



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**División de Estudios de Postgrado
e Investigación**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS POSITIVOS DE LA
GENOTIPIFICACIÓN DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
DE ALTO RIESGO (VPH-AR) Y SU RELACIÓN CON LA
CITOLOGÍA CERVICO VAGINAL Y LA COLPOSCOPIA EN
PACIENTES DEL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”**

Trabajo de Investigación que presenta:

DRA. GABRIELA CABRERA LOPEZ

Para obtener el Diploma de la Especialidad en

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Asesor de Tesis:

DR. OSCAR A. TREJO SOLORZANO



No. De Registro de Protocolo: 174.2014

2014



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.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLORZANO
PROFESOR TITULAR

DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLORZANO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a las personas que impactaron en mi vida, aquellas personas que siempre estuvieron dispuestas a ofrecerme su ayuda directa o indirectamente para lograr mis objetivos.

Así también a todos mis maestros que con su experiencia y enseñanza contribuyeron a formarme como medico especialista ayudándome a obtener los conocimientos y habilidades para enfrentar los retos que se avecinan; porque me hicieron mejor persona y me mostraron lo relevante de las cosas.

Gracias, por que con el paso de estos cuatro años se reafirmó mi propósito para seguir adelante con el apoyo de la amistad incondicional.

Si no puedes agradar a todos con tus méritos y tu arte, agrada a pocos.

Agradar a muchos es malo.

Johann Christoph Friedrich Shiller

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	7
ANTECEDENTES.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	11
MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
ANEXOS.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN

ANTECEDENTES: El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. Está precedido por una serie de lesiones precursoras que generalmente se desarrollan de modo lento precediendo al cáncer invasivo. Estas lesiones precursoras se denominan lesión escamosa intraepitelial (LEI). El virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH- AR) que desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer cervical. Hoy en día, se considera que la infección por VPH es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de esta neoplasia. La genotipificación de VPH-AR que tiene una sensibilidad de hasta el 96,6% para detectar lesiones precancerosas.

OBJETIVO:

Evaluar la genotipificación positiva de los VPH de alto riesgo, (genotipos 16 y 18) y su relación con la citología cervico vaginal y la colposcopia, en las pacientes del servicio de colposcopia del Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos".

MATERIALES Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, en el Servicio de colposcopia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos". A las pacientes referidas del primer nivel de atención con resultado positivo para VPH de alto riesgo 16 y 18 se les aplicara formulario-encuesta, parte integral de la valoración y del protocolo estudio del servicio de colposcopia. Se ratificara la citología cervico vaginal; se evaluara la relacion de los resultados de genotipificacion positiva para VPH de alto riesgo con la citología cervico vaginal y con colposcopia.

RESULTADOS:

De un total de 1120 pacientes, un total de 148 tuvieron genotipificacion positiva. 103 (69.6%) fueron VPH 16 y 38 (25.7%) VPH 18, y ambos 7(4.7%). Se realizo la correlación entre la genotipificación positiva de los VPH de alto riesgo (16 y 18) con la citología cervico vaginal y la colposcopia. Obteniendo una correlación entre VPH 16 y NIC I con 8 pacientes 5.4%, y para VPH 18 con 3 pacientes (1.4%) con un valor de Chi2 de 8.089. La asociación es de 2,801 con una significancia de 0,094. Comparado con la correlación entre genotipificacioón positiva y colposcopia con chi2 con un valor de 5,194; la significancia asintónica bilateral es de 0,983

CONCLUSIONES: La correlación se presenta con mayor fuerza en los resultados de la prueba genotipificación positiva con la citología. La alta sensibilidad de las pruebas moleculares hoy en día son un elemento fundamental en los programas de detección temprana para implementar un tratamiento conservador y oportuno.

PALABRAS CLAVE: cáncer cervico uterino, VPH-AR, citología, colposcopia.

SUMMARY

BACKGROUND: Cervical cancer is one of the leading causes of death by cancer in women worldwide. It is preceded by a series of precursor lesions that usually develop so slow to preceding the invasive cancer. These precursor lesions are called squamous intraepithelial lesion (LEI). The virus of the human papillomavirus (HPV) plays an important role in the development of cervical cancer. Today, it is considered that the HPV infection is a cause that is necessary, but not sufficient, for the development of this neoplasia. Genotyping for HPV that has a sensitivity of up to 96.6% to detect pre-cancerous lesions.

OBJECTIVE:

Evaluate positive genotyping for HPV of high-risk (genotypes 16 and 18) and its relationship with the cervico-vaginal cytology and colposcopy, in patients of the colposcopy of the Regional Hospital "Licenciado Adolfo López Mateos" service.

MATERIALS and methods: It is a longitudinal, prospective, observational study in colposcopy of the "Regional Hospital service Lic. Adolfo López Mateos". Referred patients of the first level of care with positive for high-risk HPV 16 and 18 questionnaire, applies them an integral part of valuation and the Protocol study of colposcopy services. Ratification of the cervico-vaginal cytology; the relationship between the results of positive genotyping for HPV of high-risk cervical vaginal cytology and colposcopy will be assessed.

RESULTS:

A total of 1120 patients, a total of 148 had positive genotyping. Of which HPV 16 were 103 (69.6), and HPV 18 a total of 38 (25.7), and both 7 (4.7). Realized the correlation between positive genotyping for HPV of high-risk (16 and 18) with cervico-vaginal cytology and colposcopy. Obtaining a correlation between HPV 16 and NIC I with 8 patients 5.4, and for 3 patients (1.4) with a value of $\chi^2=8.089$ HPV 18. The Association is of 2,801 with a significance 0.094. Compared with the correlation between positive genotyping and colposcopy with $\chi^2=5,194$ worth; the bilateral asintonica significance is 0.983.

