



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN  
HOSPITAL DE LA MUJER**

**TESIS**

**TIEMPO DE REGRESIÓN EN LAS LESIONES DE BAJO GRADO EN PACIENTES DE LA  
CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE 2012 a 2014.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DRA. FANY RUIZ ROBLES**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. MARIA DE JESÚS AVILÉS SÁNCHEZ**

**MORELIA, MICHOACÁN A JULIO DE DE 2015.**



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.

**SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN**

**DR. CARLOS ARANZA DONIZ  
SECRETARIO DE SALUD**

**DR. MARIO ALBERTO MARTÍNEZ ALCARAZ  
JEFE DE ENSEÑANZA ESTATAL**

**DRA. LILIANA OLVERA ROMERO  
DIRECTORA DEL HOSPITAL DE LA MUJER**

**DRA. JULIA ISABEL LÓPEZ BENÍTEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. ALEJANDRO MUÑOZLEDO VARGAS  
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**DRA. MA. DEL ROCÍO SANTIN CAMPUZANO  
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**Este trabajo se realizó en las aulas del Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud de Michoacán en la ciudad de Morelia, Michoacán México.**

**DR. MARIA DE JESÚS AVILÉS SÁNCHEZ  
ASESOR DE TESIS**

**DR. MA. DEL ROCÍO SANTIN CAMPUZANO  
COASESOR**

**M. EN C. ALEJANDRO MENDOZA AMARO  
ASESOR METODOLÓGICO Y ESTADÍSTICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis papas a quien les debo todo, que siempre han estado conmigo sin faltar un solo día, mi ejemplo y mi guía.**

**A mis hermanos Romel y Dante.**

**A mi abuelita Elena una mujer incansable hasta el último día.**

**A mis maestros, gracias.**

**A mi amiga Elma, lo logramos.**

**A La vida por haberme permitido llegar hasta aquí.**

## Índice

	<b>Contenido</b>	<b>Páginas</b>
I	Índice de figuras y cuadros.....	7
II	Resumen.....	8
III	Abstract.....	9
IV	Abreviaturas.....	10
V	Glosario.....	11
VI	Introducción.....	13
VII	Antecedentes.....	18
VIII	Justificación.....	20
IX	Planteamiento del problema.....	21
X	Pregunta de investigación.....	22
XI	Hipótesis.....	23
XII	Objetivos.....	24
XIII	Material y métodos.....	25
XIV	Criterios de selección.....	26
XV	Descripción de las variables.....	27
XVI	Metodología.....	29
XVII	Análisis estadístico.....	30
XVIII	Consideraciones éticas.....	31
XIX	Resultados.....	32
XX	Discusión.....	34

XXI	Conclusiones.....	35
XXII	Bibliografía.....	36

Total de Páginas: 38

## I. Índice de figuras y cuadros

<b>Contenido</b>	<b>Paginas</b>
Figura 1: Total de pacientes egresadas de la Clínica de Colposcopia.....	33
Figura 2: Edad de las pacientes egresadas del Servicio de Colposcopia.....	33
Cuadro 1: Meses en control de las lesiones por VPH y NIC1 mas VPH.....	34

## II. Resumen

**Objetivo:** Conocer la relación que existe entre el tiempo necesario para la regresión de una lesión de bajo grado y su diagnóstico histopatológico (VPH y NIC1 mas VPH) en la Clínica de Colposcopia del Hospital de la Mujer.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, de cohorte, descriptivo, correlacional en 154 pacientes de la Clínica de Colposcopia, quienes fueron ingresadas al servicio por contar con reporte histopatológico de VPH, NIC1 mas VPH, manteniéndose en vigilancia y que fueron egresadas posterior a que presentaron regresión de lesión, corroborado por una colposcopia, citología, más captura de híbridos 2, en el periodo comprendido del 1º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014.

**Resultados:** De las 154 pacientes que se egresaron de la Clínica de Colposcopia el 65% corresponde al año 2012, 19.4% al 2013 y un 14% al 2014. Del total de las pacientes del estudio un 38.31% ingresaron con diagnóstico de VPH y un 61.69% con VPH mas NIC1. En el presente estudio se observó que las pacientes que se egresaron por regresión de la lesión de bajo grado el 77.9% corresponde a una población menor de 30 años. Del total de pacientes en estudio un 61.6% tuvieron diagnóstico de VPH más NIC1, de estas el 44.2% presentaron regresión de la lesión en menos de 24 meses y un 55.7% presentaron regresión en un periodo mayor a de 24 meses. Sin embargo, destaca que las pacientes con diagnóstico de VPH (38.3%), un 59.4% tuvo regresión de la lesión en menos de 24 meses y un 40.6% en más de 24 meses; se encontró una significancia limítrofe,  $p=0.06$  en Chi2 de 3.3 y RV de 3.3 con entre los meses en control y la gravedad de la lesión.

