



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIDAD ACADÉMICA
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
"GUSTAVO A. MADERO"
MEXICO, D.F.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DEL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES
DERECHOHABIENTES AL ISSSTE, QUE ASISTEN A LA CLÍNICA
DE MEDICINA FAMILIAR "GUSTAVO A. MADERO"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO:

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

P R E S E N T A

DRA. MODESTA RODRIGUEZ LARA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. SILVIA LANDGRAVE IBAÑEZ



REGISTRO No. 351.2011

MÉXICO D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

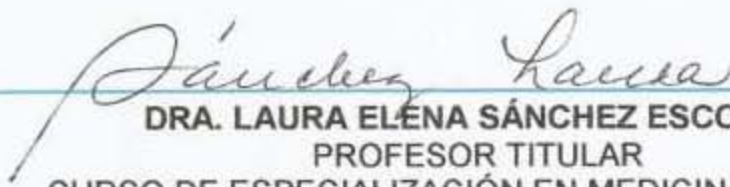
**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DEL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES
DERECHOHABIENTES AL ISSSTE, QUE ASISTEN A LA
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
"GUSTAVO A. MADERO"**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**


PRESENTA:

DRA. MODESTA RODRIGUEZ LARA

AUTORIZACIONES



DRA. LAURA ELENA SÁNCHEZ ESCOBAR
PROFESOR TITULAR
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA FAMILIAR
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR "GUSTAVO A. MADERO"
ISSSTE, MÉXICO D.F.



DRA. SILVIA LANDGRAVE IBAÑEZ
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DEL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES
DERECHOHABIENTES AL ISSSTE, QUE ASISTEN A LA
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
"GUSTAVO A. MADERO"**

PRESENTA:

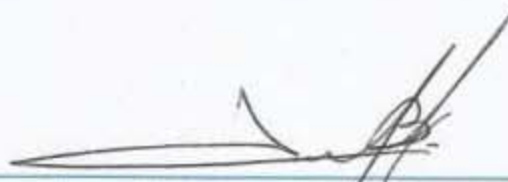
DRA. MODESTA RODRIGUEZ LARA

AUTORIDADES

**CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
"GUSTAVO A. MADERO"
I.S.S.S.T.E**



**DRA. YOCELYN RUELAS SÁNCHEZ
DIRECTORA DE LA
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
"GUSTAVO A. MADERO"
I.S.S.S.T.E**



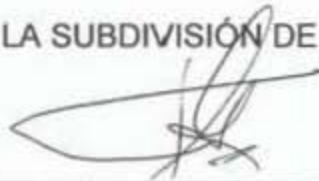
**DR. LUIS BELTRAN LAGUNES
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
"GUSTAVO A. MADERO"
I.S.S.S.T.E**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DEL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES
DERECHOHABIENTES AL ISSSTE, QUE ASISTEN A LA
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
"GUSTAVO A. MADERO"**

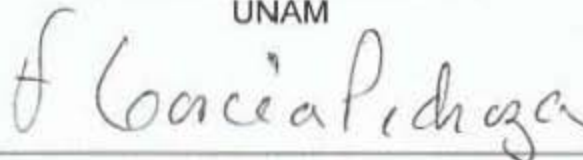
PRESENTA:

DRA. MODESTA RODRIGUEZ LARA

AUTORIDADES DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR



DR. FRANCISCO J.F. GÓMEZ CLAVELINA
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM



DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

ÍNDICE

1	MARCO TEÓRICO	1
1.1	INTRODUCCIÓN	1
1.1.1	EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	3
1.1.2	DEFINICIONES	5
1.1.3	CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	6
1.1.4	HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	8
1.1.5	FISIOPATOLOGÍA	13
1.1.6	MECANISMO DE TRANSMISIÓN	15
1.1.7	CUADRO CLÍNICO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	18
1.1.8	DIAGNÓSTICO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	21
1.1.9	TRATAMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUNAMO	27
1.1.10	PROCEDIMIENTO PARA TOMA DE CITOLOGÍA VAGINAL Y PCR	32
1.1.11	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	33
1.2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
1.3	JUSTIFICACIÓN	37
1.4	OBJETIVOS	38
1.4.1	OBJETIVO GENERAL	38
1.4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
2	MATERIAL Y MÉTODOS	39
2.1	TIPO DE ESTUDIO	39
2.2	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	39
2.3	POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO	40
2.4	MUESTRA	40
2.5	CRITERIOS DE SELECCIÓN	40
2.6	VARIABLES (TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN)	41
2.7	DEFINICIONES CONCEPTUALES	41
2.8	DISEÑO ESTADÍSTICO	43
2.9	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43
2.1	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	44
2.11	MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS	45
2.12	PRUEBA PILOTO	45
2.13	PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS	45
2.13.1	PLAN DE CODIFICACIÓN DE DATOS	45
2.13.2	DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE LA BASE DE DATOS	45
2.13.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45

	RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FÍSICOS Y	
2.14	FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO	46
2.15	CONSIDERACIONES ÉTICAS	46
3	RESULTADOS	51
4	DISCUSIÓN	58
5	CONCLUSIONES	60
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
7	ANEXOS	70

À Dios,

*por haberme regalado el don de la vida,
por ser mi fortaleza en mis momentos de debilidad y
por brindarme una vida llena de mucho aprendizaje,
experiencia, felicidad y permitirme el haber llegado
hasta este momento tan importante
de mi formación profesional.*

*Por bendecirme con el amor de una familia,
por ser mi guía y compañero en el camino por la vida,
Gracias Dios por darme la oportunidad de cumplir
uno de mis sueños.*

PALOMA, EDUARDO, DANIELA

A ustedes mis 3 angelitos, que Dios me envió para darme la dicha de ser madre, gracias hijos por darme la oportunidad de seguir creciendo, no hay nada más valioso en el mundo que ustedes mis amores, perdón por el tiempo que los privé de mi presencia y apoyo, todo esto es por ustedes.

LOS AMO, GRACIAS DIOS POR ESTOS
ANGELES QUE ME HAS DADO

FLAVIO SERGIO

Mi esposo y compañero, a ti por formar parte de lo más valioso que Dios me ha dado y enseñarme lo más hermoso de la vida, gracias por hacerme feliz; por tu paciencia, por tu comprensión, por tu dedicación, por tu fuerza, por ser tal y como eres, por tu amor y apoyo incondicional porque que te amo.

Este objetivo también es tuyo Gracias.

TE AMO

A mi hermana **MARÍA**, por esas enseñanzas de vida, por tu amor, tu apoyo incondicional, por seguir dándome parte de tú vida, y de cuidar de mis hijos como lo hiciste. Gracias, te quiero.

A mis padres y hermanos: **EDUARDO, AMBROCIA, MACO, JUANA**, gracias por tener siempre esa disponibilidad de estar conmigo y apoyarme, no hay manera de agradecerles el apoyo incondicional brindado. Gracias

A mis compañeros **FATIMA, VERONICA, OMAR E IVONNE**, gracias por su amistad y apoyo incondicional en mi recorrido por los caminos de la medicina familiar, sin ustedes no hubiera sido lo mismo, gracias.

AGRADECIMIENTOS

La presente Tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dando ánimo, acompañando en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad.

A la Dra. Laura Sánchez por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por compartirme sus conocimientos, sus experiencias y enseñanzas en la dirección de este trabajo y en el desarrollo de mi vida profesional. A Dios le pido que la bendiga y conserve su calidad de ser humano. Gracias por sus palabras de aliento.

A la Dra. Silvia Landgrave Ibáñez: por su paciencia ante mi inconsistencia, por los consejos, el apoyo y el ánimo que me brindó al logro de esta tesis. Gracias por sus comentarios y correcciones acertadas de esta investigación.

A la Dra. Silvia Munguía, gracias por su amabilidad su disposición y capacidad de escuchar, por acompañarme en esta aventura del camino de la enseñanza de la medicina familiar

Al Dr. Luis Beltrán, por su amistad, apoyo y sus palabras de aliento, y por aquellos momentos agradables que pasamos con nuestros compañeros.

Al Dr. Jorge Balderas, por sus grandes consejos, su amistad y apoyo incondicional.
Gracias

Dedicado a

Flavio Sergio, Paloma Del Carmen, Flavio Eduardo, Daniela Menserrath.

RESUMEN

Introducción:

Actualmente, se ha demostrado que la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente etiológico asociado al desarrollo de cáncer cérvico uterino. Aproximadamente, 75% de la población femenina contrae alguna vez en su vida una infección viral como VPH, Estudios internacionales sugieren que 8 tipos de VPH causan cerca del 95% de casos de CaCu en todo el mundo. Es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. La PCR es una prueba de diagnóstico que permite identificar el tipo específico de VPH tiempo antes que la lesión celular se haga evidente y que sea observada por el estudio citológico.

Objetivo:

Determinar los factores de riesgo asociados al VPH en mujeres derechohabientes al ISSSTE de la clínica de medicina familiar “Gustavo A. Madero” durante el 2011

Material y Métodos:

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo, con una muestra de 247 pacientes derechohabientes de la Clínica de Medicina Familiar “Gustavo A. Madero”, ISSSTE, a las cuales se les tomaron muestras de citología cervical y PCR. Se construyó una base de datos en SPSS V15 para el análisis de resultados por medio de estadística descriptiva.

Resultados:

En las pacientes estudiadas la prevalencia encontrada fue de 9.97% con prueba de PCR positiva para VPH. La edad de las pacientes portadoras de VPH en esta investigación es en promedio de 43 años, el 95.9% son mayores de 30 años. En este estudio se encontró asociación estadísticamente significativa entre la infección por VPH y la práctica de sexo anal y la coinfección genital con otros virus

Conclusiones:

Se estudiaron 247 pacientes en las cuales se detectaron a 24 de ellas, portadoras del VPH, se identificó por la prueba de PCR, se observó que los factores de riesgo que se asocian a la infección por VPH; constituyen una subpoblación con mayor riesgo de persistir con la infección por VPH y llegar a desarrollar neoplasia cervical. Lo anterior brinda al médico familiar una oportunidad para el diagnóstico precoz y la búsqueda de factores de riesgo en aquellas pacientes portadoras del VPH, con riesgo de desarrollar cáncer cérvico uterino, ya que la prevención temprana y la educación disminuyen el riesgo de desarrollar el cáncer.

Palabras Clave: Virus del Papiloma Humano, Infecciones de transmisión sexual, Medicina familiar, Prueba de Papanicolaou, Reacción en cadena de la polimerasa.

ABSTRACT

Introduction:

Currently, it has been shown that infection by the Human papillomavirus (HPV) is the most etiologic agent associated with the development for cervical uterine carcinoma. Approximately 75% of the female population ever contracts in its life a viral infection such as HPV, international studies suggest that 8 types of HPV cause about 95% of cervical cancer cases worldwide. It's the sexually transmitted infection most common in the world. PCR is a diagnostic test that identifies the specific type of HPV time before cell damage becomes apparent and be observed by cytology.

Objective:

To determine the risk factors associated with HPV in women ISSSTE beneficiaries of Family Medicine Clinic "Gustavo A. Madero" in 2011.

Materials and methods:

A prospective, observational, cross-sectional, descriptive, with a sample of 247 patients entitled Family Medicine Clinic "Gustavo A. Madero", ISSSTE, in which samples were taken of cervical cytology and PCR study. A database in SPSS V15 for analyzing results through descriptive statistics were constructed.

Results:

In the patients studied the prevalence was 9.97% with a positive PCR for HPV. The age of patients carrying HPV in this research is on average 43 years old, 95.9% are over 30 años. En this study statistically significant association was found between HPV infection and anal sex and genital coinfection with other viruses.

Conclusions:

In which 247 patients were detected in 24 of them, carry HPV were studied was identified by PCR assay, it was observed that the risk factors that are associated with HPV infection; constitute a subpopulation with increased risk of persistent infection with HPV and developing cervical neoplasia reach. This gives the family physician an opportunity for early diagnosis and the search for risk factors in those patients carrying HPV, risk of developing cervical cancer because early prevention and education reduce the risk of developing cancer.

Keywords: Human Papillomavirus, Sexually Transmitted Infections, Family Medicine, Pap Smear, Chain Reaction polymerase.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, se ha demostrado que la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente etiológico asociado al desarrollo de cáncer cérvico uterino. Sin embargo, la infección por este virus no es suficiente para su desarrollo, de hecho la gran mayoría de las mujeres infectadas por el VPH nunca desarrollan cáncer. Esto sugiere la presencia de otros factores adicionales que actúan conjuntamente con el VPH e influyen para presentar la aparición de la enfermedad. Se han encontrado algunos factores y tal vez de los más importantes son: edad, raza no blanca, alto consumo de bebidas alcohólicas y tabaco, uso de anticonceptivos orales, inicio temprano de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, trauma cervical durante el parto, factores genéticos y edad de la menarca^{1,2}.

Aproximadamente, 75% de la población femenina contrae alguna vez en su vida una infección viral como VPH, lo cual constituye una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuente y aun poco conocida. La infección viral suele manifestarse una vez que ha ocurrido el contacto con el virus, ocurriendo la infección clínica, subclínica o latente^{1,2}.

Existen más de 50 tipos del VPH que infectan el aparato genital; de éstos, 15 tipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) se consideran oncógenos o de alto riesgo para el desarrollo del cáncer cérvico uterino (CaCu). Diferentes estudios internacionales sugieren que ocho tipos-16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, causan cerca del 95 % del cáncer cérvico uterino que ocurre en el mundo. El tipo 16, es el de mayor prevalencia, ya que se asocia al 50-60% de los casos y el tipo 18, al 12%. En los diferentes países y regiones varían los tipos de VPH de alto riesgo que tienen mayor prevalencia, en México los tipos de mayor frecuencia reportados en asociación con cáncer cérvico uterino son el 16 y el 18^{1,3,4,5,9,10}.

Estudios internacionales sugieren que 8 tipos de VPH causan cerca del 95% de casos de CaCu en todo el mundo⁵.

Por tal motivo, el identificar los factores de riesgo asociados a la infección de VPH como una estrategia preventiva prioritaria, permitirá eliminar los riesgos de padecer CaCu y realizar acciones que incidan en los factores identificados de manera oportuna.

El desarrollo del cáncer cervical, generalmente, es muy lento y comienza como una afección precancerosa llamada displasia, que se puede detectar por medio de un citodiagnóstico vaginal y es el 100% tratable; por esta razón es importante que las mujeres se realicen dicho estudio con cierta regularidad. ⁵

Actualmente existen alternativas complementarias a la citología cervical – Papanicolaou- que es el método tradicional de tamizaje; una de ellas es la detección de VPH de alto riesgo, por técnicas reacción en cadena de polimerasa (PCR) ADN en muestras cérvico-vaginales, la cual ha demostrado tener mayor sensibilidad que la citología y el examen visual, para detectar anomalías⁵.

En el ISSSTE actualmente se están tomando muestras para realizar pruebas de Reacción en cadena polimerasa (PCR), esto permitirá determinar la presencia de infección por VPH en mujeres derechohabientes del ámbito urbano, así como se abordaran los factores de riesgo asociados a esta, observando la frecuencia de ellos, lo que permitirá actuar de manera temprana en la eliminación del VPH y los factores asociados, así se podrá evitar la presencia de cáncer cérvico uterino, en esta población.

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Se ha observado que hay una distribución mundial del virus del papiloma humano, con algunas variantes en cuanto a los serotipos de acuerdo a las regiones, pero no hay zonas del mundo libres de la infección, por lo tanto es una infección cosmopolita.

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial¹. La Organización mundial de la salud (OMS) calcula que cada año se diagnostican 500 000 nuevos casos de CaCu y mueren más de 550 000 mujeres, y que des estas, el 80 % proceden de países subdesarrollados.⁵ Asimismo, es el factor de riesgo más importante para desarrollar lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas del cuello uterino. No obstante, menos de 5% de las mujeres infectadas con el VPH desarrollarán CaCu⁶.

Se ha encontrado que en cuanto a la distribución mundial hay un 1% de mujeres con verrugas detectables en la región genital, un 4% presenta lesiones detectables por colposcopia – biopsia (lesiones pre-malignas), un 10% es portador de virus del papiloma humano sin presencia de lesiones pre-malignas y que hasta el 60% de las personas presentan anticuerpos detectables contra el virus del papiloma humano, esto último quiere decir que más de la mitad población mundial ha estado en contacto con el mismo.

En el tipo de VPH, existen aproximadamente 100 tipos de este virus que se encuentran clasificados por números según las lesiones que ocasionan y el sitio de infección. Los tipos de VPH más comúnmente asociados con la aparición de cáncer cérvico uterino son los HPV-16 (57% de los casos) y el HPV-18 (14% de los casos), el resto de los casos corresponden a los tipos HPV-31, -33, -35, -39, 45, -51, -66^{7,8,9,10}.

En México, en el año 1974, se implementó el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer (PNDOC), a pesar de ello la tasa de mortalidad por CaCu durante los últimos 25 años no ha disminuido, debido a la baja cobertura y bajos estándares de calidad; durante el periodo 1990-2000 se reportó un total 48,761 defunciones por CaCu, lo cual representó un promedio de 12 mujeres fallecidas cada 24 horas, con un crecimiento anual de 0.76%⁸.

La prueba citológica de Papanicolaou sigue dando la pauta para el diagnóstico de lesiones cervicales precancerosas y/o la detección del carcinoma invasor, al igual que técnicas complementarias como colposcopia, biopsia, tipificación viral e inmunohistoquímica y técnicas moleculares. En la actualidad, se han desarrollado novedosos métodos de prevención que se están adoptando en la práctica médica (uno de ellos es la aplicación de la vacuna contra el VPH), los cuales van dirigidos a lograr una reducción de esta neoplasia en todo el mundo.

En algún momento de su vida las mujeres serán infectadas por VPH (virus del papiloma humano). La mayoría de las infecciones por VPH aparecen sin síntomas y desaparecen sin tratamiento en el transcurso de unos pocos años. Sin embargo, algunas veces la infección por VPH se mantiene por muchos años. La relación de este virus con el cáncer de cuello de útero (CCU) es bien conocida. Esta enfermedad afecta aproximadamente a unas 500.000 mujeres al año en el mundo, y es responsable de unas 280.000 muertes. La incidencia es mayor en países en vías de desarrollo o con ingresos bajos, y menor en aquellos con buenos programas de tamizaje^{8,9,10,11,12,13}.

En México el CaCu: era la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de 25 años y más, hasta el 2006, cuando fue desplazado por el cáncer de mama.

