



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL NORTE**

**“SEROTIPOS MÁS FRECUENTES DE VIRUS DE PAPILOMA  
HUMANO EN MUJERES DERECHOHABIENTES DEL  
HOSPITAL CENTRAL NORTE.”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE:**

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DRA. WENDY OLIVIA GALICIA PELÁEZ.**

**ASESORES:**

**Dr. Jorge Zepeda Zaragoza.  
Dra. Martha Laura Cruz Islas.  
Dr. Marco Antonio López Salas.  
Dr. Carlos Humberto Briones Landa.**



**PEMEX**

**México, D.F.**

**2010.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIDADES

---

DR. SANTOS ADOLFO ESQUIVEL VILLARREAL  
DIRECTOR  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS

---

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA  
SUBDIRECTOR  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS

---

DRA. MARTHA LAURA CRUZ ISLAS  
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS MÉDICAS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS

---

DR. MARCO ANTONIO LÓPEZ SALAS  
MEDICO ADSCRITO DE CLÍNICA DE DISPLASIAS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS

---

DR. CARLOS HUMBERTO BRIONES LANDA  
ASESOR TESIS  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

## **DEDICATORIA**

A mi mama por estar siempre a mi lado, con todo su amor.

A mis hermanos y sobrinos a los que adoro.

A mi abuela que me ha llenado de bendiciones y ha velado por mi bienestar.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mis padres que desde el inicio de mi preparación profesional, han sabido guiarme y apoyarme para poder seguir creciendo.

A toda la gente que me motivo, cuando comenzaba mi residencia en el Hospital Regional de Minatitlán, en especial al Dr. Martínez Vivas y Dr. Herberth Hernández, a los que debo gran parte de mi formación.

Al Dr. López Salas, que siempre me ayudo con mucha paciencia y me apporto muchas enseñanzas.

Mil gracias en general a todos los médicos adscritos, compañeros residentes y enfermeras, que incondicionalmente estuvieron compartiendo sus experiencias y que me han guiado en este proceso de aprendizaje.

Y no podía dejar de mencionar al Dr. Briones Landa, en el que no solo halle compañerismo, sino también una gran amistad, gracias Charly.

## INDICE

|   | PAGINA |
|---|--------|
| RESUMEN   | 5      |
| 1. INTRODUCCION   | 6      |
| • MARCO TEORICO   | 6      |
| • EPIDEMIOLOGIA   | 6      |
| • HISTORIA  | 7      |
| • BIOLOGIA MOLECULAR DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO      | 7      |
| • EL GENOMA DEL VIRUS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO     | 8      |
| • CICLO VIRAL   | 8      |
| • NOMENCLATURA Y CLASIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA   | 10     |
| • LAS VARIANTES INTRATIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO | 11     |
| • FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION                  | 11     |
| • PREVALENCIA, REGRESION Y PERSISTENCIA                 | 13     |
| • PATOLOGIA   | 13     |
| ◦ DESARROLLO DE LESIONES Y CANCER                       | 13     |
| • DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO                             | 14     |
| • PREVENCIÓN  | 15     |
| ◦ VACUNAS   | 15     |
| 2. JUSTIFICACION  | 17     |
| 3. OBJETIVO   | 17     |
| • OBJETIVO GENERAL                                      | 17     |
| • OBJETIVOS ESPECIFICOS                                 | 17     |
| 4. HIPOTESIS  | 18     |
| 5. MATERIAL Y METODOS                                   | 18     |
| • POBLACION, LUGAR Y TIEMPO                             | 18     |
| • CRITERIOS DE INCLUSION                                | 18     |
| • CRITERIOS DE EXCLUSION                                | 18     |
| 6. DISEÑO ESTADISTICO                                   | 18     |
| • TIPO DE ESTUDIO                                       | 18     |
| ◦ DESCRIPCION DE VARIABLES                              | 18     |
| ◦ VARIABLE INDEPENDIENTE                                | 19     |
| ◦ VARIABLE DEPENDIENTE                                  | 19     |
| • PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION                | 20     |
| • ANALISIS DE INTERPRETACION DE LA INFORMACION          | 20     |
| ◦ CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA                      | 20     |
| • RECURSOS PARA EL ESTUDIO                              | 21     |
| 7. LOGISTICA  | 21     |
| • CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES                             | 22     |
| 8. ETICA DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTO PELIGROSOS         | 22     |
| 9. RESULTADOS   | 22     |
| 10. DISCUSION   | 29     |
| 11. CONCLUSIONES  | 31     |
| ANEXOS  |        |
| FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO                     | 32     |
| HOJA DE CAPTURA DE DATOS                                | 35     |
| GLOSARIO  | 36     |
| 12. BIBLIOGRAFIA  | 37     |

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia del serotipo de pacientes con infección de VPH en la población derechohabiente del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, mediante el estudio citológico, histológico y por técnicas moleculares de PCR.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio prospectivo, transversal, no comparativo, no cegado, no aleatorizado (estudio de prevalencia), en el que se sometió a 72 mujeres al estudio comparativo de los diferentes estudios (citología cervical, colposcopia, histología y técnicas moleculares con reacción en cadena de polimerasa), determinar los grupos etarios de riesgo para la infección de virus de papiloma humano. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

**RESULTADOS:** El mayor número de casos de infección de VPH fue el grupo etario de 31-40 años (30.5%), el comienzo de la actividad sexual a los 19.6 años, en las primíparas fue más común la sospecha del diagnóstico y en casi en la mitad de la muestra presentaron riesgo tabáquico. La citología cervical diagnóstico LIEBG solo el 26%, una sensibilidad (28.57%) y especificidad (88.89%), con una prevalencia del 87.50%, la prueba colposcópica diagnóstico 14% de las pacientes sanas, el 83% con LIEBG y el 3% con LIEAG, con una sensibilidad y especificidad (93.75 y 75%), la prevalencia del 88.89%. La PCR demostró una alta especificidad (88.89%), poca sensibilidad (22.22%). Se muestra que los serotipos más frecuentemente están en el grupo de alto riesgo oncogénico a nivel cervical (55%), el serotipo más frecuente el 81, catalogado como de bajo riesgo.

**CONCLUSIONES:** Se demostró que la prevalencia de la infección por virus del papiloma humano es mayor del 87%, independientemente del estudio diagnóstico que se utilice. Los factores de riesgo para contraer la infección del virus del papiloma humano, lo que fue similar a lo ya reportado en la literatura. La PCR presentó disminución en la sensibilidad, ya que es una prueba altamente manipulable y que muchas causas pueden alterarla. Las derechohabientes presentan una baja prevalencia de infección por serotipos de alto grado contenidos en la vacuna, por lo que se propone realizar un estudio para valorar la prevalencia de anticuerpos contra los serotipos de alto riesgo y con estos resultados valorar la aplicación de la vacuna.

## 1. INTRODUCCIÓN

Casi todos (99.8%) los casos de cáncer de cuello uterino se deben a tipos específicos de un virus ADN tumoral transmitido por vía sexual, que se denomina virus del papiloma humano (VPH). El enlace entre el Cáncer Cervicouterino y el VPH fue demostrado a principios de los años 80's por el doctor Harald zur Hausen y la infección es un requisito necesario para el desarrollo de esta enfermedad.

La infección por VPH puede ser causa de otros carcinomas ano genitales incluyendo de pene, vagina, vulva y ano. <sup>(1)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer cérvicouterino (CaCu) es la segunda mayor causa de mortalidad femenina por cáncer en todo el mundo, con unas 300.00 muertes al año. El 80% de los casos corresponden a los países en vías de desarrollo <sup>(2)</sup> y cerca de 500 000 casos nuevos se presentan cada año. Tan solo en el año 2002 se presentaron 493 243 y de estos, 273 505 fueron decesos. <sup>(3)</sup>

En México, en el año 2002, se presentaron 12 512 nuevos casos de cáncer cérvicouterino, de los cuales 5 777, el 46% de los casos, fueron decesos. <sup>(2)</sup>

Esta enfermedad fue la primera causa de muerte entre las mujeres mexicanas con cáncer, ocupando un 16.6% de otros cánceres. La mayoría de las mujeres que desarrollan este cáncer tienen entre 40 y 50 años de edad. Sin embargo, cada vez es más común ver mujeres jóvenes infectadas, que a edades de 20 y 30 años se les diagnostica cáncer cérvicouterino.

En la última clasificación epidemiológica de los tipos de papiloma virus humanos asociados al cáncer cervical, llevada a cabo por la Agencia Internacional para el estudio del Cáncer en el año de 2003, se clasificaron como los VPH de alto riesgo a los tipos en orden de frecuencia: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 56, 59, 68, 73 y 82. Fueron clasificados como de probable alto riesgo: 26, 53 y 66, los VPH de bajo riesgo: 6,11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108 y los de riesgo impreciso 34,57, 83, en esta última clasificación existe una adecuada concordancia con la clasificación en agrupación filogenética. <sup>(39)</sup>

### MARCO TEORICO

#### **EPIDEMIOLOGIA**

La infección por VPH es la más frecuente de las transmitidas sexualmente, debido quizá a los cambios en la conducta sexual. Se considera que 2% de todas las mujeres en edad fértil tienen VPH y 30% de ellas con actividad sexual están infectadas, alrededor de 25 a 65% de las personas que han tenido contacto sexual con personas infectadas la adquieren y sólo de 60 a 80% de los infectados a nivel anal informan una relación anogenital.