CONCLUSIONS: The correlation is presented with greater force in the test results positive genotyping with cytology. The high sensitivity of molecular tests today are a fundamental element in early detection programs to implement a conservative and appropriate treatment.

KEY WORDS: cytology, colposcopy HPV-HR, cervical cancer

ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo.¹ El agente etiológico asociado al cáncer cervical es el virus de papiloma humano (VPH), esencialmente los tipos oncogénicos o de alto riesgo. Esta infección es una de las más prevalentes en cuanto a infecciones de transmisión sexual (ITS) en el mundo.²⁻³

No obstante, se trata de una patología altamente curable si se detecta a tiempo.³⁻⁴ El cáncer cervicouterino está precedido por una serie de lesiones precursoras que generalmente se desarrollan de modo lento precediendo al cáncer invasivo, típicamente durante un período mayor a 10 años.⁵ Estas lesiones precursoras son las anteriormente llamadas displasias o neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y la actualmente denominada lesión escamosa intraepitelial (LEI).⁶ Una de las características de la historia natural del cáncer cervical es que en más del 50% de pacientes con lesiones de bajo grado regresan, mientras que pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer tienen una baja probabilidad de regresión; sin embargo, no es del todo claro porque unas pacientes regresan y otras progresan.¹⁰ Por esta razón, es importante desarrollar estrategias que lleven al conocimiento de factores virales moleculares con valor predictivo y con capacidad para indicar que personas muestran alto riesgo de desarrollar este tipo de patologías, esto con el fin de implementar medidas de prevención, seguimiento e intervención.

El VPH es un virus ADN que desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer cervical.⁸⁻⁹ Hoy en día, se considera que la infección por VPH es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de esta neoplasia.¹⁰ Alrededor del 99% de mujeres con cáncer cervical presentan esta infección.¹¹ Igualmente, se ha descrito su presencia en las lesiones precancerosas antes descritas. El virus actuaría conjuntamente con otros factores, no totalmente conocidos para el desarrollo final de la lesión invasora.⁴⁻¹²

El VPH pertenece a la familia Papovaviridae, que está formada por virus que tienen una cápside con 72 capsómeros con el genoma del virus. Los capsómeros están compuestos por dos proteínas estructurales: L1 que forma el 80% de la partícula viral y L2 que es la proteína menor de los capsómeros, de 43- 53 kD. El genoma es una molécula de doble cadena de ADN organizada con 8 a 10 marcos de lectura abierta (ORFs) la cual es semejante para todos los VPH. El genoma está dividido en tres regiones: la región larga de control (LCR) que no tiene potencial para codificar, la región de las proteínas tempranas (E1-E8) y la región de las proteínas tardías (L1 y L2). Las proteínas E1 y L2 son necesarias para la replicación extracromosómica del virus y existen para poder completar el ciclo vital del virus.²⁰⁻²²

Una de las características del cáncer cervical es la pérdida de la expresión de la proteína viral E2. Se cree que en las células basales del epitelio neoplásico, esta proteína, E2, pierde su expresión y esto produce una pequeña cantidad de E2-ORF, el cual como producto de fusión es capaz de reprimir la replicación del ADN y su expresión y por lo tanto mantendría el virus en fase latente en

las células basales.^{20,21} Las proteínas E1 y E2 se van a unir a secuencias específicas del ADN, de tal modo que E1 es la proteína iniciadora de la replicación, para lo cual las secuencias únicas de E1 en adenina-timina van a estar flanqueadas por dos o tres sitios de unión con la proteína E2, con alta afinidad para las secuencias de adenina-timina.

E2 regula la transcripción y es capaz de reprimir algunos promotores que controla la expresión de los genes E6 y E7 y de esta manera es un regulador de la proliferación celular y de la capacidad de transformación de las células infectadas. La proteína E4 se expresa en estadios tardíos de la infección cuando se están ensamblando los viriones, en tanto que la proteína E5 en un marco de lectura abierta está demorada en las células neoplásicas y ella no es necesaria para mantener la transformación maligna de las células huésped.

En la etapa no productiva episomal, las células basales del epitelio llegan a formar hasta 200 copias con gran amplificación del genoma. Posteriormente, se transcribirá el ARNm y se van a codificar las proteínas L1 y L2 de la cápside, cosa que se produce únicamente en las capas superficiales del epitelio, allí se pueden comenzar a ver con el microscopio electrónico las partículas virales. La infección persiste en las células basales porque ellas no sufren cambios, no hay coilocitosis, no hay lisis celular, no son productivas.

Las proteínas E6 y E7 son, sin duda alguna, las más importantes en sus propiedades oncogénicas. Ellas mantendrán el ambiente celular para que el genoma viral pueda mantenerse extracromosómico. Hoy en día se conoce bien la capacidad de E6 y E7 para inmortalizar y transformar las células del cuello uterino.