La tasa de morbilidad de displasias en el periodo 2002-2007 se ha incrementado significativamente, debido a que en estos últimos años las mujeres se realizan la prueba de Papanicolaou con mayor frecuencia, lo cual ha mejorado el sistema de información y la vigilancia epidemiológica de esta patología. La tasa de mortalidad desde el año 1980 al 2006 disminuyó significativamente y en los últimos cuatro años ha disminuido 6%.⁸

En 2008, tasa de mortalidad fue de 14.0 defunciones por cien mil mujeres de 25 años y más. Diariamente mueren 11 mujeres por esta patología (4,082 muertes al año). En 17 de 32 estados continua como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Se diagnostican 9,227 casos de cáncer invasor al año (25 al día). Cerca de 120,000 casos diagnosticados con lesiones precancerosas o cáncer *in situ* (Uno cada 12 minutos). Las muertes ocurren en mujeres de baja educación, sin seguridad social y que residen en zonas rurales^{1,14}. Una situación muy importante es que la mayoría de los virus de alto riesgo corresponden geográficamente a África y América Latina, especialmente el 16 y 18.²⁴

1.1.2. DEFINICIONES

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:

Los virus del papiloma son virus ADN tumorales que se encuentran ampliamente en las especies animales; estos virus son específicos para cada especie. El virus del papiloma que infecta a los seres humanos se llama virus del papiloma humano o VPH. Por lo general, el VPH causa proliferaciones epiteliales en las superficies cutáneas y mucosas.²⁵

El virus del papiloma humano (VPH) corresponde al microorganismo más frecuente aislado en infecciones de transmisión sexual (ITS) en el mundo, infectando a hombres y mujeres por igual.²⁶

FACTOR DE RIESGO

En epidemiología un factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. En el caso de los diferentes tipos de cáncer, cada uno tiene diferentes factores de riesgo.

Un factor de riesgo es algo acerca de usted que aumenta su probabilidad de contraer una enfermedad o tener una cierta afección. Algunos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cérvico uterino no se pueden cambiar, pero otros sí. Cambiar los factores de riesgo sobre los que usted tiene control le ayudará a tener una vida más larga y más saludable

Los factores de riesgo de cáncer se pueden dividir en cuatro grupos:

- **Los factores de riesgo relacionados con la conducta** se refieren a las cosas que hace, como fumar, beber alcohol, comer alimentos poco saludables, tener una conducta sexual inadecuada y sin protección.
- **Los factores de riesgo ambientales** comprenden las cosas del entorno que le rodea, como la radiación UV, la exposición pasiva al humo del tabaco, la contaminación, los pesticidas y otras toxinas.
- **Los factores de riesgo biológicos** son las características físicas, como el sexo, la raza o grupo étnico, la edad y el color de la tez.
- **Los factores de riesgo hereditarios** están relacionados con mutaciones génicas específicas que se heredan de los padres. Tiene una probabilidad mayor de sufrir un cáncer si hereda una de estas mutaciones génicas.

“Factor de riesgo es la probabilidad que tiene el individuo de padecer una enfermedad. El factor de riesgo no es necesario ni es suficiente para que se presente la enfermedad. El factor de riesgo es simplemente algo que se asocia con la enfermedad, y el médico puede disminuir o alargar el periodo de que se desarrolle la enfermedad realizando con oportunidad el diagnóstico disminuirá la frecuencia de la enfermedad, pero no la excluye”^{26,27}

REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA

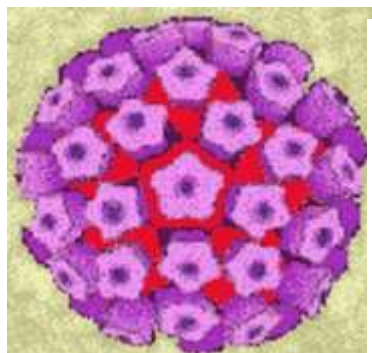
La reacción en cadena de la polimerasa (PCR: polymerase chain reaction) es una técnica de amplificación de secuencias de DNA in vitro.

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 especificidad muy alta, 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. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH tiempo antes que la lesión celular se haga evidente y que sea observada por el estudio citológico.²⁷

1.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El Género Papillomavirus, integrado en la Familia Papillomaviridae, es un grupo de virus conocido desde la antigüedad pero descrito por primera vez en los años 30.

Está ampliamente distribuido en la naturaleza e infecta a la mayoría de los mamíferos y aves, con la posible excepción del ratón de laboratorio. Dentro de esta familia, el Papillomavirus humano (VPH) presenta una creciente importancia en Salud Pública, fundamentalmente, por asociación con el cáncer de cérvix.⁽²⁵⁾



Papillomavirus
Familia Papillomaviridae.
Virus pequeño de 55nm de diámetro
ADN de doble cadena
Desnudo, icosaédrica formada por 72 capsómeros.
El ADN está constituido por casi 8000 bp.

Los Papillomavirus son virus pequeños y sin envuelta. Las partículas virales tienen un diámetro de 52 a 55 nm y un coeficiente de sedimentación de 300 S. La cápsida viral es icosaédrica y está organizada en 72 capsómeros. Cada uno de estos capsómeros está constituido por dos proteínas estructurales, ambas codificadas por el virus, que se unen y estabilizan la cápsida mediante puentes de sulfuro (la proteína mayor L1, que tiene un peso molecular de 55 Kd y representa el 80% del total de la cápsida, cada capsómero presenta 5 copias idénticas y; la proteína menor L2, que está en menor proporción que L1 y tiene un peso molecular de aproximadamente de 75 Kd).^{(25) (26)}

Los genes de expresión temprana son expresados en las células no diferenciadas de la epidermis. A partir de un promotor temprano (PE) se generan las proteínas virales tempranas: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 que son proteínas no estructurales, relacionadas con el control de la replicación, la transcripción y la expresión genética del virus. Su expresión está estrechamente regulada tanto por factores celulares específicos de tejido, como por las propias proteínas virales. Mientras que los genes de expresión tardía, se expresan en las células diferenciadas del epitelio a partir de un promotor tardío (PL) para sintetizar las proteínas estructurales de la cápsida viral: L1 y L2.^(25, 26)

Los papilomavirus son muy específicos de las especies que infectan y tienen un tropismo muy definido por las células del tejido epitelial estratificado queratinizado. Las primeras capas proporcionan un reservorio celular para las capas superiores pero también un perfecto espacio para la propagación viral.^(26, 28)

La infección por papilomavirus ocurre a través de abrasiones en el epitelio, que exponen las células de la capa basal a la entrada de las partículas virales. Una vez en el interior, el ciclo del virus está íntimamente unido al programa de diferenciación de las células y aprovechando la maquinaria celular se replica y se propaga. Se puede hablar de infección productiva, cuando el virus expresa los genes tempranos en las capas basal y parabasal y los genes tardíos en las capas suprabasales, de manera paralela a la maduración del epitelio cervical dando lugar a la producción de partículas infecciosas; y de infección latente (persistente) cuando el virus permanece en el núcleo de las células de la capa basal replicándose como un plásmido multicopia estable (episoma) pero sin la producción de virus infeccioso. Sólo bajo la influencia de ciertos factores endógenos y exógenos (inmunodepresión local o general) no demasiado conocidos todavía, esta latencia evoluciona a infección productiva.⁽²⁵⁾

La introducción de las técnicas de biología molecular permitió el resurgir del estudio de papilomavirus, así como el conocimiento de las funciones de los diferentes genes virales, fundamentalmente los oncogenes, además de las propiedades biológicas y bioquímicas del virus. El desarrollo tecnológico permitió el descubrimiento de tipos de papilomavirus que infectaban a distintas especies animales, pudiendo cursar en forma clínica o latente. Aún con todo esto, el establecimiento de la relación causal entre la infección viral y el desarrollo de carcinoma ha llevado algún tiempo. ⁽²⁵⁾

El papel oncogénico del papilomavirus humano (VPH) fue sugerido por primera vez a principios del año 1976 y el primer VPH genital fue identificado en 1978. En el año 1981, se detectó la presencia de ADN de VPH en neoplasias siendo descrita la capacidad de las proteínas virales E6 y E7 de VPH 16, para immortalizar y transformar queratinocitos humanos en el año 1989. De esta manera el reconocimiento de su importancia médica y la mejora de las herramientas para el análisis de papilomavirus ayudaron a su resurgimiento. ⁽²⁵⁾

Las relaciones que existen entre los más de 118 tipos de VPH identificados actualmente con sus manifestaciones clínicas, nos permiten clasificarlos en tres grupos de acuerdo con su localización en la infección: epitelio cutáneo, epitelio mucoso del sistema respiratorio y epitelio mucoso del tracto ano-genital. ⁽²⁹⁾

1.1.4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo. Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glande, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres. ⁽³⁰⁾

En la mayoría de los casos, las infecciones genitales por el VPH son transitorias y asintomáticas. Aproximadamente el 70% de las mujeres con infecciones por el VPH se tornan negativas por el ADN del VPH en un año y hasta el 91% de ellas se tornan negativas por el ADN del VPH en dos años.

La duración mediana de las infecciones nuevas típicamente es de ocho meses. Las infecciones por el VPH 16 tienden a persistir más tiempo que las infecciones por otros tipos de VPH, pero en su mayoría son indetectables a los 2 años.⁽³⁰⁾

Un dato que resaltó fue que el tiempo medio que transcurre desde que se produce la infección inicial por VPH y la aparición de cáncer de cérvix es de 15 años en condiciones de inmunocompetencia. El 60% de las infecciones virales se resuelven espontáneamente al año, el 90% a los dos años. El mecanismo de eliminación viral es el desarrollo de una respuesta inmunitaria gradual. Durante esta fase de infección transitoria se presentan alteraciones citológicas características englobadas en el grupo de neoplasia cervical grado 1 (CIN 1) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), que regresan espontáneamente en un periodo de tiempo entre 18 y 24 meses. Este proceso se produce con mayor frecuencia y rapidez antes de los 25-30 años. En algunos casos, el VPH puede permanecer en estado de latencia, no detectable, y se puede reactivar muchos años después. Cerca del 10% de las mujeres infectadas desarrollan una infección persistente, relacionada con los virus de alto riesgo, lo que condiciona una alta probabilidad de desarrollar lesiones pre malignas de alto grado (CIN 2/3, HSIL) o cáncer.

Por tanto, la infección persistente por VPH se considera esencial y necesaria, aunque no suficiente en la progresión a cáncer.^(9,10,11,12,13)

Se cree que el desarrollo gradual de una respuesta inmunitaria eficaz es el mecanismo más probable para el aclaramiento del ADN del VPH. Sin embargo, también es posible que el virus permanezca en un estado latente indetectable y luego se reactive muchos años después. Esto puede explicar por qué el VPH puede detectarse nuevamente en mujeres de mayor edad que han mantenido una relación de monogamia mutua prolongada.

Muchas mujeres con infecciones transitorias por el VPH pueden desarrollar células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US, por sus siglas en inglés) o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL, por sus siglas en inglés), tal y como se detectan en una prueba de Papanicolaou. Estas son

anormalidades citológicas leves que representan el efecto citopático causado por una infección por el VPH y pueden presentar una regresión espontánea.

Únicamente alrededor de un 10% de las mujeres infectadas por el VPH padecerán de infecciones persistentes por el VPH.

Las mujeres con una infección persistente por el VPH de alto riesgo corren el mayor riesgo de presentar precursores de cáncer de cuello uterino de alto grado y cáncer. No está bien definido el riesgo de padecer de displasia moderada a avanzada o lesiones de neoplasia intraepitelial cervical de grados 2 ó 3 (CIN 2, 3, por sus siglas en inglés), para las mujeres con un riesgo persistente de contraer una infección por el VPH de alto riesgo. Sin embargo, el riesgo es mayor que el de las mujeres cuyas infecciones desaparecen espontáneamente.

Actualmente, no hay datos sobre la historia natural de la infección por el VPH en los hombres. ⁽²⁵⁾

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (Fig. 1)

Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de un colposcopio que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión pre maligna.

Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor ⁽³⁰⁾

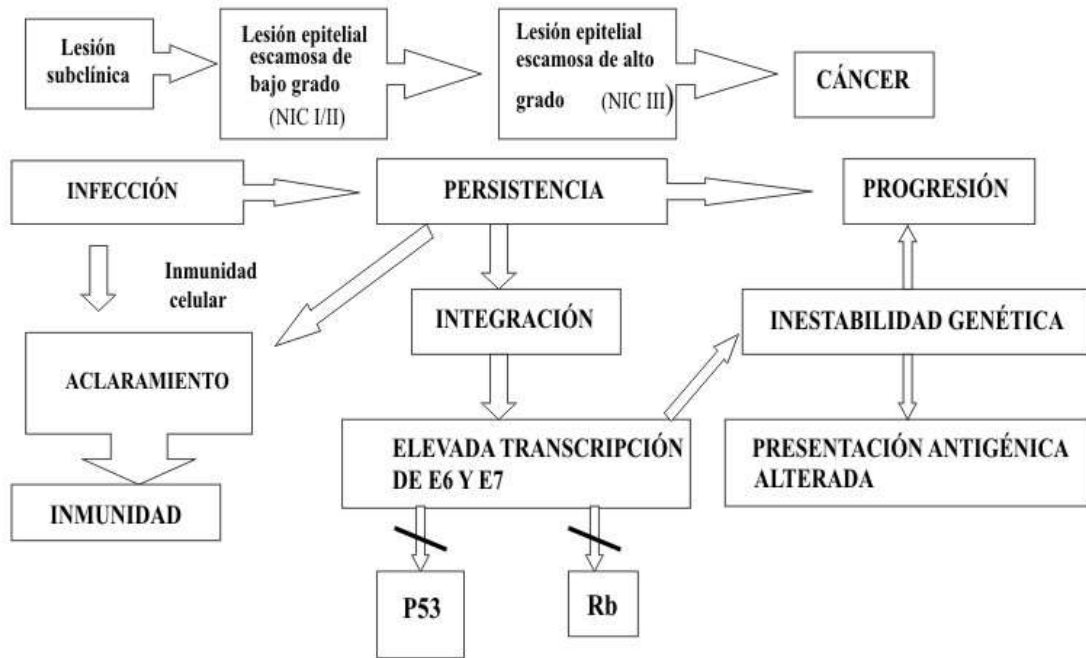


Fig. 1 Evolución de la presencia del VPH

HISTORIA NATURAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)



EXPOSICIÓN AL VPH

INFECCIÓN AGUDA CON REPLICACION VIRAL

INFECCION SUBCLINICA

INFECCION AUTOLIMITADA

VIRUS ELIMINADO

RETENCION DE GENOMAS DEL VPH

INFECCION LATENTE

¿REINFECCION?
INMUNODEPRESION

INFECCION CLINICAMENTE MANIFIESTA

CONDILOMAS

NIC 1

INFECCION PERSISTENTE

DISPLACIA CELULAR DE ALTO GRADO (NIC 2/3)

CARCINOMA IN SITU

CARCINOMA INVASOR

COFACTORES



1.1.5 FISIOPATOLOGÍA

El virus del papiloma humano infecta el epitelio estratificado: piel y mucosas; los queratocitos, en la capa basal del epitelio son las células blanco del virus.⁽³²⁾

El ciclo vital del VPH se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales, donde el virus expresa las proteínas E1 y E2 asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral, participan en el proceso de oncogénesis.

Las proteínas E5, E6 y E7 son capaces de inducir la proliferación de las células basales y para-basales, provocando la hiperplasia epitelial. En las capas más superficiales de la epidermis se expresan las proteínas L1 y L2 que codifican la cápside y posterior ensamblaje de las partículas virales. ^(34, 35)

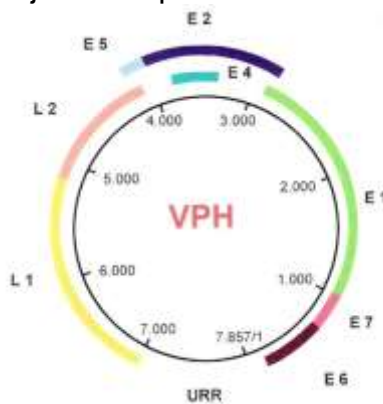


Fig. 2 Representación esquemática del genoma del VPH

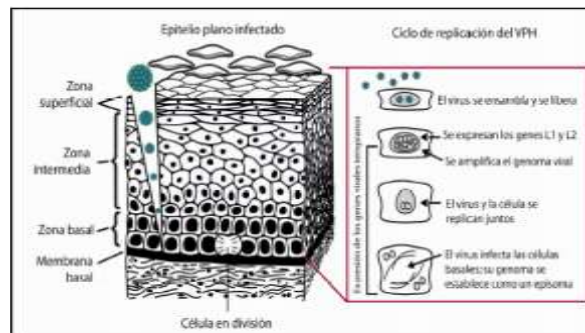
La organización del genoma es la misma para los diferentes tipos de VPH y consiste en tres regiones:

E (early-temprana): contiene genes para la codificación de proteínas reguladoras, transformadoras y replicadoras.

L (late-tardia): contiene genes para la codificación de proteínas estructurales de la cápside. Regiones no codificantes. ⁽³⁵⁾

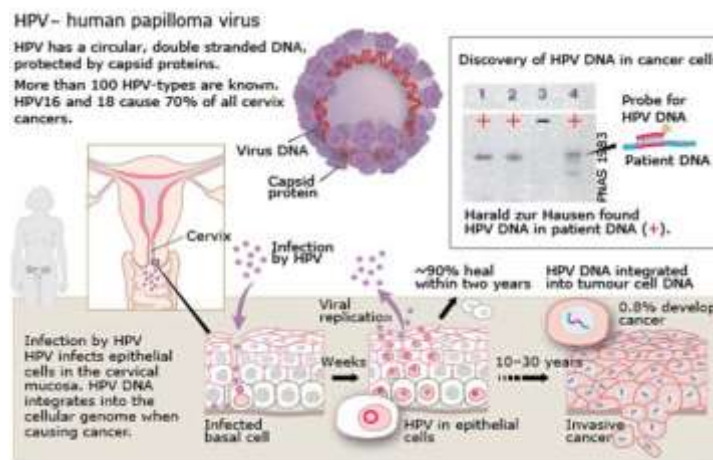
La proteína E6 de los tipos 16 y 18 de VPH tienen la capacidad de interactuar con proteínas celulares de la regulación del ciclo regular. Dentro de las proteínas que son degradadas, destaca la proteína p53, cuya misión es proteger la integridad del genoma durante el ciclo celular, impidiendo que se propaguen mutaciones a las células hijas que pueden evolucionar hacia una neoplasia. La proteína E7 coopera con la E6 en la inmortalización de los queratinocitos, interactuando con proteínas reguladoras del crecimiento celular como p107 y p130, relacionadas con el gen pRB, ciclina A y los factores de transcripción de la familia AP1. ³⁵

Son virus epidermotróficos con afinidad y capacidad de infectar cualquier tipo de epitelio escamoso. Desde el momento de la infección, que sucede a partir de pequeñas soluciones de continuidad en la superficie cutáneo mucosa, se establece un periodo de incubación variable que oscila de los 6 meses hasta los 2 años, aunque este aspecto no está totalmente aclarado, La célula diana es el queratinocito situado en la lámina basal. En estas células basales se produce la transcripción de los genes tempranos.(Fig. 3)



(Fig. 3 ciclo de replicación del VPH)

La secuencia final, incluye la expresión de los genes tardíos (L1, L2) y la síntesis y el ensamblaje de la cápside, tiene lugar en las células más diferenciadas, o queratinizadas del estrato espinoso. La secuencia L1 es la proteína principal de la cápside, es la responsable de la adherencia específica del virus a la célula, además de ser el antígeno del cual se produce la respuesta celular y humoral, el hecho de que este fragmento este muy conservado y permita una reactividad cruzada entre los diferentes tipos de VPH.