La transmisión es generalmente de tipo sexual aunque se sugieren otros como la auto inoculación, fómites, iatrogénica durante la misma exploración ginecológica y anal con el mismo guante, instrumental mal esterilizado y en mujeres núbiles, esto ha sido confirmado por medio de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). <sup>(4-9, 11-13)</sup>

La edad más frecuente en que se presentan los condilomas es entre los 16 y 25 años, con predominio en mujeres blancas en relación con negras de 2:1; en hombres no hay diferencias. Se desconoce su historia natural y establecer la forma de transmisión es difícil, sin embargo, el intervalo entre la exposición y la

detección de condilomas varía de tres semanas a ocho meses con una media de tres meses, lo cual tiene importancia al buscar los contactos, un compañero sexual previo y no el actual puede haber sido el origen del contagio, dejando a la persona sin explicación. Al parecer, los condilomas acuminados afectan a ambos sexos, en tanto que el papiloma plano rara vez da origen al condiloma florido en el hombre, la piel del pene parece menos susceptible a la aparición de la neoplasia intraepitelial, a diferencia de la zona de transformación cervical que puede llegar a evolucionar a un carcinoma. (7, 10 11,13)

No todas las personas con verrugas genitales o infecciones subclínicas presentan neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o cáncer, pueden persistir, crecer o involucionar espontáneamente, la regresión espontánea depende de la inmunidad celular. El aumento de anticuerpos virales que coincide con la regresión de las verrugas probablemente refleje la destrucción de las células tumorales y la correspondiente liberación de antígenos virales intracelulares; los anticuerpos específicos de VPH probablemente tengan mayor importancia como defensa contra la diseminación que como factor para la curación. El ritmo de regresión espontánea en la mujer ocurre, 30% en tres a seis meses, una verruga raramente dura más de 5 años; por lo que se puede considerar que la historia natural de la enfermedad y el poder oncogénico del VPH son impredecibles. (5,6,11,13)

Es importante recordar que la eliminación del condiloma acuminado no significa desaparición del VPH. Cada colonia de virus tiene su propio ciclo reproductor. (4-9, 11, 13)

## **HISTORIA**

La primera descripción de las verrugas se encuentra en los escritos de Celso (25 DC); en 1793, Bell reconoció que no estaban relacionadas con sífilis; el origen viral de las verrugas lo postuló Ciuffo en 1907 y Strauss en 1949 identificó al virus. La transmisión sexual de las verrugas fue afirmada en 1954 por Barret. En 1956, Hoss y Durfee acuñaron el término "atipia coilocítica". Papanicolaou fue el primero en descubrir células originadas a partir de las verrugas, con el término de "halo perinuclear" en 1960. En 1969 Almeida señaló la heterogeneidad de los tipos de VPH y Meisels postuló al coilocito en la citología exfoliativa como patognomónico de infección de VPH en 1976; en ese año se estableció la heterogeneidad genética de los papilomas, lo que condujo a Gissman, Pfister y Zur Hausen a identificar cuatro tipos de VPH diferentes en 1977. En 1983 ocurrió un suceso importante que relacionó al VPH con cáncer, cuando Durst identificó ácido desoxirribonucleico (ADN) de VPH en cánceres cervicales, sin embargo, la primera descripción de esta asociación fue descrita por Lewandowski y Lutz en 1922 en un paciente con epidermodisplasia. (14)

## **BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El virus del papiloma, pertenece a la familia Papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los polyomavirus por el Consejo Internacional para la Taxonomía de los Virus (15). Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Infectan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles (16).

La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral. Los capsómeros están hechos de dos proteínas

estructurales: L1 en mayor proporción y L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses.

## EL GENOMA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El genoma del VPH consiste de una molécula de ADN circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2).

## CICLO VIRAL

### INFECCIÓN Y DESENSAMBLE DEL VIRIÓN

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una abertura en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o microtrauma. Para los VPH-AR como VPH 16, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo integrina 6-4 se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor. (17, 18, 19)

La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina (20). El desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del DNA viral al núcleo de esta (21) (FIGURA 1).

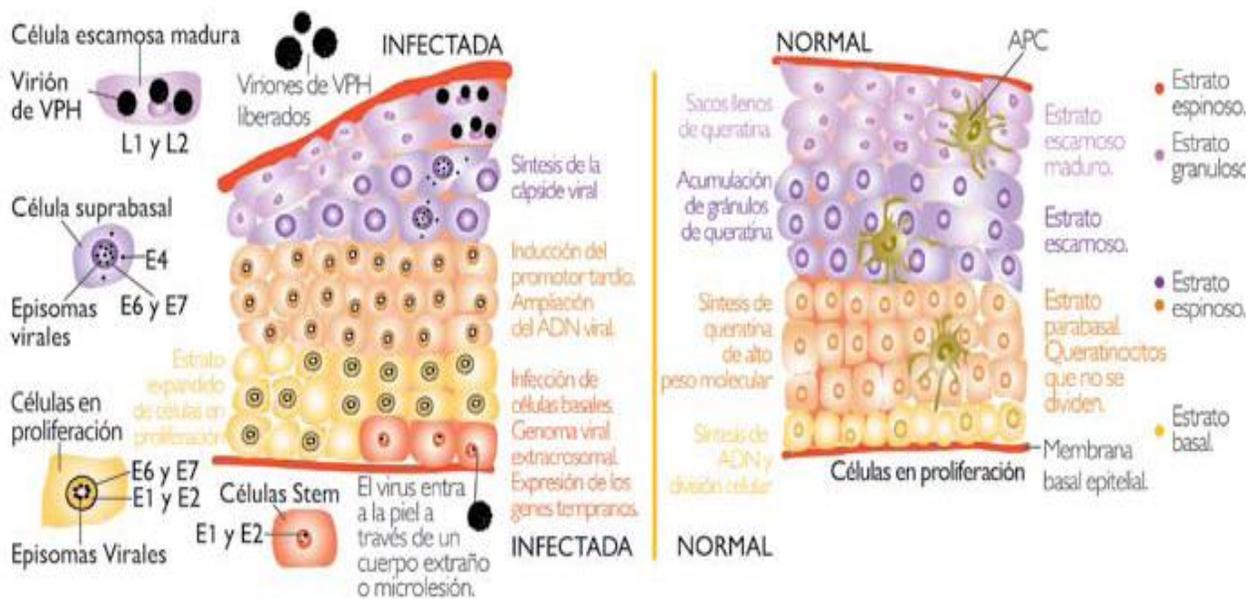


Figura 1. Ciclo viral en el epitelio

## MANTENIMIENTO DEL GENOMA

Después de la infección y desensamble en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias, 10 a 200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2 <sup>(22)</sup>, que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. En VPH 31, en líneas celulares epiteliales, se ha visto que si hay una falla para expresar E1, se pierde el estado episomal y el genoma viral se integra al de la célula <sup>(23)</sup>. La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S (FIGURA 2).

## FASE PROLIFERATIVA

La expresión de E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato suprabasal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular <sup>(1)</sup> y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular.

## AMPLIFICACIÓN DEL GENOMA Y SÍNTESIS DE LOS VIRIONES

Para que se produzcan viriones infecciosos, los virus de papiloma deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2. Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas.

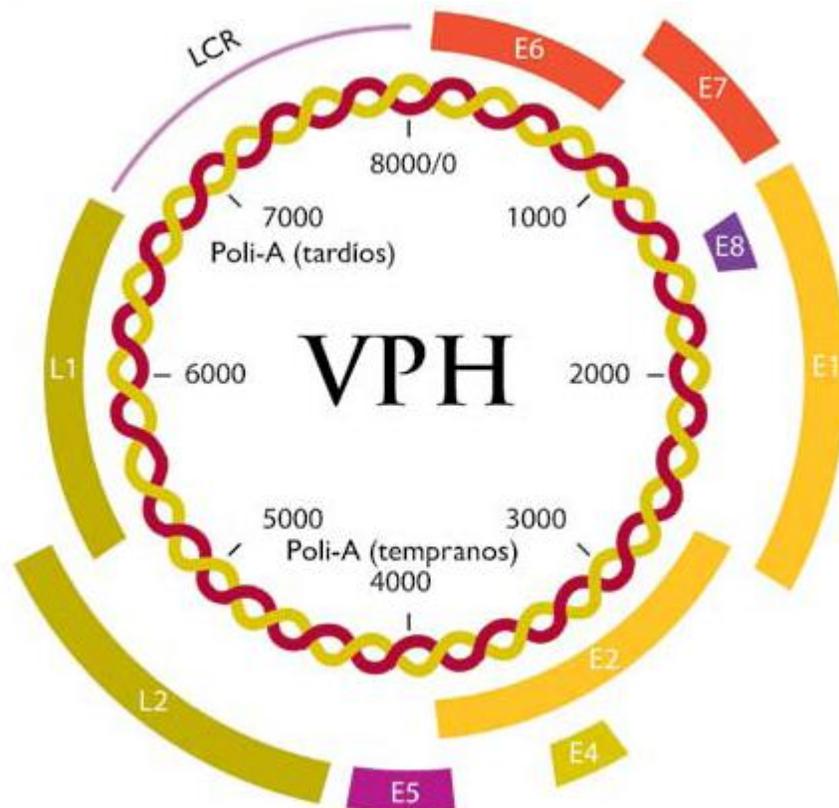


Figura 2. Organización del genoma del virus de papiloma

## NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA

El gen L1 es el más conservado del genoma viral y por tanto ha sido usado para identificar nuevos tipos virales. Un nuevo tipo viral es reconocido como tal solo si la secuencia nucleotídica del gen L1 difiere por poco más del 10% de aquella del tipo viral conocido más cercano. Diferencias de 2 a 10% definen a un subtipo viral, mientras que la diferencia menor a 2% define a una variante viral. Hasta la fecha se han descrito y secuenciado completamente 118 tipos virales y se ha identificado un número mayor de posibles nuevos tipos mediante la amplificación de regiones subgenómicas. Los VP se clasifican en 3 niveles taxonómicos: Género, Especie y Tipo <sup>(1)</sup>. Los diferentes géneros comparten menos del 60% de identidad en la secuencia de L1; las especies de un género comparten una identidad de secuencia de 60 a 70% y los tipos virales dentro de una especie comparten de 71 a 89% de identidad de secuencia. Los virus de papiloma conocidos que infectan tanto a humanos como a animales forman 16 géneros que se identifican por letras griegas. Cinco de estos géneros se componen exclusivamente de virus de papiloma humanos y virus de papiloma identificados en algunos primates, todos los otros géneros contienen tipos encontrados en varios mamíferos y aves. El género clínicamente más importante es el referido como los virus del papiloma-Alfa o VP-Alfa (en inglés Alpha-papillomavirus). Contiene a todos los tipos de VPH asociados a lesiones en mucosas o genitales. Los VP-Beta incluyen todos los tipos de VPH asociados con epidermodisplasia verruciformis, una enfermedad neoplásica cutánea con componente genético.