Los modelos de E6-p53 y de E7-Rb han servido para demostrar como el VPH provoca los cambios preneoplásicos.²²⁻²³ El blanco de E6 es la proteína supresora de tumores conocida como p53, pues E6 promueve su degradación a través de la ubiquitina. De manera que las células que expresan E6 tienen bajos niveles de p53, lo cual favorece la acumulación de mutaciones en los cromosomas. Hasta el momento se han aislado más de 200 tipos diferentes de HPV que incluyen aquellos de bajo y alto riesgo oncogénico, mencionándose también un riesgo intermedio. Al grupo de bajo riesgo pertenecen el 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81, los de alto riesgo son el 16,18,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82 y los de riesgo intermedio el 31,33. Los denominados de bajo riesgo se relacionan con lesiones benignas y condilomas, en cambio los de alto riesgo están relacionados y se los encuentra en lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello siendo el tipo 16 el de mayor frecuencia en el tipo escamoso.¹³⁻¹⁴

Para el cribado de cáncer cervical, se ha utilizado tradicionalmente la citología cervico vaginal o prueba de Papanicolaou. Aunque la citología cervical ha contribuido enormemente a la reducción de la morbimortalidad del cáncer cervical, su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es muy baja, aproximadamente del 55,4%. En comparación, la prueba de detección del

ADN de los genotipos VPH-AR en muestras cervicales tiene una sensibilidad de hasta el 96,6% para detectar lesiones precancerosas aunque es menos específica que la citología.⁵

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia propone esta prueba para el cribado en mujeres mayores de 30 años y en cohortes vacunadas⁶. Sin embargo, el verdadero valor de la prueba de detección del ADN de los VPH-AR es su altísimo valor predictivo negativo cercano al 100% que permite espaciar los cribados con la seguridad de no desarrollar NIC III en por lo menos, 3 años y algunos autores aseguran que hasta 5 años.⁷⁻⁸

También hay que considerar que no todos los tipos de VPH son igual de oncogénicos. Los genotipos 16 y 18 se encuentran en el 70% de lesiones NIC III⁹ y en el 75% de los casos de cáncer cervical¹⁰. Está comprobado que el riesgo de desarrollar NIC III en las mujeres infectadas por estos genotipos es bastante mayor que en las infectadas por otros genotipos distintos. Recientemente se ha propuesto un seguimiento distinto de las pacientes mayores de 30 años infectadas con estos genotipos aunque la citología sea normal o con células atípicas de significado incierto (ASCUS).⁶⁻¹¹ Por lo tanto, es muy importante que las pruebas de detección del ADN de VPH-AR detecten separadamente los genotipos 16 y 18 para hacer un seguimiento exhaustivo a estas pacientes.

La detección temprana del virus podría revelar pacientes con lesiones precursoras. En este sentido, la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) es el método más sensible para la detección de secuencias del ADN del VPH en muestras clínicas.^{14 -16} El sistema cobas 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) está compuesto por el automático cobas X, el termociclador cobas Z y el *software* necesario para la realización de una PCR a tiempo real con *primers* de la región L1 del VPH. Los resultados aparecen en pantalla diferenciados en cuatro canales: genotipo 16, genotipo 18, otros AR-VPH (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 66) y beta-globina que se usa como control interno en cada muestra.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la genotipificación positiva de los VPH de alto riesgo, (genotipos 16 y 18) y su relación con la citología cervico vaginal y la colposcopia, en las pacientes del servicio de colposcopia del Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar los genotipos de alto riesgo del VPH (16 y 18) en los pacientes estudiados.
- Ratificar la citología cervico vaginal en pacientes con genotipificación positiva para VPH 16 y 18.
- Realizar colposcopia a las pacientes con genotipificación positiva para VPH 16 y 18.
- Determinar la correlación con la genotipificación positiva para VPH – AR (16 y 18) con citología cervico vaginal y colposcopia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, en las siguientes etapas:

Etapa I:

Recolección de datos bibliográficos, vía Internet e institucionales. Redacción y análisis del proyecto de investigación.

Etapa II:

Revisión y corrección del protocolo, así como su registro en el Comité Local de Investigación del ISSSTE.

Etapa III:

Difusión y capacitación del personal para el ingreso de pacientes, con la finalidad de llenar correctamente la hoja de consentimiento informado. A las pacientes referidas del primer nivel de atención con resultado positivo para VPH de alto riesgo 16 y 18 se les aplicara formulario-encuesta, parte integral de la valoración y del protocolo estudio del servicio de colposcopia. Se ratificara la citología cervico vaginal; se evaluara la relacion de los resultados de genotipificacion positiva para VPH de alto riesgo con la citologia cervico vaginal y con colposcopia

Etapa IV:

Se inició el estudio de investigación ingresando y seleccionando las pacientes dentro del HRLALM:

Etapa V:

Se dio seguimiento en la consulta externa del servicio de colposcopia, ratificación la genotipificación positiva para VPH-AR, citología cervico vaginal y colposcopia. Dando seguimiento adicional a las pacientes que lo ameritaran.

Etapa VI:

Finalmente, se realizó la recolección de datos y el análisis de los resultados. Para comprobar la asociación entre las variables y sus categorías se aplicó la prueba de chi cuadrada, Phi y V de Cramer.

GRUPO DE ESTUDIO:

Derechohabientes mujeres del ISSSTE referidas a la consulta externa del Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" del servicio de colposcopia.

Mujeres referidas con genotipificación positiva del virus del papiloma humano de alto riesgo.

Consentimiento informado firmado por la paciente o su responsable.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Derechohabientes mujeres del ISSSTE referidas a la consulta externa del Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" del servicio de colposcopia.
2. Mujeres referidas con genotipificación positiva del virus del papiloma humano de alto riesgo.
3. Consentimiento informado firmado por la paciente o su responsable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Mujeres no derechohabientes al ISSSTE.
2. Mujeres embarazadas.
3. Mujeres que no acepten firmar consentimiento informado.
4. Mujeres sin genotipificación para virus del papiloma humano.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. Pacientes que no quieran participar en el estudio.
2. Resultados de PCR inadecuados.
3. Colposcopia insatisfactoria

RESULTADOS

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

La primera parte de nuestro análisis estadístico corresponde a la parte descriptiva de nuestra muestra que nos permite un primer esbozo del comportamiento de las variables sometidas al cálculo de la frecuencia, dichas variables fueron: Grupos etarios (edad de las pacientes), genotipificación del VHH en las pacientes, resultado de Citología y resultado de Colposcopia.