(Fig. 4 ciclo de replicación del VPH)

En las lesiones benignas el ADN viral se localiza en posiciones extra cromosómicas del núcleo celular. En las lesiones displásicas y en los cánceres, el ADN viral se encuentra integrado en el cromosoma celular y se inserta rompiendo la región E2. Esta circunstancia puede explicar la malignización de la lesión ya que la expresión de la proteína E2 regula la expresión de las proteínas E6 y E7, cuyos productos interfieren con las proteínas supresoras de tumores, p53 y el oncogén del retinoblastoma. Esta actividad transformadora es mayor en los genotipos de VPH que consideramos de alto riesgo.

La replicación de los virus papiloma depende del grado de diferenciación de los queratinocitos; partículas virales maduras sólo se detectan en los núcleos de los estratos granuloso y córneo. Los efectos citopáticos que se observan en el epitelio, tales como la presencia de inclusiones intra-citoplasmáticas o nucleares, o la vascularización peri-nuclear que caracteriza a las células coilocíticas, son secundarias a la interferencia ocasionada por el virus en la diferenciación de la célula huésped. Aun no se conoce cómo este virus tiene capacidad de penetrar la piel intacta; se sospecha que los micro-traumas facilitan su acceso a las capas más profundas de piel y mucosas. ^(10,35)

La calidad de la respuesta inmunitaria puede justificar tanto la ocasional regresión de las lesiones como su progresión a sus formas clínicas aparatosas o con mayor tendencia a la transformación, como sucede en casos de inmunodepresión. ⁽²⁹⁾

1.1.6 MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El VPH tiene distribución mundial, siendo su reservorio natural el hombre, la transmisión es por contacto directo con las lesiones, en la mayoría de las ocasiones es por contacto sexual, ya sea genital, oral o anal. Se ha descrito recientemente la posibilidad de la transmisión indirecta vía fómites, como son los objetos, juguetes sexuales o la transmisión vertical durante el período perinatal. Otro mecanismo de transmisión es por iatrogenia durante la exploración ginecológica y anal con el mismo guante, así como instrumental mal esterilizado. ⁽³²⁾

La transmisión es fundamentalmente por contacto, piel-piel o mucosa-mucosa. El VPH generalmente se transmite mediante el contacto directo de la piel con piel y con más frecuencia durante el contacto genital con penetración (relaciones sexuales vaginales o anales). ⁽²⁵⁾

Otros tipos de contacto genital en ausencia de penetración (contacto oral-genital, manual-genital y genital-genital) pueden causar una infección por el VPH, pero esas vías de transmisión son mucho menos comunes que la relación sexual con penetración. ⁽²⁵⁾

Transmisión sexual. (Fig.5)

Fig. 5 Transmisión sexual



La infección genital por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo. Para entender bien la transmisión del mismo, hay que explicar que el papiloma virus tiene un tropismo muy definido por las células del tejido epitelial estratificado queratinizado, es decir, únicamente infectan epitelios secos (piel) y mucosas (orales y genitales). Por tanto, la infección por VPH se transmite por contacto: genital-genital y oro-genital, y no es necesaria la penetración para la transmisión del mismo. Un pequeño porcentaje puede transmitirse por vía vertical (madre-hijo durante el parto), dando lugar a una patología poco frecuente: papilomatosis respiratoria recurrente ^{9,10,11,12,13}.

El VPH infecta las células basales epiteliales a través de micro abrasiones de la piel o de las mucosas.(fig. 6) La tasa de transmisibilidad es la mayor de todas las infecciones de transmisión sexual, especialmente en mujeres jóvenes al inicio de sus relaciones sexuales. Al año del debut sexual, seis de cada diez mujeres son VPH positivas. Estos datos aportaron una importante reflexión sobre el uso del preservativo y la infección por VPH. El preservativo protege un 70% de la infección por VPH, la causa de este porcentaje son las lesiones asentadas en zonas no cubiertas por el preservativo y el mal uso del mismo. ^(9,10,11,12,13).

Fig. 6 Infección de células basales



Las infecciones genitales por el VPH son poco comunes en las mujeres que reportan no haber tenido relaciones sexuales anteriormente y se presentan en menos de un 2% de esta población.

La infección por el VPH puede detectarse en objetos inanimados, como la ropa o las superficies ambientales. Sin embargo, no se conoce ningún caso de transmisión por esta vía. ⁽²⁵⁾

Transmisión vertical. Es la forma más frecuente de transmisión de VPH en menores de tres años; puede iniciarse in útero o al momento del parto y se explica por dos mecanismos:

- a) *Vía ascendente.* Ocurre por contaminación in útero a través de las membranas o por transmisión transplacentaria.
- b) *Vía descendente.* Es producida al nacimiento por contagio a través del canal de parto.

Transmisión horizontal. Es originada por dos mecanismos:

- a) *Autoinoculación.* Cuando el paciente tiene verrugas cutáneas y se contagia al tocarse los genitales.
- b) *Heteroinoculación.* Ocurre cuando el menor es tocado en las áreas genital, anal o ambas, durante el cambio de pañal o el baño por un adulto con lesiones por VPH en las manos (verrugas vulgares).

El riesgo de sufrir la infección por transmisión horizontal aumenta cuando existen pequeñas lesiones o laceraciones.

Por fómites. La transmisión a través de fómites es motivo de controversia. Algunos objetos personales como ropa interior, toallas, batas o trajes de baño se han identificado como fuentes de transmisión de VPH. ⁽²⁵⁾⁽³²⁾

Periodo de incubación: El periodo de incubación es variable puede extenderse desde los 2 a 3 meses, hasta incluso los 15-20 años en el adulto, en el niño se desconoce. La mayor parte de las lesiones son inaparentes y desaparecen

también sin dejar evidencias de la infección, un porcentaje muy reducido persisten por un determinado tiempo (10 %), que podrían evolucionar a lesiones precancerosas. El virus puede estar en estado latente hasta durante 20 años, son lesiones asintomáticas, que pueden provocar prurito vulvar, vaginal o dispareunia.³³

Periodo de transmisibilidad: la infección es habitualmente subclínica o asintomática, en la fuente de contagio, de ahí su elevada prevalencia. Se llega a detectar a posteriori una lesión de VPH en el compañero sexual asintomático en más de la mitad de los casos de las mujeres infectadas.

La gran mayoría de personas, infectadas por VPH, no desarrollará lesiones malignas, sino una infección transitoria que se elimina en plazo medio de 8 meses (6 meses a 2 años). Se estima que solo un 20% persistirá la infección y que el 3-4% de las mujeres infectadas por VPH de alto riesgo desarrollara un cáncer cervical, siendo las tasas superiores en mujeres inmunocomprometidos. Son necesarios años o décadas.⁽²⁵⁾

1.1.7 CUADRO CLÍNICO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Algunos VPH pueden causar lesiones verrugosas en piel y mucosas alrededor de ano y genitales en hombre y mujeres. Otros tipos de VHP producen lesiones no visibles y no presentan signos y síntomas y solo es posible su visualización por colposcopia.

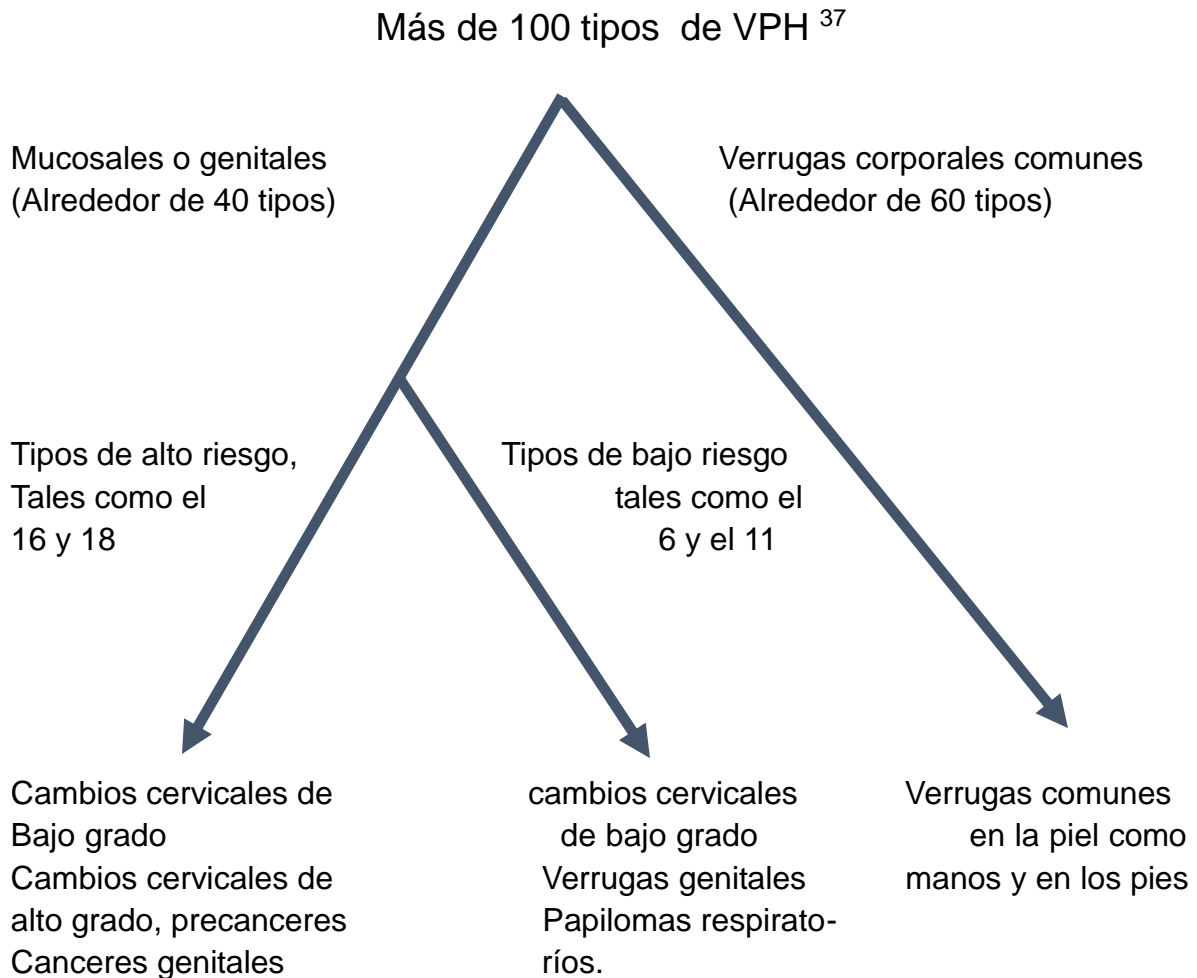
Para hacer el diagnóstico es importante el examen clínico, la citología, la colposcopia y la biopsia fundamentalmente.

Estas lesiones son curables, pero el virus puede permanecer en el organismo en estado latente por tiempo prolongado, hasta que se produzca un estado de inmunodepresión y se presente la recurrencia viral. Si el virus es de bajo riesgo la infección desaparece espontáneamente y sin consecuencias.⁽³³⁾

Las manifestaciones subclínicas son invisibles al ojo humano. Son por lo regla general, las lesiones subclínicas son aplanadas y múltiples. Pueden ponerse de manifiesto con la aplicación de solución ácido acético y subsiguiente visión, a través de la lupa o colposcopio.^(34, 35)

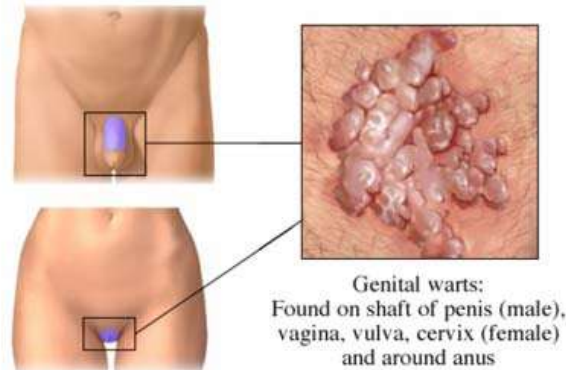
Puede presentarse como infección clínica, subclínica o latente.

A continuación se muestra un diagrama que muestra los diferentes grupos de VPH y los problemas que cada grupo puede causar.



INFECCION CLINICA: (Fig. 7) CONDILOMAS EXOFITICOS O ACUMINADOS. Visibles a simple vista. Aparecen como formaciones papilares, únicas o múltiples, en cresta de gallo, recubiertas por epitelio queratósico. En zonas pilosas simulan verrugas vulgares. Tienen una capa conectiva muy desarrollada, y la mayoría son debidos a VPH de tipos 6 u 11. Localizaciones más frecuentes: en la mujer: introito, vestíbulo, labios menores y zonas: perineal y perianal. Es rara en el cérvix. En el hombre: surco balano prepucial, prepucio, glande y zona perianal.⁽⁵¹⁾

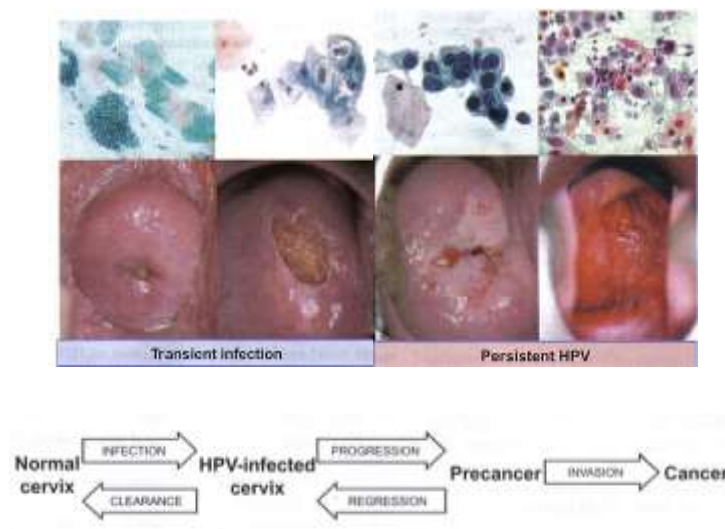
Fig. 7 manifestación clínica



INFECCION SUBCLÍNICA:(Fig.8) CONDILOMAS PLANOS, INFECCIÓN VPH
 Es la forma más frecuente de infección VPH en cérvix y se atribuye al efecto citopático del VPH. Carece de componente conectivo, lo que diferencia del condiloma exofítico. Solo es visible con colposcopio y ácido acético al 5%. Se asocia con frecuencia a la CIN.⁽⁵¹⁾

INFECCION LATENTE POR VPH(Fig. 9) Solo se detecta con técnicas de DNA, en tejidos clínica e histológicamente normales. Después del contagio se produce la curación o latencia. Tanto el tiempo de latencia, como la persistencia o reinfección, hoy es difícil definir las.⁽⁵¹⁾

Fig.8 infección subclínica)(Fig. 9 infección latente



Se dice que la infección de VPH de alto riesgo no se transmite sin previo contacto sexual con penetración, pero en el caso de los serotipos no oncógenos o de bajo riesgo puede haber afección en vulva o vagina por uso de tampones o por penetración digital. En teoría es posible la transmisión no sexual de los tipos genitales de VPH pero se considera rara en adultos sexualmente activos.⁸

1.1.8 DIAGNÓSTICO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Las lesiones por el VPH pueden afectar de forma aislada o multicéntrica y multifocal a cualquier parte del tracto genital inferior y región perineo anal, razón por la que, ante cualquier lesión detectada, debe hacerse un estudio exhaustivo del cuello uterino, vagina, vulva, uretra, perineo y ano, y es recomendable el estudio de la pareja o parejas sexuales por el especialista.⁽³⁵⁾

Aunque el diagnóstico de las infecciones manifiestas por el VPH resulta habitualmente clínico, la posible presencia de infecciones subclínicas, asintomáticas o latentes, así como la necesidad de determinación de la infección y del tipo de VPH implicado (de alto o bajo riesgo) han hecho desarrollarse, en estos últimos años, una amplia variedad de técnicas diagnósticas.⁽³⁵⁾

Las técnicas disponibles son morfológicas para detección del virus (citología, colposcopia e histopatología, incluso de microscopia electrónica), inmunohistoquímicas para detección del antígeno (Ag) viral en la lesión, y basadas en la detección del ADN viral mediante hibridación o amplificación.⁽³⁵⁾

La obtención de ADN a partir de tejidos humanos preservados puede ser la base de numerosos procedimientos experimentales que incluyen en estudios epidemiológicos y pruebas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR).³⁶

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Deberá incluir en la mujer una inspección minuciosa con buena iluminación de toda la vulva y región perineoanal y un examen detallado con espéculo del cuello uterino y la vagina, dada la frecuente multicentricidad de la infección.⁽³⁵⁾

En el hombre se inspeccionarán cuidadosamente el glande y el meato uretral, el prepucio y el surco balanoprepucial, el tallo del pene, el escroto y la región perianal. ⁽³⁵⁾

MÉTODOS MORFOLÓGICOS

Citología. La citología mediante tinción de Papanicolaou puede detectar alteraciones celulares (coilocitosis) que son indicativas de una infección por el VPH, si bien debe tenerse en cuenta que la citología no es un método diagnóstico sino de cribado de lesiones preneoplásicas. Con dicho método se objetiva un porcentaje relativamente alto de falsos diagnósticos negativos, en buena parte condicionados por defectos en la recogida de las muestras, y un porcentaje algo menor de falsos positivos por aplicar criterios citológicos demasiado amplios en casos de citologías inflamatorias. ⁽³⁵⁾

En todo caso, ante una citología compatible con infección por el VPH, debe practicarse una colposcopia.

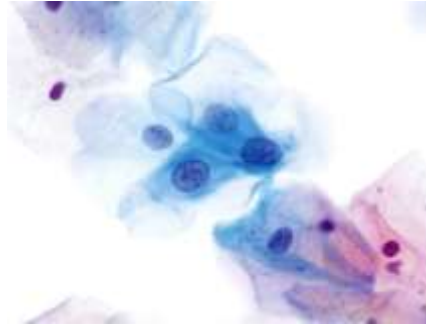
Los exámenes citológicos rutinarios como único método diagnóstico plantean problemas de sensibilidad, pues al menos un 10-15% de mujeres con Papanicolaou negativo y colposcopia normal presentarán ADN de VPH en la citología, por lo que es una técnica de muy poca utilidad en el diagnóstico de esta infección.