En aquellos portadores que no son genéticamente predispuestos a la enfermedad, los VP-Beta y los VP-Gama establecen infecciones asintomáticas, o

en el peor de los casos producen pequeñas lesiones cutáneas neoplásicas benignas. Algunos de los virus de estos dos géneros también se han hallado asociados a cáncer de piel en individuos inmuno-suprimidos.(tabla 1)

### **LAS VARIANTES INTRATIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Se especula que hace varios miles de años, cuando las especies humanas evolucionaron, los tipos de VPH ya existían con genomas muy parecidos a los de hoy en día. Las distancias genéticas entre los aislados virales evolucionaron en paralelo con los grupos étnicos humanos y con la dispersión de estos alrededor del mundo. Como consecuencia, ciertas variantes virales predominaron en grupos étnicos humanos definidos y aislados, como aquellos que colonizaron primero el continente americano hace unos 12 000 años. En México los inmigrantes europeos se mezclaron con los nativos y hoy en día la población contiene las variantes virales específicas de cada grupo étnico. Todos los tipos virales hoy en día, tienen variantes genómicas y estas difieren entre sí por 1-5% en su secuencia del ADN. (24-27)

Las variantes virales intratipo podrían ser otro factor de riesgo importante, para la progresión a cáncer cervicouterino, pues diversos estudios sugieren que estas difieren biológicamente en su potencial oncogénico (1). Los países en vías de desarrollo tienen incidencias más altas de cáncer cervicouterino que los países desarrollados. Esta diferencia puede deberse a que estos últimos tienen acceso a mejores sistemas de salud pública. Sin embargo otra posibilidad es que las poblaciones están expuestas a cepas o variantes virales con diferentes propiedades patogénicas (1). Las variantes intratipo de VPH 16 son las más estudiadas. Forman 5 ramas filogenéticas y por su distribución geográfica se clasifican como Europeas (E), Asiáticas (As), Asiático-americanas (AA), Africana-1 (Af1) y Africana-2 (Af2). También se han identificado ramas filogenéticas menores como la norteamericana-1 (NA1) y AA-G183/AA-c. Por medio del análisis de secuencia de la LCR en VPH-18, se han identificado tres ramas filogenéticas principales: Europea (E), Africana (Af) y Asiático-Amerindia (AAI), siendo esta última la clona de referencia o prototipo de VPH 18, la cual es un aislado de origen brasileño y que probablemente representa a las variantes de VPH 18 de los indígenas americanos (26). Se ha sugerido que las variantes no europeas de VPH 16 y 18 se hallan involucradas con un riesgo mayor de progresión (29). Por ejemplo, las variantes AA de VPH 16 tienen una actividad transcripcional más elevada que aquella de otras ramas filogenéticas (28), mientras que las variantes no Europeas de VPH 18 tienen una actividad transcripcional más alta que aquella de las europeas. Estas diferencias en la actividad transcripcional del promotor temprano o en la actividad biológica de proteínas virales, como se menciona más adelante, podrían repercutir a su vez, en diferencias de la actividad patogénica para cada variante viral.

### **FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN**

El riesgo de contraer un VPH genital está influenciado por la actividad sexual, por lo que el cáncer cervicouterino sigue un patrón típico de enfermedades transmitidas sexualmente.

## LOS TIPOS VIRALES DE PAPILOMA MAS ESTUDIADOS Y SUS PROPIEDADES CLINICAS

### FAMILIA: PAPILOMAVIRIDAE

| GENERO                   | ESPECIE                  | TIPO(S)  | PROPIEDADES   |  |
|--------------------------|--------------------------|--|---|--|
| Virus del papiloma-alfa  | 4                        | VPH 2, 27, 57  | Verrugas comunes de la piel, verrugas genitales en niños  |  |
|                          | 5                        | VPH 26,51, 69,82                                     | Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo  |  |
|                          | 6                        | VPH 53, 30, 56, 66                                   | Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo  |  |
|                          | 7                        | VPH 18, 39, 45, 59, 68, 70                           | Lesiones malignas de lato riesgo en mucosas, VPH 18 más frecuente en adenocarcinomas que en carcinomas escamosos de cérvix  |  |
|                          | 8                        | VPH 7, 40, 43  | Lesiones cutáneas y mucosas de bajo riesgo  |  |
|                          | 9                        | VPH 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67                       | Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH 16 más frecuente en carcinoma de cérvix que en adenocarcinoma y es el tipo viral más frecuente en las lesiones de cérvix                         |  |
|                          | 10                       | VPH 6, 11, 13, 44, 74                                | Lesiones benignas en mucosas, VPH 6 y 11 en verrugas genitales de hombres y mujeres, condiloma acuminata del cérvix, papilomas laríngeos. Algunas de estas lesiones pueden progresar a malignidad |  |
|                          | Virus del papiloma-beta  | 1  | VPH 5, 8  | Lesiones cutáneas benignas y malignas en pacientes EV e inmunosuprimidos |
|                          | Virus del papiloma-gama  | 1  | VPH 4, 65   | Lesiones cutáneas benignas   |
|                          | Virus del papiloma-delta |  | Virus del papiloma bovino 1 (VPB 1)   | Papilomas fibrosos en el ganado vacuno, papilomas sarcoides en caballos  |
| Virus del papiloma-kappa | 1                        | Virus del papiloma del conejo cola de algodón (CRPV) | Lesiones cutáneas   |  |
|                          | 2                        | Virus del papiloma oral en conejo (ROPV)             | Lesiones en la cavidad bucal  |  |
| Virus del papiloma-Mu    | 1, 2                     | VPH 1, 63  | Lesiones cutáneas como verrugas en los pies   |  |
| Virus del papiloma-Un    | 1                        | VPH 41 (no relacionado con ningún otro tipo de VPH)  | Lesiones cutáneas   |  |
| Virus del papiloma-Xi    | 1                        | VPH 3, 4   | Papilomavirus en el canal alimentario en ganado vacuno  |  |

Tabla 1.

- Promiscuidad. Hay una fuerte asociación entre el número de parejas que han tenido tanto la mujer como su compañero a lo largo de su vida y la adquisición del VPH <sup>(30)</sup>.

- Actividad sexual a temprana edad.

- Tener historial de otras enfermedades transmitidas sexualmente.

- Verrugas genitales, test de papanicolaou con resultados anormales.

- Pareja sexual con cáncer de cérvix o de pene.

- Edad. La infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad, después de los 30 años disminuye la prevalencia. El cáncer cervicouterino es más común después de los 35 años, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer.

<sup>(31,32)</sup>

- Persistencia viral. Común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo a cáncer. La persistencia puede inducir cambios genéticos secundarios dado que las proteínas virales interfieren con los puntos de control del ciclo celular e inducen inmortalización de los queratinocitos.

- Uso prolongado de anticonceptivos orales. La región larga de control, LCR por las siglas en inglés, en el genoma viral, contiene elementos de respuesta a glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroidales como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona. Estudios han reportado el uso de anticonceptivos orales y la alta positividad al ADN viral <sup>(33)</sup>.
- Coinfección con otros virus, como el del herpes simple (HSV) tipo 2, citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano tipos 6 y 7 (HHV-6), detectados todos en el cérvix.
- Carga viral. Correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad. El VPH 16 puede alcanzar una carga viral más alta que otros tipos virales.
- Predisposición genética. Representa el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad.
- Variantes virales intratipo.

## **PREVALENCIA, REGRESIÓN Y PERSISTENCIA**

La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%, más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos <sup>(34, 35)</sup>.

La mayoría de las lesiones leves o moderadas revierten espontáneamente en individuos inmunocompetentes <sup>(36)</sup>. Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH. Sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL por las siglas en inglés bajo el sistema Bethesda de clasificación de células displásicas cervicales). Después, solo del 20 a 40% de estas LSIL progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL). Esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 o 10% de ellas desarrollarán una HSIL, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses <sup>(37, 38)</sup>. Sin embargo, en aquellos con una deficiencia inmune, heredada o inducida farmacológicamente, hay una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en caso de infección con VPH de alto riesgo oncogénico. Si el virus permanece en forma latente, una mujer que parece haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al VPH.

Se ha encontrado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con persistencia <sup>(39)</sup>. Los estudios de Bachtary y van der Graaf sugieren que la infección múltiple está asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad <sup>(40)</sup>. No está claro si esto es debido a la susceptibilidad del huésped, la interacción entre los virus o la probabilidad de progresión independiente en cada tipo viral.

## **PATOLOGIA**

### **DESARROLLO DE LESIONES Y CÁNCER**

El resultado usual de la infección por VPH es una verruga o papiloma. Las verrugas de la piel pueden ser verrugas planas (superficiales) o verrugas plantares

(más profundas). Las verrugas genitales, o condilomas, se transmiten por contacto sexual, el 90% de estas son causadas por los tipos virales 6 y 11 <sup>(39)</sup>. Los virus genitales, tanto oncogénicos como no oncogénicos, pueden causar LSIL en la zona de transformación del cuello uterino. LSIL, también conocido como NIC 1 (neoplasia intraepitelial cervical, grado 1) bajo otro sistema de clasificación, son manifestaciones transitorias de la infección viral productiva. Se caracteriza por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en el tercio inferior del epitelio. Este se diferencia y madura, mostrando anomalías menores de la célula. La zona de transformación del cuello uterino es la unión entre el epitelio columnar del endocervix y el epitelio escamoso del ectocervix. Es un sitio de continuos cambios metaplásicos, más activos en la pubertad y durante el primer embarazo y declinan después de la menopausia. Una metaplasia escamosa atípica, inducida por algún virus y que se desarrolle en esta región, puede progresar a una HSIL, que también se conoce como NIC 2 o NIC 3, las verdaderas precursoras del cáncer cervicouterino y que se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en los tercios central y superior la lesión. HSIL es comúnmente positivo a los tipos virales oncogénicos que evitan la maduración y diferenciación, produciendo una replicación continua de células inmaduras y eventualmente la acumulación de anomalías genéticas que favorecen la malignidad. LSIL puede establecerse al inicio, al mismo tiempo o en ausencia de HSIL. El cáncer cervicouterino de células escamosas es el más común, mientras que el 10 % de los casos son de origen glandular, es decir adenocarcinoma. Este también contiene VPH pero la correlación es menos pronunciada y es dependiente de la edad. Cerca del 50% de las mujeres con adenocarcinoma in situ (AIS) tienen también NIC y es a menudo encontrado en pacientes que han sido operados por carcinoma escamoso. El adenocarcinoma invasor puede ser puro o mezclado con carcinoma de células escamosas, con lo que se denomina carcinoma adenoescamoso.

## **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

Citológicamente se puede diagnosticar al encontrar coilocitos y atipias nucleares con halo perinuclear, (figuras 2 y 3), y en el Sistema Bethesda se clasifican como lesiones escamosas intraepiteliales (LSIL) de bajo grado, que comprenden al HPV más NIC I. Hay una amplia expresión clínica, cuando hay evidencia de poseer VPH en un sitio hay muchas posibilidades de encontrarlo en otros sitios, por lo que debe explorarse todo el tracto genital y perianal, con colposcopia y biopsia dirigida para descartar una neoplasia, (figura 4). En Colposcopia la neoplasia intraepitelial vulvar, que incluye displasias, papulosis y carcinoma, aparece típicamente como lesiones múltiples y variadas en formas y tamaños con márgenes irregulares, 70% son acetoblancas y el resto rojas o pigmentadas, 70% son multicéntricas. En la vagina, se debe tomar biopsia de las zonas acetoblancas en busca de VPH o neoplasia intraepitelial vaginal, en algunos casos puede ser tan extensa que cubra toda la mucosa. <sup>(10,11, 13)</sup>

Por medio de técnicas moleculares el ADN del VPH se identifica utilizando pruebas de ácido ribonucleico (ARN). En esta técnica los ácidos nucleicos son hibridados a ARN o ADN con las células en estudio y evidencia a los VPH. Existe hibridación in situ y por filtración. Todas estas técnicas deben realizarse en tejidos frescos. La PCR es más sensible <sup>(4-8, 11, 13)</sup>. Su importancia radica en determinar

las células infectadas por VPH, el tipo de VPH, si el VPH está presente cuando hay duda clínica y saber el origen de las metástasis del adenocarcinoma cervical. La escisión por medio del asa electro quirúrgica es buen tratamiento para las lesiones escamosas no invasivas. El cáncer que comienza a invadir se trata con histerectomía o con radioterapia de alta energía (18 MV). El objetivo es destruir células malignas en el cérvix, tejidos paracervicales y nodos linfáticos regionales. El cáncer localmente avanzado es tratado con radioterapia dirigida al tumor y sitios de esparcimiento.

