIC 3 o lesión más avanzada (cáncer epidermoide microinvasor o invasor y adenocarcinoma *in situ* o invasor); NIV = neoplasia intraepitelial vulvar; NIVA = neoplasia intraepitelial vaginal; VLP = *virus like particles* (partículas parecidas al virus); VPH = virus del papiloma humano.

Otros beneficios de la vacunación antiviral del papiloma humano

Como puede apreciarse en el Cuadro 2 la vacunación antiviral del papiloma humano ofrece, al mismo tiempo, a mujeres y varones vacunados, protección contra otros tipos de cáncer.

Fallas de la vacunación antiviral del papiloma humano

Pueden ocurrir fallas importantes en la vacunación que, si no se vigilan, repercutirán en los programas de prevención:

- Pérdida de la eficacia de la vacuna por rompimiento de la red fría de conservación y manejo. Puede ocurrir fácilmente en el consultorio si no se cuenta con el refrigerador adecuado.
- Suspensión del ciclo de vacunación por falta de seguimiento y control. Es alto el número de pacientes que no acude a completar su serie y, si bien hay indicios de que dos aplicaciones bastan para generar inmunidad suficiente y persistente,¹³ por el momento debe vigilarse que la vacunación sea completa con tres dosis siguiendo los esquemas recomendados por las casas fabricantes de 0-1/2-6 meses, o bien, el esquema alargado 0-6-60 meses.¹³
- Defectos en la aplicación que interfieren con la eficacia de la vacuna si se permite que sea aplicada por personal no calificado. La inyección debe ser intramuscular.

Efectos secundarios de la vacuna antiviral del papiloma humano

En general, el porcentaje de efectos adversos graves de esta vacuna es de alrededor de 6%, cifra menor al promedio reportado (10-15%) de todas las vacunas disponibles.^{14,15} Los estudios clínicos con casos (vacuna antiviral del

papiloma humano) y controles (placebo) no muestran diferencias importantes en cuanto a dichos efectos, incluyendo algunos severos, como los de etiología autoinmunitaria.^{2,16}

El reporte en Estados Unidos, de los efectos adversos de estas vacunas, fue copatrocinado por los *Centers for Disease Control and Prevention* y por la *Food and Drug Administration* y, aunque es de carácter obligatorio, es un sistema de información pasivo. Se conoce como VAERS,¹⁵ por sus siglas en inglés, que corresponden a Sistema Nacional de Vigilancia de la Seguridad de las Vacunas. Dicho sistema existe desde 1990 y registra los eventos adversos reportados de todas las vacunas una vez que se comercializan. Los eventos adversos no se registran automáticamente sino que deben presentarse voluntariamente por alguna persona, incluidos los proveedores de atención médica, los pacientes o los familiares de estos últimos. Por esta razón, los informes varían en calidad e integridad. A menudo carecen de detalles y pueden, incluso, contener errores pues el sistema acepta los reportes sin averiguar si el evento fue realmente ocasionado por la vacuna. No obstante, es un sistema útil para la recolección de los posibles efectos adversos posteriores a la aplicación de cualquier vacuna. Hasta enero de 2010 se habían aplicado, en Estados Unidos, alrededor de 28 millones de dosis de la vacuna tetravalente y hasta julio de ese mismo año, en el Reino Unido, 4 millones de dosis de la vacuna bivalente. Las reacciones secundarias más comunes recogidas por el sistema de vigilancia estadounidense y por su equivalente británico (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) fueron similares:^{15,17}

- Pirexia, cefalea y, en el sitio de aplicación, eritema, dolor, hinchazón, hematoma o prurito
- Síncope (más relacionado con neurosis conversiva)
- Broncoespasmo (poco frecuente)

Cuadro 2. Efectos preventivos potenciales aún no demostrados en estudios fase III*

Efecto preventivo	Gardasil®	Cervarix®	Comentarios
Cáncer de pene	Probable	Probable	Análoga a la protección contra el cáncer cervical
Cáncer anal	Probable	Probable	Análoga a la protección contra el cáncer cervical
Cáncer orofaríngeo	Probable	Probable	Análoga a la protección contra el cáncer cervical
Papilomatosis laríngea juvenil	Probable	No contemplado	Plausible si se alcanza una reducción importante de la prevalencia de los virus del papiloma humano 6 y 11 en mujeres en edad reproductiva

* Modificado de Bosch FX y col. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2010; 81:6-24.

Los datos de ambas agencias permiten afirmar que las reacciones secundarias o riesgos por la aplicación de una vacuna antiviral del papiloma humano son poco importantes. El balance riesgo-beneficio de estas vacunas es indiscutiblemente positivo. Por esta razón, las vacunas antiviral del papiloma humano (al menos una de ellas) han sido aprobadas por las autoridades sanitarias de más de 100 países en el mundo.¹⁸

Precauciones antes de la vacunación

- Comentar con las pacientes o sus representantes legales (si son menores de edad) los posibles efectos colaterales.
- Obtener, de quien corresponda, carta de consentimiento informado.

Precauciones después de la vacunación

- Hacer que la mujer vacunada permanezca en reposo un promedio de 15 minutos para disminuir así los riesgos de traumatismo secundario a un síncope.
- Registrar los efectos adversos.
- Notificar a las autoridades sanitarias si se observa algún efecto o reacción adversa en cumplimiento de lo que señala la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.¹⁹

Dicha norma establece en su numeral 15 denominado “Eventos temporalmente asociados a la vacunación” que:

15.1. Las instituciones y servicios de salud públicos, privados y sociales, deberán notificar la ocurrencia de eventos temporalmente asociados con la vacunación, clasificados como moderados o graves. Asimismo, deberán realizar los estudios de caso y campo correspondientes, establecerán el diagnóstico y el tratamiento inmediato, así como las medidas de control pertinentes.

15.2. Los eventos temporalmente asociados con la vacunación, moderados o graves, deberán ser notificados de manera inmediata o tan pronto se tenga conocimiento de su existencia, a la autoridad inmediata superior según la estructura institucional correspon-

diente, y a las autoridades sanitarias. Inicialmente, la notificación se efectuará por la vía más expedita: teléfono, correo electrónico, fax o telegrama.

15.3. Toda notificación se realizará a la Dirección General Adjunta de Epidemiología de la SSA, de conformidad con las indicaciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, para la Vigilancia Epidemiológica.²⁰

No se debe fomentar una sensación de protección exagerada que la vacuna no confiere, por lo que se debe recomendar y vigilar que las mujeres vacunadas se incorporen a un programa de detección de cáncer cervicouterino cuando sea el momento adecuado.

Recomendaciones para las autoridades sanitarias

- Difundir ampliamente los factores de riesgo asociados con el cáncer cervicouterino e informar acerca de la importancia de un esquema completo de vacunación recomendado por la autoridad sanitaria.
- Capacitar al personal de salud respecto de la importancia de la vacunación contra el virus del papiloma humano.
- Ampliar la cobertura de vacunación a niñas y adolescentes incluyendo la vacunación antiviral del papiloma humano en el programa nacional de vacunación.
- Vigilar la incorporación de las mujeres vacunadas a algún programa de detección en el momento adecuado.

Para que la vacunación antiviral del papiloma humano sea efectiva y alcance su objetivo de disminuir el número de casos de cáncer cervicouterino debe llegar, cuando menos, a 70% de la población femenina.²¹ Debe tenerse presente que los resultados se harán visibles muchos años después de que se alcance el porcentaje ideal de niñas-adolescentes vacunadas. Este dato, en lugar de desanimar debe estimular que la vacunación universal sea pronto una realidad. Es una acción importante si se quiere eliminar al cáncer cervicouterino de entre los problemas de salud pública de este país.

REFERENCIAS

1. Chabot I, Goetghebeur MM, Grégoire JP. The societal value of universal childhood vaccination. *Vaccine* 2004;22:1992-2005.
2. Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26:6630-6638.
3. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36:794.
4. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. The IBSCC study group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
6. <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/Local-Content/1925/6/Alopaticos2007.pdf> (consultado 18 de abril de 2011)
7. <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/Local-Content/1925/20/Alopaticos2006.pdf> (consultado 18 de abril de 2011)
8. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis* 2008;14:244-251.
9. Bosch FX, de Sanjosé S, Miralles C, et al. La prevención del precáncer y del cáncer cervical en España: nuevas opciones para el Siglo XXI. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2010;81:6-24.
10. The FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med* 2007;356:1915-1927.
11. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314.
12. Beller U, Abu-Rustum NR. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* 2009;113:550-552.
13. Comité Asesor Externo para la Definición de la Política de Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma en México. *Salud Publica Mex* 2009;51:336-341.
14. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety> (revisada 18 de marzo 2010 y última actualización 8 de febrero de 2011).
15. <http://www.vaers.hhs.gov> (revisada en abril de 2010 y última actualización el 21 de febrero de 2011).
16. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:626-629.
17. <http://www.mhra.gov.uk/hpvpvaccine> (consultado 18 de abril de 2011)
18. Muñoz N. The global burden of cervical cancer in Latin America and the Caribbean: Perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 2007;49:E29-E31.
19. NOM-036-SSA2-2002. Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas,
20. Toxoides, sueros, antitoxinas. *Diario Oficial de la Federación* 17 de julio de 2003.
21. NOM-017-SSA2-1994. Para la vigilancia epidemiológica. *Diario Oficial de la Federación* 11 de octubre de 1999.
22. Goldie SJ, Diaz M, Constenla D, et al. Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;265:L59-L72.