Para disminuir el número de falsos negativos de la citología, en los últimos años, se han introducido nuevos sistemas de recolección, procesamiento y valoración de ésta:

- **Citología en medio líquido.** La toma, al mismo tiempo, endo y exocervical se suspende en una solución líquida amortiguada. Estas muestras se preparan de manera que se eliminan los detritus y distribuyen las células en monocapa, haciendo así más fácil su interpretación. (Fig.10)
- **Técnicas de computarización,** que seleccionan campos anormales para ser interpretados por el citólogo. Existen dos métodos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana: Autopap® y Papnet®: el primero como alternativa a la interpretación citológica convencional, y

ambos para la interpretación de frotis previamente negativos con técnicas convencionales. ⁽³⁵⁾

*Fig.10 Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)
(Citología Líquida, 60X).*



Colposcopia. La colposcopia detecta las lesiones subclínicas como epitelios blancos, de morfología y extensión variables, que aparecen tras la aplicación de ácido acético al 5%. Ante cualquier evidencia clínica o sospecha citológica de infección por VPH o lesión intraepitelial en la mujer, dada la frecuente multicentricidad y multifocalidad de la infección, debe hacerse un examen colposcópico de todo el tracto genital inferior. La prueba del acético por sí sola es bastante inespecífica en vulva, dado que el vestíbulo puede blanquear ante cualquier proceso inflamatorio, y algo inespecífica en cuello uterino, razón por la que siempre debe ser valorada por el colposcopista. (Fig.11) ⁽³⁵⁾

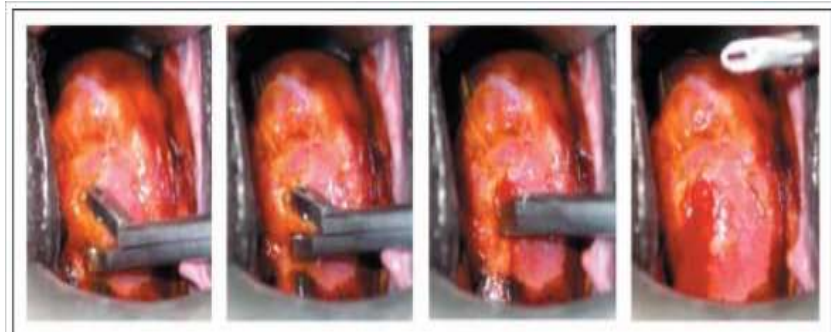
Fig. 11. Colposcopia



Biopsia. Toda lesión colposcópica sospechosa debe ser biopsiada. Básicamente, las verrugas genitales en muy pocas ocasiones precisan una confirmación histológica, dado su escaso porcentaje de asociación con lesiones preneoplásicas. No obstante, se recomienda biopsia en todos los condilomas cervicales localizados en la conjunción escamosocilíndrica y, en el resto, sólo en casos de duda, cuando la lesión no responde al tratamiento o incluso empeora durante el mismo, en

pacientes inmunodeprimidos o cuando son pigmentados, fijos y ulcerados, y en todo caso de condiloma gigante o de lesiones papulares o maculares, por la posible patología neoplásica o preneoplásica añadida. ⁽³⁵⁾(Fig.12)

Fig.12 toma de biopsia de cérvix con NIC II

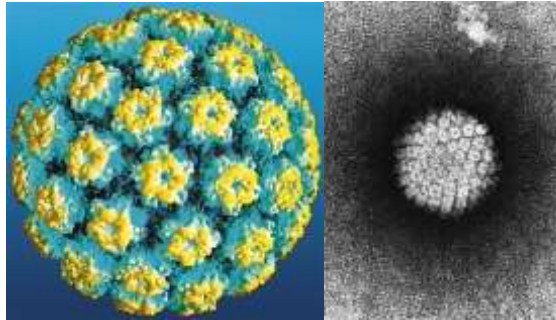


Los epitelios acetoblanco en el cuello uterino deben biopsiarse, especialmente los que están localizados en la unión escamosocolumnar por su implicación en las lesiones precursoras, y en la vagina sólo se biopsiarán los epitelios blancos extensos o que presenten signos colposcópicos de agravación, puesto que pueden incluir lesiones intraepiteliales vaginales (VAIN), más raras. En vulva, dada la escasa especificidad de los epitelios blancos en esa localización, por la existencia frecuente de procesos inflamatorios y atróficos, sólo se aconseja biopsiar aquellos que aparezcan bien delimitados y/o multifocales con tendencia a confluir. ⁽³⁵⁾

La biopsia a partir de la lesión sospechosa es una forma rutinaria y establecida de confirmar el diagnóstico histopatológico y permite un diagnóstico de gran precisión sobre el grado de lesión precursora o malignidad. ⁽³⁵⁾

Microscopia electrónica. Aparte de no ser asequible a muchos patólogos, sólo permite diagnosticar las viriones en células maduras, y es escasamente útil en las lesiones precursoras, tanto menos cuanto más graves son éstas. ⁽³⁵⁾(Fig.13)

Fig.13 *Microscopía electrónica de transmisión de partículas virales de VPH y recreación artística del virus.*



MÉTODOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

En la actualidad, se puede utilizar el método clásico para detección de anticuerpos anticápside, empleando anticuerpos policlonales frente a antígenos común de proteínas tardías. Este método no permite la diferenciación del tipo ni la detección de infecciones mixtas, frecuentes en CIN. Los métodos inmunohistoquímicos también tienen como inconvenientes la baja sensibilidad (positivos sólo en el 30-50% en condilomas, siendo el grado de positividad inverso al grado de CIN). Los anticuerpos policlonales sólo tiñen células que expresan proteínas tardías, y no detectan infecciones latentes y probablemente tampoco la mayoría de infecciones subclínicas, por la escasa cantidad de antígeno presente en las células infectadas. No son de utilidad como predictores pronósticos de la enfermedad por su ausencia de correlación con la evolución clínica. ⁽³⁵⁾

La utilización de anticuerpos antiproteínas de regiones codificadoras específicas podría paliar algunos de estos inconvenientes en el futuro próximo.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL VPH

Las ventajas de los métodos moleculares son las siguientes: detectan el ADN incluso cuando está integrado; son los únicos métodos fiables para detectar la mayoría de infecciones (resuelven el problema de las infecciones subclínicas y latentes); presentan una elevada sensibilidad y especificidad, y son los únicos métodos que permitirán identificar el tipo de VPH y la presencia de infecciones mixtas. ⁽³⁵⁾

La clasificación de estos métodos se hace según:

1. **Técnicas de hibridación molecular** (las más utilizadas hasta la aparición de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR], con el inconveniente de que necesita mayor cantidad de ADN).
 - **Southern-blot, Dot-blot, hibridación en fase líquida:** requieren extracción previa y purificación del ADN de la muestra clínica (no aplicables a priori a muestras fijadas con formol o parafinadas).
 - **Técnicas de hibridación in situ en sus distintas modalidades:** no requieren extracción ni purificación de ADN y se pueden aplicar a muestras fijadas con formol o parafinadas.
2. **Técnicas de amplificación del genoma (PCR)** con su enorme sensibilidad (límite teórico de una sola partícula) lo que supone a la vez su mayor ventaja e inconveniente.

Reacción de Cadena Polimerasa (PCR): La PCR es un método que se basa en la identificación de pequeñas cantidades de DNA del virus. Es muy sensible, capaz de detectar 10 copias de DNA viral entre un millón de células. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH, permitiendo así la identificación de pacientes portadoras de VPH de alto riesgo. Las pruebas para la detección del VPH analizan la presencia de fragmentos de ADN viral.⁽⁵⁴⁾ (FIG.14)

FIG.14 REACCION DE CADENA POLIMERASA



Una ventaja añadida a la PCR es su utilidad a partir de, prácticamente, cualquier muestra (cortes parafinados, raspados cervicales, exudado vaginal, orina en casos de papilomas en meato uretral, etc.), aunque la validez evidentemente cambiará para cada una de ellas. La extracción de ADN de las muestras en este caso se simplifica cada vez más.

En la actualidad, existen dos tipos de cebadores (secuencias genéticas que definen la región genómica que se amplificará), con numerosas variantes. Los denominados cebadores de "consenso", que se describen a partir de secuencias altamente conservadas del genoma entre los diferentes tipos de VPH y, por tanto, servirán como cribado en la detección de los VPH más importantes (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 45, 51-59 y otros), y los cebadores específicos de tipo. Se han utilizado los cebadores basados en ORF-L1 o los de ORF-E6, que detectan en este caso genes asociados a tumores VPH-positivos. Estos ORF-E6 son aconsejables en caso de carcinomas, donde puede ocurrir que ORF-L1 quede suprimida en la integración. Se han realizado combinaciones de cebadores de regiones L1 y E1 para incrementar el intervalo de tipos detectables. ⁽³⁵⁾

La combinación de GP-PCR (general primer) y TS-PCR (tipo específico) (GP/TS PCR amplificaciones) a partir de suspensiones de células sería un sistema aplicable para programas de cribado.

Las modernas técnicas de captación de híbridos(HC) se basan en una hibridación en micro placa con amplificación de señal por quimioluminiscencia, que permite detectar ADN del VPH.

Por último, trabajos muy recientes de determinación de la carga viral de VPH de alto riesgo ponen de manifiesto que una carga viral elevada es un factor de riesgo mayor para el desarrollo del carcinoma in situ y puede predecir su aparición antes de que aparezcan las alteraciones citológicas. ⁽³⁵⁾

1.1.9 TRATAMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUNAMO

Los tratamientos de la infección genital por VPH pueden ser invasivos, quirúrgicos (ablativos y escisionales) y no invasivos, médicos, existiendo una tercera alternativa terapéutica, que son los tratamientos mixtos, en los que se combina un tratamiento quirúrgico con otro médico o dos tratamientos médicos, opción que a veces hay que adoptar en "casos difíciles", como son los de lesiones extensas y/o multicéntricas o lesiones recidivantes o de pacientes con defectos inmunológicos acompañantes. ⁽⁵⁴⁾

El objetivo primario del tratamiento médico de la infección genital por el VPH es la eliminación de los condilomas genitales (CG) visibles y sintomáticos, aunque la tendencia habitual es a tratarlos todos, pese a la posibilidad de una regresión espontánea, con la intención de prevenir su transmisión y controlar lo más posible la difusión de la enfermedad, como ETS que es, aliviar la ansiedad de la paciente, cuyas lesiones le resultan estéticamente inaceptables, y mejorar su autoestima.

De todas formas, antes de establecer un plan individual de tratamiento, el médico debe basar su estrategia en una serie de factores que condicionan la elección terapéutica, como son los siguientes: el cuadro clínico de la infección (tamaño y distribución anatómica de las lesiones, extensión de las mismas, grado de queratinización, tiempo de evolución y resistencia a otros tratamientos); estado inmunológico del huésped; eficacia, disponibilidad y facilidad de aplicación del tratamiento; toxicidad; relación coste-efectividad; potencial progresivo de ciertos tipos virales; experiencia del médico y recursos sanitarios disponibles y preferencia de la paciente.

1. Tratamientos destructivos, que tienen como objetivo destruir la lesión visible por diferentes mecanismos, como el podofilino (PDF), la podofilotoxina (PDFTX), los ácidos bi-tricloroacético (B-TCA), el 5-fluorouracilo (5-FU) y la terapéutica fotodinámica, aunque esta última es más bien un tratamiento mixto médico ablativo. (54)

2. Tratamientos inmuno-moduladores, que pretenden una respuesta inmunológica que consiga la eliminación de las lesiones, como el Imiquimod (IMQ) y los Interferones (INF).

3. Tratamientos antiproliferativos, diferenciadores, como los retinoides (isotretinoína, ácido transretinóico) y el Cidofovir. (54)

PREVENCIÓN PRIMARIA

ACTIVIDADES DE PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN

- Se deberá informar a la población acerca de la enfermedad, factores de riesgo, posibilidades de prevención, diagnóstico y tratamiento.
- En mujeres con múltiples parejas sexuales e infecciones de transmisión sexual es necesario ofrecer educación para el cuidado de la salud.
- Se deben de promover las acciones de detección oportuna realizando el tamizaje a mujeres con vida sexual activa y/o con factores de riesgo e informar acerca de la importancia del tratamiento.
- El inicio de relaciones sexuales a edad temprana es un factor que aumenta el riesgo de infección por VPH y cáncer cérvico uterino.

- El antecedente de infecciones de transmisión sexual y tener múltiples parejas sexuales se considera un factor de riesgo para infección por VPH y cáncer cérvico uterino.
- Los pacientes con inmunodeficiencia adquirida se consideran un grupo de riesgo para cáncer cérvico uterino e infección por VPH.
- El tabaquismo ha demostrado ser un factor de riesgo para cáncer cérvico uterino por la acción carcinogénica del tabaco en el cérvix, así como supresión inmune local como posible mecanismo. Dejar de fumar debe ser recomendado en mujeres con infección del virus del papiloma humano o en cualquier estadio de la enfermedad cervical asociada.
- Se deben promover las acciones de detección oportuna realizando el tamizaje a mujeres con vida sexual activa y/o con factores de riesgo e informar acerca de la importancia del tratamiento.
- Promover el uso de preservativo para las relaciones sexuales más seguras y así disminuir el riesgo de infecciones de transmisión sexual y del VPH.
- La aplicación de la vacuna contra el virus del papiloma humano VPH en jóvenes previa a la exposición sexual ha demostrado efectividad profiláctica.
- Se recomienda que las mujeres que no se han realizado una citología cervical en más de cinco años deban realizarse la prueba anualmente hasta tres pruebas negativas técnicamente satisfactorias, posteriormente se recomienda cada 2 o 3 años.
- Existe evidencia para discontinuar el tamizaje en mujeres mayores de 70 años quienes han tenido tres o más citologías cervicales negativas documentadas, técnicamente satisfactorias, consecutivas, dentro de los 10 años previos a los 70 años.
- En mujeres con edad mayor o igual a 70 años, con antecedente de exposición a DES, VPH, lesiones de alto grado y/o cáncer cérvico uterino, continuarán con citología cervical anual.

- La detección del ADN del VPH más la citología cervical, han demostrado una mayor sensibilidad que sólo la toma de citología cervical tradicional. Tienen un valor predictivo negativo cercano al 100%.

Actualmente existen en el mercado dos vacunas:

- Vacuna Gardasil: desarrollada y comercializada por Sanofi Pasteur MSD, incluye VLPs (partículas similares al virus) de los tipos 6, 11, 16 y 18, por lo que se trata de una vacuna tetravalente. El esquema de aplicación es de 3 dosis, por vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses.
- Vacuna Cervarix: desarrollada y comercializada por Glaxo Smith Kline. En este caso es una vacuna bivalente de VLPs para los serotipos 16 y 18 de VPH. La administración de esta vacuna es intramuscular en un periodo de 0, 1 y 6 meses. ^(12,13,14,15).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria del CaCu producido por el VPH es la citología, realizando un Tamizaje oportuno y con alta cobertura. Se debe incorporar en el tamizaje para las mujeres mayores de 35 años el uso del test de determinación de DAN del VPH por captura híbrida con la citología en primera línea de tamizaje.^(1,4,12)

PREVENCIÓN TERCIARIA

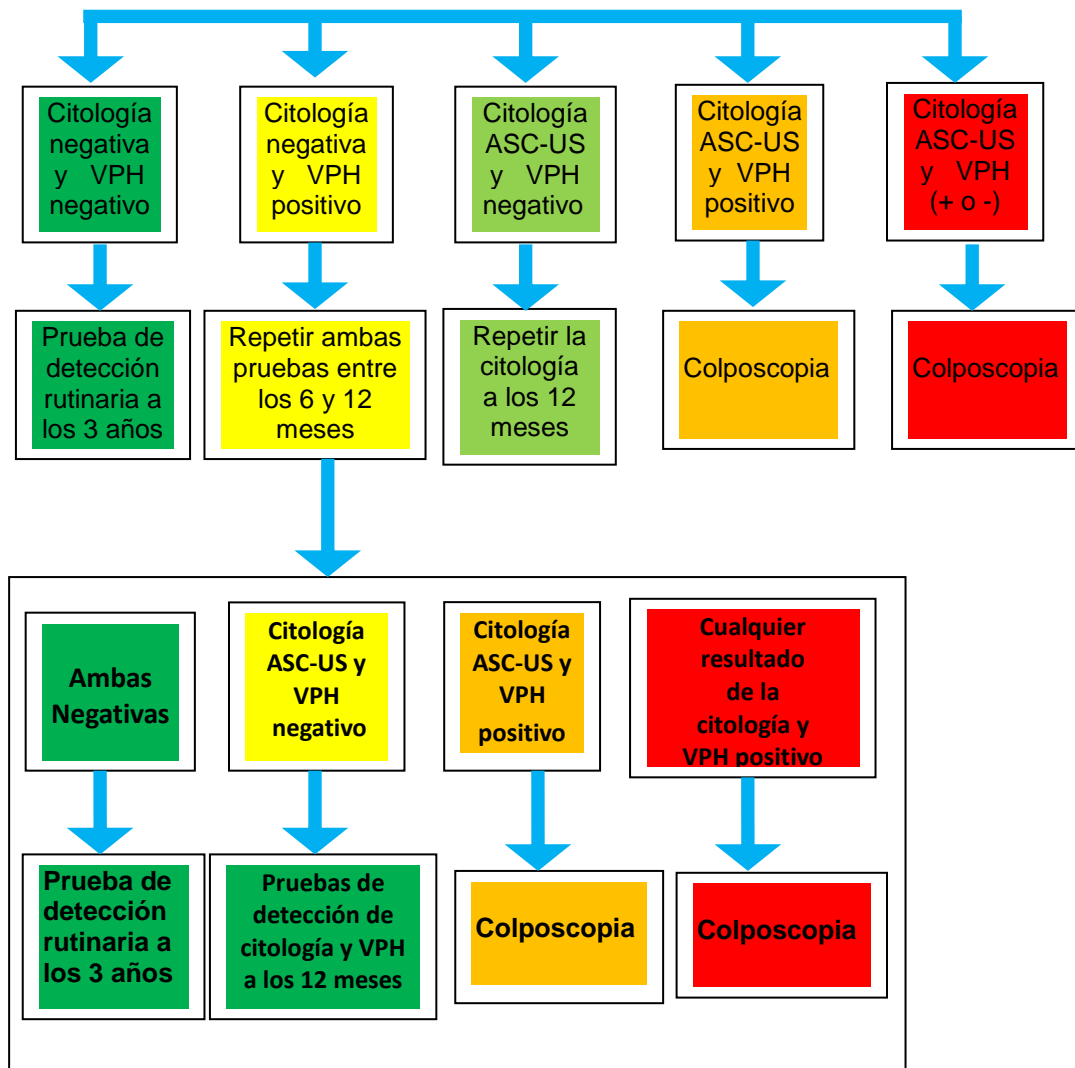
Tratamiento de lesiones visibles (verrugas genitales) puede dividirse en dos grandes grupos, los de auto aplicación por la paciente y los facilitados por el médico.