#### Colposcopia

Ideada por Hinselmann en Alemania en 1924, llegó a América por el cono sur. Consiste en la visualización y amplificación del cuello uterino mediante un sistema binocular de lentes, entre 25 y 40 aumentos, lo cual permite la observación de las estructuras del cuello uterino mediante la asociación con imágenes preestablecidas. La colposcopia tiene una mayor sensibilidad que la citología, pero su menor especificidad de conducir a procedimientos diagnósticos invasivos (biopsias y conizaciones) innecesarios y su mayor costo, son sus principales limitaciones. Combinadas la citología y la colposcopia brindan una seguridad diagnóstica que excede el 95%.

#### Indicaciones de la colposcopia

La colposcopia está indicada en las siguientes circunstancias:

- ✓ Pacientes con citología cervical (Papanicolaou) Clase III, IV o V, o sus equivalentes en los otros sistemas de clasificación.
- ✓ Pacientes con citología clase II con atipia inflamatoria, escamosa o endocervical, o cuando se informe la presencia de coilocitos.
- ✓ Pacientes con cérvix macroscópicamente normal, pero quienes presentan colporrea.
- ✓ Pacientes con cérvix macroscópicamente anormal, en ausencia de carcinoma evidente.
- ✓ Pacientes con citología clase II persistente, pese a tratamiento de posibles causas. (Ejemplo: *Trichomonas*).

## **PREVENCION**

### VACUNAS

Las vacunas frente al VPH se desarrollaron a partir del descubrimiento de la síntesis, mediante ingeniería genética, de partículas semivirales denominadas *virus like particles* (VLP). Las dos vacunas de las que se dispone incluyen estas partículas semivirales en su composición: VLP del fragmento L1 purificadas, con capacidad antigénica, muy inmunógena y sin capacidad de causar infección, siendo por tanto no oncogénicas.

La primera vacuna, Gardasil®, incluye VLP de los tipos 6, 11, 16 y 18 y utiliza una sal de aluminio como adyuvante. Está desarrollada y comercializada por Merck&Co (en Europa por Sanofi Pasteur MSD). El esquema de vacunación recomendado incluye tres dosis intramusculares a los 0, 2 y 6 meses y está autorizada para mujeres de 9 a 26 años y hombres de 9 a 15 años. Su eficacia ha sido evaluada en ensayos clínicos (fase II y III) sobre mujeres de 16 a 23 años vacunadas, sin cribado previo para la presencia de infección por VPH (42,44). Los resultados muestran una eficacia mantenida del 96% frente a la infección persistente de VPH, una protección del 100% frente a NIC 1 y una eficacia del 100% frente a NIC 2-3 con confirmación histológica, a los cinco años de

seguimiento (45). Un estudio realizado en el que se administró una dosis de recuerdo a los cinco años de la primovacunación mostró una rápida e intensa respuesta anamnésica, superior al nivel de anticuerpos observados al mes de la vacunación anterior (46, 47), dato que sugiere la presencia de memoria inmunológica y duración prolongada de la capacidad protectora. Se ha observado también reactividad cruzada de esta vacuna para los tipos 45, 31, 52 y 58 del VPH filogenéticamente próximos a los cubiertos por la vacuna (48). Los estudios de inmunogenicidad muestran una respuesta inmunitaria mayor en niños y niñas de 9 a 15 años que en mujeres adultas jóvenes (49). En Europa, el comité de expertos de la EMEA emitió sus recomendaciones en julio de 2006, estableciendo la indicación para la prevención de cánceres cervicales y lesiones cervicales (NIC 2-3), neoplasia intraepitelial vulvar 2-3 y verrugas genitales, reconociendo su efectividad en la neoplasia intraepitelial vaginal 2-3 y NIC 1 y la relación entre prevención de cáncer de cuello de útero y NIC 2-3, recomendando su implementación en ambos sexos (50,51). Desde abril de 2007, la vacuna está disponible en 18 países de la Unión Europea. (tabla 2)

La segunda vacuna, Cervarix®,(tabla 2) incluye VLP de los tipos 16 y 18 y utiliza como adyuvante AS04, una sal compuesta de aluminio y un lipopolisacárido A, con capacidad de incrementar la respuesta inmunogénica. Está desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline. El esquema de vacunación incluye tres dosis intramusculares a los 0, 1 y 6 meses y está autorizada para mujeres de 10 a 55 años. Los estudios en fase II publicados muestran una eficacia del 100% frente a la infección persistente por VPH y del 100% frente a NIC a los 4-5 años de seguimiento (42,50,51). Se ha observado un cierto grado de protección cruzada frente a infección para los tipos 31 (55%) y 45 (94%) del VPH (51) (tabla 3).

#### CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LA VACUNA BIVALENTE VPH 16 Y 18 Y DE LA VACUNA TETRAVALENTE VPH 6, 11, 16 Y 18

| CARACTERÍSTICAS  | VACUNAS                                    |   |
|--|--|---|
|  | BIVALENTE                                  | TETRAVALENTE  |
| <b>Laboratorio</b>                                     | GlaxoSmithKline                            | Merck Research Laboratories                                 |
| <b>Nombre comercial</b>                                | Cervarix®                                  | Gardasil®   |
| <b>Principio activo</b>                                | VLP: 16 y 18<br>(20µg y 20µg)              | VLP: 16,18,6 y 11<br>(20µg, 40µg, 40µg y 20µg)              |
| <b>Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH</b>   | Baculovirus                                | Saccharomyces cerevisae                                     |
| <b>Adyuvante</b>                                       | ASO4D<br>(500µg Al (OH)3<br>Y 50µg de MLP* | 225µg Al (PO4)  |
| <b>Pauta de vacunación</b>                             | 0, 1, 6 meses                              | 0, 2, 6 meses   |
| <b>Volumen total de dosis</b>                          | 0.5ml                                      | 0.5ml   |
| <b>Vía de administración</b>                           | Intramuscular                              | Intramuscular   |
| <b>Estado actual de la implementación (junio 2007)</b> | Aprobada por TGA (Australia)               | Aprobada por FDA, EMEA y comercializada en más de 70 países |

\*MLP: 3-deacylated monophosphoryl lipid A; VPH: virus del papiloma humano. TGA: Therapeutic Goods Administration (Australia); FDA Food and Drug Administration, EMEA: Agencia Europea del Medicamento.

Tabla 2.

**VACUNA BIVALENTE VPH 16 Y 18. DATOS DE PROTECCION CRUZADA  
FRENTE A LAS INFECCIONES INCIDENTES POR VPH 45, 31, 52, 33 Y 58.  
ANALISIS POR INTENCION A TRATAR**

| Evento preventivo de interés   | Número de mujeres |                  | Eficacia (IC 95%) |
|--------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                                | Vacuna/placebo    | Casos por evento |                   |
| Infección incidente por VPH 45 | 528/518           | 1/17             | 93% (63-100)      |
| Infección incidente por VPH 31 | 528/516           | 14/30            | 55% (12-78)       |
| Infección incidente por VPH 33 | 529/519           | 12//13           | 9% (<0-62)        |
| Infección incidente por VPH 52 | 524/515           | 40/48            | 19% (<0-48)       |
| Infección incidente por VPH 58 | 529/517           | 14/16            | 14% (<0-61)       |

**IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano.**

**Fuente: Harper et al.**

Tabla 3.

## 2. JUSTIFICACION

Determinar los serotipos de virus de papiloma humano más frecuentes en la población derechohabiente, ya que la infección por ciertos tipos de virus es un factor de riesgo importante para desarrollar procesos malignos a nivel cervical, de esta forma detectar

Establecer las diferentes exposiciones a factores de riesgo e identificarlos factores asociados a la persistencia viral y a la progresión de las lesiones intraepiteliales. Poder ofrecer planes preventivos a las pacientes, como la aplicación de la vacuna a grupos de riesgo.

En apoyo de diferentes métodos diagnósticos para la detección de la infección, con técnicas moleculares para establecer el serotipo, además de un diagnóstico confirmativo con biopsia, al igual con la realización de colposcopia, trayendo beneficios a la atención médica de nuestros pacientes.

## 3. OBJETIVO

- OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia del serotipo de pacientes con infección de VPH en la población derechohabiente del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, mediante el estudio citológico, histológico y por técnicas moleculares de PCR.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer los grupos etarios de mayor riesgo de contraer infección de VPH.

- Determinar la correlación citológica, histológica y molecular del diagnóstico de infección de VPH.

- ↻ Valorar la prevención primaria en la población derechohabiente de petróleo mexicanos.
- ↻ Conocer en qué grupo está indicado la vacunación en forma preventiva para la infección de virus de papiloma humano.

#### 4. HIPOTESIS

Los serotipos más frecuentes encontrados en mujeres con infección del virus del papiloma humano son el 16 y 18.

## 5. MATERIAL Y METODOS

- POBLACION LUGAR Y TIEMPO

- ↗ Población: mujeres derechohabientes en petróleos mexicanos con diagnostico por biopsia de infección de virus de papiloma humano.
- ↗ Lugar: Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- ↗ Tiempo de estudio: 1 de Julio del 2008 al 30 de junio del 2009.

- CRITERIOS DE INCLUSION

- ↗ Pacientes derechohabientes de petróleos mexicanos del sexo femenino
- ↗ Pacientes con diagnostico confirmado por biopsia de infección de virus de papiloma humano.
- ↗ Pacientes de cualquier edad.
- ↗ Pacientes con citología anormal.

- CRITERIOS DE EXCLUSION

- ↗ Pacientes que no acepten ingresar al estudio.

## 6. DISEÑO ESTADISTICO

Se utilizara programa estadístico SPSS versión 14.0 utilizando t de student para comparar medias y chi cuadrada para comparar proporciones.

### TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, transversal, no comparativo, no cegado, no aleatorizado (estudio de prevalencia).

- DESCRIPCION DE VARIABLES
- TECNICA DE REALIZACION DE COLPOSCOPIA Y TOMA DE BIOPSIA

### **Técnica de la colposcopia**

- ↗ Exposición completa del cuello uterino mediante una fuente de luz y un espéculo adecuados.