Prevención secundaria (detección) del cáncer cervicouterino

El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible¹ pero para ello los países deben contar con programas de detección bien organizados que aseguren una cobertura cercana a la universal y un desempeño general de muy alta calidad. De otra manera, sus resultados serán deficientes.² El objetivo de dichos programas es encontrar, diagnosticar y tratar la lesión precursora de la enfermedad, esto es, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)³ así como ejercer, posteriormente, vigilancia epidemiológica de las mujeres tratadas.

En contraste con los buenos resultados que los países desarrollados han obtenido con sus programas para erradicar el cáncer cervicouterino, los países en desarrollo enfrentan obstáculos múltiples que impiden su adecuada implantación y su resultado exitoso.⁴ El Cuadro 1 muestra una lista de los obstáculos que deben vencerse si se quiere mejorar.

Las mujeres vacunadas contra el virus del papiloma humano deben incorporarse, en su momento, a un programa de detección del cáncer cervicouterino.⁵ Es una idea equivocada, y debe combatirse, que la vacunación libera a la mujer de la necesidad de someterse a detección. Las vacunas actuales protegen casi totalmente (95-100% de efectividad) contra los dos genotipos de virus del papiloma humano para los que fueron creadas, el 16 y el 18; parcialmente, por protección cruzada, contra los genotipos 31, 33, 45 y 52.⁶ Se supone que esta vacunación, cuando alcance a todas las mujeres, prevendrá 70% de los casos de cáncer cervicouterino al desaparecer los casos relacionados etiológicamente con los genotipos 16 y 18. Pero por la protección cruzada, la tasa de prevención se elevará de 6 a 12% más.⁷

Aún las mujeres vacunadas correctamente pueden padecer cáncer cervicouterino debido a: 1) participación de otros genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo (diferentes de los genotipos 16, 18, 31, 33, 35 y 52) en el proceso de carcinogénesis y contra los que no tienen protección o 2) respuesta inmunitaria inadecuada (probabilidad muy baja frente a los genotipos 16 y 18 y mediana frente los genotipos 31, 33, 35, 45 y 52). Los virus del papiloma humano de alto riesgo, diferentes de los 16, 18, 31, 33 y 45, son responsables de alrededor de 22% de los casos de cáncer cervicouterino en el estudio de Sanjose y sus colaboradores;⁸ y serían los causantes del cáncer cervicouterino en las mujeres vacunadas.⁵ En contraste, el fenómeno de mutación viral como mecanismo de escape frente a las vacunas actuales se considera muy poco probable.⁹ Estas realidades no deben perderse de vista en la euforia de contar con un instrumento de prevención primaria muy efectivo sino que deben reforzar la idea de la necesidad de la prevención secundaria en las mujeres vacunadas.

Cuadro 1. Obstáculos en los programas de detección, basados en citología, en los países en desarrollo*

1. Conocimiento público limitado acerca del cáncer cervical como problema de salud
2. Problemas culturales contra los proveedores de servicios
3. Disponibilidad limitada de los servicios de detección
4. Adiestramiento inadecuado del proveedor de servicios
5. Servicios de citología inadecuados
6. Abastecimiento inadecuado
7. Dificultad para el seguimiento de pacientes
8. Seguimiento inadecuado en los servicios de diagnóstico (colposcopia y patología)
9. Servicios de tratamiento inadecuados
10. Alto costo de todos los servicios

*Modificado de: Stoler ME y col. Cervical cancer screening in developing countries. Prim Care Update Ob/Gyns 2000;7:118-123

Detección de la lesión precursora

El objetivo de los programas de detección de cáncer cervicouterino es encontrar su lesión precursora cuyo diagnóstico y tratamiento son ambulatorios y sencillos, amén de proporcionar excelentes resultados. Con estas acciones se previene su progresión a la forma invasora.³

Actualmente contamos con tres métodos para la detección de una lesión precursora: 1) la visualización cervical (con o sin instrumentos de aumento) después de aplicar ácido acético al 3% en el cuello uterino (solo o seguido de solución de lugol fuerte); 2) la citología cervical y 3) búsqueda de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo en el cuello uterino y la vagina.¹⁰ El primer método ofrece resultados muy limitados por lo que debe reservarse para las regiones donde es imposible aplicar otro método. Los otros dos han probado su eficacia.

La citología cervical, el método más antiguo, fue descrito por Papanicolaou en 1928 y se aplica a la población desde mediados del decenio de 1940 con resultados muy satisfactorios.³ Se calcula que el rastreo repetido, cuando abarca al menos a 70% de las mujeres en riesgo, reduce hasta en 75% los casos de muerte por cáncer cervicouterino.¹¹ La citología cervical convencional ha sido muy atacada, tratando de cuestionar su valor probado debido a que tiene una sensibilidad moderada (entre 44 y 78% dependiendo de la calidad de las tomas y del laboratorio) aunque una especificidad alta (entre 91 y 96%).¹² La tasa de falsos negativos se ha magnificado en lugar de buscar la aplicación de controles que la disminuyan efectivamente.¹³⁻¹⁵ La citología cervical puede hacerse bien; debe confiarse en sus resultados y la “irreductible tasa de falsos negativos” (entre 5 y 10%) pierde importancia con la repetición periódica de la prueba. El fracaso de los programas de detección con citología convencional estriba más en la falta de cobertura que en los resultados falsos negativos.^{16,17} Otro problema grave es que las residencias de Patología dan poca importancia a la enseñanza de la Citopatología y forman especialistas que no están preparados para resolver casos difíciles.

Una variedad tecnológica de la citología convencional, la citología de base líquida, no aporta ventajas adicionales a la primera y sí eleva enormemente los costos, lo que difícilmente se justifica en los países en desarrollo.^{18,19} Una desventaja más, trascendente en donde todavía los programas de detección encuentran un número importante de cánceres invasores incipientes, es que la citología de

base líquida puede eliminar detritus y restos de células neoplásicas (elementos de diagnóstico que constituyen la diátesis tumoral) y por ello no detectar casos con muy buen pronóstico. En Estados Unidos y Canadá, por el contrario, se utiliza casi exclusivamente la citología de base líquida que posibilita, con una sola muestra, la citología y la detección molecular del virus del papiloma humano.^{20,21}

El otro método útil para la detección de la lesión precursora del cáncer cervicouterino consiste en la búsqueda del virus del papiloma humano de alto riesgo en la región cervicovaginal, mediante la caracterización de su ADN con técnicas de biología molecular.^{22,23} Esta prueba, con grandes posibilidades de aplicación rutinaria, está restringida a mujeres mayores de 30 años de edad que ya han eliminado, por medio de su propia inmunocompetencia, las infecciones transitorias del virus del papiloma humano, la enfermedad autolimitada de transmisión sexual. A partir de la edad señalada las portadoras de ADN del virus del papiloma humano en el cuello tienen mayor posibilidad de tener una infección persistente, factor indispensable para que se genere la lesión escamosa intraepitelial de alto grado y su mortal consecuencia: el cáncer cervicouterino.²⁴ Quienes tienen este virus son las mujeres en riesgo. La prueba del ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo tiene una ventaja más, admite la posibilidad de recoger la muestra mediante autotoma, ventaja considerable sobre todo en zonas geográficas de difícil acceso o para grupos desprotegidos en los que las costumbres y tradiciones dificultan una exploración genital, aún cuando quien pretende efectuarla sea una mujer. La autotoma ha demostrado ser de gran utilidad.^{25,26}

Estrategias de detección

a) Citología cervical

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM 014-SSA2-1994 para la Prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino vigente,²⁷ la detección mediante citología cervical convencional debe realizarse en mujeres de entre 25 y 64 años de edad (inciso 8.8.1). Sin embargo, el mismo inciso señala que si una mujer solicita la prueba no debe negársele. Los casos de cáncer invasor antes de los 25 años son excepcionales (2 en 1,000 casos diagnosticados en Estados Unidos) y es la razón por la que se ha fijado tal edad para el inicio de la detección por citología.²⁸ En otros países se señala^{29,30} que la detección por citología

debe iniciarse a los 21 años de edad o tres después de la coitarquia. Cualquier esquema es válido. Las mujeres con dos resultados citológicos negativos consecutivos, con diferencia de un año entre ellos, deben realizarse la prueba cada tres años.

Para optimizar los resultados de la citología convencional es importante recalcar que:

1. La prueba debe realizarse en las mejores condiciones para la mujer: *a)* en la primera mitad del ciclo, sin restos de sangrado menstrual; *b)* sin haber tenido relaciones sexuales, aseo interno o ducha vaginal en las 48 horas previas; *c)* sin aplicación de medicamentos intravaginales en ese ciclo.
2. Todo el material necesario para la toma de la citología debe estar listo y al alcance; la laminilla perfectamente identificada, utilizando para esto la tercera parte de uno de sus extremos.
3. El espejo debe introducirse gentilmente, sin lubricación; si se requiere, en mujeres mayores puede humedecerse externamente con solución fisiológica.
4. Una vez expuesto el cuello uterino, debe observarse si hay secreción que no sea moco, limpiarla gentilmente con una torunda humedecida con solución fisiológica y buscar si la unión escamo-columnar es visible; en tal caso, la muestra citológica debe ser del ectocérvix; por el contrario, si la unión escamo-columnar no es visible, la toma endocervical es la indicada. En las circunstancias señaladas, con cualquiera de las tomas se obtendrá material suficiente de los epitelios escamoso, glandular y metaplásico (la zona de transformación colposcópica, sitio de origen del cáncer cervicouterino escamoso que representa alrededor de 91% de los casos a escala mundial.⁸⁾ Si se desea unificar el procedimiento (lo más conveniente para los programas en los que la toma no es responsabilidad de profesionales experimentados) deben tomarse muestras de ambos sitios anatómicos: ecto y endocérvix. La toma de las muestras debe realizarse inmediatamente después de la colocación del espejo para que la superficie ectocervical no se seque debido a su exposición. De las dos muestras, la primera en tomarse debe ser la ectocervical para evitar la desecación señalada y su contaminación por sangrado del endocervix, que es frecuente debido a lo delicado del epitelio columnar.
5. La espátula para tomar el material ectocervical debe ser de madera y de forma tal que sea la que mejor se adapte a la anatomía del órgano; debe tenerse cuidado de que el movimiento rotatorio de la espátula cubra los 360° de la circunferencia externa de la superficie cervical, pasando el antebrazo de la pronación forzada a la supinación extrema. Una rotación incompleta deja sin rastrear un sector de tamaño variable, hacia el radio de las 3 horas si quien toma la muestra es diestro, o de las 9 si es zurdo. En cada uno de estos sectores pueden asentarse hasta 15% de los casos de cáncer cervicouterino.³¹ El material endocervical se recoge con un cepillo cuya introducción será gentil rotando suavemente unos 90°.
6. El frotis debe prepararse sin dilación después de la toma de cada muestra, en una laminilla (dos aumentan los costos), depositando el material a lo largo de sus dos tercios libres, hipotéticamente divididos en una mitad izquierda y otra derecha, una para cada muestra. El depósito del material debe realizarse en una sola pasada con la intención de que se forme una capa delgada. El cepillo debe rotarse al mismo tiempo que recorre la laminilla a lo largo. Punto clave en la toma y preparación del frotis es que la muestra endocervical debe obtenerse de inmediato después de preparado el frotis ectocervical, a fin de evitar que esta primera muestra se seque por su exposición al aire.
7. Terminada la preparación del frotis la laminilla debe depositarse de inmediato en el frasco con el líquido fijador (alcohol de 96°) o ser rociada con el fijador en aspersión manteniendo el recipiente a unos 30 cm para que sea un rocío el que cubra y no una corriente que arrastre y amontone las células. La mala técnica en la toma del material y en la preparación y fijación del frotis son los motivos principales de los resultados no satisfactorios de la citología convencional.
8. Los laboratorios de citopatología deben recibir las muestras acompañadas de los datos clínicos pertinentes. La responsabilidad del laboratorio es contar con citotécnicos capacitados, actualizados, responsables, interesados en su trabajo y comprometidos con el programa de detección del que son parte. Los citopatólogos deben ser médicos capacitados, responsables e igualmente comprometidos. Los laboratorios deben contar con programas de supervisión

que no incluyan sólo la revisión de todos los casos diagnosticados como anormales y 10% de los negativos, como es tradicional, sino que debe implantar métodos, como una segunda revisión rápida de todos los frotis, medida que ha demostrado su utilidad ampliamente.¹³⁻¹⁵

9. La nomenclatura que debe utilizarse para reportar el diagnóstico citológico es la del Sistema Bethesda 2001,³² como lo señala la NOM-014 (inciso 8.3).²⁷ Pueden ponerse los equivalentes en otras nomenclaturas (displasias/carcinoma *in situ* o neoplasia intraepitelial cervical) a fin de que quienes interpretan los resultados no se desorienten y poco a poco se incorporen a la terminología actual.
10. Una ventaja importante del Sistema Bethesda es que contiene un inciso donde se reporta la calidad de la muestra. Los responsables de las estaciones donde se toman los frotis deben tener posibilidades para buscar el readiestramiento del personal al que se le detecte que sus tomas resultan en un alto número de frotis inadecuados.
11. Los resultados citológicos deben entregarse a las mujeres antes de 28 días contados a partir de la fecha en que se tomó la muestra (inciso 8.4 de la NOM-014)²⁷ indicándoles la conducta a seguir de acuerdo con el diagnóstico citológico, razón por la cual los responsables de las estaciones de toma deben saber interpretar los resultados.
12. Las estaciones tomadoras de frotis deben disponer de sistemas de búsqueda (teléfono, citatorio por correo o telegrama, envío de trabajadora social) de las mujeres cuyos resultados sean anormales y no se presentan a recogerlos en un tiempo prudente. La falta de seguimiento de casos con citología anormal es uno de los factores que contribuye al fracaso de un programa poblacional de detección.
13. Los casos con citología anormal (lesión intraepitelial o cáncer cervicouterino) deben ser referidos a una clínica de colposcopia, como lo señala la NOM-014 (inciso 8.2.2)²⁷ lo mismo que los casos con diagnóstico citológico impreciso como: células escamosas atípicas con significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas en lesión de grado alto (ASC-H), células glandulares atípicas neoplásicas

AGC-N y células glandulares atípicas no especificadas de otra forma (AGC-NOS).

Los casos con citología normal deben programarse para una nueva prueba en uno o tres años, según corresponda.

b) Detección cervical de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo

La prueba para demostrar la presencia del virus del papiloma humano de alto riesgo en el cuello uterino y la vagina, a través de la prueba del ADN, debe aplicarse exclusivamente a mujeres mayores de 30 años (algunos proponen que sea a mayores de 35 años, ya que la diferencia significa, en términos del censo mexicano 2010,³³ alrededor de 4.5 millones de mujeres y, por tanto, un número similar de pruebas repartidas en cinco años en un programa poblacional de cobertura ideal). Los límites inferiores de edad (30 o 35 años) son importantes porque, como ya se señaló, es de esperarse que la infección genital adquirida como enfermedad de transmisión sexual haya desaparecido. Esta infección transitoria no tiene importancia epidemiológica en la historia natural del cáncer cervicouterino. Por el contrario, una infección persistente, en caso de haber sido ocasionada por virus del papiloma humano de alto riesgo, representa una causa necesaria (aunque no suficiente) para la génesis del cáncer cervicouterino.^{34,35} La prueba más aplicada, por ser práctica y de costo razonable, es la captura de híbridos 2® (CH2) de Quiagen. La toma del material es semejante a la descrita para la citología: un cepillo recoge células y secreciones de la superficie ectocervical y del orificio cervical externo. El cepillo con el material colectado se coloca en el líquido preservador del vial especial que se rotula adecuadamente y, junto con los datos clínicos, se envía al laboratorio (no requiere de red fría). Aunque los resultados del análisis de captura de híbridos 2® son altamente confiables, es aconsejable tomar la muestra en la primera mitad del ciclo, excepto en las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales, donde es mejor hacerlo en la segunda mitad.³⁶

Una de las ventajas de esta prueba es que la toma de la muestra puede hacérsela la misma mujer, en la intimidad de su casa, después de una explicación sencilla y comprensible, sin necesidad de acudir a una instalación sanitaria.^{25,26} No importa que la toma no sea precisamente del cuello uterino, las muestras vaginales son igualmente válidas para los propósitos de la detección.³⁷

El análisis con captura de híbridos 2® es automatizado, lo que estandariza el procedimiento. El tipo de prueba que se utiliza en programas de detección es la que encuentra, sin detallar sus genotipos, los 13 virus del papiloma humano de alto riesgo más frecuentes en los casos de cáncer cervicouterino:³⁸ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Estos 13 genotipos estuvieron presentes, solos o combinados, en 97.5% de los 3,085 y 10,575 casos evaluados, respectivamente, por Muñoz y sus colaboradores³⁹ y por Sanjose y sus colaboradores.⁸ El pequeño número de pruebas falsas negativas debe aceptarse con la idea de que su repercusión en los programas de detección será “probablemente irrelevante” como apuntan Muñoz y sus colaboradores.³⁹ Otros programas utilizan, para la identificación del ADN viral en el cuello, la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).

La captura de híbridos 2® tiene un poder de detección que hace el resultado positivo cuando encuentra ~5,000 copias virales o más por muestra; lo que equivale a un picograma de ADN del virus del papiloma humano. La carga viral es un aspecto poco estudiado en la carcinogénesis cervical⁴⁰ pero una sola copia viral de ADN (que otras pruebas son capaces de detectar) muy probablemente no es material suficiente para el inicio de la carcinogénesis. Este tipo de resultados solamente sobrecargarían un programa de detección.

La prueba del ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo tiene alta sensibilidad (66-100%) pero moderada especificidad (61-96%).¹² Esto significa que hay pruebas positivas (que aumentan cuando la prueba se aplica en mujeres menores de 30 años) que señalan mujeres portadoras del virus del papiloma humano de alto riesgo sin lesión celular. Por tanto, para aclarar el significado de tales resultados positivos (alrededor de 10% de las mujeres tamizadas con este método), lo más recomendable es una confirmación mediante citología cervical de muy alta calidad. Su resultado definirá la situación en que se encuentra la infección genital por virus del papiloma humano y señalará la conducta a seguir.^{41,42} Si la citología resulta normal, la mujer es simplemente una portadora y debe repetirse ambas pruebas un año después. Si la citología es no concluyente (células escamosas atípicas con significado indeterminado [ASC-US], células escamosas atípicas en lesión de grado alto [ASC-H], células glandulares atípicas neoplásicas [AGC-N] y células glandulares atípicas no

especificadas de otra forma [AGC-NOS]) o si es anormal (lesión escamosa intraepitelial de cualquier grado/adenocarcinoma *in situ*) la paciente debe ser referida a una clínica de colposcopia (CC) para su evaluación, diagnóstico y, si fuera necesario, tratamiento. Cuando el reporte citológico sea de cáncer invasor lo ideal será referirla a una clínica de oncología para idénticos fines. Las mujeres con prueba negativa de ADN viral para el virus del papiloma humano de alto riesgo (alrededor de 90%) deben repetir la prueba cada cinco años (Figura 1).