La primera variable en ser sometida al cálculo de la frecuencia fue Grupos etarios (ver Fig. 1) donde encontramos que la frecuencia máxima esperada se encuentra en la categoría adulta madura que consta de un rango de 35-59 años con una frecuencia numérica de 101 pacientes que equivale al 68,2% del total de la muestra, le sigue la categoría adulta joven que consta de un rango de 19-34 años con una frecuencia numérica de 29 pacientes equivalentes al 19,6% y en tercer lugar está la categoría adulta mayor con una frecuencia numérica máxima esperada de 18 pacientes, es decir, el 12,2% del total de la muestra (ver Graf. 1)

La segunda variable sometida fue el agente etiológico asociado al cáncer cervical, es decir, el virus de papiloma humano en los genotipos 16 y 18 (ver Fig. 2) donde hallamos que la frecuencia máxima esperada es de 103 pacientes de las 148 incluidas que equivalen al 69.9%, le sigue el genotipo 18 con 38 pacientes (25.7%) y el resto de las pacientes, 7 (4.7%) ocupan la categoría ambos, es decir, que el resultado a VPH salió positivo a los genotipos 16 y 18 (ver Graf. 2)

La tercera variable sometida fue el resultado de la Citología Cervico Vaginal (ver Fig. 3) en las pacientes incluidas, hallando que la frecuencia máxima la obtuvo la categoría neoplasia Intraepitelial cervical grado I (NIC I) con 13 de las 32 pacientes positivas al resultado de la citología, del total de la muestra 148 pacientes dicha categoría obtuvo el 8.8%, le sigue la categoría de Atipia de Significado Indeterminado (ASC-US) con 12 pacientes positivos equivalentes al 8.1% del total de la población (ver Graf. 3)

La cuarta y última variable para el análisis de frecuencias es resultado de colposcopia de las pacientes (ver Fig. 4) de las cuales sólo 20 resultaron con valores “anormales” o positivos a lesiones; de esas 20 positivas, la frecuencia máxima la obtiene Cervicitis con 6 pacientes equivalentes al 4.7% del total, le siguen Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LIEAG) y Atrofia con 4 pacientes positivas respectivamente equivalentes al 2.7% cada una, siendo entontes las más significativas en la muestra después de que la categoría Normal representa el 86.5% con 128 pacientes (ver Graf. 4)

ANALISIS DE COEFICIENTES

El siguiente proceso estadístico responde a las necesidades comprobatorias para la hipótesis de investigación y tiene como objetivo calcular la correlación entre la genotipificación positiva de los VPH de alto riesgo (16 y 18) con la citología cervico vaginal y la colposcopia en las pacientes.

Para la comprobación calculamos la contingencia entre las variables donde encontramos que el genotipo 16 forma una contingencia entre la categoría, en los resultados de CITOLOGÍA, NIC I con 8 pacientes equivalentes al 5.4% del total, le sigue la categoría NIC I/LIEBG con 3 pacientes equivalentes al 2.0% de las 148 pacientes incluidas. Para el genotipo 18 la categoría con mayor contingencia fue NIC I con 3 pacientes equivalentes al 1.4% de los totales obtenidos en este genotipo. Para ambos genotipos la categoría más asociada vuelve a ser NIC I con 2 pacientes equivalentes al 1.4%.

Con éste cálculo obtuvimos el coeficiente de contingencia cuadrática (χ^2) con un valor de 8,089; la significancia asintónica bilateral es de ,885. La asociación es de 2,801 con una significancia de ,094. El cálculo de Phi es de ,234 y la V de Cramer tiene un valor de ,165. El valor de la contingencia de nuestro ejercicio es de ,228.

En los resultados de COLPOSCOPÍA, hallamos que el genotipo 16 tiene contingencia con la categoría Cervicitis con 5 pacientes equivalentes al 3.4% del total, le sigue la categoría LIEAG con 3 pacientes equivalentes al 2.0% de las 148 pacientes incluidas así como también la categoría Atrofia con los mismo valores. Para el genotipo 18 la categoría con mayor contingencia fue LIEBG con 2 pacientes equivalentes al 1.4% de los totales obtenidos en este genotipo.

Con éste cálculo obtuvimos el coeficiente χ^2 con un valor de 5,194; la significancia asintónica bilateral es de ,983. La asociación es de ,078 con una significancia de ,781. El cálculo de Phi es de ,187 y la V de Cramer tiene un valor de ,132. El valor de la contingencia de nuestro ejercicio es de 1,184.

DISCUSIÓN

El cáncer cervicouterino se encuentra dentro de las primeras causas de muerte por patología maligna entre las mujeres. Es la 2ª causa de neoplasia maligna más frecuentemente en mujeres del mundo entero. La mayoría de las pacientes nunca se realiza citología cervicovaginal. Sin embargo, es una contradicción que siendo una patología factible de ser detectada en etapas tempranas y tratada de manera oportuna, debido al largo período de tiempo que transcurre entre la aparición de una lesión intraepitelial y su evolución a cáncer, continúen ocurriendo un número importante de fallecimientos.

En todas las estrategias de prevención para el cáncer cervicouterino la detección y genotipificación del VPH es un paso determinante y crítico. Con esto se identifican pacientes de riesgo, pacientes que necesiten seguimiento o tratamiento y en ciertas circunstancias evitar tratamientos excesivos no justificados.