**Conclusiones:** Se encontró una mayor proporción de egresos de pacientes con NIC1 más VPH en pacientes mayores de 30 años que se puede deber a una mejor respuesta inmunológica. El inicio de vida sexual a edades menores de 20 años, se asocia a mayor número de pacientes en seguimiento en la Clínica de Colposcopia, siendo este aspecto importante debido a que es donde se puede intervenir en el primer contacto mediante medidas de higiene sexual como el uso de preservativo. Se confirma que las lesiones de bajo grado deben ser seguidas de forma expectante ya que en un periodo de 24-48 meses no habrá evidencia de las lesiones de bajo grado (VPH y NIC1 más VPH).

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano, lesiones cervicales, papanicolaou, colposcopia, captura de híbridos 2.

### III. Abstract

**Objective:** To determine the relationship between the time required for the regression of low-grade injury and histopathological diagnosis (HPV and NIC1 more HPV) and Colposcopy Clinic the Hospital de la Mujer.

**Materials and methods:** Was conducted a retrospective cohort, descriptive, correlational study in 154 patients of the Clinic Colposcopy, who were admitted to the service by having histopathological report of HPV and NIC1 more HPV, maintaining surveillance and they were discharged later it presented regression of injury, confirmed by colposcopy, cytology, hybrid capture 2, in the period from January 1, 2012 to December 31, 2014.

**Results:** 154 patients who were discharged Colposcopy Clinic 65% correspond for the year 2012, 19.4% in 2013 and 14% in 2014. 38.31% were admitted with diagnosis of HPV and 61.69% with HPV more NIC1. In the present study it was observed that patients who were discharged by regression of low-grade injury 77.9% correspond to a population under 30 years old. 61.6% had diagnosis of HPV more NIC1, of these 44.2% showed regression of the injury in less 24 months and 55.7% showed a regression greater than 24-month period. However, it highlights that patients diagnosed with HPV (38.3%), 59.4% had regression of the injury in less 24 months and 40.6% longer than 24 months a boundary significance,  $p = 0.06$  in Chi2 3.3 RV 3.3 months between control and severity of the injury.

**Conclusions:** A higher proportion of discharges patients with NIC1 and HPV in patients older than 30 years old may be due to a better immune response. The onset of sexual life at ages younger than 20 years, is associated with greater numbers of patients in follow-up Colposcopy Clinic and this important aspect because it is where you can intervene at the first contact through measures such as sexual hygiene condom use. It confirms that low-grade lesions should be followed expectantly because in a period of 24-48 months there will be evidence of low-grade lesions (HPV NIC1 more HPV).

**Keywords:** Human papillomavirus, cervical lesions, Papanicolaou, colposcopy, Hybrid Capture 2.

#### IV. Abreviaturas

VPH: Virus del papiloma humano.

PRB: Proteína de retinoblastoma supresora de tumor.

NIC 1: Neoplasia intraepitelial cervical grado 1.

NIC 2: Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

NIC 3: Neoplasia intraepitelial cervical grado 3.

LIBG: Lesión intraepitelial de bajo grado.

LIAG: Lesion intraepitelial de alto grado.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAP: Papanicolaou.

CH2: Captura de híbridos dos.

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*, Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica.

## V. Glosario

**Ectropión:** Es una condición en la que el epitelio endocervical sobresale a través del orificio externo del cérvix y sufre una transformación llamada metaplasia, en donde se transforma de un epitelio cilíndrico a uno escamoso estratificado. Se puede considerar un fenómeno normal, especialmente en la fase ovulatoria, durante el embarazo y en mujeres que toman la píldora anticonceptiva oral, ya que el incremento de los niveles de estrógenos provoca que el orificio cervical se abra y se exponga el epitelio columnar endocervical y se produzca el cambio en el epitelio.