Referir directamente a una clínica de colposcopia a las mujeres con prueba positiva al ADN del virus del papiloma humano, sin someterlas a la evaluación citológica, es inconveniente porque se aumentará enormemente su carga de trabajo y se expondrá a las mujeres a la baja sensibilidad de la colposcopia para la detección.^{43,44} Esto se traducirá en sobrediagnóstico, aumento en la cantidad de biopsias y de piezas quirúrgicas resultantes de sobretratamientos, todo en perjuicio de la salud de las mujeres.

La incorporación de la prueba del ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo a un programa de detección disminuye la cantidad de estudios citológicos que reciben los laboratorios especializados; lo que debe redundar en mejoría significativa de la calidad de su trabajo y en la optimización de su distribución geográfica. Es precisamente en este contexto donde debe establecerse la estrategia de calidad constituida por los laboratorios de citología de excelencia.

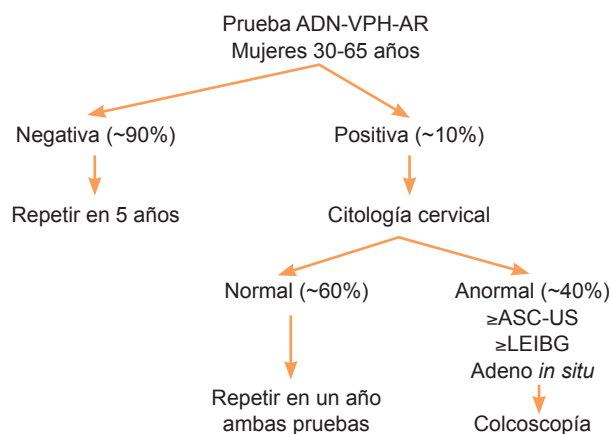


Figura 1. Esquema simplificado de utilización de la prueba de detección de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo en mujeres mayores de 30 años (porcentajes del Instituto Nacional de Salud Pública).

El laboratorio de excelencia es aquel en donde todas las actividades, a lo largo del proceso que les compete, se llevan a cabo con elevados estándares de calidad y con un máximo de eficiencia, con lo que se asegura que los errores serán mínimos. Para conseguir esta meta es indispensable que el manejo del laboratorio sea gerencial y que todo el personal tenga los conocimientos y competencias específicos para desarrollar una actividad relevante.

Como parte de este trabajo de excelencia es indispensable que los laboratorios de citología tengan estrecha relación con las estaciones tomadoras de frotis citológicos, para asegurar que también trabajan con altos estándares de calidad y que el material que se recibe en el laboratorio es óptimo.

Suspensión de la detección

La NOM-014 indica que la detección mediante citología cervical se suspende a los 65 años.²⁷ Si a esta edad la mujer ha permanecido libre de enfermedad por VPH, las posibilidades de que la adquiera y evolucione a cáncer invasor son prácticamente nulas, pues se trata de un proceso de muchos años, para lo que no le alcanzaría la vida. Su persistencia en el programa las lleva a que ocupen el lugar de otra mujer que sí está realmente en riesgo. Lo mismo puede señalarse para la prueba de ADN-VPH-AR. Sin embargo, en otros países, la detección se prolonga hasta los 70 o 75 años por el alto número de mujeres enfermas en esos límites de edad y la posibilidad de que sea, entonces, cuando se diagnostique el cáncer cervicouterino o su lesión precursora.^{23,29,45,46} En México, la mortalidad en mujeres mayores de 75 años es importante por lo que es aconsejable prolongar la detección o, de menos, realizarla a quienes nunca se han hecho una prueba o tienen más de cinco años de la última.

Clínicas de colposcopia

El papel de las clínicas de colposcopia en los programas de detección del cáncer cervicouterino es trascendental. La mayoría de las mujeres con resultados anormales pasarán su evaluación y diagnóstico y, cuando proceda, su tratamiento. Las clínicas de colposcopia deben trabajar con altos estándares de calidad, en contacto muy estrecho con los laboratorios de citopatología, cuyos diagnósticos señalan las pacientes que deben referirseles, y de patología, donde se estudian las biopsias y piezas quirúrgicas resultantes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos que,

en alto número de casos, otorgan el diagnóstico final con lo que se cierra el objetivo principal de la detección. Esta buena comunicación contribuye a elevar los estándares de calidad de la atención en las clínicas de colposcopia y facilita la realización de los ejercicios de correlación cito-colpo-histopatológica que son obligatorios (inciso 13.19 de la NOM-014)²⁷ como instrumentos de evaluación de la calidad de los diferentes equipos que participan en los programas, de cada uno de sus integrantes, lo mismo que elementos probados e indispensables de educación continua.^{43,47}

La aplicación de la prueba del ADN-VPH-AR para detección aumentará el número de mujeres referidas a las clínicas colposcopia, las que deben estar preparadas para ello, con lineamientos claros que regulen la retención de pacientes y su contrarreferencia al primer nivel de atención, cuando sea el caso. Uno de los defectos de las clínicas colposcopia es que, fácil y frecuentemente, el número de pacientes sobrepasa sus capacidades cuando buena parte de ellas no requiere ya de su permanencia en ese nivel de atención.⁴⁸

Vigilancia epidemiológica

Las mujeres exitosamente tratadas de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado deben continuar su vigilancia epidemiológica en la clínica de colposcopia y en el nivel de atención primaria, ya que tienen posibilidades de tener una nueva lesión escamosa intraepitelial de alto grado cervical, que de no detectarse y tratarse llegará a la invasión.⁴⁹⁻⁵¹ Igualmente, hay riesgo alto de que tengan una neoplasia vaginal. En un estudio de seguimiento de mujeres suecas⁵² tratadas por una lesión escamosa intraepitelial de alto grado, que acumuló 2,315,724 mujeres-año, la tasa de incidencia estandarizada de cáncer cervicouterino, comparada con la población general, fue de 2.34 (niveles de confianza 95% entre 2.18 y 2.50). Para cáncer vaginal, en este mismo grupo, la tasa de incidencia estandarizada fue de 6.82 (NC 95% entre 5.61 y 8.21) en los 25 años que siguieron a la terapéutica, aunque después de ese tiempo la tasa de incidencia estandarizada bajó a 2.65. Las mujeres de mayor riesgo fueron las que tenían 50 o más años cuando se les aplicó el tratamiento de la lesión cervical. Respecto a la mortalidad por cáncer cervicouterino después de un tratamiento exitoso de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado, Jakobson y colaboradores⁵³ encontraron que la posibilidad de morir por cáncer cervi-

couterino en estas mujeres está elevada (tasa de mortalidad estandarizada 7.69, con niveles de confianza 95% entre 4.23 y 11.15). Estos datos insisten en la necesidad de una cuidadosa vigilancia epidemiológica de todos los casos tratados de LEIAG, aplicando racionalmente los estudios de ADN-VPH-AR y de citología cervical.

Está reportado que las mujeres que seis meses después del tratamiento exitoso de la lesión escamosa intraepitelial de alto grado cursan con una prueba de ADN-VPH-AR negativa, tienen menos posibilidades de padecer una nueva lesión escamosa intraepitelial de alto grado y su consecuencia, el cáncer cervicouterino.^{54,55} Si estos datos se confirman, estas mujeres deben tener una vigilancia epidemiológica más relajada que la que debe imponerse a quienes continúan positivas.⁵⁶ Esta será otra forma de descargar de trabajo a las clínicas de colposcopia.

Recomendaciones

Los programas de detección del cáncer cervicouterino requieren del trabajo armónico y coordinado de los diferentes equipos que participan, lo que depende, en mucho, de que comprendan que no son entidades aisladas ni competitivas, sino engranajes de una organización comprometida en ofrecer servicios con calidad y calidez y, genuinamente preocupada por la salud de las mujeres.

REFERENCIAS

- Guzick DS. Efficacy of screening for cervical cancer: A review. *Amer J Publ Health* 1978;68:125-134.
- Lazcano-Ponce EC, Moss S, Alonso de Ruiz P, et al. Cervical cancer screening in developing countries: why is it ineffective? The case of Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:240-250.
- Wright TC Jr. Cervical cancer screening in the 21st century: Is it time to retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:313-323.
- Stoler ME, Gaffikin L, Blumenthal PD. Cervical cancer screening in developing countries. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000;7:118-123.
- Heideman DAM, Snijders PJF, Berkhof J, et al. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening program. *BJOG* 2008;115:938-946.
- Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccine* 2009;8:1663-1679.
- Bosch FX, de Sanjosé S, Miralles C, et al. La prevención del precáncer y del cáncer cervical en España: nuevas opciones para el Siglo XXI. *Folia Clin Obstet Gynecol* 2010;81:6-24.
- Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-1056.
- Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007;148:199-207.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *New Engl J Med* 2009;360:1385-1394.
- Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organized screening programs. *Lancet* 1987;1:1247-1249.
- Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Capítulo 8: El cribado del cáncer de cuello uterino en los países en vías de desarrollo. *Vaccine* 2006;24(Supl 3):S76-S83.
- Reinshaw AA. A practical problem with calculating the false-negative rate of Papanicolaou smears interpretation by rescreening negative cases alone. *Cancer* 1999;87:351-353.
- Tabares SB de N, Alves de Sousa NL, Manrique EJC, et al. Comparison of the performance of rapid rescreening. 10% random review and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2006;114:165-170.
- Córdoba RS, Olivares MAK, Robles SS, y col. Revisión rápida como control de calidad interna en citología cérvico-vaginal. *Rev Med Hosp Gral* 2005;68:213-217.
- Lazcano-Ponce E, Nájera P, Buiatti E, et al. The cervical cancer-screening program in Mexico. Problems with access and coverage. *Cancer Causes Control* 1997;8:698-704.
- Sawaya GF, Grimes DA. New technology in cervical cytology screening: A word of caution. *Obstet Gynecol* 1999;94:307-310.
- Arbyn M, Bergeron CH, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167-177.
- Siebers GA, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors. A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1757-1764.
- Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Five-year experience of Human Papilloma Virus DNA and Papanicolaou cotesting. *Obstet Gynecol* 2009;113:595-600.
- Berkovitz Z, Saraiya M, Bernard V, et al. Common abnormal results of Pap and Human Papillomavirus cotesting. *Obstet Gynecol* 2010;116:1332-1340.
- Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack AM, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372-2381.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papilloma virus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(S10):K29-K41.
- Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-86.
- Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, et al. Comparison of HPV-based assay with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos, Mexico. *Cancer Causes and Control* 2003;14:505-512.
- Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y

- vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino Diario Oficial de la Federación 31 de mayo de 2007.
28. Watson M, Saraiya M, Bernard V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2855-2864.
29. Waxman AG. Guidelines for cervical cancer screening: History and scientific rationale. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:77-97.
30. Bosch FX, de Sanjosé S, Miralles C, et al. La prevención del precáncer y del cáncer cervical en España: nuevas opciones para el siglo XXI. *Folia Clin Obstet Gynecol* 2010;81:6-24.
31. Guido RS, Jeronimo J, Schiffman M, et al. The distribution of neoplasia arising on the cervix: Results from the ALTS trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1331-1337.
32. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-2119.
33. INEGI. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. <http://www.inegi.org.mx/Sistemas/>. Consultado el 23/02/2011
34. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003;348:489-490.
35. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005;353:2101-2104.
36. Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, et al. Effect of the menstrual cycle and hormonal contraceptives on human papillomavirus detection in young unscreened women. *Obstet Gynecol* 2010;116:67-75.
37. Castle PE, Rodriguez AC, Porras C, et al. A comparison of cervical and vaginal human papillomavirus. *Sex Transm Dis* 2007;34:849-855.
38. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjuvant to cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-309.
39. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which Human Papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.
40. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Hybrid capture 2 viral load and the 2-year cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1590-1597.
41. Franco EL, Cuzik J, Hildesheim A, et al. Capítulo 20: Planificación del cribado del cáncer del cuello uterino en la era de la vacunación contra el VPH. *Vaccine* 2006;24(S3):S188-S195.
42. Markowitz LE, Unger ER, Saraiya M. Primary and secondary prevention of cervical cancer: Opportunities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:439-440.
43. Follen Mitchell M, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial neoplasia: A metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-631
44. Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cos DD, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008;111:7-14
45. Orbell S, Crombie I, Robertson A, et al. Assessing the effectiveness of a screening campaign: who is missed by 80% cervical screening coverage? *J R Soc Med* 1995;88:389-394
46. Adab P, McGhee SM, Yanova J, et al. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening. Comparison with organized screening. *Med Care* 2004;42:600-609
47. Sandella JA. Quality assurance practice in a Colposcopy Clinic. *Clin Consult Obstet Gynec* 1994;6:89-97
48. Madrigal de la Campa MA, Lazcano Ponce EC, Infante CC. Sobreutilización del servicio de colposcopia en México. *Ginec Obstet Mex* 2005;73:637-647
49. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-980
50. Schiffman M. When to test women for human papillomavirus. *BMJ* 2006;332:61-62
51. Coupé VMH, Berkof J, Verheijen RHM, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 2007;114:416-424
52. Strander B, Andersson-Ellström A, Milson I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077-
53. Jakobson M, Gissler M, Paaavonen J, et al. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2009;116:838-844
54. Elfgrén K, Jacobs M, Walboomers JM, et al. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002;100:965-971
55. Damasus-Awatai G, Freeman-Wang T. Human papillomavirus and cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:473-477
56. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pool.



Conclusiones del Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México

El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible, detectable y, generalmente, curable si se diagnostica en sus estadios iniciales.¹ La disminución de su mortalidad a partir de la introducción de la citología de Papanicolaou es buena muestra de ello.² Una tasa nacional elevada de mortalidad por cáncer cervicouterino es no sólo un fracaso de los sistemas de salud sino una tragedia económica, familiar y afectiva que refrenda las evidencias de una inequidad social.³

Para reducir el riesgo de cáncer cervical invasor se dispone, actualmente, de estrategias que deben emprenderse desde cinco frentes: 1) la educación para la prevención, 2) la vacunación contra VPH-AR, 3) la resección, en casos selectos, de la zona de transformación infectada por VPH-AR; 4) la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precursoras (lesión escamosa intraepitelial de alto grado y adenocarcinoma *in situ*) y 5) la vigilancia epidemiológica de las mujeres tratadas.

El programa ideal para la prevención del cáncer cervicouterino

El programa ideal para la prevención del cáncer cervicouterino, en cualquier país, es la combinación de un programa poblacional y un programa oportunístico, coordinados por el primero que, por ser gubernamental, debe marcar, con carácter de obligatorias, las estrategias a aplicar. El programa poblacional debe llegar a toda la población y ofrecer servicios gratuitos; el otro programa, característico de la medicina privada, requiere que la persona esté dispuesta a aceptar las recomendaciones y a financiar los costos.

La prevención primaria cuenta con dos instrumentos importantes: la educación para la salud y la vacunación contra el VPH-AR. El programa de educación para la salud

deben elaborarlo, conjuntamente, las instancias responsables de la salud y de la educación; los primeros marcarán la temática y los segundos los instrumentos pedagógicos y los niveles donde corresponde enseñar cada tema. El programa abarcará todos los aspectos que cada individuo debe conocer sobre salud; deberá ser enseñado por personal preparado; tendrá un matiz regional acorde con el medio donde se imparta; se adecuará a la edad, el sexo, el desarrollo y las experiencias del educando y deberá llegar a toda la población. Los educadores deben asegurarse que el aprendizaje es adecuado. Los temas referentes a la prevención primaria del cáncer cervicouterino serán sólo una parte de ese programa. Es muy importante que el conocimiento llegue a todos, no sólo a las mujeres, ya que todavía hay comunidades donde atavismos culturales ancestrales autorizan, a los varones, a impedir que las mujeres de su familia se acerquen a los servicios de salud, incluso a los que son atendidos por mujeres.

Por su parte, los servicios de salud deben estar disponibles, ser accesibles, ganarse la aceptación de la población, tener disposición para atender a las personas, evitar largas esperas para una cita o para la atención y que los servicios que ofrezcan sean gratuitos o tan económicos que las usuarias los pueden pagar. Estos servicios de salud deben tener establecidos servicios de consejería, cuyo objetivo será continuar y reforzar la educación para la salud, dirigiéndose a los problemas sanitarios que ellos mismos han identificado como más frecuentes en su área de influencia. La NOM-014 así lo establece⁴ en su apartado 6. En el ámbito de la medicina privada son los ginecobstetras y los pediatras quienes deben ejercer estas acciones de consejería, así como los médicos generales y los internistas. Todos requieren conocer los detalles de la prevención del cáncer cervicouterino, para cumplir adecuadamente con este empeño.

Otro instrumento de prevención primaria, la vacunación contra VPH-AR, ha probado suficientemente su efectividad preventiva a pesar de la corta experiencia que se tiene.^{5,6} A

la fecha, ambas vacunas ofrecen una protección similar.⁷ Sin embargo, la efectividad deseada sólo se alcanzará si la vacunación tiene carácter universal (cobertura superior al 80%).⁸ La edad ideal para recibir esta vacuna está fijada: niñas-adolescentes entre 9 y 14 años. La ampliación indiscriminada de este límite de edad bajará la efectividad y aumentará los costos.⁹ Las comunicaciones recientes que demuestran que con dos aplicaciones se genera una respuesta inmune suficiente y duradera, tendrán un efecto positivo en la disminución de los costos. La necesidad de un refuerzo posterior surgirá de la vigilancia de las numerosas cohortes bajo control.¹⁰ No debe olvidarse que los efectos de la vacunación poblacional se harán patentes en 15 o 20 años, cuando las niñas-adolescentes vacunadas lleguen a la edad de presentación de las lesiones precursoras, acorde con la historia natural de la enfermedad.¹¹ Por esta razón, algunos investigadores piensan que la vacunación no debe implantarse en países en vías de desarrollo, como es el caso de México, ya que se necesita vacunar a 250 niñas para prevenir un caso de cáncer cervical invasor y a 1,484 para prevenir una muerte por esa causa.^{7,12} La inversión, sugieren, redituará más si se aplica a la prevención secundaria. Las opiniones contrarias son más y no dejan dudas: la vacunación anti-VPH-AR es una estrategia de muy alto valor, en la lucha contra el cáncer cervicouterino, para la que no deben limitarse esfuerzos.¹³⁻¹⁵

Una pregunta que surge con frecuencia en la medicina privada es ¿quién debe vacunar?¹⁶ La vacunación es tan sencilla que los únicos requisitos son no romper la red fría del biológico y hacer la vacunación con la paciente recostada o recostarla inmediatamente después de la inyección, durante unos 15 minutos, para evitar una caída que pudiera generar consecuencias. El cumplimiento del esquema de vacunación señalado por las autoridades sanitarias es un punto que no debe descuidarse.

Finalmente, debe insistirse que las vacunas anti-VPH no tienen ningún efecto terapéutico, son preventivas.¹⁷

Una medida más de prevención primaria es la resección de la zona de transformación, en mujeres mayores de 30 años, cuando tienen infección persistente por VPH-AR o LEIBG de más de dos años de vigilancia y, además, se cumplen otros requisitos, como paridad satisfecha y uno o varios de los que enturbian la buena relación colposcopista-paciente. En esas condiciones, la vigilancia no es el mejor manejo y la NOM-014 (apartado 9.5.4.2 y apéndice normativo A) apoya esta alternativa.⁴ La intención de esta

intervención no es curar la infección por VPH sino hacer desaparecer, en esa paciente, cuando menos por largo tiempo, uno de los factores de riesgo para cáncer cervicouterino. El abuso de esta medida debe evitarse.