Aunque la citología cervical ha contribuido a la reducción de la morbimortalidad del cáncer cervicouterino, su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es del 55.4% en comparación con la genotipificación de VPH-AR que tiene una sensibilidad de hasta el 96,6% para detectar lesiones precancerosas. En nuestro medio existen muy pocos estudios que evalúen la relación entre la genotipificación positiva de VPH y la citología- colposcopia.

CONCLUSIONES

Aunque nuestro valor de contingencia es mayor en la contingencia VPH*COLPOSCOPÍA, la asociación se presenta con mayor fuerza en los resultados de la prueba VPH*CITOLOGÍA, es decir, hay mayor asociación entre los resultados de VPH y los resultados obtenidos en la CITOLOGÍA pero no se descarta el procedimiento de COLPOSCOPÍA como apoyo diagnóstico, ya que presenta una relación casi proporcional entre ambos procedimientos.

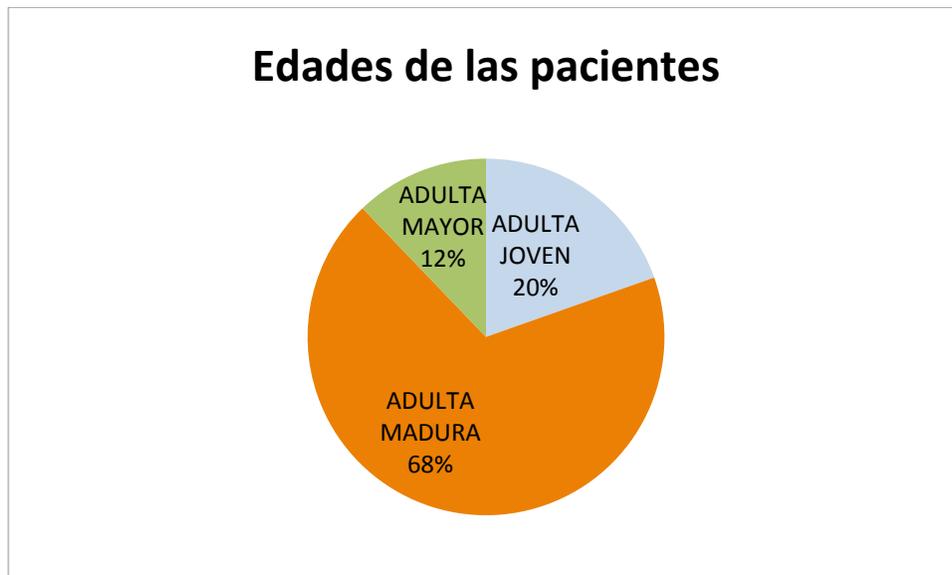
Todos los resultados obtenidos confirman que la alta sensibilidad de las pruebas moleculares hoy en día son un elemento fundamental en los programas de detección temprana de las lesiones que preceden al cáncer cervico uterino, en conjunto con la citología y la colposcopia, lo que nos permitirá de manera expedita enviar a las pacientes a la clínica de colposcopia para proporcionarles un tratamiento conservador y oportuno

ANEXOS

GRAFICAS ANEXO A.

Grupos etarios	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
ADULTA MADURA	101	68,2
ADULTA JOVEN	29	19,6
ADULTA MAYOR	18	12,2
Total	148	100,0

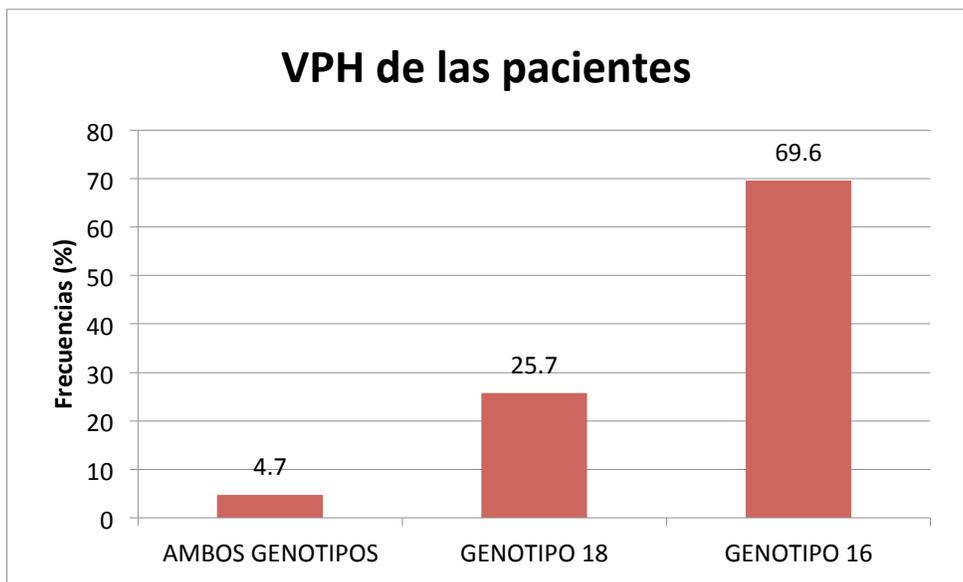
Fig. 1 Cálculo de la frecuencia de la variable Edad de las pacientes



Graf. 1 Presentación de los porcentajes de la frecuencia de la variable Edad de las pacientes

VPH	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
GENOTIPO 16	103	69,6
GENOTIPO 18	38	25,7
AMBOS GENOTIPOS	7	4,7
Total	148	100,0