Dos tratamientos farmacológicos de auto aplicación pueden ser recomendados: Podofilotoxina de efecto citotóxico directo. Debe establecerse una vigilancia cuidadosa de efecto locales indeseados (riesgo de ulceración). No debe ser indicada con más de 4 verrugas, ni en la gestante, ni en las mucosas.

Imiquimod, un modificador de la respuesta inmunitaria. No debe ser aplicado en las mucosas. No hay teratogenia descrita, pero su seguridad en el embarazo no está precisada.^(16, 17)

Los tratamientos médicos más aplicados son la crioterapia, la electroterapia y el láser. Antes de tomar la decisión terapéutica es necesario establecer bien el diagnóstico de extensión local de la enfermedad con la aplicación de ácido acético al 5%. De esta manera podemos separar adecuadamente recidivas de persistencias. ⁽¹⁸⁾

SEGUIMIENTO SIN TRATAMIENTO



1.1.10 PROCEDIMIENTO PARA TOMA DE CITOLOGÍA VAGINAL Y PCR

SOLICITUD DEL EXAMEN

La hoja de solicitud de examen citológico es la principal comunicación entre el laboratorio y el médico, la misma debe llenarse con todos los datos requeridos y con letra legible antes de realizar la toma de la muestra; la Secretaría de Salud cuenta con una boleta de solicitud e informe de citología unificada.

TOMA DE LA MUESTRA

A) Los siguientes son requisitos para la obtención de una muestra citológica con condiciones óptimas para su evaluación:

- El examen no debe realizarse durante la menstruación o antes de 3 días de finalizado el último periodo menstrual
- Cuarenta y ocho horas previas al examen la paciente no debe haberse realizado duchas vaginales, no haber tenido relaciones sexuales, usado tampones, jabones, cremas vaginales, o medicamentos vía vaginal. Para la toma de la muestra se debe seguir una serie de procedimientos los cuales son:
 - Rotulación de la lámina y medio de transporte de PCR.
 - Previo a la toma de la muestra, la laminilla de vidrio (portaobjetos) debe ser rotulada con el nombre completo de la paciente, cedula de identificación, en la superficie inferior de la laminilla. Y en la etiqueta de la PCR.

B) Visualización del cuello uterino

La zona de transformación (unión del exo y endocervix o unión escamo columnar) es donde más frecuentemente se origina el cáncer de cuello uterino por lo cual debe ser el sitio de toma de la muestra. La zona de transformación puede ser fácilmente visualizada o encontrarse muy alta y no visualizarse, esto varía no solo de persona a persona sino que incluso en la misma persona a través del tiempo por cambios hormonales que incluyen embarazo, menopausia, etc.

C) Recolección de la muestra

Existe una variedad de instrumentos para obtener muestra celular del exocervix, zona de transformación y endocervix que incluyen cepillos endocervicales, espátulas de madera y plásticas, citobrush o brocha.

D) Realización del extendido

La muestra obtenida del cuello uterino debe extenderse en la laminilla, no frotarla, debe fijarse inmediatamente con spray fijador, de preferencia especial para citología, para evitar el secado al aire que provoca distorsión celular y altera la evaluación de las células.

E) la muestra obtenida se va a introducir en el medio de transporte del PCR y se rotara diez tiempos, posteriormente se pasara por las paredes del frasco con la finalidad de dejar el mayor número de células para su detección de ADN VPH.

F) Envío a Laboratorios de Citología

Las laminillas una vez fijadas deben ser colocadas en cajas especiales, de plástico, madera o cartón, junto con sus respectivas boletas y ser enviadas a los laboratorios de citología.

El medio de transporte se colocara en una caja, y se mantendrá a una temperatura no mayor de 30°, se enviara a laboratorio.

1.1.11 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Se denomina factor de riesgo a aquel factor asociado con el riesgo de desarrollo de una enfermedad pero que no es suficiente para causarla. Es necesaria la presencia de otros factores asociados para causar la enfermedad.²⁷

En el caso del VPH, los factores de riesgo pueden ser:

1.- Conducta Sexual. Se considera el principal factor de riesgo.

- El inicio precoz de las relaciones sexuales.
- El riesgo es mayor en la mujer a medida que inicia sus relaciones sexuales más cerca de la menarca.
- El mayor número de abortos espontáneos se asocia a la presencia de HPV del tipo 16.

- El número de compañeros sexuales.
- El riesgo atribuido a mujeres con una pareja sexual es del 17-21 %.
- Mientras que la cifra asciende del 69 al 83 % con 5 o más parejas sexuales.
- En las prostitutas la frecuencia de infección viral de alto riesgo es hasta 14 veces más elevada en relación a la población general.
- Promiscuidad sexual del hombre.

El ADN de los espermatozoides en presencia del ADN viral de las cepas 16 y 31, aparece completamente fragmentado, lo que indica que los espermatozoides sufren una apoptosis (muerte celular programada).

Se detectó que la movilidad de los espermatozoides era mayor en presencia de virus, afectando el movimiento rotatorio de la cabeza, lo que se asocia con una disminución en su capacidad fertilizadora.⁽³³⁾

Si a una mujer se le detecta HPV, su pareja es probable que ya este infectado, la diferencia radica en que el hombre puede presentar dos tipos de enfermedades: los condilomas acuminados y la infección viral sub clínica; además si tiene una conducta sexual promiscua se convierte en un diseminador de la infección.

2.- Consumo de tabaco.

- El tabaco es causante de displasia cervical por acción tóxica de la nicotina y la cotonina, que también se concentran en las secreciones genitales masculinas, por eso deben abstenerse de fumar los varones que tienen relaciones sexuales con mujeres portadoras de displasias.
- Los carcinógenos presentes en el tabaco dañan el ADN celular, que es precursor del cáncer.

3.- Alto Número de embarazos.

- Los cambios hormonales que se presentan en esta etapa de la mujer predisponen y favorece el desarrollo de infecciones virales de este tipo.

4.- Sistema inmunológico deprimido.

- Factores genéticos, de carencia inmunológica
- Síndrome de inmunodeficiencia humana.
- Medicamentos, drogas, que provocan una disminución el sistema inmunológico de la persona, predispone al desarrollo del cáncer ante la presencia de infección por VPH.

5.- Uso prolongado de anticonceptivos.

- Mujeres que emplean anticonceptivos orales por más de 5 años, están vinculadas con la persistencia de infecciones y duplican el riesgo de contraer cáncer cervicouterino.

6.- Factores Nutricionales.

- Carencia en la dieta de antioxidantes.
- Deficiencia nutricional de ácido fólico, vitamina C, favorecen la persistencia de la infecciones virales, y la evolución a estadios mayores del cáncer.

7.- Alcohol.

- Una investigación realizada recientemente revela que el epitelio de la boca es en el plano celular, de estructura muy semejante al epitelio vaginal y al del cuello uterino, se vinculan con el HPV 16 y 18. Este mismo estudio sostuvo que el ingerir alcohol y consumir tabaco promueven la infección por HPV, se conoce que el etanol presente en las bebidas alcohólicas inhibe la producción de la proteína p53.

Combinar tabaco alcohol con el HPV y células epiteliales de la boca es una fórmula para producir cáncer oral.^(27,33)

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado que la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es uno de los principales factores etiológicos para el desarrollo del cáncer cérvico uterino (CaCu).

Existen varios factores de riesgo asociados a la infección por este virus en mujeres sexualmente activas, tales como: la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales, el antecedente de haber tenido dos o más parejas sexuales; la edad del primer embarazo; tres o más partos; el uso de anticonceptivos hormonales, tabaquismo, entre otros.

Los factores de riesgo y la infección por VPH han sido estudiados en población abierta, sin embargo existen pocos estudios realizados en población derechohabiente.

La detección de los factores de riesgo asociados a la infección por VPH, permite hacer una intervención oportuna en las mujeres portadoras de dicho virus, e incidir en la disminución del cáncer cérvico uterino.

Por lo tanto es necesario realizar un estudio de investigación que permita identificar:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la presencia del VPH determinado por PCR, en mujeres que solicitan citología vaginal en la clínica de medicina familiar “Gustavo A. Madero” del ISSSTE 2011?

1.3 JUSTIFICACIÓN

El descubrimiento del Papilomavirus Humano (HPV) como agente causal de las lesiones pre y neoplásicas de cérvix ha sido un hecho esencial para comprender la etiología, clínica y pronóstico de esta enfermedad.

Es por ello que se debe investigar los factores de riesgo asociados a esta infección para que el médico de primer nivel pueda identificarlos y determinar el momento de intervenir oportunamente, con la finalidad de hacer un seguimiento clínico estricto de las pacientes para evitar la progresión de esta enfermedad hacia una lesión severa.

El diagnóstico del VPH se realiza con la prueba del Papanicolaou utilizando como indicador la presencia de coilocitos; sin embargo, para conocer el grado de la lesión es necesario realizar un estudio histopatológico. La utilización de la técnica de PCR permite detectar cantidades ínfimas de ADN viral presentes en una muestra; además de permitir una detección genérica o específica si se desea.

En el ISSSTE actualmente se están tomando muestras para realizar pruebas en Reacción en Cadena de polimerasa (PCR), la cual permite la detección del genoma y por tanto la identificación oportuna del virus del papiloma humano en mujeres derechohabientes portadoras de este virus, esto permite que el médico de familia actúe de manera temprana en la eliminación del VPH y detecte los factores de riesgo asociados a la infección por VPH.

El Sector Salud lleva a cabo en todas las unidades un programa de prevención y control, para la detección temprana y atención de la infección por VPH y cáncer cérvico uterino.

Por tal motivo el identificar la presencia de VPH y los factores asociados es una estrategia preventiva prioritaria, que permite disminuir los riesgos de padecer CaCu y realizar acciones preventivas que incidan en los factores identificados de manera oportuna.

La prueba de PCR existe en la clínica de medicina familiar "Gustavo A. Madero" ISSSTE. No se ha realizado un estudio de investigación que permita identificar los factores de riesgo asociados a la presencia de VPH.

1.4 OBJETIVO GENERAL.

- Determinar los factores de riesgo asociados al VPH en mujeres derechohabientes al ISSSTE de la clínica de medicina familiar “Gustavo A. Madero” durante el 2011.

1.4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

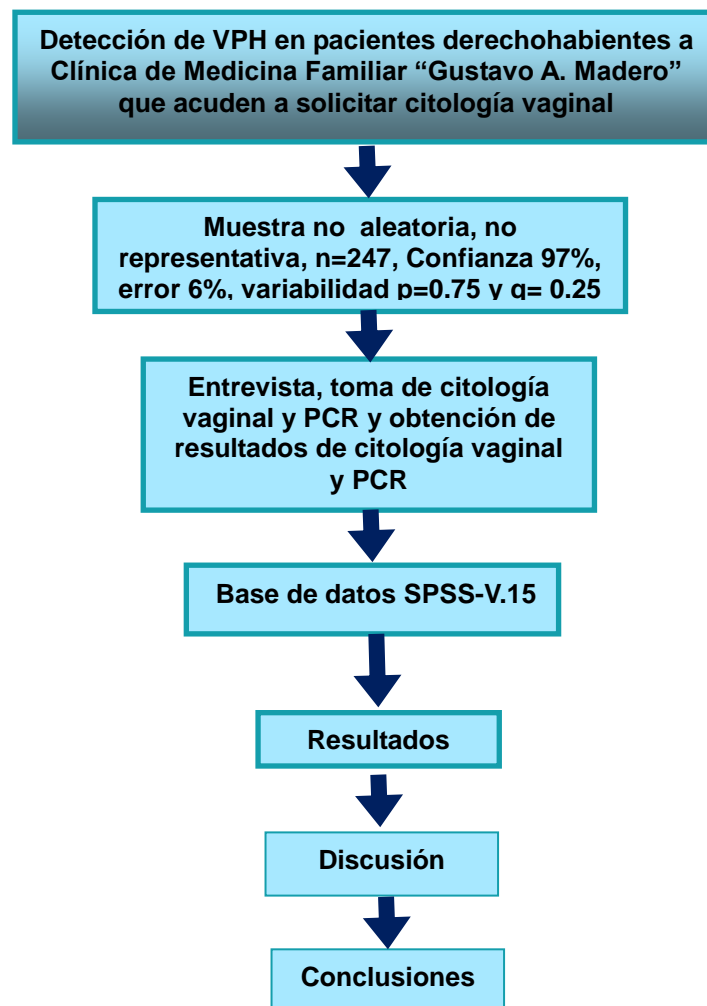
- Detectar la presencia del Virus del Papiloma Humano con PCR en mujeres derechohabientes al ISSSTE de la clínica de medicina familiar “Gustavo A. Madero.”
- Identificar la conducta sexual de riesgo y los diversos elementos asociados con las relaciones sexuales.
- Identificar el tipo de agente patológico de acuerdo al resultado de la citología vaginal.
- Identificar morfología del cérvix en la población de estudio.
- Identificar la consistencia y olor de la secreción vaginal de la población en estudio.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDIO

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal

2.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN



2.3 POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO

Población de mujeres derechohabientes al ISSSTE que acudieron a solicitar toma de citología vaginal (Papanicolaou), a la Clínica de Medicina Familiar “Gustavo A. Madero”, durante los meses de enero a Junio del 2011.

2.4 MUESTRA

- Tipo de muestreo: no probabilístico, de selección causal
- No representativa
- Tamaño: n= 247 pacientes
- Confianza: 97%,
- error 6%
- $p=0.75$
- $q= 0.25$

2.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE que acudan a solicitar toma de citología vaginal.
- Pacientes de edad mayor de 18 años y menores de 65 años, del sexo femenino.
- Pacientes que se les realice toma de citología vaginal con técnica de Papanicolaou y PCR.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no deseen participar en el estudio

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con formatos incompletos.
- Pacientes sin reporte de PCR.
- Pacientes con reporte de muestra PCR inadecuada.

2.6. VARIABLES (TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN)

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Folio	Cuantitativa	Ordinal
Edad	Cuantitativa	Ordinal
Escolaridad	Cuantitativa	Ordinal
Ocupación	Cualitativa	Nominal
Gesta	Cuantitativa	Ordinal
No. De partos	Cuantitativa	Ordinal
No. Parejas sexuales	Cuantitativa	Ordinal
Edad de inicio de vida activa sexual	Cuantitativa	Ordinal
Alcoholismo	Cualitativa	Nominal
Relaciones anales	Cualitativa	Nominal
Antecedente de infección de transmisión sexual	Cualitativa	Nominal
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal
Persistencia viral aún con tratamiento	Cualitativa	Nominal
Coinfección genital con otros virus	Cualitativa	Nominal
La pareja actual ha tenido otras parejas	Cualitativa	Nominal
Resultado de Papanicolaou	Cualitativa	Nominal
Resultado de PCR	Cualitativa	Nominal

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación se describe el nombre completo de la variable, tipo de variable, escala de medición. (Ver anexo 1).

2.7 DEFINICIONES CONCEPTUALES

CONCEPTUAL: Se refiere a cómo se comprende una variable.

En esta investigación las variables, estuvieron relacionadas a los factores de riesgo asociados al Virus de Papiloma Humano en pacientes que solicitaron detección de cáncer cérvico uterino, por medio de Papanicolaou y se determinó la presencia de este virus con PCR.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	<p>Los virus del papiloma humano (VPH) son virus comunes que pueden causar verrugas. Existen más de 100 tipos de VPH. La mayoría son inofensivos, pero aproximadamente 30 tipos se asocian con un mayor riesgo de tener cáncer. Estos tipos afectan los genitales y se adquieren a través del contacto sexual con una pareja infectada. Los virus del papiloma son virus ADN tumorales que se encuentran ampliamente en las especies animales; estos virus son específicos para cada especie. El virus del papiloma que infecta a los seres humanos se llama virus del papiloma humano o VPH. Por lo general, el VPH causa proliferaciones epiteliales en las superficies cutáneas y mucosas.</p>
FACTOR DE RIESGO	<p>Factor de riesgo es lo que se puede evitar para disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad. El factor de riesgo ni es necesario ni es suficiente para que se presente la enfermedad. El factor de riesgo es simplemente algo que se asocia estadísticamente con la enfermedad, y cuya evitación disminuye la frecuencia de la enfermedad, pero no la excluye. (26)</p>
REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA	<p>La reacción en cadena de la polimerasa (PCR: polymerase chain reaction) es una técnica de amplificación de secuencias de DNA in vitro. 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 especificidad muy altas, es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células. La PCR usa primeros o cebadores de consenso. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH tiempo antes que la lesión celular se haga evidente y que sea observada por el estudio citológico.⁽²⁷⁾</p>
CITOLOGÍA VAGINAL PAPANICOLAOU	<p>La citología cervical o cérvico-vaginal, estudia las células exfoliadas de la unión escamo columnar del cuello uterino y ha sido por años el principal método de búsqueda de cáncer cérvico uterino, El examen de Papanicolaou tiene como objetivo la búsqueda de mujeres con condiciones precancerosas o cancerosas preinvasivas del cuello uterino, evitando de este modo la muerte por esta enfermedad maligna. Se considera, por ende, como un examen de tamizaje o screening, o como una técnica</p>

	sencilla de diagnóstico precoz que ha reducido la mortalidad por cáncer cérvico uterino.
--	--

2.8 DISEÑO ESTADÍSTICO

El propósito estadístico de la investigación fue detectar los factores de riesgo asociados a la presencia del Virus del Papiloma Humano determinado por PCR, en pacientes femeninos, el cual se llevó a cabo en la clínica de medicina familiar “Gustavo A. Madero del ISSSTE”. El grupo de estudio estuvo formado por 247 pacientes que solicitaron prueba de Papanicolaou. Las variables fueron cualitativas y cuantitativas.

2.9 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se elaboró un cuestionario para lograr los propósitos de la investigación; compuesto de 41 reactivos, con preguntas cerradas de forma dirigida, exploración de órganos genitales y toma de citología vaginal (Papanicolaou y PCR).