La detección cuenta con dos armas de valor indiscutible: la citología cervical y la búsqueda del ADN-VPH-AR en el cuello uterino mediante pruebas de biología molecular. La citología debe iniciarse a los 25 años, como marca la NOM-014 (apartado 8.1.1).⁴ En otros países, la primera citología se toma al tercer año después de la coitarquia. En ambos esquemas, la segunda citología se realiza un año después y si ambos resultados son negativos, se espacia a cada tres años hasta los 30. A esta edad, la detección cambiará a la búsqueda del ADN-VPH-AR, por toma directa del cuello uterino o por autotoma. Si el resultado es negativo, la prueba se repetirá cada cinco años hasta los 65 años. El tratamiento de los casos positivos es muy importante y no debe causar confusión: estas mujeres deben someterse a una segunda prueba de tamizaje, la citología cervical, para conocer cuál es la acción patológica del VPH-AR en las células de los epitelios cervicales.¹⁸ El resultado de la citología cervical, sea la única prueba de detección o cuando revalora una prueba positiva de ADN-VPH-AR, es el determinante de la conducta a seguir con esa paciente.

Es importante insistir, que los prestadores de servicios y las propias mujeres vacunadas deben saber de la necesidad ineludible de apegarse al programa de detección, de acuerdo con su edad.

La vacunación y la utilización de las pruebas de VPH-AR para la detección bajarán la cantidad de mujeres que requieren ser referidas a las clínicas de colposcopia.^{6,19} Esto permitirá que ahí se ofrezcan mejores servicios de evaluación, diagnóstico y tratamiento y que la vigilancia epidemiológica sea la adecuada, pues el riesgo de volver a tener una lesión precursora y morir por cáncer cervicouterino es mayor en las mujeres tratadas por lesión escamosa intraepitelial de alto grado o adenocarcinoma *in situ* que en la población general.^{20,21} Las clínicas de colposcopia deben contrarreferir al primer nivel de atención a las pacientes que no necesiten de sus servicios y para tomar esta determinación, la negatividad de una prueba de ADN-VPH-AR a los seis meses pos-tratamiento es de gran utilidad.²²

El futuro

Los avances científicos en el campo de la prevención del cáncer cervicouterino no están terminados. Hay un futuro

llo de posibilidades, donde se encuentra el desarrollo de vacunas recombinantes elaboradas con la proteína L2 de los VPH-AR, las vacunas polivalentes que abarquen más genotipos de los 15 responsables de provocar el cáncer cervicouterino, así como el campo de las vacunas terapéuticas.^{23,24} Son avances que tienen, ya, buena parte del camino recorrido.

Colofón

La combinación de las estrategias actuales, de efectividad variable pero probada, será sumamente benéfica para lograr la disminución de los casos clínicos de cáncer cervicouterino, disminuir su mortalidad y evitar sus desagradables consecuencias sociales. La calidad total en todas las herramientas del programa de prevención del cáncer cervicouterino es indispensable si se quieren alcanzar los buenos resultados que se desean.

REFERENCIAS

1. Monk BJ, Herzog TJ. The evaluation of cost-effective screening and prevention of cervical carcinoma: implications of the 2006 consensus guidelines and human papillomavirus vaccination. *Amer J Obstet Gynecol* doi:10.1016/j.ajog.2007.08.030
2. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *New Engl J Med* 2005;353:2101-2104
3. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003;105:687-691
4. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Diario Oficial de la Federación. 31 de mayo de 2007
5. Koutsky LA, for the FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J med* 2007;356:1915-1927
6. Paavonen J, Naud P, Salmeron J. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314
7. Crosbie EJ, Brabin L. Cervical cancer: problem solved? Vaccinating girls against human papillomavirus. *BJOG* 2010;117:137-142
8. Bauch CT, Li M, Chapman G, et al. Adherence to cervical screening in the era of human papillomavirus vaccination: how low is too low? *Lancet Inf Dis* 2010;10:133-137
9. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. *Ann Intern Med* 2009;151:538-545
10. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildelsheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;103:1444-1451
11. Pagliusi SR, Teresa Am. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-578
12. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48
13. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries – Key challenges and issues. *New Engl J med* 2007;356:1908-1910
14. Andrus JK, Sherris J, Fitzsimmons JW, et al. Introduction of human papillomavirus vaccines into developing countries – International strategies for funding and procurement. *Vaccine* 2008;26S:K87-K92
15. Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *Oncologists* 2005;10:528-538
16. Human papillomavirus vaccination practices: A survey of US physicians 18 months after licensure. *Pediatrics* 2010;128:425-433
17. Harper DM., Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1663-1679
18. 18. Citología para VPH +
19. Insisna RP, Glass Ag, Rush BB. Diagnoses and outcome in cervical cancer screening: a population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-113
20. Strander B, Andersson-Ellström A, Milson I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077- 1083
21. Jakobson M, Gissler M, Paavonen J, et al. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2009;116:838-84
22. Elfgrén K, Jacobs M, Walboomers JM, et al. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002;100:965-971
23. Garland AM. Can we really beat cervical cancer? *Med J Australia* 2003;178:647-650
24. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination – Implications for second generation vaccines. *Vaccine* 2008;26S:S62-S67

AGRADECIMIENTO

La Federación Mexicana de Obstetricia y Ginecología, A.C: agradece a la casa farmacéutica Glaxo SmithKline el apoyo otorgado para la realización de este consenso y, en particular, a la Lic. Patricia Sámano Tapia, por su efectividad y dinamismo en su coordinación logística.



Índice de materias del volumen 79, 2011

- Acardia fetal en embarazo gemelar logrado por fertilización in vitro, **428**
- Afectación ganglionar en 454 casos con carcinoma ductal infiltrante de mama según el hallazgo de componente intraductal asociado, **5**
- Analgesia obstétrica. Experiencia personal (actualidad en la analgesia y anestesia en el trabajo de parto), **319**
- Análisis y resultados perinatales posteriores a una transfusión intravascular, **351**
- Arrenoblastoma maligno. Caso clínico y revisión bibliográfica, **45**
- Arteritis de Takayasu en el embarazo: reporte de siete casos, **143**
- Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años, **482**
- Cesárea electiva: repercusión en la evolución respiratoria neonatal, **206**
- Cesárea por colitis ulcerosa crónica inespecífica, **93**
- Cesáreas por desproporción céfalo-pélvica: realización sin prueba. ¿Tiene lugar la céfalo-pelvimetría radiológica en la obstetricia actual?, **368**
- Colecistectomía laparoscópica en el embarazo. Experiencia de cinco años en el Hospital Español de México y revisión de la bibliografía, **200**
- Colecistectomía laparoscópica poscesárea por hidrocolecisto. Reporte de un caso, **225**
- Comparación de dinitrato de isosorbide y dinoprostona en la inducción del trabajo de parto en embarazo a término, **285**
- Comparación de resultados maternos y perinatales en el tratamiento conservador de rotura prematura de membranas pretérmino entre el uso de eritromicina y clindamicina, **403**
- Complicaciones maternas en pacientes con síndrome de HELLP, **183**
- Complicaciones perinatales en pacientes con insuficiencia renal crónica, **261**
- Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México, **785**
- Consideraciones sobre 113 casos de aplicación de fórceps medio, **516**
- Consideraciones sobre algunos aspectos del embarazo ectópico. Análisis de 50 casos operados, **389**
- Contribución de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monterrey al desarrollo de la Gineco-Obstetricia en el Norte de la República durante los últimos diez años, **177**
- Correlación de los componentes del síndrome metabólico en mujeres mexicanas mayores de 60 años, **18**
- Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre, **779**
- Diagnóstico de menopausia prematura con el uso de la medición de la hormona anti-mülleriana circulante, **303**
- Diagnóstico prenatal de otocefalia aislada. Utilidad de la ecografía tridimensional, **493**
- Diagnóstico y tratamiento actual de la tuberculosis genital, **52**
- Diagnóstico y tratamiento de endometriosis, **697**
- Diagnóstico y tratamiento de la anovulación, **683**
- Diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina, **711**
- Diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal, **725**
- Diez años de Ginecología y Obstetricia de México, **239**
- Efecto de la betametasona en la glucemia de diabéticas embarazadas en riesgo de nacimiento pretérmino, **565**
- Efecto de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con antecedente de cáncer de endometrio, **11**
- El décimo aniversario de Ginecología y Obstetricia de México, **163**
- Embarazo heterotópico espontáneo y supervivencia fetal, **508**
- Embarazo heterotópico espontáneo. Reporte de un caso, **377**
- Embarazo molar parcial. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía, **432**