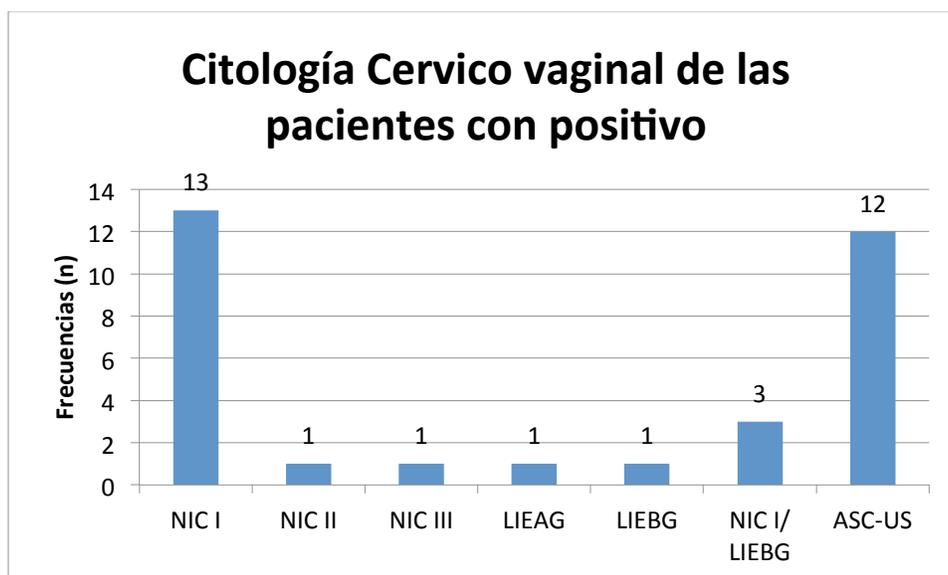
Fig. 2 Cálculo de la frecuencia de la variable VPH de las pacientes



Graf. 2 Presentación de los porcentajes de la frecuencia de la variable VPH de las pacientes

Citología Cervico Vaginal	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
NEGATIVO	116	78,4
NIC I	13	8,8
ASC-US	12	8,1
NIC I/LIEBG	3	2,0
NIC II	1	,7
NIC III	1	,7
LIEAG	1	,7
LIEBG	1	,7
Total	148	100,0

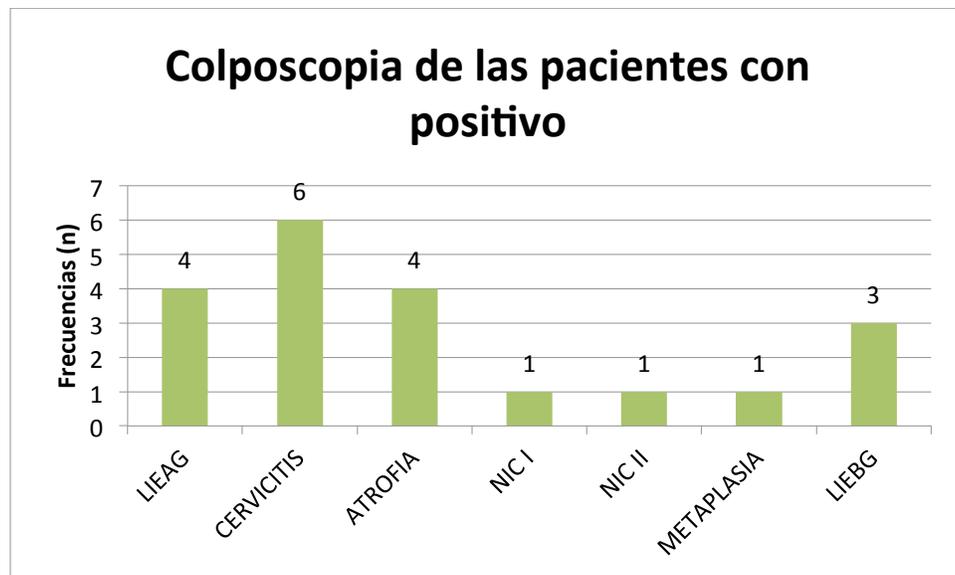
Fig. 3 Cálculo de la frecuencia de la variable Citología Cervico Vaginal de las pacientes con positivo



Graf. 3 Presentación de la frecuencia numérica de la variable Citología Cervico Vaginal de las pacientes con positivo

Colposcopia	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
NORMAL	128	86,5
LIEAG	4	2,7
CERVICITIS	6	4,1
ATROFIA	4	2,7
NIC I	1	,7
NIC II	1	,7
METAPLASIA	1	,7
LIEBG	3	2,0
Total	148	100,0

Fig. 4 Cálculo de la frecuencia de la variable Colposcopia



Graf. 4 Presentación de la frecuencia numérica de la variable Colposcopia de las pacientes con positivo

Tablas de contingencia

			CITOLOGÍA CERVICO VAGINAL			
			NEGATIVO	NIC I	NIC II	NIC III
VPH	GENOTIPO 16	Recuento	78	8	1	1
		% del total	52,7%	5,4%	0,7%	0,7%
	GENOTIPO 18	Recuento	33	3	0	0
		% del total	22,3%	2,0%	0,0%	0,0%
	AMBOS GENOTIPOS	Recuento	5	2	0	0
		% del total	3,4%	1,4%	0,0%	0,0%
Total		Recuento	116	13	1	1
		% del total	78,4%	8,8%	0,7%	0,7%

Fig. 5 (a) Tabla de contingencia entre las variables VPH y Citología Cervico Vaginal de las pacientes

			CITOLOGÍA CERVICO VAGINAL			
			LIEAG	LIEBG	NIC I/LIEBG	ASC-US
VPH	GENOTIPO 16	Recuento	1	1	3	10
		% del total	0,7%	0,7%	2,0%	6,8%
	GENOTIPO 18	Recuento	0	0	0	2
		% del total	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%
	AMBOS GENOTIPOS	Recuento	0	0	0	0
		% del total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total		Recuento	1	1	3	12
		% del total	0,7%	0,7%	2,0%	8,1%