El cuestionario se dividió en 7 secciones

- Sección I: Identificación de la unidad y folio (4 variables)
- Sección II: Ficha de identificación (8 variables; Nombre 1, edad 1, fecha de nacimiento 1, escolaridad 7 variables, ocupación 4 variables, domicilio 1, expediente 1, teléfono 1 variable.)
- Sección III: Detección de cáncer de cérvix (5 variables; antecedentes gineco obstétricos 13 variables, antecedentes de vacunación 2 variables, número de dosis 4, cuenta con cartilla de la mujer 2, fecha de ultima menstruación 1)
- Sección IV: Factores de riesgo (8 variables; cada una de las variables con 2 variables respectivamente)
- Sección V: Toma de Papanicolaou y exploración genital (10 variables; 1 fecha de la toma, 2 genitales externos, 2 paredes vaginales, 4 secreción vaginal, 5 consistencia de la secreción, 5 color de la secreción, 2 olor de la secreción, 5 morfología de cérvix, 4 utensilio de la toma, 1 personal que lo toma).
- Sección VI: Resultado de Papanicolaou (4 variables; 1 fecha de interpretación, 23 diagnóstico citológico, 2 repetir estudio, 5 motivo.)

- Sección VII: Prueba de PCR (2 variables). (Ver anexo 2)

2.10 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En la consulta externa de medicina familiar de la C.M.F. “Gustavo A. Madero”; con previa autorización por parte de las autoridades de esta unidad médica; se tomó una muestra de 10 pacientes que asistieron a toma de Papanicolaou, para realizar la prueba piloto de este estudio.

El cuestionario se aplicó en forma directa en los consultorios de medicina familiar y área de medicina preventiva, con previo consentimiento verbal de las pacientes.

Se realizó el cuestionario llevado a cabo por la investigadora, registrando los datos obtenidos que proporcionaba la paciente de acuerdo a sus antecedentes gineco-obstétricos, socioculturales y conducta sexual; así como los datos obtenidos de la exploración física genital.

Se realizaron un total de 247 pacientes; la duración del cuestionario y exploración fue de 30 minutos.

Se entregaron las muestras al área de medicina preventiva quienes enviaron a los laboratorios correspondientes y se recabaron posteriormente los resultados.

Una vez determinada la muestra se procedió a diseñar la base de datos en el programa estadístico SPSS V.15.0 para analizar la información y se realizó análisis estadístico.

Se validaron los datos obtenidos de la aplicación del instrumento de la medición y se realizó una descripción estadística de la población de estudio utilizando porcentajes para las variables en estudio.

Se obtuvieron las medidas de frecuencia por cada variable.

Se utilizó la Chi cuadrada y los valores de p ($p < 0.5$) como prueba de significancia estadística, cuando el tamaño de muestra en las tablas de 2×2 fue menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher para obtener los valores de p .

2.11 MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS

Todas las entrevistas fueron realizadas por el investigador, así como la aplicación del instrumento, el cual se realizó en un consultorio y en el área de medicina preventiva, con un ambiente confortable, dando a la paciente tiempo necesario para responder los cuestionamientos elaborados y la exploración.

Se reconoce el sesgo de selección así como el de medición ya que la selección de los pacientes fue no aleatoria.

2.12 PRUEBA PILOTO

Se realizó con el fin de identificar si las preguntas del instrumento eran claras y comprensibles, con una duración de 20 a 30 minutos en cada encuesta. Con los resultados obtenidos se modificó la sección II, III y V, para una mejor interpretación y comprensión, de los datos que se encontraron en el paciente y la exploración.

2.13 PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

2.13.1 PLAN DE CODIFICACIÓN DE DATOS

Para la codificación, en la base de datos SPSS V.15 se asignó un código alfanumérico para su almacenamiento que se muestra en el diseño de la base de datos, (anexo 3).

2.13.2 DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE LA BASE DE DATOS

Se diseñó una base de datos en el programa estadístico SPSS, V.15 (ANEXO) 3.

2.13.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis a través de la estadística descriptiva y una prueba de la estadística inferencial.

2.14 RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FÍSICOS Y FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO

El estudio fue realizado por un solo investigador. Los recursos humanos participantes fueron: el autor, personal médico, de enfermería y laboratorio, se utilizaron materiales tales como, especulo vaginal desechable, laminillas, medio de transporte PCR, spray fijador, guantes, citobrush (brochas), lámpara de chicote, computadora, fotocopias, lápices, bolígrafos, borradores, hoja de concentración de datos, calculadoras, expedientes clínicos etc. Los físicos utilizados fueron, consultorios destinados a dar consulta de la clínica en ambos turnos y en el área de medicina preventiva. El financiamiento de la investigación estuvo a cargo del autor.

2.16 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud,⁽³⁶⁾ vigente en nuestro país, basados en el capítulo I de los aspectos éticos de la investigación en los seres humanos, se derivan los siguientes artículos:

- ✓ Art. 13 Toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- ✓ Art. 14 la investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:
 - V.- Contara con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal con las excepciones que este reglamento señala.
 - VI.- deberá de ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
 - VIII.- Se llevara a cabo cuando se tenga autorización del titular de la institución de atención a la salud.
- ✓ Art. 17 Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia

inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

- ✓ I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;
- ✓ II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes desiduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento,
- ✓ Art. 18 El investigador principales suspenderá la investigación de inmediato al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto a quien se realice la investigación. Así mismo será suspendida de inmediato cuando así lo justifique.
- ✓ Art. 20 Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación con pleno conocimiento

de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

- ✓ Art. 21 Para que el consentimiento informado se considere existente el sujeto de investigación o en su caso el representante legal deberá recibir una explicación clara y completa de tal forma que pueda comprenderla.
- ✓ Art. 22 El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos:
 - I. Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo a la norma técnica que emita la Secretaría;
 - II.- Será revisado y, en su caso, aprobado por la Comisión de Ética de la institución de atención a la salud;
 - IV. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe.
- ✓ ARTICULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial,⁽³⁷⁾ enmendada en la 52ª Asamblea General Mundial celebrada en Edimburgo, Escocia, Octubre 2004 que guía a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos. Se consideró la nota de clarificación del párrafo 29, agregado por la asamblea general de la AMM en Washington 2002, la nota de clarificación del párrafo 30, en Tokio 2004 y finalmente de la 59ª asamblea general, Seúl, Corea, octubre 2008 siguiendo los puntos 11, 14, 20 y 21 del inciso B sobre los principios para toda investigación Médica.

- ✓ 11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
- ✓ 14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer

referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas

- ✓ 15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio.
- ✓ 22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
- ✓ 30. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.
- ✓ 31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.
- ✓ 34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a

participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

Esta investigación se encuentra apegada a la Ley General de Salud y se clasifica como categoría dos, en base en el título segundo, artículo 17, que lo clasifica como una investigación sin riesgo que no provoca daños físicos o mentales; además la investigación no viola y está de acuerdo con las recomendaciones contenidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que guía a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos.

De acuerdo a la Conferencia General de la UNESCO con su Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos en octubre 2005.⁽³⁸⁾ En la cual se compromete a respetar y aplicar los principios fundamentales de la bioética. En su artículo 3 referente a la dignidad humana y derechos humanos de los pacientes participantes en la investigación. El artículo 4 al consentimiento del paciente que debe ser expresado y la persona interesada podrá revocarlo en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno.

3. RESULTADOS

Participaron en este estudio un total n=247 pacientes derechohabientes de la clínica de medicina familiar “Gustavo A. Madero” del ISSSTE.

EDAD DE LAS PACIENTES.

Dentro de las pacientes participantes se encontró, una edad promedio de 47 años, edad mínima 19 años y máxima de 65 años. Cuadro 1.

CUADRO 1. EDAD

RANGO DE EDAD	FRECUENCIA	%
15-24	7	02.8
25-34	45	18.2
35-44	49	19.8
45-54	87	35.3
55-64	48	19.4
65 Y MAS	11	04.5
TOTAL	247	100 %

Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F., 2011

NIVEL EDUCATIVO DE LAS PACIENTES

El nivel educativo, 39.7% (98) refirió de 10 a 12 años de escolaridad. Cuadro 2

CUADRO.2 NIVEL EDUCATIVO

AÑOS CURSADOS	FRECUENCIA	%
CERO	5	02
>6	34	13.8
6	32	13.0
7 A 9	40	16.2
10 A 12	98	39.7
MAS 12	38	15.4
TOTAL	247	100

Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F., 2011

OCUPACIÓN DE LAS PACIENTES

En cuanto a la ocupación de las mujeres encuestadas, el 50.2 % son amas de casa, el 39.3% son profesionistas, 8.5% son obreras y el 2% se dedican a otras actividades. Cuadros 3.

CUADRO 3. OCUPACIÓN

OCUPACION	FRECUENCIA	%
AMA DE CASA	124	50.2
OBRERA	21	8.5
PROFESIONAL	97	39.3
OTRA	5	2.0
TOTAL	247	100

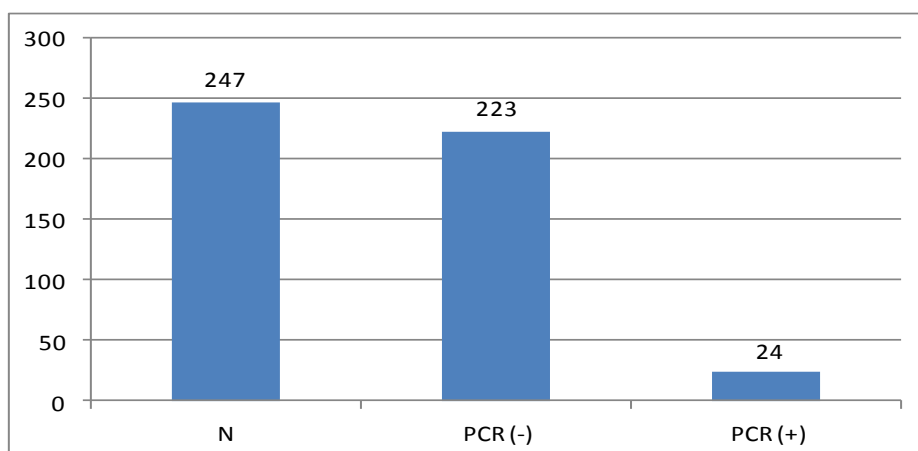
Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F., 2011.

RESULTADOS DE PCR.

De las 247 mujeres estudiadas, se identificaron 24 (9.97%) positivas con respecto al VPH, por grupo de edad se observó mayor presencia de VPH en el grupo de 40-44 años seguido de 35-39, y de 45-49 años. 223 resultaron negativas, (90.3 %). Grafica 1.

Grafica 1

Resultados de PCR en 247 participantes, México, D.F., 2011



Fuente: Cuestionario aplicado. México D.F. 2011

RESULTADOS DE CITOLOGÍA VAGINAL (PAPANICOLAOU)

De las 247 participantes estudiadas, los resultados del Papanicolaou, fueron: 231 con proceso inflamatorio, 4 con NIC I, 3 normal, 2 infección por *Trichomona*, Infección por *Candida albicans* 2, Atrofia dos, NIC III, dos y NIC II una participante. Cuadro 4

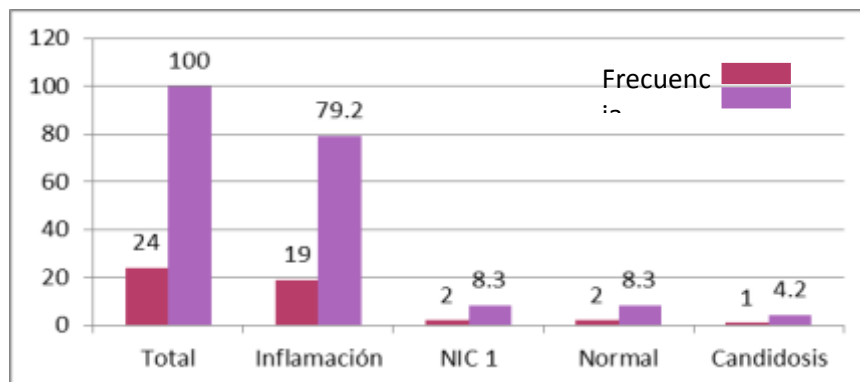
CUADRO 4. Resultados de Papanicolaou en 247 participantes, México, D.F., 2011

Lesión	Frec.	%
Inflamación	231	93.5
Trichomona	2	0.8
C. Albicans	2	0.8
NIC I	4	1.6
NIC II	1	0.4
NIC III	2	0.8
Atrofia	2	0.8
Normal	3	1.2
Total	247	100

Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F., 2011.

En las 24 pacientes positivas a VPH, 19 (79.2%) presentó proceso inflamatorio, 2 infección por *Cándida albicans*, 2 lesión pre cancerígena NIC I. Grafica 2.

Grafica 2. Resultados de Papanicolaou en 24 participantes positivas a PCR, México, D.F., 2011



Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F., 2011

De las 223 participantes con PCR negativa, se encontraron los siguientes factores de riesgo: 212 cursaron con proceso inflamatorio, 3 con resultado normal, 2 con infección por *Trichomona*, 2 con atrofia, 2 con resultado pre cancerígeno NIC I, una con NIC II, y una con infección por *cándida*. Cuadro 5.

CUADRO 5

RESULTADOS DE PAPANICOLAOU EN PACIENTES NEGATIVAS A VPH

RESULTADOS EN EL PAPANICOLAOU	FRECUENCIA	%
NIC II	1	0.4
CANDIDIASIS	1	0.4
TRICHOMONA	2	0.9
ATROFIA	2	0.9
NIC I	2	0.9
NORMAL	3	1.3
INFLAMACION	212	95.1
TOTAL	223	100

Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F., 2011

MORFOLOGIA DE CÉRVIX.

CUADRO 6

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL CÉRVIX UTERINO

MORFOLOGIA CÉRVIX	FRECUENCIA	%
Eutrófico	111	44.9
Hipotrófico	62	25.1
Hipertrófico	22	08.9
Copulizado	16	06.5
No se observa	25	10.1
Heterogéneo	01	00.4
Hemorrágico	09	03.6
Erosivo	01	00.4
TOTAL	247	100

Fuente: Cuestionario Aplicado, México, D.F..

CARACTERÍSTICAS DEL OLOR DE LA SECRECIÓN VAGINAL.

El cuadro 4, muestra las características de la secreción vaginal en las participantes.

Cuadro 7

Características de la secreción vaginal en 247 participantes, México, D.F., 2011

Consistencia	Frecuencia	%	Color	Frecuencia	%	Olor	Frecuencia	%
Mucosa	107	43.3	Blanca	144	58.3	Sui generis	195	78.9
Espesa	60	24.3	Transparente	34	13.8	Fetido	20	8.1
Líquida	42	17.0	Verde	21	8.5	Aminas	32	13.0
Grumosa	6	2.4	Rojiza	14	5.7			
Espumosa	1	0.4	Amarilla	3	1.2			
Sin secrecion	31	12.6	Sin Secreción	31	12.6			
Total	247	100	Total	247	100	Total	247	100

Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F., 2011.

3.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

En el cuadro ocho se presentan los resultados del análisis de los factores de riesgo ya mencionados. La ingesta de alcohol no se relacionó con un mayor riesgo de la infección. El riesgo de infección con VPH es mayor en la medida que la paciente realice prácticas sexuales de tipo anal encontrándose una significancia estadística de (58.3 %, con una Chi cuadrada 4.64 y una P de 0.031*) entre aquellas que realizan coito anal y aquellas que no lo practican. Aunque el tabaquismo se asocia al riesgo de infección por VPH, este dato no se encontró estadísticamente significativo. En la medida en el que el inicio de vida sexual activa antes de los 15 años no se encontró una relación entre las que las inician después de los 15 años. A las mujeres participantes se les pregunto si su pareja actual tenía otras parejas sexuales: el (91.7%) de ellas respondió que sí. Respecto al número de parejas sexuales no se observan diferencias significativas entre aquellas que indicaron haber tenido una pareja sexual y aquellas que notificaron más de una. (54.2/45.8 =Chi cuadrada 1.31, P=0.277), en el uso de algún tipo de anticonceptivos se encontró (79.2%) de las mujeres había utilizado, sin embargo no hay relación estadísticamente significancia, en relación a la persistencia viral con tratamiento el 58.3 % de las participantes informaron la persistencia de las infecciones cérvico-vaginales a pesar de haber recibido tratamiento. En relación a la variable de coinfección genital con otros virus se encontró una significancia estadística de gran importancia en 16.7% con una Chi cuadrada 4.56 y P= 0.05**.,

Por otra parte la inmunodeficiencia el 8.3 % se relacionó con la infección de riesgo por VPH; el número de embarazos se ha mostrado una tendencia lineal en el riesgo de infección por VPH, así en las mujeres que tienen más embarazos corren un mayor riesgo que las mujeres que han tenido solo una gesta. En la toma de Papanicolaou no se encontró significancia alguna

CUADRO 8

Factores de riesgo asociados a mujeres con PCR positivo para VPH, México, D.F., 2011

Factor de riesgo	Frecuencia		Chi cuadrada	P
	No.	%		
Alcoholismo				
Si	9	37.5	0.025	0.875
No	15	62.5		
Coito anal				
Si	14	58.3	4.64	0.031*
No	10	41.7		
Tabaquismo				
Si	10	41.7	0.12	0.734
No	14	58.3		
Historia de infecciones de transmisión sexual				
Si	14	58.3	8.17	0.004*
No	10	41.7		
Inicio de vida sexual				
< 15 años	1	4.2	0.465	0.704**
> 15 años	23	95.8		
Pareja actual con parejas previas				
Si	22	91.7	1.31	0.387**
No	2	8.3		
Numero de parejas sexuales				
1	13	54.2	1.18	0.277
2 o más	11	45.8		
uso de anticonceptivos				
Si	19	79.2	1.14	0.285
No	5	20.8		
Persistencia viral aun con tratamiento				
Si	14	58.3	0.3	0.584
No	10	41.7		
Coinfección genital con otros virus				
Si	4	16.7	4.56	0.05**
No	20	83.3		
Inmunodeficiencia				
Si	2	8.3	1.67	0.21**
No	22	91.7		
Numero de embarazos				
1	4	18.2	1.9	0.246**
2 y más	18	81.8		
Realización de PAP previo				
Si	23	95.8	1.14	0.484**
No	1	4.2		

n= 24
 *Test exacto de Fisher
 **p<0.05

Fuente: Cuestionario aplicado, México, D.F.

En el cuadro anterior se muestran los resultados de la relación entre el variable factor de riesgo y el resultado obtenido del laboratorio una vez que se le realizo la prueba de laboratorio (PCR). En donde la asociación entre la variable factor de riesgo (coito anal) y resultados de PCR fue significativo, tuvo un valor de $p=0.0031$, las otras 2 variables que se analizaron con estadística inferencial (χ^2) fue enfermedad de transmisión sexual y coinfección con otros virus en donde se obtuvieron resultados de $p=0.004$ y $p=0.005$.

4. DISCUSIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente infeccioso asociado a la patogénesis del cáncer cérvico uterino. Se trata de un aspecto médico que va rodeado de una infinidad de repercusiones, familiares, laborales, medico-administrativas, económicas.

En el presente estudio se identificó la infección por VPH en 24 mujeres en una muestra de 247 derechohabientes del ISSSTE, en un área urbana.