- Endometriosis apendicular como causa de abdomen agudo, **489**
- Endometriosis transmural rectal como causa de estreñimiento crónico. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía, **441**
- Enseñanza de la histerectomía total laparoscópica en un diplomado universitario de laparoscopia ginecológica, **547**
- Estudio básico de la pareja infértil, **674**
- Estudio comparativo de los hijos de madres adolescentes y adultas de comunidades rurales del estado de Querétaro, **131**
- Evaluación de dos sistemas de transferencia de embriones, **196**
- Evaluación de la eficacia de ketoconazol 800 mg-clindamicina 100 mg tabletas vaginales, contra ketoconazol 800 mg-100 mg de clindamicina cápsulas vaginales en vaginitis candidiásica y vaginosis, **75**
- Evolución de la Enseñanza de la Ginecología y Obstetricia en México, **166**
- Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil, **746**
- Experiencia en el tratamiento de pacientes con cistitis intersticial: revisión de 17 casos, **125**
- Factores maternos asociados con nacimiento pretérmino espontáneo versus pretérmino nacido por cesárea, **607**
- Fertilidad posobstrucción tubárica, **719**
- Feto compreso y feto papiráceo. Diferencias clínicas (Reporte de tres casos), **313**
- Fibromialgia y climaterio ¿asociación o coincidencia?, **565**
- Fibronectina fetal y longitud cervical como predictores tempranos de parto pretérmino, **337**
- Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino, **771**
- Hemangioma cavernoso difuso del útero diagnosticado durante el embarazo. Reporte de un caso, **447**
- Histerectomía total laparoscópica versus histerectomía abdominal en miomatosis uterina con peso mayor de 400 g, **613**
- Incontinencia urinaria y fecal posparto en gestación gemelar según vía y tipo de parto, **540**
- Índice de arterias uterinas en pacientes con lupus eritematoso sistémico como predictor de restricción en el crecimiento intrauterino, **137**
- Índice de Tei modificado, variabilidad interobservador según nivel de experiencia ultrasonográfica, **107**
- Influenza AH1 N1 en población obstétrica de un Hospital General de Oaxaca, **344**
- Inseminación artificial homóloga, **754**
- Inseminación intrauterina heteróloga, **761**
- Intoxicación aguda por metotrexato utilizado con fines abortivos. Reporte de caso, **38**
- Juicio crítico acerca de los modernos métodos auxiliares en el diagnóstico en ginecología, **579**
- La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas, **533**
- La enseñanza de la Ginecología en Monterrey, NL, México, **174**
- La enseñanza de la Ginecología y la Obstetricia en la Escuela Médico Militar, **170**
- La inducción electiva del parto a término, **452**
- La preeclampsia y la eclampsia, **156**
- La procaína endovenosa como analgésico en obstetricia, **97**
- Leiomioma vulvar. Presentación de un caso, **382**
- Lesiones de la vellosidad placentaria en pacientes con infección por VIH-1 tratadas con zidovudina, **269**
- Letrozol vs tamoxifeno como terapia neoadyuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado, **553**
- Longitud cervical en la predicción de amenaza de parto pretérmino, **24**
- Manejo de los procesos infecciosos en Ginecología hace diez años y en la actualidad, **642**
- Mastitis granulomatosa idiopática tratada con esteroides y metotrexato, **373**
- Meningocele cervical con conexión filiforme. Reporte de un caso, **497**
- Miomas uretrales: reporte de dos casos y revisión de la bibliografía, **386**
- Miomas uterinos durante el embarazo y su repercusión en el resultado obstétrico, **467**
- Morbilidad a corto plazo de recién nacidos en el periodo pretérmino tardío, **116**
- Neurodesarrollo al año de edad en recién nacidos pretérmino con antecedente de corioamnionitis materna, **31**
- Operación cesárea: ¿indicación justificante o preocupación justificada?, **67**
- Papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia, **292**
- Parto gemelar ¿es una opción segura?, **621**
- Perfil epidemiológico del cáncer de ovario, **558**

- Persistencia de hipertensión en mujeres con preeclampsia, **601**
- Posible asociación entre preeclampsia-eclampsia y la edad paterna: estudio piloto, **190**
- Prevalencia de eyaculación retrógrada en esterilidad asociada con hipospermia, **61**
- Prevalencia de incontinencia urinaria en mujeres embarazadas con atención prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, **527**
- Prevención de la infertilidad, **659**
- Prevención del embarazo múltiple asociado con tratamiento de infertilidad, **739**
- Prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica, **732**
- Quiste gigante de ovario y embarazo. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía, **225**
- Reducción de la mortalidad materna en San Luis Potosí, **358**
- Resección ileal por doble divertículo de Meckel transcesárea, **308**
- Resultados de inseminación intrauterina en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer, **280**
- Resultados perinatales de pacientes con diabetes gestacional diagnosticada con tres métodos diferentes, **411**
- Salud sexual y reproductiva en adolescentes de escuela secundaria en Guadalajara, México; **86**
- Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis asociado con *Mycoplasma hominis*: caso clínico, **637**
- Síndrome de ovario resistente. Reporte de un caso, **436**
- Sirenomelia apus. Reporte de un caso, **501**
- Tratamiento preservador de la fertilidad en adenocarcinoma de endometrio, **631**
- Trombosis arterial en el síndrome de hiperestimulación ovárica, **152**
- Tumor hipofisiario detectado prenatalmente, **225**
- Una alternativa quirúrgica para acretismo placentario, **298**
- Uso de la carbetocina para prevenir la hemorragia obstétrica, **419**
- Valoración de la calidad de la atención ofrecida a mujeres a quienes se realizó histerectomía, **474**
- Virus del papiloma humano y adolescencia, **214**



Índice de autores del volumen 79, 2011

- Acevedo Gallegos Sandra 447
Aguado Pérez Rogelio A 785
Aguilar Forres César R 501
Aguilera Martínez Verónica 382
Aguirre Osete Xavier 200
Aguirre Ramos Gustavo 196
Alcalá Sánchez Imelda 501
Álvarez Bravo Alfonso 452
Arámbula Almanza Jaqueline 501
Alonso de Ruiz Patricia 785
Arbués Gabarre, Juan 493
Arce Carlos Félix 116
Arredondo Merino Raúl Rodrigo 377
Arteaga Cómez Ana Cristina 11, 631
Arzac JP 239
Austria Edgar 303
Ávila Contreras María de los Ángeles 382
Avilés Cabrera Ricardo Nicolás 152
Ayala Castellanos María de la Merced 86
Ayala Posadas Roberto 779
- Báez Barraza Josefina 467
Bagnarello González Fiorella 61
Barragán Ramírez Guillermo 313
Barrera Reyes Rene H 31
Barrón Vargas Alberto 428
Batiza Resendiz Victor Alfonso 657
Barrón Vega Raúl 441
Barroso Villa Gerardo 428
Bautista Gómez Esperanza 298, 386, 432
Bautista Melgoza Armando 497
Belmont Gómez Aurora 38
Beltrán Lugo Isabel 436
Benitez Soto Luis 239
Beranejo Huerta Sara 779
Bermúdez Rojas Ma. de la Luz 107
- Bernal González Óscar Eduardo 285
Bravo Topete Enrique Gómez 75
Bravo Torreblanca Carlos 230
- Caballero Rodríguez Beatriz 436
Calderón Tapia Jaime 637
Calvo Aguilar Omar 298, 344, 613
Campos Cañas Jorge Alberto 196, 280, 657
Canalizo Mendoza Yazmín Ruth 344
Carabias Meseguer Pau 5
Carballo Mondragón Esperanza 196, 280
Carbo Romano Rafael 230
Carmona Ruiz Israel Obel 657
Carrera Lomas Emmanuel 196, 280
Carrero Ariany 572
Carvajal Valencia Javier Andrés 38, 143
Castejón M Oliver C 269
Castellanos Barroso Guillermo 11
Castro Romero Julieta Ivone 533
Cejudo Álvarez José 75
Cervantes Chávez José Francisco 637
Colin Valenzuela Alinne 11, 428
Contreras Soto Juan Omar 436
Corbea Chávez Viridiana 527
Coudillo Luna Ismael 45
Cruz Hinojosa María de la Luz 313
Cuerva González Marcos Javier 540
Cusidó Cimferrer Maite 5
Chacón Solís Armando Rogerio 38, 143
Chávez Corral Dora Virginia 501
Chima Galán María del Carmen 190
- D Guerrero Carlos 163
De la Calle Fernández Miranda María 540
De la Peña Gutiérrez Marlene 190
Delgado Amador Denys 553

- Díaz Aguiar Elma 107
Díaz Sotomayor Maricela 411
Domínguez Ponce Guillermo 67
Dueñas García Omar Felipe 411
Duran Boullosa Esteban 631
- Elorriaga García Enrique 467
Enrique Rosales Aujang 235
Escartín C. Minerva 131
Escobar del Barco Laura 527
Escobedo Aguirre Fernando 190
Escribano Abad David 493
Espino I. Sosa Salvador 447
Espino y Sosa Salvador 565
Estrada Altamirano Ariel 38
Estrada Altamirano Ariel 143
- Fábregas Xauradó Rafael 5
Fernandez Doblado Raúl 170
Fierro Murga Ricardo 501
Flores Carreras Óscar 125
Flores Granados Cecilia Xochillalli 183
Flores Pompa Eduardo 351
Flores Romero Ana Luisa 298
Flores Romero Ana Luisa 386
Flores Sánchez Ignacio 637
Flores Santos Roberto 225
Font López Karla 553
Franco Ricardo 572
- Galaviz Hernández Carlos 190
Galindo Izquierdo Alberto 493
Galván Espinosa Honorio 386
Gallardo Gaona Juan Manuel 447
Gámez Guevara Catalina 337, 403
García Alonso López Ángel 779
García Benítez Carlos Quesnel 152, 230, 621
García López Maynor Alfonso 107
García Mendoza Alejandra 501
García Morales Martha Patricia 24
García Ortiz Liliana 190
García Quintanilla Francisco 225
García Vargas Jorge 11
Márquez Acosta Gonzalo 11
Garibay Valencia Miguel 75
- Garteiz Martínez Denzil 230
Godínez Guerrero Mario Alberto 441
Gómez Azcárate Gustavo 170
Gómez Montes Enery 493
Gómez Pue Daniella 631
Gomezpedroso Rea Francisco Javier 377
González Antonio 540
González del Ángel Ariadna 779
González Geroniz Manuel 558
González Maynes María de Lourdes 489
González Rubio Marco Vinicio 18
González Ruiz María Isabel 125
Grether González Patricia 779
Gutiérrez de Anda María del Rayo 337
Gutiérrez Laiza Nadia Saray 508
Gutiérrez Salinas José 190, 637
Guzmán Huerta Mario E. 447
Guzmán Sánchez Carlos 308
- Hernández Cuevas Jenny 298,344
Hernández Estrada Ana Isabel 200
Hernández Galván Rafael 779
Hernández Girón Carlos 533
Hernández González Bogar Omar 601
Hernández Herrera Ricardo Jorge 225, 351, 558
Hernández Marión 303
Hernández Pacheco José Antonio 38, 143
Hernández Valencia Marcelino 303
Hernández y Ballinas Ariadna 403
Herraiz García Ignacio 493
Herrera Villalobos Javier Edmundo 75
Hilton Cáceres José M 190
- Ibargüengoitia Ochoa Francisco 565
Iniasta Mejía Antonio 190
Iturralde Rosas Priego Paola 377
- Jaime Camacho María de Jesús 474
Jiménez López Josefina 631
Jonguitud Aguilar Adriana 206
Juárez Bengoa Armando 61
- Kably Ambe Alberto 196, 280, 657, 785
Kerckoff Villanueva Hugo H. 497
Kisel Laska Rebeca 196