Fig. 5 (b) Tabla de contingencia entre las variables VPH y Citología Cervico Vaginal de las pacientes

			Total
VPH	GENOTIPO 16	Recuento	103
		% del total	69,6%
	GENOTIPO 18	Recuento	38
		% del total	25,7%
	AMBOS GENOTIPOS	Recuento	7
		% del total	4,7%
Total	Recuento	148	
	% del total	100,0%	

Fig. 5 (c) Tabla de contingencia entre las variables VPH y Citología Cervico Vaginal de las pacientes

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,089	14	,885
Razón de verosimilitud	9,532	14	,796
Asociación lineal por lineal	2,801	1	,094
N de casos válidos	148		

Fig. 6 Pruebas de Chi-cuadrado de la contingencia entre las variables VPH y Citología Cervico Vaginal de las pacientes

Medidas simétricas			
		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,234	,885
	V de Cramer	,165	,885
	Coeficiente de contingencia	,228	,885
N de casos válidos		148	

Fig. 7 Medidas simétricas de la contingencia entre las variables VPH y Citología Cervico Vaginal de las pacientes

			COLPOSCOPIA			
			NORMAL	LIEAG	CERVICITIS	ATROFIA
VPH	GENOTIPO 16	Recuento	88	3	5	3
		% del total	59,5%	2,0%	3,4%	2,0%
	GENOTIPO 18	Recuento	33	1	1	1
		% del total	22,3%	0,7%	0,7%	0,7%
	AMBOS GENOTIPOS	Recuento	7	0	0	0
		% del total	4,7%	0,0%	0,0%	0,0%
Total		Recuento	128	4	6	4
		% del total	86,5%	2,7%	4,1%	2,7%

Fig. 8 (a) Tabla de contingencia entre las variables VPH y Colposcopia de las pacientes

			COLPOSCOPIA			
			NIC I	NIC II	METAPLASIA	LIEBG
VPH	GENOTIPO 16	Recuento	1	1	1	1
		% del total	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%
	GENOTIPO 18	Recuento	0	0	0	2
		% del total	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%
	AMBOS GENOTIPOS	Recuento	0	0	0	0
		% del total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total		Recuento	1	1	1	3
		% del total	0,7%	0,7%	0,7%	2,0%

Fig. 8 (b) Tabla de contingencia entre las variables VPH y Colposcopia de las pacientes

			Total
VPH	GENOTIPO 16	Recuento	103
		% del total	69,6%
	GENOTIPO 18	Recuento	38
		% del total	25,7%
	AMBOS GENOTIPOS	Recuento	7
		% del total	4,7%
Total	Recuento	148	
	% del total	100,0%	

Fig. 8 (c) Tabla de contingencia entre las variables VPH y Colposcopia de las pacientes

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,194	14	,983
Razón de verosimilitud	6,402	14	,955
Asociación lineal por lineal	,078	1	,781
N de casos válidos	148		

Fig. 9 Pruebas de Chi-cuadrado de la contingencia entre las variables VPH y Colposcopia de las pacientes

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,187	,983
	V de Cramer	,132	,983
	Coeficiente de contingencia	,184	,983
N de casos válidos		148	

Fig. 10 Medidas simétricas de la contingencia entre las variables VPH y Colposcopia de las pacientes

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ANEXO B

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente _____

No. de expediente: _____

POR MEDIO DE LA PRESENTE HAGO CONSTAR QUE HE RECIBIDO LA INFORMACIÓN SOBRE LOS OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

“Evaluación de los resultados positivos de la genotipificación de los virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) y su relación con la citología cervico vaginal y la colposcopia en pacientes del servicio de colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos”

Además he sido ampliamente informado sobre los procedimientos diagnósticos a que seré sometido y los riesgos eventuales que se pudieran presentar. Así mismo conozco sus ventajas y beneficios para mí en lo particular y para otros pacientes con padecimientos similares al mío.

Por otro lado, se me ha informado que la realización de los exámenes de laboratorio que se me harán no representarán en cargo económico para mí o mi familia, así mismo me queda claro que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme del mismo en el momento que yo lo juzgue conveniente.

Por lo anterior, doy mi autorización para que el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos puedan utilizar los datos incluidos en mi Historia Clínica así como los resultados de los análisis clínicos y de laboratorio que se realicen durante el estudio.