**Virus del papiloma humano:** Es un virus ADN perteneciente a la familia de los papillomaviridae, con 8,000 pares de bases. Pueden condicionar una infección subclínica, lesiones epiteliales condilomatosas hasta cáncer en cervix, vagina, vulva y ano. Considerado un virus que se transmite de forma principal por vía sexual.

**Serotipo:** También llamado serovar, es la categoría en la que se clasifican los microbios o los virus según su reacción en presencia de suero que contiene anticuerpos específicos. Los serotipos permiten diferenciar subespecies y pueden establecerse según factores de virulencia. El término serotipo es usado en conjunto con números o letras.

**Oncoproteína:** Proteína expresada por un gen mutado. Codifican moléculas polipeptídica, muchas de las cuales se comportan como factores de crecimiento y determinan mitosis anormales que condicionan la aparición de células cancerosas.

**Citología cervical:** También llamada citología vaginal, frotis vaginal o papanicolaou, es una prueba diagnóstica en la que se examinan células del cuello uterino. Se obtienen células introduciendo un cepillo y una pequeña espátula en la vagina para tomar una muestra del exocervix y endocervix. Mediante esta prueba se analizan las características celulares.

**Captura de híbridos 2:** Es una técnica que utiliza sondas de RNA capaces de detectar varios serotipos del virus de papiloma humano. Cuando la muestra presenta infección vírica se produce un híbrido RNA-DNA que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA por quimioluminiscencia esta incluso proporciona información sobre la cantidad de DNA viral presente en la muestra. La técnica dispone de dos sondas, una para virus de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44) y otra para virus de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Esta técnica tiene un alto valor predictivo negativo, por lo

tanto su negatividad permite excluir con un elevado grado de certeza la existencia virus del papiloma humano. La carga viral se evaluada en unidades lumínicas relativas (ULR).

Colposcopia: Procedimiento exploratorio instrumentado estereoscópico, en el que se emplea un aparato con sistema óptico de aumento a través del cual se puede observar el tracto genital inferior y ano, visualizándose las condiciones de su epitelio y al cual se le pueden aplicar distintas sustancias como ácido acético diluido, yodo lugol entre otras, con fines de orientación diagnóstica.

Factor de riesgo: Condición particular que incrementa la posibilidad de desarrollar una patología.

Histopatología: Estudio macroscópico y microscópico de tejidos y órganos extirpados.

Lesión intraepitelial de bajo grado: Incluye los cambios celulares asociados al efecto citopático de la infección por virus del papiloma humano (conocido como atipia colocítica) restringida generalmente a las capas superficiales, se incluye en estas lesiones a la displasia leve y presencia de virus del papiloma humano.

Lesión intraepitelial de alto grado: Cambios celulares que abarcan dos tercios o más del espesor del epitelio escamoso corresponden a este tipo de lesiones las identificadas como displasia moderada, grave y cáncer in situ.

Neoplasia intraepitelial cervical grado 1: Es una alteración cervical en la que existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas. Las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior).

## VI. Introducción

A nivel mundial el cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte, en países en vías de desarrollo como el nuestro. La asociación entre el virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino es un hecho bien conocido y gracias al conocimiento del ciclo de vida del virus se ha podido comprender la forma en la que se comportan las lesiones de bajo y alto grado ocasionada por este, que van desde la regresión, la persistencia hasta progresión.<sup>1</sup>

Existen modelos ya establecidos en donde las lesiones de bajo grado tienen en su mayoría un comportamiento benigno, en donde existe un alto porcentaje de regresión de la lesión mientras que la persistencia y la progresión son bajas.<sup>2,3</sup>

Diversas investigaciones desde el Dr. George N. Papanicolaou quien gracias a sus estudios en el Hospital de Nueva York dio inicio al uso de citología cervical, por otro lado J. Ernest Ayre ginecólogo de Montreal Canadá quien propuso el uso de una espátula para la toma de muestra cervical que lleva su nombre hasta un premio nobel en el 2008 al que fue acreedor el profesor Harald Zur Hause gracias a la asociación de VPH al cáncer cervicouterino han sido la base para el estudio de un largo camino hasta este momento en donde se ha logrado desarrollar una vacuna que aunque ha ocasionado controversia podría prevenir en ciertos casos una patología oncológica y que al momento continua evolucionando.<sup>4</sup>