- ↻ Visualización panorámica del cuello uterino, localizando en todo su perímetro la unión escamocolumnar del epitelio, sitio crítico para la observación colposcópica. Cuando esto se logra, es decir cuando la visión de la zona de transformación del cuello uterino es completa (360°), se dice que la colposcopia es satisfactoria.
- ↻ Visualización del cuello uterino con filtro verde, lo cual permite una mejor evaluación de la arquitectura vascular del epitelio.
- ↻ Aplicación de ácido acético al 3% sobre el cuello uterino, para desnaturalizar el moco cervical y lograr así una mejor y más fácil observación de las zonas anormales del epitelio.
- ↻ Observación cuidadosa de las zonas anormales, descripción y registro gráfico de las lesiones observadas: colpitis, atrofia, ulceración, leucoplasia, epitelio aceto-blanco, base, mosaico, vasos irregulares, etc.
- ↻ Selección para el sitio de la biopsia. Aquí puede aplicarse lugol (Prueba de Schiller) para destacar las zonas yodo-negativas y dirigir las biopsias.
- ↻ Debe tenerse en la cuenta que la unión escamo-columnar del epitelio cervical puede no ser visible en su totalidad en alrededor del 14% de los casos, en los cuales debe practicarse el legrado endocervical.
- ↻ Todos los hallazgos colposcópicos deben ser registrados en el formato especial para tal fin y las biopsias obtenidas debidamente fijadas en formol al 10% e identificadas con los datos de la paciente para enviarlos al laboratorio.

### **Biopsia cervical**

Consiste en la escisión de uno o más fragmentos del epitelio cervical para estudio histológico. La biopsia puede ser dirigida por colposcopia, en caso de una lesión Acetoblanca sospechosa de lesión.

- TECNICAS MOLECULARES (LABORATORIO)

### **Reacción en cadena de polimerasa (PCR)**

La reacción en cadena de polimerasa es un método de amplificación molecular que permite identificar muy pequeñas cantidades del ADN objetivo en la muestra analizada. Tiene una elevada sensibilidad y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células. La PCR usa *primers* o cebadores de consenso. Los más utilizados actualmente son PGMY09/11, GP5+/GP6+ y SPF10. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH. Para realizar la técnica PCR es preciso disponer de laboratorio y personal especializado, dada la posibilidad de contaminación cruzada y de interpretación diagnóstica errónea si no se tiene el material y entrenamiento adecuados.

- VARIABLE INDEPENDIENTE

Lesión por VPH, Edad, Inicio de vida sexual, Número de parejas sexuales, Tabaquismo.

- VARIABLES DEPENDIENTES

Serotipos más frecuentes.

Descripción de variables:

| VARIABLE                          | TIPO                   | DEFINICION OPERACIONAL  | ESCALA DE MEDICION           |
|-----------------------------------|------------------------|---|------------------------------|
| <b>Serotipos</b>                  | Cualitativa nominal.   | Diferentes serotipos de virus de papiloma humano.   | Nominal                      |
| <b>Técnica de colposcopia</b>     | Cualitativa nominal.   | Tipo de técnica utilizada para realización de colposcopia.  | Nominal                      |
| <b>Técnicas moleculares</b>       | Cualitativa nominal.   | Tipo de técnica molecular de reacción en cadena de polimerasa o de captura de híbridos.                     | Nominal.                     |
| <b>Edad</b>                       | Cuantitativa discreta. | Valor del tiempo cronológico desde el nacimiento de la paciente hasta el tiempo de diagnóstico por biopsia. | Numérica, años.              |
| <b>Inicio de vida sexual</b>      | Cualitativa nominal.   | Valor de la edad en la que se inicio con actividad sexual.  | Numérica, años.              |
| <b>Número de parejas sexuales</b> | Cuantitativa discreta. | Número de parejas con las que ha tenido coito.  | Numérica.                    |
| <b>Tabaquismo</b>                 | Cuantitativa discreta. | Medición de número de cigarrillos fumados por día.  | Numérica, índice tabaquismo. |

#### PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Mediante la realización de una base de datos por el investigador en el Hospital Central Norte, con diagnóstico de infección de virus de papiloma humano por biopsia, se anotaran los datos solicitados en dicha base de datos, esto realizado con el apoyo de los médicos residentes de este hospital (anexo).

#### ANALISIS DE INTERPRETACION DE LA INFORMACION

#### CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra fue calculada en base a la siguiente formula, dando un total de 72 pacientes en el grupo, según la prevalencia de infección de virus de papiloma humano en base a población estudiada.

$$n = \frac{z^2 p q}{d^2}$$

Descripción:

**n:** tamaño de la muestra requerido

**z:** constante (1.96)

**p:** % de prevalencia (.95)

**q:** 1- % de prevalencia (.05)

**d:** constante de significancia estadística (0.05)

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Recursos humanos

Médicos ginecólogos adscritos, así como médicos residentes del servicio de ginecología.

- Recursos materiales

- ✓ Colposcopio
- ✓ Laminillas
- ✓ Acido acético
- ✓ Instrumental para toma de biopsia
- ✓ Pruebas moleculares
- ✓ Lápices
- ✓ Gomas
- ✓ Engrapadoras
- ✓ Hojas de papel
- ✓ Computadora
- ✓ Discos
- ✓ Cartuchos de tinta

- Recursos financieros

Los aporta el servicio médico de PEMEX.

## 7. LOGISTICA

Se procederá a elaboración de protocolo, y aprobación por comité de investigación.

Se recolectará la muestra en un tiempo determinado de 12 meses.

Se analizarán los datos y reportes clínicos relevantes a través del programa estadístico SPSS.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

|                             | Mayo 2008 | Junio 2008 | Julio 2008-<br>Junio 2009 | Julio 2009 | Agosto 2009 |
|-----------------------------|-----------|------------|---------------------------|------------|-------------|
| Revisión bibliográfica      |           |            |                           |            |             |
| Elaboración de protocolo    |           |            |                           |            |             |
| Revisión de comité de ética |           |            |                           |            |             |
| Recolección de datos        |           |            |                           |            |             |
| Análisis estadístico        |           |            |                           |            |             |
| Resultados                  |           |            |                           |            |             |
| Publicación                 |           |            |                           |            |             |

### 8. ETICA DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS PELIGROSOS

El trabajo de investigación se llevara a cabo posterior a la aprobación del protocolo por un Comité Local de ética e Investigación del Hospital. El modelo metodológico de este estudio propone: conocer los beneficios que existen al realizar confirmación diagnostica con técnicas moleculares y determinación de serotipo de VPH.

Se realizó un consentimiento bajo información para ser firmado por la paciente al consentir ser parte del estudio.

## 9. RESULTADOS

Setenta y dos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, siendo parte de este protocolo, todas firmaron el consentimiento informado. Las pacientes mostraron correlación, según los diferentes grupos etarios en los factores de riesgos identificados para contraer la infección de virus de papiloma humano.

El mayor número de casos confirmados de infección del virus del papiloma humano fue el grupo etario de 31-40 años con 22 casos (30.5%), teniendo como promedio las pacientes de 36.6 años (gráfico 3), el comienzo de la actividad sexual a los 19.6 años, siendo más común el contacto con 2 parejas sexuales. (tabla 4) En las primíparas fue más común la sospecha del diagnóstico siendo 16 pacientes correspondientes al 22.2% ( gráfico 2) y se observó que casi en la mitad de la muestra presentaron el antecedente de riesgo tabáquico (48.6%). (gráfico 1)

La citología cervical diagnóstico LIEBG solo el 26% de la totalidad de la muestra, siendo negativo para el resto de la misma (74%) (gráfico 4), mostrando poca sensibilidad (28.57%) y alta especificidad (88.89%) para el diagnóstico de infección del virus del papiloma humano, teniendo el 36.11% de pacientes correctamente diagnosticados con una prevalencia de la enfermedad del 87.50%, (valor predictivo positivo) VPP 94.74% y un VPN 15.09% con un intervalo de confianza del 95%, razón de verosimilitud positiva (LRP) de 2.57 y razón de verosimilitud negativo (LRN) de 0.80. (tabla 5)

A diferencia de la prueba colposcópica que diagnóstico 14% de las pacientes sanas, el 83% con LIEBG y el 3% con LIEAG (gráfico 5), observándose alta sensibilidad y especificidad (93.75 y 75%) para el diagnóstico, el 91.67% de pacientes correctamente diagnosticados con una prevalencia de la enfermedad del 88.89%, (valor predictivo positivo) VPP 96.77% y un VPN 60% con un intervalo de confianza del 95%, razón de verosimilitud positiva (LRP) de 3.75 y razón de verosimilitud negativo (LRN) de 0.08. (tabla 6)

La prueba de reacción en cadena de polimerasa, en la que se demostró una alta especificidad (88.89%), pero mostró poca sensibilidad (22.22%), observando 27 casos confirmados de infección correspondientes al 37.5%, (gráfico 6) aunque se muestra que los serotipos más frecuentemente aislados se encuentran en el grupo de alto riesgo oncogénico a nivel cervical (55%), seguidos por los de bajo riesgo con un porcentaje de 32%, los serotipos de riesgo impreciso con un 9% y los de probable riesgo alto un 4% (gráfico 7), siendo el serotipo más frecuente el 81, catalogado como de bajo riesgo. (gráfico 6).

La prevalencia de la enfermedad con la PCR fue del 87.50% y los pacientes correctamente diagnosticados fueron el 30.56%, VPP 93.33% y un VPN 14.04% con un intervalo de confianza del 95%, LRP de 2.00 y LRN de 0.88. (tabla 7)

| CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS |                              |       |
|------------------------------|------------------------------|-------|
|                              | PROMEDIO±DESVIACION ESTANDAR | RANGO |
| EDAD                         | 36.63±13.43                  | 16-79 |
| IVSA                         | 19.68±3.37                   | 14-29 |
| # PAREJAS SEXUALES           | 2.09±1.31                    | 1-8   |

TABLA 4. Características demográficas de las pacientes (promedio, desviación estándar, rango).

# TABAQUISMO

■ NO FUMADORAS ■ SI FUMADORAS ■ TOTAL

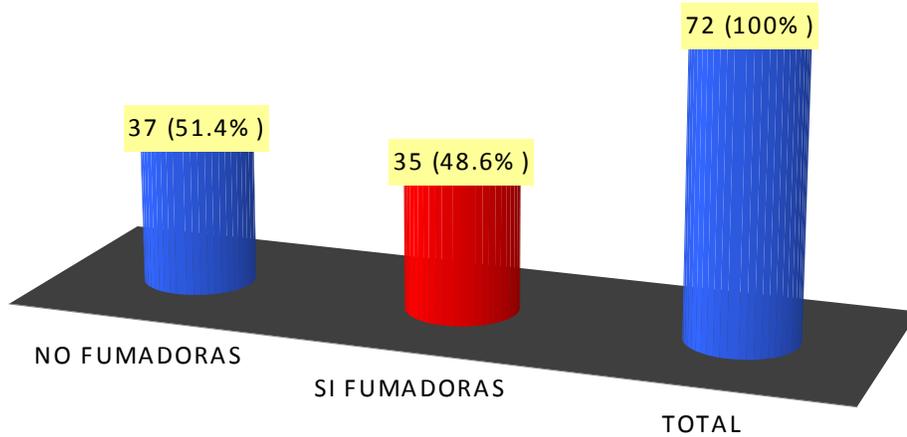


GRAFICO 1. Porcentaje de pacientes con antecedente de tabaquismo.