Nombre y Firma del paciente

Nombre y Firma testigo

Nombre y Firma testigo

Fecha: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. BOSCH, F.X.; Rohan T.; Schneider A.; Frazer I.; Pfister H et al. *Papillomavirus research update: Highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference*. En J CLIN PATHOL. National Cancer Institute Workshop. 2001;54: pag.0-12.
2. BROWN D.; Shew, M.; Qadadri, B.; Neptune, N.; Vargas, M.; *A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women*. En J INFECT DIS. 2005; 15, 191 (2), pag. 182 - 192.
3. GRAVITT, P.; y cols; "A Comparison between Real-Time Polymerase Chain Reaction and Hybrid Capture 2 for Human Papillomavirus DNA Quantitation". En CANCER EPIDEMIOLOGY BIOMARKERS PREVENTION; 2003;12: pag. 477-484,.
4. MUÑOZ, N.; Castellsague, X.; Berrington,.; De González, A.; Gissman, L.; *HPV in the etiology of human cancer*. Review En VACCINE; 2006; 24 Suppl 3:S3 pag. 1-10.
5. RYAN, D.P.; Compton, C.C.; Mayer, R.J.; *Carcinoma of the anal canal*. En N ENGL J MED. Pubmed;2000; 342; pag.792-800
6. CDC Fact Sheet; *Genital HPV Infection*. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga. Disponible en <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFactHPV.htm/cancer>; Agosto 2007.
7. MAYNARD, M.H.; Duarte; Franco, E.; Rodríguez, I.; Stephen, D.W.; Hanley, J.; Ferenczy, A. et al, *Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer for the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group*. En N ENGL J MED. 2007; 357: pag. 1579-88.
8. SOTLAR, D.; Diemer, A.; Dethleffs, Y.; Hack, A.; *Detection and Typing of Human Papillomavirus by E6 Nested Multiplex PCR*, En J CLINICAL MICROBIOL; 2004; 42 (7): pag. 3176-3184.
9. CORTÉS, J.; Martínón-Torres, F.; Ramón y Cajal, J.M.; Gil, A.; Velasco, J.; Abizanda, M.; et al. *Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica*. En PROG OBSTET GINECOL. 2010; 53(Suppl 1): pag. 1-19.
10. CLAVEL, C.; Coucherousset, J.; Lorenzato, M.; Caudroy, S.; Nou, J.M.; Nazeyrollas, P.; et al. *Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high grade cervical lesions*. En BR J CANCER. 2004; 90: pag. 1803-8.
11. MUÑOZ M.; Xavier, B.; *Epidemiological Classification of Human Papillomavirus Types associated with cervical cancer*. En N ENGL J MED; 2005.
12. WRIGTH, T.C.; Schiffman, M.; Solomon, D.; Cox, T.; García, F.; Goldie, S.; et-al. *Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening*. OBSTET GYNECOL. 2004; 103: pag. 304-9.

13. BROWN, D.; Legge, D., Qadadri, B.; *Distribution of human papillomavirus types in cervicovaginal washings from women evaluated in a sexually transmitted diseases clinic.* En SEX TRANSM DIS; 2002; 29 (12): pag. 763-768.
14. MATEOS, L.; Sánchez, C. J.M.; Chacón de Antonio, S.I.; Díaz, E.; Rubio, M.D.; De la Morena, M.L.; *Prevalence and distribution of high-risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain: importance of detecting genotype 16 and other high-risk genotypes.* En ADVANCES IN PREVENTIVE MEDICINE. 2011; 269468: 4: pag. 156-87.
15. DE FRANCESCO, M.; Gargiulo, F.; Schreiber, C.; Ciravolo, G.; et al. *Detection and genotyping of human papillomavirus in cervical smears from Italian patients.* En J. MED VIROL, 2005; 75, (4), pag. 588-592.
16. FRANCESCHI, S.; *The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer.* En RECENT RESULTS CANCER RES, 2005; 166, pag. 277-297.
17. THOMAS, C.; Wright, J.R.; M.D.; Schiffman, M.D. *Adding a test for human Papillomavirus DNA to Cervical-Cancer Screening.* En N ENGL J MED; 2005.
18. SAFAEIAN, M.; *Detection of precancerous cervical lesions is differential by human papilloma type.* En CANCER RES. 2009; 69: pag. 3262-6.
19. JANET, R.; Kornegay, y cols. *"International Proficiency Study of a Consensus L1 PCR Assay for the Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA: Evaluation of Accuracy and Intralaboratory and Interlaboratory Agreement"*. En JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY; 2003 41: pag. 1080–1086.
20. WRIGHT, T.; Massad, S.; Dunton, C.; Spitzer, M.; Wilkinson, E.; Solomon, D.; et-al. *Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests.* En AM J OBSTET GYNECOL. Review Pubmed; 2007; 197: pag. 346-55.
21. CHACÓN DE ANTONIO, J.; Fernández-Olmos, A.; Mercadillo, M.; Mateos, L.; Baquero, M. F.; *Detection of high-risk human papillomavirus by two molecular techniques: Hybrid capture and linear array.* En J VIROL METH. 2008; 149: pag. 163-6.
22. CASTLE, P.; Sadorra, M. L. T.; Aldrich, C.; García, F.; Kornegay, J.; *Evaluation of a prototype real-time PCR assay for carcinogenic Human Papillomavirus (HPV) detection and simultaneous HPV genotype 16 (HPV16) and HPV 18 genotyping.* En J CLIN MICROBIOL. Pubmed. 2009; 47: pag. 3344-7.
23. SARGENT, A.; Bailey, A.; Turner, A.; Almonte, M.; Gilham, C.; Baysson, H.; et-al. *Optimal threshold for a positive Hybrid Capture 2 Test for detection of human papillomavirus: data from the ARTISTIC Trial.* En J CLIN MICROBIOL. Pubmed. 2010; 48: pag. 554-8.
24. MEIJER, C.J.; Berkof, J.; Castle, P.E.; Hesselink, A.T.; Franco, E.L.; Ronco, G.; et-al. *Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30years and older.* En INT J CANCER. Pubmed. 2009; 124: pag. 516-20.

25. WHO; *Handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening*. En INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), France; 2005; 10.
26. KHAN, M.J.; Castle, P.E.; Lorincz, A.T.; Wacholder, S.; Sherman, M.; Scott, D.R.; et-al. *The elevated 10-year risk of 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*. En J NATL CANCER INST. Pubmed; 2005; 97: pag. 1072-9.
27. DE SAN JOSÉ, S.; Quint, W.; Geraets, D.; Klaustermeir, J.E.; Lloveras, B.; Tous, S.; et al. *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*. En THE LANCET ONCOLOGY. 2010; 101016/S1470-2045(10); pag. 70230-8.
28. MUÑOZ, N.; *Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evicence*. En J CLIN VIROL. Pubmed. 2000; 19: pag. 1-5.