La prevalencia encontrada en la población estudiada a través de PCR, fue de 9.7%, este hallazgo no es consistente con las prevalencias encontradas en América Latina donde de acuerdo con Almonte y col.⁽⁴⁾, la prevalencia de infección por VPH presenta un primer pico cercano al 25-30 % antes de los 25 años. Sin embargo y de acuerdo con Lazcano-Ponce y Col., en México se ha encontrado una prevalencia de 8.6% utilizando la prueba de PCR (captura de híbridos)⁽⁴⁰⁾, este resultado es consistente con los datos observados en el presente estudio, aun cuando el estudio de Lazcano se realizó en mujeres de diferentes status socioeconómicos y de áreas urbanas y rurales de varios estados de la república. Una limitante en el presente estudio, es el no tener los resultados de la tipificación de los VPH involucrados en la infección de las mujeres estudiadas.

La edad de las pacientes portadoras de VPH en esta investigación es en promedio de 43 años, el 95.9% son mayores de 30 años, lo cual coincide con los datos presentados por Araujo y cols.⁽⁴¹⁾, en un estudio realizado en 2010, donde el promedio de edad de las mujeres estudiadas fue de 40 años, siendo tres cuartas partes mayores de 30 años, contrastando con lo señalado en el año 2007 por Cardozo y col.⁽⁴²⁾, quienes encontraron que el promedio de edad de sus pacientes en un centro público fue de 20,32 años \pm 12,77. Esta opinión es compartida por Oviedo y col.⁽⁴³⁾, quienes en su estudio observaron que las mujeres infectadas por VPH tuvieron edades menores a los 25 años, alcanzando hasta 74 % de los casos estudiados, sin embargo, en la investigación de Alfonzo y col.⁽⁴⁴⁾ señalan que a medida que aumentó la edad en la muestra estudiada es posible detectar un mayor porcentaje de pacientes positivas para el VPH.

Ciertos patrones culturales, educación limitada y carencia de los servicios de salud adecuados, exponen a muchas mujeres a la infección por VPH y por consiguiente a desarrollar algún tipo de neoplasia cérvico uterina. En esta investigación los datos muestran que dos terceras partes de pacientes portadoras de infección por VPH son profesionistas, el resto son amas de casa, lo anterior se contrapone a los datos recabados por Hernández - Girón y Col., en el 2000 en el estado de Morelos, México, donde las mayor prevalencia se encontraron en amas de casa (63.7%) y menos en las profesionistas (7.8%), sin embargo se debe tener en cuenta las poblaciones estudiadas las cuales difieren en que en Morelos se

estudió población abierta y en el presente estudio solo población derechohabiente del ISSSTE, lo cual abre nuevas líneas de investigación sobre la penetración de las diversas campañas de prevención en el sector profesional afiliado a esta institución y los factores que inciden para evitar o disminuir la infección en este grupo.

El estándar de oro para la detección del VPH es la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR), por lo tanto la prevalencia obtenida es totalmente confiable a diferencia de la citología cérvico vaginal, la cual está sujeta a errores, que pueden ser desde la toma de la muestra hasta el reporte de los resultados.

Los factores de riesgo para que una infección por VPH persista o produzca lesiones precancerosas, reportados en la literatura: En relación al virus, se encuentra el tipo virus, la persistencia de la lesión inicial y la infección mixta con varios tipos de VPH. Los factores ambientales del huésped incluyen: tabaquismo, número de embarazos, inicio precoz de relaciones sexuales, uso prolongado de anticonceptivos hormonales, inflamación crónica causado por otros agentes infecciosos, posiblemente la dieta y algunos otros factores ambientales o genéticos. Dichos factores ya han sido ampliamente estudiados y se consideran que son cofactores de la infección por VPH el cual se considera una causa necesaria (tipos 16,18,) pero no suficiente para desarrollar cáncer en el cuello uterino, en el presente estudio se encontró que los factores significativamente asociados con la infección por VPH, son: Practica de Coito anal ($X^2=4.64$, $p=0.031$), lo cual es consistente con la evidencia actual, ya que el “coito anal es una forma de transmisión frecuente porque la mucosa anal es frágil y muy susceptible a la infección por VPH”⁽⁴⁶⁾; Historia de Infecciones de transmisión sexual ($X^2=8.17$, $p=0.004$), la cual también ya ha sido ampliamente reconocida como factor de riesgo en el desarrollo de CaCu, específicamente por *Clamidia Trachomatis*; y Coinfección genital con otros virus ($X^2=4.56$, $p=0.05$), lo cual también está en concordancia con los reportes publicados a nivel mundial^(47, 48, 49, 50)

A pesar de haberse confirmado la infección por VPH mediante PCR, en este estudio, no se logró identificar el serotipo en las pacientes positivas, por lo que se considera necesario dar seguimiento a estas pacientes, con el apoyo de otra prueba como la captura de híbridos lo cual permitirá identificar a las pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer cérvico uterino, específicamente para los tipos VPH16 y 18.

En el presente estudio se utilizó como prueba confirmatoria de infección por VPH La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sin embargo no se logró establecer el serotipo en las pacientes positivas, por lo cual es necesario realizar otro estudio utilizando pruebas como la captura de híbridos a fin de identificar a aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollo de cáncer por presentar serotipos de VPH16 o VPH18.

5. CONCLUSIONES

Se lograron los objetivos establecidos para éste trabajo de investigación. El objetivo general en el que se plantea determinar los factores de riesgo asociados a la infección por VPH en pacientes derechohabientes al ISSSTE, se estudiaron 247 pacientes y se observó que los factores de riesgo que se asocian a la infección por VPH son: Inicio precoz de vida sexual activa, número de parejas sexuales, pareja actual con parejas previas, coito anal, uso de anticonceptivos orales, persistencia de infección aún con tratamiento, inmunodeficiencia, número de embarazos, tabaquismo y alcoholismo, constituyen una subpoblación con mayor riesgo de persistir con la infección por VPH y llegar a desarrollar neoplasia cervical.

En cuanto a los objetivos específicos planteados para este trabajo, se cumplieron de manera satisfactoria, uno de los cuales fue detectar mediante la PCR la presencia del VPH en las pacientes estudiadas, la cual se encontró que 24 de ellas son portadoras de VPH, a diferencia de la citología vaginal por Papanicolaou la que solo se observó la imagen de VPH en 2 pacientes.

En cuanto al segundo objetivo la relación que existe entre la infección del VPH y los factores de riesgo se encontró que las pacientes con factores de riesgo de mayor asociación a la infección de VPH son el coito anal, las infecciones de transmisión sexual y la coinfección genital con otros virus,

En cuanto al siguiente objetivo fue determinar la prevalencia del VPH de acuerdo a la edad, del cual se obtuvo a mayor edad mayor prevalencia de infección por VPH.

De las 223 pacientes que fueron negativas a infección por VPH, se observó que, presentan factores de riesgo tales como: el inicio de vida sexual a edad temprana, pareja actual con otras parejas previas, más de una pareja sexual, uso de anticonceptivos hormonales, persistencia de infecciones vaginales aun con tratamiento, tabaquismo, alcoholismo, coito anal, los cuales pueden ser modificados. El médico familiar está obligado a dar un seguimiento de ellas, orientándolas a que modifiquen aquellos factores asociados a la infección por VPH y por consiguiente disminuir el riesgo de desarrollo de neoplasias.

Hallazgos encontrados por el médico observador en la exploración armada: cambios en la morfología del cérvix uterino, encontrando 111 pacientes con cérvix eutrófico, 62 con hipo trófico, 22 hipertrófico, 16 copulizado, 9 hemorrágico, y las características de la secreción vaginal fueron blanca en 144, transparente en 34, verde en 21, rojiza en 3, amarilla 3 y las restantes no se observó. Identificando que estos factores y estos signos no solo influyan en el resultado de la citología, sino también en el desarrollo de neoplasias cervicales. Esta información enriquece de

forma importante la investigación y nos da la oportunidad de abrir otras líneas de investigación con respecto al tema.

Con respecto a los resultados obtenidos en las pacientes estudiadas, que resultaron positivas a VPH, se incluyó, una nota en su expediente clínico y se envió a segundo nivel para su valoración y tratamiento, además se orientó a la paciente y a su pareja de las medidas preventivas y recomendaciones que debe llevar a cabo durante el acto sexual para evitar el desarrollo de neoplasias cervicales. En aquellas que se encontraban con algún tipo de infección vaginal se dio tratamiento, posterior a la toma de citología, dando indicaciones y orientación de la importancia de disminuir aquellos factores modificables en su conducta sexual, continuar con la toma de citología vaginal y dar un seguimiento hasta tener la seguridad de la ausencia de infección por VPH, detección de CaCu.

La aportación de este estudio es relevante, proporciona una base de datos para la identificación de mujeres con factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias cérvico-uterinas vinculadas estrechamente con la infección por VPH, esto a su vez permite hacer un seguimiento a largo plazo y control de estas pacientes.

Otra de las aportaciones de este estudio para la institución es analizar y modificar el programa de acuerdo a las necesidades de prevención, detección y diagnóstico de cáncer cérvico-uterino

La trascendencia de este estudio es la divulgación de los factores de riesgo asociados a la infección por VPH e identificación de mujeres portadoras de la misma. Proporcionando la información necesaria para replantear el programa de prevención y control de cáncer cérvico-uterino en nuestra población derechohabiente.

RECOMENDACIONES

La intervención, el desarrollo y la evaluación de programas de salud para la prevención de la infección por VPH, deben incluir el control y la vigilancia de factores de riesgo asociados a la infección de VPH, lo cual impactará en la prevención del CaCu en todas sus formas.

Fortalecer el tamizaje ya establecido a través de la lectura de citología cervical (Papanicolaou) en el 100 % de derechohabientes con vida sexual activa y factores de riesgo, a fin de detectar de manera temprana la infección por VPH y disminuir el riesgo de desarrollo de CaCu.

Impulsar la detección de VPH a través de pruebas que permitan identificar los serotipos oncogénicos (VPH16 y VPH18) en la población tamizada a través del Papanicolaou y con factores de riesgo, para focalizar los esfuerzos en las que

resulten positivas a estos serotipos a fin de evitar que progresen a CaCu. Mujeres portadoras de VPH, dando tratamiento oportuno y seguimiento médico.

Fomentar en el personal de salud de todos los niveles de atención (médicos, enfermeras, trabajadoras sociales y demás) la importancia de brindar orientación e información necesaria a todas las pacientes de la toma de citología vaginal y detectar factores de riesgo asociados a la infección de VPH.

Asegurar la disponibilidad de recursos materiales (laminilla, guantes, brocha, fijador, medio de transporte PCR, especulo vaginal en cada consultorio,) necesarios para la toma de citología apropiados para determinación del diagnóstico.

Intensificar la capacitación del personal involucrado para sobre la importancia de realizar actividades de prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia de cáncer cérvico uterino.

Fortalecer la detección y tratamiento oportunos de las coinfecciones, especialmente de *Clamidia Trachomatis*, a fin de eliminar este factor de riesgo.

Teniendo en cuenta la prevalencia identificada, se deben impartir conocimientos sobre los temas de prevención de ETS en los cursos de sexualidad, tanto en personal de salud como a público en general.

Reconociendo el papel que juega la pareja sexual masculina en la adquisición del VPH, se debe involucrar a los varones o a la(s) pareja(s) sexual(es) de las participantes en este tipo de estudio.

Se sugiere realizar un estudio más amplio, en mujeres sexualmente activas y aparentemente sanas, que incluya una muestra más amplia, con base poblacional y muestreo probabilístico para evitar los sesgos más comunes.

Para futuras investigaciones similares se debe considerar otro diseño de estudio como el de casos y controles o un estudio de cohorte, así mismo el estudio de las variables que no resultaron con significancia en este estudio.

Difundir el conocimiento obtenido de esta investigación a través de las sesiones generales en la clínica de medicina familiar “Gustavo A. Madero” con la finalidad de fomentar la detección oportuna de infección por VPH y en el seguimiento de los casos de infección por VPH y de CaCu.

Colaborar en la difusión y aplicación de la vacuna contra el VPH al 100% de pacientes derechohabientes dentro de los grupos de edad establecidos al interior del Consejo Nacional de Vacunación.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Programa de Acción Específico 2007-2012, Cáncer cervicouterino. México, D.F. (México): Secretaría de Salud, 2008.
2. Flórez GV, Montiel RJ, Baena ZA, Bedoya A, Lopera E, Ramírez T et al. Asociación del antígeno leucocitario humano clase-i-con cáncer cervical. *Rev Colombiana Cancer*, 2013; 17(4):171-172.
3. Castellanos MM. Cancer Cervicouterino y el VPH. Opciones de detección. *Rev Fac Med UNAM Vol 46 No. 2 Marzo-abril*, 2003: 63-66.
4. Almonte M, Murillo R, Sánchez G, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *salud pública de México / vol. 52, no. 6, noviembre-diciembre de 2010*: 544-559.
5. Lic. Mabel Sureda Peña, Dra. Dialeidys Martínez Cárdenas. Una alerta para la mujer: factores de riesgo del cáncer cérvico uterino, *Revista Científica Villa Clara, Medicent Electrón 2014 ene.-mar.;*18(1): 36-38.
6. Castro, A.A, Pérez, MF. Virus del papiloma humano. *Rev. Med Costa Rica y Centroamérica*. 2013; 70(606): 211-217.
7. Organization Pan-American de la Salud; Burden of Human Papillomavirus (HPV) Infection and HPV- Related Disease in Latin America and the Caribbean, and Health and Economic Outcomes of HPV Vaccination in Selected Countries in Latin America. Executive Summary, May 2008. Washington (USA). PAHO: 2008.
8. Juárez AG. Diagnóstico Molecular del Virus del Papiloma Humano (VPH): El uso de PCR en tiempo real y relevancia diagnóstica, Tesis: Instituto Politécnico Nacional, México, 2007.
9. Alejandro Alfaro Franco, Michelle Fournier Perez, Virus del Papiloma Humano, *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXX (606) 211-217, 2013*
10. Navarro T, Saúl; Campusano Marcela; Mendoza Ivan; Pereira Ricardo; Polo Fabriannis; Ríos Emile, Cáncer de cérvix y su Relación con el Virus del Papiloma Humano. Corporación Universitaria Rafael Núñez, *Ciencia y Salud Virtual*, Vol. 3 No.1 diciembre de 2011 pp. 160-168.
11. Ramón Silva, Daniela León, Priscilla Brebi, Carmen Ili, Juan C. Roa y Raúl Sánchez. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Rev. Chilena Infectal 2013,30 (2): 186-192.*
<http://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n2/art09.pdf>.

12. Hidalgo, Martínez A. El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y por qué no funciona el programa nacional de detección oportuna. *Rev. Biomed* 2006; 17:81-84.
13. Flores Y, Shah K, Lazcano E, Hernández M, Bishai D, Ferris D, et al. Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. *Salud Pública Méx* 2002; Vol. 44(4):335-344.
14. Mandado S, Haedo W, Gra Oramas B, Domínguez C, Lazo Del Vallín S, Elvírez A. Virus del papiloma humano. Actualización y presentación de un caso de carcinoma esofágico asociado a VPH. *Rev Mex Patol Clin* 2003, 50(1):12-19.
15. Solmar M, Guevara H, Herrera E, Jiménez K, Cardozo R, Sánchez K. Conocimiento sobre el virus del papiloma humano en estudiantes de enfermería. *Rev Obstet Ginecol, Venezuela*, 2009; 69 (3):179-185.
16. Flores Y, Bishai D, V Shah K, Lazcano-Ponce E, Lörincz A, Hernández M, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Pub Méx* 2008, 50(1):49-58.
17. Tirado, Gómez L, Mohar A, López M, Garcia A, Franco F, Borges G. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas, *Salud Pub Méx*, 2005; 47(5):342-350.
18. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez A, Solomon D, Bratti C, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexist.
19. Ting infection: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2007; 298(7):743–753. Downloaded from jama.ama-assn.org by guest on February 11, 2012.
20. Aguirre R, Medina L, Montoya H, Sandoval JG, Padilla M, Aguirre R, et al. Factores relacionados con el cáncer cervicouterino en el estado de Nayarit, México, *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75: 311-316.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus (HPV). Genital HPV Infection - Fact Sheet. Updated: August 25, 2011. Cited november 12, 2011. Available from: <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>

22. Gutiérrez, Delgado C, Báez, Mendoza C, González-Pier E, Prieto de la Rosa A, Witlen R. Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas. *Salud Pub Méx* 2008, 50(2):107-118.
23. Paavonen J, Naud P, Salmerón J. Efficacy of human papillomavirus (HPV)–16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types: Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 274(9686):301–314.
24. Slade B, Leidel L, Vellozzi C, Jane E, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7):750–757.
25. Universidad Nacional Autónoma de México (Home page on internet), PLM. WARTEC CREMA, indicaciones para prescribir. Consultado en noviembre 12, 2011. Disponible en:
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/36577.htm
26. Priscilla Brebi M, Ricardo Hartley B., Carmen G. Ili, Juan Carlos Roa S. y Raul Sánchez G. Infección por el virus del papiloma humano en el hombre y su relación con el cáncer: estado actual y perspectivas. *Rev Int Androl.* 2013;11(1):25-30. www.elsevier.es/andrologia
27. Universidad Nacional Autónoma de México (Home page on internet), PLM. ALDARA CREMA, indicaciones para prescribir. Consultado en noviembre 12, 2011. Disponible en:
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/36659.htm
28. M. Díez, A. Díaz. Infecciones de transmisión sexual: epidemiología y control, *Rev. Esp. Sanid. Penit.* 2011; 13: 58-66
29. Cerón S, Experiencia de México: Introducción de vacuna preventiva y prueba de detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) Programa de Cáncer Cérvico Uterino. Conferencia Dictada en la sede de la Organización Panamericana de la Salud, 2 de junio de 2010. Washington, D.C. 2010.
30. Gérvas J, Perez M. Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria. *Gac Sanit.* 2006; 20(Supl 3):66-71.
31. Puig-Tintoré M. Utilización del test de VPH en el cribado primario del cáncer de cérvix. Conferencia dictada en el XVIII Congreso de la AEPC - GRANADA, 22-24 de noviembre 2006. Granada, España, 2006.

32. Consuegra C, Molina D, Egea E, Garavito G. El virus del papiloma humano (HPV): Agente viral importante precursor de la mayoría de las displasias o cáncer cervical. *Salud Uninorte*. Barranquilla (Col.), 2004; 19: 3-13. Faltan datos
33. Sanjosé S, García A. Editoras. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención del cáncer de cuello uterino en España. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Editorial EMISA. ISBN: 690-0811-0. Madrid, España, 2010.
34. Zoraya De Guglielmo, Maria Ávila, Andreína fernandes, Dayahindara veitía Correnti, Extracción de ADN de muestras incluidas en parafina sin el uso de xilol para la detección y tipificación de VPH, *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2013; 33:83-86.
35. Lizano, Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología* 4 (2009): 205-216.
36. Hernández, Colín V, Aguilar, Cacho F, Toraño, Zamudio VH. Identificación de mecanismos de transmisión del virus papiloma humano en mujeres infectadas. *Rev Enferm IMSS* 2006; 14 (2): 75-79.
37. García, Piña C, Loredó, Abdalá A, Sam-Soto S. Infección por virus del papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual. *Acta Pediatría Mex* 2008; 29(2):102-8.
38. Palma LI. Epidemiología del Virus del Papiloma Humano. *Rev Paceaña Med Fam* 2006: 3(4):67-70.