## DISTRIBUCION DE # CASOS POR PARIDAD

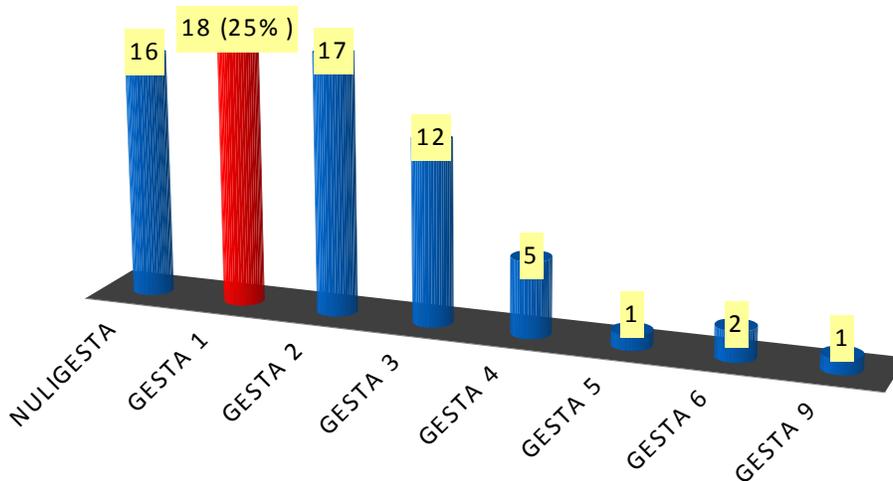


GRAFICO 2. Número de pacientes, según su historial de paridad.

## DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD

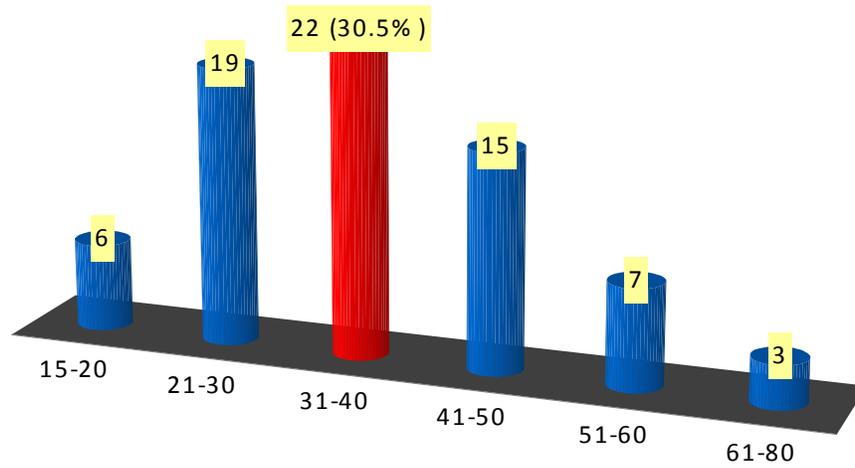


GRAFICO 3. Número de pacientes dentro de rangos de edad.

## DIAGNOSTICO CITOLOGICO DE LESIONES

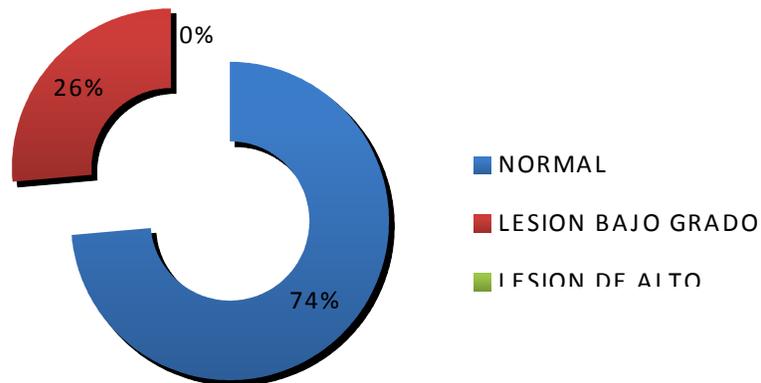


GRAFICO 4. Distribución del porcentaje de pacientes dependiendo el diagnostico citológico de las lesiones.

## DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO DE LESIONES

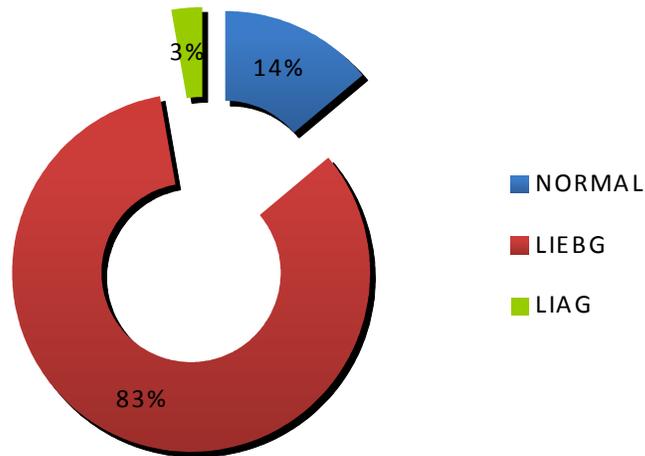


GRAFICO 5. Distribución del porcentaje de pacientes dependiendo el diagnostico colposcópico de las lesiones.

## SEROTIPOS MAS FRECUENTE DE VPH

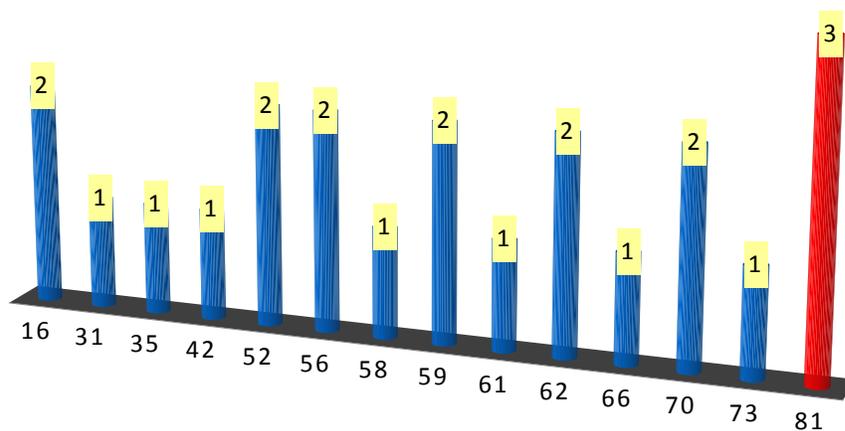


GRAFICO 6. Distribución de los casos dependiendo el serotipo viral detectado por PCR.

## % DE CASOS SEGÚN CLASIFICACION DE RIESGO DE ONCOGENICIDAD CERVICAL

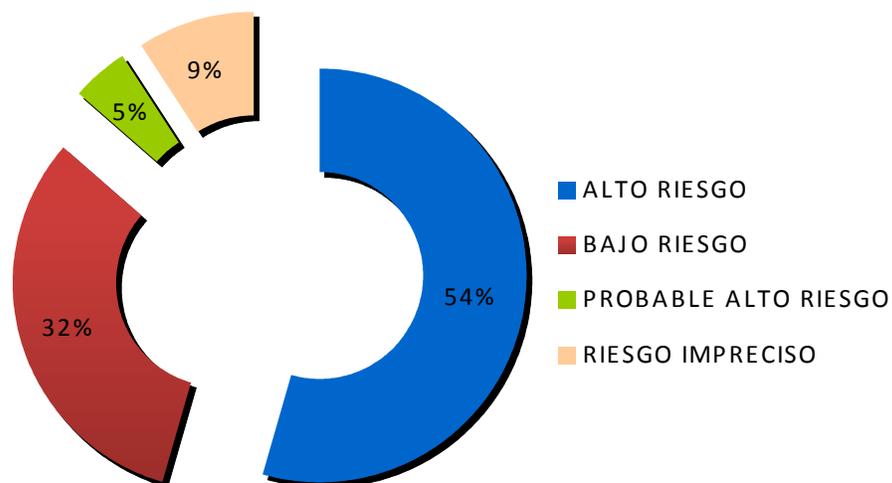


GRAFICO 7. Distribución del porcentaje de serotipos de VPH, dependiendo de su riesgo oncogénico.

| <b>CITOLOGIA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA</b>                                |               |                        |                        |
|---|---------------|------------------------|------------------------|
| <b>ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA</b>     |               |                        |                        |
|   |               | <b>95% IC</b>          |                        |
|   |               | <b>LIMITE INFERIOR</b> | <b>LIMITE SUPERIOR</b> |
| Prevalencia de la enfermedad  | <b>87.50%</b> | 77.10%                 | 93.78%                 |
| Pacientes correctamente diagnosticados                                  | <b>36.11%</b> | 25.37%                 | 48.35%                 |
| Sensibilidad  | <b>28.57%</b> | 18.24%                 | 41.53%                 |
| Especificidad   | <b>88.89%</b> | 50.67%                 | 99.42%                 |
| Valor predictivo positivo   | <b>94.74%</b> | 71.89%                 | 99.72%                 |
| Valor predictivo negativo   | <b>15.09%</b> | 7.19%                  | 28.15%                 |
| Cociente de probabilidades positivo ó Razón de verosimilitudes positiva | <b>2.57</b>   | 0.39                   | 17.00                  |
| Cociente de probabilidades negativo                                     | <b>0.80</b>   | 0.61                   | 1.06                   |

TABLA 5. Estudio de la capacidad predictiva como prueba diagnóstica de la citología cervical.

| <b>COLPOSCOPIA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA</b>                          |               |                        |                        |
|---|---------------|------------------------|------------------------|
| <b>ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTICA DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA</b> |               |                        |                        |
|   |               | <b>95% IC</b>          |                        |
|   |               | <b>LIMITE INFERIOR</b> | <b>LIMITE SUPERIOR</b> |
| Prevalencia de la enfermedad  | <b>88.89%</b> | 78.74%                 | 94.74%                 |
| Pacientes correctamente diagnosticados                              | <b>91.67%</b> | 82.12%                 | 96.57%                 |
| Sensibilidad  | <b>93.75%</b> | 83.98%                 | 97.98%                 |
| Especificidad   | <b>75.00%</b> | 35.58%                 | 95.55%                 |
| Valor predictivo positivo   | <b>96.77%</b> | 87.83%                 | 99.44%                 |
| Valor predictivo negativo   | <b>60.00%</b> | 27.37%                 | 86.31%                 |
| Cociente de probabilidades positivo                                 | <b>3.75</b>   | 1.13                   | 12.47                  |
| Cociente de probabilidades negativo                                 | <b>0.08</b>   | 0.03                   | 0.23                   |