- Lazcano Ponce Eduardo 785
 Levado Carrillo Margarita 501
 Lima Morales Ignacio 97
 Lira Plascencia Josefina 214
 López Carpintero Nayara 540
 López Esqueda Francisco Javier 18
 López Farfán José Ángel 137, 337, 403
 López G Ángela J 269
 López Patiño Salvador 441
 López Zepeda Marco Antonio 547
 Luna Lugo Gilberto 308, 313, 508
- Madrid Marina Vicente 533
 Maffuz Antonio 482
 Mancera Reséndiz Miguel Ángel 377
 Manjarrez Q Corinne 131
 Marchese Victoria 428
 Márquez Acosta Emilia José 631
 Martínez Espinoza Claudia J 125
 Martínez García Alfonso 75
 Martínez Guerrero Misael Eleazar 508
 Martínez Hernández Magro Paulino 441
 Martínez Marín Dolores C 137
 Martínez Pacheco Javier 516
 Martínez Pachón Carlos Quesnel 621
 Martínez Rivera Ma Guadalupe 771
 Matadamas Zarate Cuauhtémoc 613
 Matienzo Fernando 52
 Maya Quiñones José Luis 143
 Maya Quiñones José Luis 38
 Méndez Lozano Daniel Humberto 116
 Méndez Ocegüera José Raúl 508
 Mendoza Eva 382
 Mendoza Ríos Dalila Adriana 621
 Mendoza Romo Margarita Paz 18
 Mendoza Romo Miguel Ángel 18
 Meza Mendoza Sergio Cuauhtémoc 436
 Mirabent González Felio 75
 Miranda-Murillo Juan 190
 Molina Sosa Arturo 613
 Monico Ramos René 351
 Monzoy Vázquez Jaime 386
 Morales García Víctor 298, 386, 432
 Moreno de Gante Leonardo 97
 Moreno Plata Héctor 116
 Morgan Ortiz Antonio 547
- Morgan Ortiz Fred 436, 467
 Muñoz Enciso José Manuel 67
- Navarro Meza Mónica 771
 Navarro Salomón Kristian 527
 Neyro José Luis 572
 Novoa Vargas Arturo 45, 553
 Núñez García Myreya 280
- Ochoa Flores Mauro 351
 Ochoa Torres Mauro 225
 Olaya Guzmán Emilia José 631
 Olvera Gracida Leonardo 489
 Ornelas Ponce Ramiro 319
 Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro 214
 Ortiz Reyes Heidy 196, 230
- Palacios Santiago 572
 Panduro Barón Guadalupe 607
 Pedraza González Leonel Alfonso 200
 Peña Santos Genaro 373
 Peraza Caray Felipe de Jesús 467
 Pérez González Matías 441
 Pérez Luna Ernesto 657
 Pérez Molina Jesús 607
 Pérez Monter María Aurora 565
 Pérez Peña Efraín 657
 Pérez Salazar José Luis 389
 Pérez Santana Martha Elia 382
 Pérez Ybarra Ángela J 269
 Piña Romero Brizna 467
 Piña Romero Enrique 467
 Pita López Ma Luisa 771
 Ponce Ponce de León Ana Lilia 285
 Portillo Dávalos Rosa Angélica 86
 Posadas Robledo Francisco Javier 358, 419
 Prom Reyes Manuel 52
 Puente Águeda José Manuel 493
- Quevedo Castro Everardo 467
 Quezada López Claudia 607
 Quintín Héctor González 97
- Ramírez Arriola María Cleofas 18
 Ramírez Aviles Eva María 97
 Ramírez Donato 642

- Ramírez Forbes Aurora 411
 Ramírez Torres María Aurora 565
 Ramos González Rene 225
 Rangel Nava Hugo Alfredo 116
 Rangel Ruiz Irais 508
 Reyes Muñoz Enrique 11, 631
 Rico Olvera Hugo 411
 Rico Trejo Elda Inés 292
 Rivas Corchado Luz María 558
 Rivas Larrauri Eduardo 441
 Rivera Hernández Marisol 261
 Rivera Rodríguez Patricia 377
 Rivero Celorio María del Mar 428
 Robles Castillo Javier 482
 Robles Elías Francisco Javier 657
 Rodríguez Colorado Silvia 527
 Rodríguez Cuevas Sergio 482
 Rodríguez Esteban 572
 Rodríguez Márquez Diana M. 497
 Rodríguez Perdomo David Francisco 61
 Rodríguez Villa Luis 239
 Rodríguez Yee Emmanuel 61
 Romero Gutiérrez Gustavo 285, 601
 Romo Bolán Héctor 170
 Rosales Aujang Enrique 67, 474
 Ruiz Macías Hilda 31
 Ruiz Moreno José Antonio 785
 Ruiz Moreno José Luis 373
 Ruvalcaba Limón Eva 482
- Salinas Rivero Rafael 174
 Sam Soto Selene 214
 Sánchez Bautista Karla 45
 Sánchez Tovar Hugo Bernardo 337
 Santarrosa Pérez Salvador 447
 Santín Guillermo 368
 Santoyo Telles Felipe 771
 Santos Pérez Úrsula 298, 386, 432
- Saucedo Renata 303
 Saucedo Ruiz Gustavo 489
 Segura Cervantes Enrique 31
 Serrano Díaz César Leopoldo 67
 Serrano Gómez Servando Germán 24
 Suárez López Norma María Luisa 508
- Topete Nieto Miguel 52
 Torres C. Oswaldo 131
 Tresserra Casas Francesc 5
- Unda Franco Eduardo 97
 Urrutia Ruiz Manuel 166
 Usandizaga Ramón 540
- Valdovinos Chávez Salvador 116
 Valenzuela Jirón Arlen 38, 143
 Van Der Heyden Pardo Tatiana 137
 Vargas Hernández Víctor Manuel 785
 Vásquez Santiago Edmundo 432
 Vázquez Rodríguez Juan Gustavo 183, 261, 292
 Vega M Genaro 131
 Vega Rivera Felipe 230
 Velasco Chávez José Fernando 18
 Velazquez Forbes Berenice 447
 Villarreal Peral Claudia 489
 Villarreal Muñoz Juventino 177
 Vizmanos Lamotte Bárbara 86
- Weber Sánchez Alejandro 230
- Xercavins Montoya lordi 5
- Zapardiel Cutiérrez Ignacio 5
 Zarate Arturo 303
 Zenteno Genaro 579
 Zetina Fernando 156



Instrucciones para los autores

1. Los artículos deben enviarse, preferentemente, mediante correo electrónico o entregarse en las oficinas de la revista en original impreso y archivo electrónico en CD marcado con el título del trabajo. Anexar el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx. Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. El manuscrito comprende:
 - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - 2.2. **Resumen.** El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.
 - 2.3. **Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.
3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe

Instrucciones para los autores

registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, si se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”. Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra *y col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfäller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____

Prevención del

conflicto médico-legal

en ginecología y obstetricia

Dr. Francisco Javier Robles Elías



El médico ginecoobstetra y abogado Francisco Javier Robles Elías es el autor de este libro. Una obra dirigida a todos los médicos clínicos. Hoy en día, desafortunadamente, todos los que atendemos pacientes estamos en riesgo de ser demandados judicialmente, justificada o injustificadamente. Lo mejor, como siempre, es estar preparados y evitar todo aquello que nos acerque más a la posibilidad de un litigio.

El expediente clínico es un elemento decisivo en cualquier demanda. La información de éste ha dejado de ser útil solo al médico que lo va conformando, ahora es un "antecedente" que puede solicitar un juez y, dependiendo de la información contenida, de lo que ahí se asienta, el juzgador puede formular su juicio a favor o en contra del paciente que demanda.

Se trata de un libro de aprendizaje y consulta para saber qué debe hacerse y que debe evitarse. Al igual que en Medicina, siempre es mejor prevenir, que lamentar. Es un volumen de fácil lectura y búsqueda de problemas y situaciones concretas, ampliamente documentado y sustentado en la jurisprudencia mexicana.

Costo: \$400.00

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: libros@nietoeditores.com.mx.

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarlo con tarjeta de crédito:



Depósito bancario: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **154573935**
Santander **60532720802**

Transferencia bancaria: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **012180001545739358**
Santander **014180605230344999**

y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.