39. Concha M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev Chil Infect* 2007; 24(3): 209-214

40. Emilia Cercenado y Rafael Cantón (Editores). Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 24.- Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. Madrid, España, 2007.
41. México, Presidencia de la República, H. Congreso de la Unión, Decreto mediante el cual se pública la Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última Reforma DOF 16-01-2012. Disponible en la web en: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>
42. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinky. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Consultado el 13

- de diciembre de 2011. Disponible en:
http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/17c_es.pdf
43. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, consultado el 22 de diciembre de 2011. Disponible en:
<http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180s.pdf>
 44. Lazcano E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah K, Alonso P; Epidemiology of HPV Infection Among Mexican Women With Normal Cervical Cytology. *Int. J. Cancer*: 91, 412–420 (2001), 412-420.
 45. Araujo E, Barroso S, Cendón A, Muñoz M, Ortunio M, Cardozo R. Infección por virus de papiloma humano en mujeres: hallazgos paraclínicos. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010;70(2):82-89
 46. Oviedo G, Arpaia A, Ratia E, Seco N, Rodríguez, Ramírez Z. Factores de riesgo en mujeres con infección del virus del papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004; 69(5):343-346.
 47. Alfonzo B, Lozada E, Correnti M, Cavazza ME, Michelli P, Salma N. Detección del virus papiloma humano en muestras cervicales de una población de estudiantes de la Universidad Central de Venezuela. *RFM* 2003; 26(2):120-126.

 48. Hernández, Girón C, Smith J, Lorincz A, Arreola CE, Lazcano E, MD, Hernández-Ávila M, et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Pub Méx* 2005, 47(6):424-429.
 49. Sam SS, Gayón VE. Guía práctica para el abordaje y manejo de lesiones anogenitales por virus de papiloma humano en adolescentes. *Acta Pediatr Mex* 2006;27(3):151-156
 50. Dorantes PH, Uribe SF, García CS, Olamendi PM, Conde GC, Sánchez AM. Prevalencia y factores asociados a las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. *ENF INF MICROBIOL* 2011 31 (2): 46-51
 51. Pérez G. La vigilancia y el control de las infecciones de transmisión sexual: todavía un problema pendiente. *Gac Sanit*. 2011;25(4):263–266
 52. González TL. Colposcopia: Hallazgos Misceláneos. Conferencia dictada en el XVIII Congreso de la AEPCC. Noviembre 2006. Oviedo, España, 2006.

53. Gómez FJ. Patología benigna y lesiones pre malignas de cérvix. Clases de Residentes, 2007. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España, 2007.
54. Hernández TF. Tratamiento Médico de la Infección Genital por el Virus de Papiloma Humano (VPH). Conferencia dictada en el XVIII Congreso de la AEPCC, 22-24 de noviembre 2006. Madrid, España, 20


ANEXOS

ANEXO 1

SECCION II FICHA DE IDENTIFICACIÓN			
EDAD	CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMEROS ENTEROS
OCCUPACIÓN	CUALITATIVA	NOMINAL	1. AMA DE CASA 2. OBRERA 3. PROFESIONAL 4. OTRA.
ESCOLARIDAD	CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMEROS ENTEROS
SECCIÓN III DETECCIÓN DE CANCER			
NÚMERO DE GESTA	CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMEROS ENTEROS
NÚMERO DE PARTOS	CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMEROS ENTEROS
NÚMERO DE ABORTOS	CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMEROS ENTEROS
EDAD DE PRIMER PARTO	CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMEROS ENTEROS
EDAD DE MENARCA	CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMEROS ENTEROS
HORMONALES ORALES	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
ANTECEDENTE DE VACUNA	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2. NO
IV.- SECCIÓN FACTORES DE RIESGO			
ALCOHOLISMO	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
RELACIONES ANALES	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
ANTECEDENTES DE INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
PERSISTENCIA VIRAL AÚN CON TRATAMIENTO	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
COINFECCIÓN GENITAL CON OTROS VIRUS	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
INMUNO DEFICIENCIA	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO
LA PAREJA ACTUAL HA TENIDO OTRAS PAREJAS	CUALITATIVA	NOMINAL	1.SI 2.NO

V.TOMA DE PAPANICOLAOU Y EXPLORACION GENITAL			
GENITALES EXTERNOS	CUALITATIVA	NOMINAL	1.NORMAL 2. ANORMAL
SECRECIÓN VAGINAL	CUALITATIVA	NOMINAL	1. NO HAY 2. ESCASA 3. MODERADA 4. ABUNDANTE
CONSISTENCIA DE LA SECRECIÓN	CUALITATIVA	NOMINAL	1. ESPESA 2. MUCOSA 3. LIQUIDA 4. GRUMOSA 5. ESPUMOSA
COLOR DE LA SECRECIÓN	CUALITATIVA	NOMINAL	1. ROJIZA 2. TRASPARENTE 3. BLANCA 4. VERDE 5. AMARILLA
OLOR DE LA SECRECIÓN	CUALITATIVA	NOMINAL	1. SUIGENERIS 2. FETIDO 3. AMINAS
MORFOLOGÍA DEL CÉRVIX	CUALITATIVA	NOMINAL	1. EUTROFICO 2. HIPOTROFICO 3. HIPÉRTROFICO 4. COPULIZADO 5. NO SE OBSERVA 6. HETEROGENEO 7. HEMORRAGICO 8. EROSIVO
VI. SECCIÓN RESULTADO DE PAPANICOLAOU			
DIAGNÓSTICO CITOLOGICO	CUALITATIVA	NOMINAL	1. LIMITE NORMAL 2. INFECCIÓN TRICHOMONA POR 3. INFECCION CANDIDA POR 4. INFECCIÓN COCOBACILOS POR 5. INFECCIÓN HERPES POR 6. INFECCIÓN ACTYNOMICES POR 7. PROCESO INFLAMATORIO 8. ATROFIA 9. LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO 10. NIC I 11. NIC II 12.NIC II
VII. PRUEBA DE PCR			
PCR	CUALITATIVA	NOMINAL	1. SI 2. NO

ANEXO 2

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO			
FORMATO 1 (Factores asociados a pacientes con VPH)			FOLIO
 ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA			
I.- Identificación de la unidad			
1.- Unidad médica		2.- Clave de la unidad	
3.- Municipio		4.- Entidad o Delegación	
II.- Ficha de identificación			
5.- Nombre			
	Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre (S)
6.- Edad (años cumplidos)		7.- Fecha de nacimiento	
			Día Mes Año
8.- Escolaridad		1.- analfabeta	2.- primaria incompleta
		3.- primaria completa	4.- secundaria
		5.- bachillerato o equivalente	6.- Licenciatura
		7.- postgrado	
9.- ocupación	1.- Ama de casa	2.- obrera	3.- Profesionista
	4.- otra (especificar)		
10.- Domicilio			
	Calle y No.	Col.	Del.
11.- Expediente		12.- Tel.	
III.- Detección de Cáncer de Cervix			
13.- Antecedentes Gineco obstétricos :	1.- Gesta	2.- Para	3.- cesarea
4.- Aborto	5.- Edad 1er. Parto	6.- Menarca	7.- IVSA
		8.- Parejas sexuales	
9.- Control de la fertilidad	10.- Se toma PAP	11.- Tratamiento farmacológico	
12.- tratamiento colposcópico previo	13.- Fecha de última citología y/o colposcopia		
			día mes año
14.- Antecedente de Vacunación VPH		1.- Si	2.- No.
16.- Cuenta con cartilla de la mujer		1.- Si	2.- No.
17.- Fecha de última regla.			
		Día	Mes Año
IV.- Factores de riesgo			
18.- Alcoholismo		1.- Si	2.- No
19.- Relaciones anales		1.- Si	2.- No
20.- Antecedentes de infecciones de transmisión sexual		1.- Si	2.- No.
21.- Tabaquismo		1.- Si	2.- No.
22.- Persistencia viral aún con tratamiento		1.- Si	2.- No.
23.- Coinfección genital de otros virus (VHST2, CMV, Herpes virus tipo 6 y 7)		1.- Si	2.- No.
24.- Inmunodeficiencia		1.- Si	2.- No.
25.- La pareja actual ha tenido parejas previas		1.- Si	2.- No.

V.- Toma de Papanicolau y Exploración genital									
26.- Fecha de la toma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
	Día	Mes	Año						
27.- Genitales externos	1.- Normales	2.- Anormales							
28.- Paredes vaginales	1.- Normales	2.- Anormales							
29.- Secrecion vaginal	<input type="text"/>	1- No hay	2- Escasa	3- Moderada	4- Abundante				
30.- Consistencia de la secreción	<input type="text"/>	1- Espesa	2- Mucosa	3- Líquida	4- Grumosa	5- Espumosa			
31.- Color de la secreción	<input type="text"/>	1- Rojiza	2- Transparente	3- Blanca	4- Verde	5- Amarilla			
32.- Olor de la secreción	<input type="text"/>	1- Sui generis	2- Fetido						
33.- Morfología de cervix	<input type="text"/>	1- Eutrofico	2- Hipotrofico	3- Hipertrofico	4- Copulizado	5- No se observa			
		6- Superficie lisa	7- Superficie irregular	8- Heterogeneo	9- Hemorrágico	10- Hiperemico	11- Violáceo		
34.- Utensilio para la toma de muestra	<input type="text"/>	1- Espátula de Ayre modificada		2- Citobrush	3- otra <input type="text"/>				
35.- Nombre de la persona que tomó la muestra.	Dra. Modesta Rodríguez Lara R3M F								
VI.- Resultado de Papanicolau									
36.- Fecha de interpretación	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
	Día	Mes	Año						
37.- Diagnóstico citológico	<input type="text"/>								
1.- Dentro de límite normal					10.- Cambios celulares benignos (Cambios reactivos DIU)				
2.- Cambios celulares benignos (Infección Trichomona)					11.- Células escamosas atípicas de significado incierto (ASC)				
3.- Cambios celulares benignos (Infección Candidiasis)					12.- Célula intraepitelial de bajo grado (LIBG)		VPH		
4.- Cambios celulares benignos (Infección Cocobacilos)					13.- Célula intraepitelial de bajo grado (LIBG)		Displasia leve (NIC1)		
5.- Cambios celulares benignos (Infección Actinomyces sp)					14.- Célula intraepitelial de bajo grado (LIBG)		Displasia leve (NIC19/ VPH)		
6.- Cambios celulares benignos (Infección Herpes)					15.- Célula intraepitelial de bajo grado (LIBG)		Displasia moderada (NIC2)		
7.- Cambios celulares benignos (Cambios reactivos inflamación)					16.- Célula intraepitelial de bajo grado (LIBG)		Displasia grave (NIC3)		
8.- Cambios celulares benignos (Cambios reactivos atrofia)					17.- Célula intraepitelial de bajo grado (LIBG)		Cáncer in situ		
9.- Cambios celulares benignos (Cambios reactivos radiación)					18.- Célula intraepitelial de bajo grado (LIBG)		Cáncer invasor		
Celulares glandulares									
19.- Celulas endometriales citológicamente benignas en mujeres postmenopáusicas									
20.- Células glandulares atípicas de significado incierto (AGC)									
21.- Adenocarcinoma in situ									
22.- Adenocarcinoma endometrial									
23.- Adenocarcinoma endocervical									
38.- Repetir estudio	<input type="text"/>	1- Si	2.- No.						
39.- Motivo	<input type="text"/>	1- Artificios, hemorragias, inflamación y/o necrosis en más del 75% del extendido							
		2.- Laminilla rota			4.- Muestra mal fijada				
		3.- Frotis grueso			5.- Otro				
VII.- Prueba de PCR									
40.-PCR	<input type="text"/>	1.- Si		2.- No.					
41.- Resultado	<input type="text"/>	1.- Negativo		2.- Positivo					

ANEXO 3

NOMBRE DE LA VARIABLE	ETIQUETA	VALORES	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	EDAD	NUMÉRICO	ORDINAL
ESCOLARIDAD	ESCOLARIDAD	1. NINGUNO 2. < 6 AÑOS 3. 6 AÑOS 4. 7-9 AÑOS 5. 10-12 AÑOS 6. MAS 12 AÑOS	ORDINAL
OCUPACIÓN	OCUPACIÓN	1.AMA DE CASA 2.OBRERA 3.PROFESIONAL 4. OTRA.	NOMINAL
P-13 ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS	GESTA	NUMÉRICA	ORDINAL
AGOP	PARTOS	NUMÉRICA	ORDINAL
AGOC	CESAREA	NUMÉRICA	ORDINAL
AGOA	ABORTOS	NUMÉRICA	ORDINAL
AGOM	EDAD DE LA MENARCA	NUMÉRICA	ORDINAL
EDADDEPRIMERPARTO	EDAD DEL PRIMER EMBARAZO	NUMÉRICA	ORDINAL
INICIO DE VIDA SEXUAL	EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL	NUMÉRICA	ORDINAL
NÚMERO DE PAREJAS	NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES	NUMÉRICA	ORDINAL

CONTROL DE LA FERTILIDAD	UTILIZA METODOS ANTICONCEPTIVOS	1.SI 2.NO	NOMINAL
FECHA ÚLTIMO PAP	FECHA DE LA TOMA DEL ÚLTIMO PAPANICOLAU	NUMÉRICA	ORDINAL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	HA RECIBIDO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA INFECCIÓN VAGINAL	1.SI 2.NO	NOMINAL
P.12 TRATAMIENTO COLPOS	HA RECIBIDO TRATAMIENTO COLPOSCOPICO PREVIO?	1.SI 2.NO	NOMINAL
P. 18 ALCOHOLISMO	TIENE FACTOR DE RIESGO COMO ALCOHOLISMO?	1.SI 2.NO	NOMINAL
P. 19 COITOANAL	TIENE FACTOR DE RIESGO DE COITO ANAL?	1.SI 2.NO	NOMINAL
P. 20 INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL	HA PRESENTADO INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL?	1.SI 2.NO	NOMINAL
P. 21 TABAQUISMO	FUMA	1.SI 2.NO	NOMINAL
P. 22 PERSISTENCIA VIRAL AÚN CON TRATAMIENTO	A RECIBIDO TRATAMIENTO EN INFECCIONES VAGINALES	1.SI 2.NO	NOMINAL
P.23 COINFECCIÓN GENITAL CON OTROS VIRUS	DATOS DE INFECCIÓN VAGINAL POR OTROS VIRUS	1.SI 2.NO	NOMINAL
P.24 INMUNODEFICIENCIA	INMUNODEPRIMIDA	1.SI 2.NO	NOMINAL
P.25 LA PAREJA ACTUAL HA	SU PAREJA TIENE O	1.SI	NOMINAL

TENIDO PAREJAS PREVIAS	ATENIDO OTRA PAREJA	2.NO	
P.27 EXPLORACIÓN GENITAL	GENITALES EXTERNOS	1.NORMAL 2.ANORMAL	NOMINAL
P.28 EXPLORACIÓN VAGINAL	OBSERVACIÓN DE LA MUCOSA VAGINAL	1.NORMAL 2.ANORMAL	NOMINAL
P.29 SECRECIÓN VAGINAL	PRESENCIA DE SECRECIÓN VAGINAL	1.NO HAY 2. ESCASA 3.MODERADA 4. ABUNDANTE	NOMINAL
P.30 CONSISTENCIA DE LA SECRECIÓN VAGINAL	CARACTERÍSTICAS DE LA SECRECIÓN	1.ESPESA 2.MUCOSA 3.LIQUIDA 4.BRUMOSA 5.ESPUMOSA 6.SIN CARACTERÍSTICAS	NOMINAL
P.31 COLOR DE LA SECRECIÓN	COLOR DE LA SECRECIÓN VAGINAL	1.ROJIZA 2.TRANSPARENTE 3.BLANCA 4.VERDE 5.AMARILLA 6.SIN COLOR	NOMINAL
P.32 OLOR DE LA SECRECIÓN	OLOR QUE TIENE LA SECRECIÓN VAGINAL	1. SUIGENERIS 2. FETIDA 3. OLOR AMINAS	NOMINAL
P.33 MORFOLOGÍA DEL CÉRVIX	MORFOLOGA QUE PRESENTA EL CERVIX	1.EUTROFICO 2.HIPOTROFICO 3.HIPÉTROFICO 4.COPULIZADO 5.NO SE OBSERVA 6. SUPERFICIE LISA 7.SUPERFICIE IRREGULAR 8.HETEROGENEO 9.HEMORRÁGICO 10. HIPERÉMICO 11.VIOLÁCEO	NOMINAL

RUSLTADO DE PAPANICOLAOU	RESULTADO DIAGNÓSTICO CITLÓGICO DEL	1.DENTRO DE LÍMITE NORMAL 2.INFECCIÓN PORTRICHOMONA 1. INFECCIÓN POR CÁNDIDA 2. INFECCIÓN POR COCOBACILOS 3. INFECCIÓN POR HERPES 4. INFECCIÓN POR ACTYNOMICES 5. CAMBIOS INFLAMATORIOS 6. ATROFIA 7. CAMBIOS POR RADIACIÓN 8. CAMBIOS POR DIU 9. (ASC) 10. LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (VPH) 11. NIC 1 12. NIC 1 - VPH 13. NIC 2 14. NIC 3 15. CÁNCER IN SITU 16. CÁNCER INVASOR	NOMINAL
RUSLTADO DE PAPANICOLAOU	RESULTADO DIAGNÓSTICO CITLÓGICO DEL	1.DENTRO DE LÍMITE NORMAL 2.INFECCIÓN PORTRICHOMONA 17. INFECCIÓN POR CÁNDIDA 18. INFECCIÓN POR COCOBACILOS 19. INFECCIÓN POR HERPES 20. INFECCIÓN POR ACTYNOMICES 21. CAMBIOS INFLAMATORIOS 22. ATROFIA 23. CAMBIOS POR RADIACIÓN 24. CAMBIOS POR DIU 25. (ASC) 26. LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (VPH) 27. NIC 1 28. NIC 1 - VPH 29. NIC 2 NIC 3 30. CÁNCER IN SITU 31. CÁNCER INVASOR	NOMINAL
P. 40 RESULTADOPCR	RESULTADOS OBTENIDO POR PCR	1.POSITIVO 2. NEGATIVO	NOMINAL