TABLA 6. Estudio de la capacidad predictiva como prueba diagnóstica de la colposcopia.

| <b>PCR COMO PRUEBA DIAGNOSTICA</b>                                  |               |                        |                        |
|---|---------------|------------------------|------------------------|
| <b>ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTICA DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA</b> |               |                        |                        |
|   |               | <b>95% IC</b>          |                        |
|   |               | <b>LIMITE INFERIOR</b> | <b>LIMITE SUPERIOR</b> |
| Prevalencia de la enfermedad  | <b>87.50%</b> | 77.10%                 | 93.78%                 |
| Pacientes correctamente diagnosticados                              | <b>30.56%</b> | 20.53%                 | 42.67%                 |
| Sensibilidad  | <b>22.22%</b> | 13.10%                 | 34.78%                 |
| Especificidad   | <b>88.89%</b> | 50.67%                 | 99.42%                 |
| Valor predictivo positivo   | <b>93.33%</b> | 66.03%                 | 99.65%                 |
| Valor predictivo negativo   | <b>14.04%</b> | 6.68%                  | 26.35%                 |
| Cociente de probabilidades positivo                                 | <b>2.00</b>   | 0.30                   | 13.44                  |
| Cociente de probabilidades negativo                                 | <b>0.88</b>   | 0.67                   | 1.14                   |

TABLA 7. Estudio de la capacidad predictiva como prueba diagnóstica de la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

## 10. DISCUSION

La prevalencia de infección de VPH, a través de la citología, fue del 87.50%, de la colposcopia 88.89% y PCR 87.50%, se determino que el serotipo más frecuente fue el 81, considerado de bajo riesgo según la última clasificación epidemiológica. Se demostró un cálculo similar al reportado en la literatura, donde se menciona una alta prevalencia de la enfermedad en una población con mujeres con vida sexual activa, además de que también se demostró que se tienen mayor número de casos con infecciones con serotipos de alto riesgo. (3)

Los detectados por PCR en este estudio, catalogados como alto riesgo, fueron los serotipos 16, 31, 35, 52, 56, 58, 59, 73, de bajo riesgo 42, 61, 70, 81, y dos serotipos mas catalogados en los de probable alto riesgo (serotipo 66) y de riesgo impreciso.

La detección del VPH está reconocida como instrumento útil para la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino. Es importante que las técnicas aplicadas tengan una gran sensibilidad y especificidad para la detección de VPH en lesiones de alto y bajo grado.

En este estudio, donde la muestra contaba con diagnostico por infección de VPH, lesión intraepitelial de bajo y alto grado, se demuestra que la prueba citológica presento una baja sensibilidad, al igual que la PCR. Lo que llama la atención, dado que lo hasta ahora reportado por la literatura, no es concordante para la PCR, por lo que se puede atribuir que no se detectó VPH a la subjetividad de la interpretación de la citología y colposcopia y a una clasificación incorrecta de los cambios observados no relacionados con la infección, aunque también puede tratarse de una regresión de la infección anterior a la resolución de los cambios morfológicos; también son posibles infecciones con VPH de bajo riesgo que no incluyen las pruebas de PCR. Además de que estos ensayos presentan el problema de la posible contaminación con producto amplificado, por lo que deben realizarse en laboratorios especializados. (52)

Otro dato peculiar en los resultados, fueron dos casos, con diagnostico colposcopico de lesión de alto grado e histopatológico de adenocarcinoma, pero con reporte negativo a infección VPH por PCR, a lo que presupone que igual un 10% de todos los cambios oncogénicos, no se relacionan con infección de VPH, además de que esto se explica cuando queda establecido que la PCR es una prueba para detectar presencia de VPH, mientras que el análisis histopatológico busca determinar la presencia de lesiones más allá de si éstas se encuentran asociadas o no al VPH. A parte de que la infección productiva de VPH genera numerosas partículas virales fácilmente detectables por la PCR en lesiones de bajo grado, mientras que en estado de latencia, el virus no se replica activamente permaneciendo en las células infectadas en una copia en estado episomal o integrada a un cromosoma del genoma celular, en ambos casos no hay replicación del genoma viral, esto puede ocurrir en lesiones de alto grado. Es entonces que el estado de latencia afecta la sensibilidad de la PCR, sobre todo si la muestra fue tomada de una zona donde las células portadoras son escasas o están ausentes. Cabe mencionar que los métodos de PCR pueden tener fallas en la amplificación por deleciones o cambios en la secuencia viral que pueden también afectar el resultado de la PCR. (53)

De los casos reportados como positivos por PCR, el 22.7%, presento infección mixta, con presencia de dos serotipos de virus, lo que es importante recalcar las infecciones múltiples podrían reflejar una mayor tolerancia inmunológica a la infección por VPH, con la acumulación consecuente de infecciones, desde este punto de vista, las infecciones múltiples pueden representar un marcador de persistencia de la infección, lo cual han demostrado algunos estudios como un posible factor de progresión de la lesión. Las técnicas basadas en PCR permiten conocer el tipo específico y las infecciones múltiples, lo que posibilita el seguimiento particular de la persistencia de la infección. <sup>(52)</sup>

Falta mencionar que la citología, con reporte normal, con diagnóstico de infección por IVPH y la presencia de su baja sensibilidad, ya que esta prueba tiene sus limitaciones, en algunos estudios tipo meta-análisis indican que tiene una sensibilidad promedio del 51% y una especificidad del 98%, frente a la colposcopia o el análisis histológico, es entonces, su alta tasa de falsos negativos su limitación más importante.<sup>(52)</sup> También nos puede indicar que la infección precede largamente a las lesiones y que los cambios morfológicos pueden ser tan sutiles que fácilmente pasan desapercibidos y en cuanto a la colposcopia la disminución en la eficacia como prueba diagnóstica, se puede explicar porque en etapas iniciales las lesiones causadas por la infección del VPH son planas y si no se usa ácido acético son completamente invisibles; claro que hay otras lesiones como la metaplasia, que también son acetoblancas, lo cual agrega un factor de error a la colposcopia. <sup>(54)</sup>

Los grupos etarios detectados como factores de riesgo, donde se valoro el riesgo para infección de VPH por antecedente de tabaquismo, inicio de vida sexual, número de contactos sexuales, paridad y el grupo de edad de mayor impacto, se encontró asociación con lo ya reportado en la literatura. <sup>(55)</sup>

Casi la mitad de la muestra (48.6%), se encuentra expuesta al factor tabáquico, el promedio de edad para inicio de vida sexual (19.68 años), observándose un inicio temprano, lo que expone el riesgo de padecer la infección y posiblemente mayor número de compañeros sexuales, donde la mayor frecuencia de números de parejas sexuales se encuentra con más de 2 parejas sexuales, el rango de edad más afectado fue el de 30-41 años de edad y en cuanto a la paridad fue más común en las primíparas.

Lo que nos hace pensar que el cáncer cervicouterino representa la neoplasia más frecuente en México y que constituye el 7.6% del total de muertes por cáncer en la mujer a nivel mundial y que ocurre con mayor frecuencia en la etapa más productiva de la vida de la mujer (entre los 30 y 50 años de edad). La adquisición de la enfermedad se relaciona con el inicio temprano de la actividad sexual, la promiscuidad, la multiparidad. <sup>(2)</sup>

En cuanto a lo que nos interesa a la prevención, las dos diferentes tipos de vacunas (Gardasil y Cervarix), confieren protección para ciertos serotipos de alto riesgo, y según lo reportado en este estudio se encontraron serotipos 35, 52, 56, 59, 73, los cuales se consideran de alto riesgo por su relación con el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado, y contra los cuales ninguna vacuna profiláctica brinda protección. Solo se ha reportado reacción cruzada de protección para los serotipos 45, 31, 52, 33 Y 58, y los encontrados en este estudio fueron el 31, 52 y 58. <sup>(55)</sup>

Estos hallazgos son de importancia, ya que se observa una gran variedad de serotipos de alto riesgo, lo que conlleva a un alto riesgo oncogénico, pues estas

lesiones tendrían una alta probabilidad de progresar a un estadio neoplásico mayor, de los cuales el VPH serotipo 16 fue uno de los reportados. Por lo que el uso de la PCR puede reducir el número de mujeres que van a desarrollar cáncer, detectando los virus de alto riesgo y la infección en etapa más temprana.

## 11. CONCLUSIONES

Se demostró que la prevalencia de la infección por virus del papiloma humano es mayor del 87%, independientemente del estudio diagnóstico que se utilice.

El inicio temprano de la actividad sexual, el incremento en las parejas sexuales y encontrarse en un grupo de edad reproductiva son considerados como factores de riesgo para contraer la infección del virus del papiloma humano, lo que fue similar a lo ya reportado en la literatura.

En las diferentes técnicas diagnósticas que se valoraron en este estudio, se observó únicamente que la PCR no presentó la misma sensibilidad a lo ya reportado, a lo que se puede atribuir que es una prueba que fácilmente se puede alterar dependiendo de la lesión viral y del proceso de la muestra.

Con los resultados de este estudio se puede realizar la inferencia de que las mujeres derechohabientes de petróleo mexicanos presentan una baja prevalencia de infección por serotipos de alto grado contenidos en la vacuna, pues solo se demostraron en el 7.4% de la población infectada por VPH y confirmada por PCR y en el total de las mujeres con lesión intraepitelial, solo el 2.7% de las pacientes tuvo alguno de estos serotipos, por lo que se propone realizar un estudio para valorar la prevalencia de anticuerpos contra los serotipos de alto riesgo y con estos resultados valorar la aplicación de la vacuna.

## **GLOSARIO**

VIRUS. Entidad acelular infecciosa que, aunque puede sobrevivir extracelularmente, es un parásito absoluto porque solamente es capaz de replicarse en el seno de células vivas específicas, pero sin generar energía ni ninguna actividad metabólica. Los componentes permanentes de los virus son ácido nucleico (ADN o ARN, de una o de dos cadenas) envuelto por una cubierta proteica llamada cápside.

GENOMA. Conjunto de los genes de un individuo o de una especie, contenido en un juego haploide de cromosomas.

VIRION. Unidad estructural de los virus. Consta fundamentalmente de dos estructuras imprescindibles: Un ácido nucleico (ADN o ARN) y una envoltura proteica (cápside). A estas estructuras básicas se añade en algunos casos una envoltura lipídica y/o espículas de glucoproteína.

NUCLEOTIDO. Compuesto orgánico constituido por una base nitrogenada, un azúcar y ácido fosfórico. Según que el azúcar sea la ribosa o la desoxirribosa, el nucleótido resultante se denomina ribonucleótido o desoxirribonucleótido.

TAXONOMIA. Ciencia que trata de los principios, métodos y fines de la clasificación. Se aplica en particular, dentro de la biología, para la ordenación jerarquizada y sistemática, con sus nombres, de los grupos de animales y de vegetales.

ONCOGEN. Cada uno de los genes que, al activarse, pueden provocar la aparición de la enfermedad cancerosa.

FOMITES. Objetos de uso personal del enfermo o portador, que pueden estar contaminados y transmitir agentes infecciosos.



## 12. BIBLIOGRAFIA

1. López Saavedra A, Lizano Soberón M: Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina, *Cancerología*, 2006, 1:31-55.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J: Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publications, 1997, 7(143).
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2002; cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, IARC cancer base no. 5. Version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
4. Giuseppe De Palo: Colposcopia y patología del tracto genital inferior. 1992, Edit. Panamericana.
5. Hans-B, Krebs, MD editor: Infección genital por papilomavirus humano. *Clin Obst Ginec*, 1989, (1).
6. Gerard J Nuovo y Ralph M. Richart: Papilomavirus humano: una revisión. *Year Book de Obstetricia y Ginecología*. Edit. Panamericana. (1989).
7. Dr. Richard Reid, editor: Papilomavirus humanos. *Clin Obstet Ginec Temas Actuales 2* (1987).
8. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM: Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1989, (74):950-954.
9. Schneider A, Kirchhoff T, Meinhardt G, Gissmann L: Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young, women with a history of normal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992, (79):683-688.
10. Tabbara S, Saleh ADM, Andersen WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP: The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions. Histologic, cytologic, and viral correlates. *Obstet Gynecol* 1992, (79): 338-346.
11. Hans-B Krebs, Sonia M Khir: Human papillomavirus infections an genital tract cancers. *Gynecology and Obstetrics*, 1994, (4): 1040.
12. Wright TC, Richart RM, Ferenczy A: Electrosurgery for HPV Related diseases of the lower genital Tract. 1992 Arthur Vision Incorporated and Bio Vision, Incorporated, Printed Canadá.
13. Human Papillomavirus. *PRECIS IV An Update in Obstetrics and Gynecology* 1990, (36):40 A.C.O.G.
14. Vargas-Hernandez, VM: Virus del papiloma humano. Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, diagnósticos y terapéuticos. *Ginecol. Obstet. Méx* 1996; 64(9): 411-417.
15. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR: Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324:17-27
16. HPV handbook 1: Human papillomavirus and cervical cancer. Walter Prendiville and Philip Davies. Taylor & Francis Group, 2004.
17. Evander M, Frazer IH, Payne E: Identification of the alpha-6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J. Virol*, , 1997 (71):2449-2456.
18. Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M: Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J. Virol*, 2001 (75):1565-1570.
19. Yoon CS, Kim KD, Park SN and Cheong SW: Alpha (6) Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Commun*, , 2001 (283):668-673.
20. Day PM, Lowy DR, Schiller JT: Papillomavirus infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology*, 2003, (307):1-1.
21. Li M, Beard P, Estes PA: Intercapsomeric disulphide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J. Virol*, 1998, (72):2160-7.
22. Wilson VG, West M, Woytek K: Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. *Virus Genes*, 2002, (24): 275-90.
23. Frattini MG, Lim HB, Laimins LA: In vitro synthesis of oncogenic HPVs requires episomal genomes for differentiation-dependent late gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 1996 (93): 3062-7.
24. Calleja-Macias IE, Mina Kalantari AB, Huh J: Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31 and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African and Native American variants. *Virology*, 2004, (319). 315-323
25. Ho L, Chan SY, Burk RD: The genetic drift of HPV 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and movement of ancient human populations. *J. Virol.*, 1993 (67), 6413-6414.

26. Ong CK, Chan SY, Campo MS: Evolution of HPV 18: an ancient phylogenetic root in Africa and intratype diversity reflect coevolution with human ethnic groups. *J. Virol.* , 1993 (67), 6424-6431.
27. Yamada T, Manos MM, Peto J, Greer CE: Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. *J. Virol.* ,1997(71), 2463-2472.
28. Kämmer C, Warthorst U, Torrez-Martinez N: Sequence analysis of the long control region of HPV 16 variants and functional consequences for P97 promoter activity. *J. Gen. Virol.* , 2000(81):1975-1981.
29. Villa LL, Sichero L, Rahal P, Caballero O. Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *J. Gen. Virol.* , 2000(81):2959-2968.
30. Burk RD, Ho GY, Beardsley L: Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J. Infect. Dis.* 1996; 174(4): 679- 89
31. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z: Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* , 2000 (182): 257-264.
32. Burk RD, Kelly P, Feldman J: Declining presence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex. Transm. Dis.* (23): 333-341.
33. Negrini BP, Schiffman MH, Kurgan RJ: Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Res.*, 1990 50 (15): 4670-5.
34. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect Dis.* , 1999,180 (5) 1415-23.
35. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL: Incidence, Prevalence and clearance of type-specific human papillomavirus infections; The Young Women's Health Study. *J. Infect Dis.*, 2002186 (4): 462-9.
36. Holowaty P, Miller AB, Rohan T: Natural dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* , 1999 (91): 252-258.
37. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J. Infect. Dis.* , 1994 169 (2): 235- 40.
38. Ho GY, Bierman R, Beardsley L: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.*, 1998 338 (7): 423-8.
39. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003 348 (6): 518-27.
40. Bachtary B, Obermair A, Dreier B: Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer*,2002, 102(3):237-43
41. Burk RD, Ho GY, Beardsley L: Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J. Infect. Dis.*, 1996; 174(4): 679- 89.
42. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005(6):271-8.
43. Shi L, Sings HL, Bryan JT, Wang B, Wang Y, Mach H, et al. GARDASIL: prophylactic human papillomavirus vaccine development. From bench top to bed-side. *Clin Pharmacol Ther.* 2007(81):259-64.
44. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine.* 2006,(24) (Suppl 3):S114-21.
45. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006; (24):5571-83.
46. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Brit J Cancer.* 2006(95):1459-66.
47. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine.* 2006;24 (Suppl 3):S106-13.
48. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types

- 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006; (118):2135-45.
49. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use. Gardasil®. [Consultado el 30/04/2007].  
Disponibile en [www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf](http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf).
50. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet*. 2006; (367):1247-55.
51. Xavier Castellsagué, Bosch. Vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH): incorporación del pediatra en la lucha contra el cáncer de cuello uterino, *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2007(9) Supl3:S21-4.
52. M Paz Cañadas, Belén Lloveras, Attila Lorincz, Maijo Ejarque, Rebeca Font, F. Xavier Bosch, Silvia de Sanjosé. Evaluación de las técnicas de detección del VPH en los programas de cribado para cáncer de cuello uterino, *salud pública de méxico*, 2006(.48)5: 373-78.
53. Quintero Vega, Militza, Cruz Gomez, Jhon Fredy, Bastidas, Marco *et al*. Detección y tipificación de virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR- RFLP. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008; 68(1):25-31.
54. C. Vilela Desposorio,LA. Rodríguez Delfín, A. Castro Poémape. Detection of the human papillomavirus by polymerase chain reaction and its relation with the results of the conventional pap; *Mosaico Cient* 2006; 3(2):30-35.
55. Novoa, A. y Echegollen, A. Epidemiología del cáncer de cervix en Latinoamérica. *Ginec Obstet Mex* 2001; 69:243-246.



**PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**SEROTIPO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO.**

**ESTUDIO PROSPECTIVO EL CUAL CONSISTE EN REALIZACION DE COLPOSCOPIA Y TECNICAS MOLECULARES PARA DETERMINAR INFECCION Y SEROTIPO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_ años de edad.

Y domicilio en: \_\_\_\_\_ y numero de ficha \_\_\_\_\_.

Nombre del representante legal, familiar o allegado: \_\_\_\_\_.  
De \_\_\_\_ años de edad.

Con domicilio en: \_\_\_\_\_.

En calidad de: \_\_\_\_\_.

**DECLARO**

1. Que he leído (o alguien me ha leído la información del estudio) y entiendo la hoja de información del día 1 junio del 2008 para el estudio citado anteriormente. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo la libertad de retirarme en cualquier momento, sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, sin que me cuidado médico o mis derechos legales sean afectados.
3. Entiendo que secciones de cualquiera de mis notas médicas pueden ser vistas por individuos responsables de petróleos mexicanos o autoridades regulatorias cuando sea relevante para mi participación en la investigación. Doy permiso para que estos individuos tengan acceso a mis registros.
4. Estoy de acuerdo en participar en el estudio citado anteriormente. Sé que me darán una copia de esta forma firmada y fechada, de la hoja de información para la paciente, para llevármela a casa.
5. Sé a quién contactar si tengo cualquier inquietud respecto a este estudio.

6. Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance de mi participación en el estudio.

### EN QUE CONSISTE LA COLPOSCOPIA Y TECNICAS MOLECULARES

Ante la confirmación diagnóstico de infección de virus de papiloma humano, se realizara a una toma de muestra de secreción cervicovaginal, la cual se enviara a laboratorio, para realización de técnicas moleculares y determinación del serotipo de virus de papiloma humano.

### RIESGOS DE LAS TECNICAS

Al realizarse las diferentes técnicas, se solicitara la colocación de posición ginecológica, lo que pudiera afectar al pudor de la paciente, las cuales se realizaran con discreción y respeto.

Se pueden mostrar molestias locales por colocación de espéculos vaginales.

Presencia de reacciones alérgicas a algunos de los componentes necesarios para marcación de lesiones (ácido acético).

En raras excepciones se presentara sangrado de origen cervical en el sitio de la realización de toma de biopsia.

Si en el momento de la realización de las diferentes técnicas surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la forma de la toma de las muestras dependiendo de las diferentes técnicas.

Y en tales condiciones

### **CONSIENTO**

En participar en el estudio llamado:

Me reservo expresamente el derecho a **ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO EN EL CUAL CONSISTE EN REALIZACION DE COLPOSCOPIA Y TECNICAS MOLECULARES DIAGNOSTICAS PARA DETERMINAR INFECCION Y SEROTIPO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO.**

Con el derecho de revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL  
PACIENTE/REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO  
RESPONSABLE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA TESTIGO 1

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA TESTIGO 2

*Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el  
Consentimiento*

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad.

Y domicilio en: \_\_\_\_\_ y N° de Ficha: \_\_\_\_\_.

Nombre del representante legal, familiar o allegado: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad.

Y domicilio en: \_\_\_\_\_

En calidad de: \_\_\_\_\_

Revoco el consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_\_ y no  
deseo proseguir en el estudio, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo  
de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO  
RESPONSABLE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA TESTIGO 1

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA TESTIGO 2

ANEXO. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

|                              | PACIENTE |
|------------------------------|----------|
| FICHA                        |          |
| EDAD                         |          |
| TABAQUISMO                   |          |
| INICIO DE VIDA SEXUAL        |          |
| NUMERO DE PAREJAS SEXUALES   |          |
| CITOLOGIA                    |          |
| BIOPSIA                      |          |
| TECNICA MOLECULAR Y SEROTIPO |          |