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los papilomavirus por el Consejo Internacional para la Taxonomía de los Virus. Los papilomavirus que se conocen se han agrupado en 16 géneros, los dos géneros de VPH más importantes son los papilomavirus alfa y los beta, la mayoría de los VPH que infectan el área genital pertenecen al género alfa.<sup>5,8</sup>

El DNA del virus es circular de 8,000 pares de bases de doble cadena, la partícula viral del papiloma humano tiene una cápside o capsula icosaédrica compuesta por dos proteínas L1 y L2, de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral. Tiene tres regiones; Una regiones larga de control (LCR) o regulatorias superiores que funciona en la transcripción y replicación de la región de control, otra región temprana codificadora de proteínas (E1, E2, E4, E5, E6, E7) de replicación, regulación y modificación del citoplasma y núcleo de células hospedero y finalmente una región tardía codificadora de las proteínas de la cápside viral (L1 ,L2).<sup>6</sup>

Dentro del gran número de serotipos hasta el momento conocidos del virus del papiloma humano, tenemos dos grupos de importancia clínica, uno de ellos conocidos como de alto riesgo u oncogénicos por la alta asociación a la aparición de cáncer cervicouterino estos son los serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82; mientras que el grupo llamado de bajo riesgo o no oncogénicos incluye los serotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73 y 81 que son los más comunes.<sup>7</sup>

Los genes normalmente controlan importantes procesos del ciclo celular, diferenciación, apoptosis, metabolismo celular, respuesta inmune y uniones intercelulares. En el desarrollo de un tumor maligno participan factores genéticos y epigénicos que llegan a una expresión alterada de ciertos genes celulares. En los genéticos podemos mencionar a las mutaciones que activan protooncogenes tales como myc, ras y los inactivadores de genes supresores de tumor como el del retinoblastoma, p16 y p53 que son los genes que se encuentran mutados con mayor frecuencia en cáncer. En los mecanismos de regulación epigénicas tenemos la metilación de DNA, desacetilación de histonas que condicionan una baja expresión de genes supresores de tumor, la trimetilación de la histona en la lisina que puede activar la expresión de oncogenes e inhibir la expresión de genes supresores de tumor.<sup>8,9</sup>

En la patogenia del virus se conocen dos oncoproteínas principales E6 Y E7; en donde E6 inhibe la apoptosis degradando proteínas celulares involucradas en la inmortalización, proliferación, transformación celular, adhesión y metabolismo celular tales como p53, survivina entre otras. También inhibe la apoptosis degradando proteínas proapoptóticas que inducen la formación de poros celulares y su lisis. Por otro lado E7 una pequeña oncoproteína viral de 98 aminoácidos, se une e inactiva a la proteína supresora de tumor retinoblastoma e induce inestabilidad genómica.<sup>8,10</sup>

El VPH es mucosotrópico y cutaneotrópico, este virus atacan las células de la capa basal de la epidermis o la mucosa en donde establece un reservorio viral para posteriormente multiplicarse en el núcleo de las células e integrarse a su ADN. Este generalmente se transmite mediante el contacto directo piel con piel y con más frecuencia durante el contacto genital con penetración (vía vaginal o anal). 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.<sup>11</sup>

En la mayoría de los casos, las infecciones genitales por el VPH son transitorias y asintomáticas. La persistencia, progresión y regresión del DNA del VPH está determinado por

diversos factores del huésped y del virus, como la edad, estado inmunológico, inicio de vida sexual, multiparidad, edad temprana del primer embarazo, número de parejas sexuales, estado socioeconómico bajo, pobre higiene sexual, escolaridad, tabaquismo, coinfección por herpes simple tipo 2, citomegalovirus, herpes virus humano tipos 6 y 7, chlamydia trachomatis, uso de anticonceptivos orales, ectropión, dieta deficiente en vitaminas, serotipo viral entre otros.<sup>12</sup>

En ciclo de vida del VPH tienen cinco estados el clearance, persistencia, latencia, regresión y progresión; el clearance se refiere al debut clínico de una primera infección por virus del papiloma humano; un estado latente se obtiene posterior a una infección previa en donde no hay evidencia clínica sin embargo el virus se encuentra presente y puede llegar a aparecer años después, por otro lado el estado persistente es la permanencia clínica del virus y la regresión en la que no hay evidencia por citología, colposcopia ni biopsia, esto gracias al desarrollo gradual de una respuesta inmunitaria. El estado latente y persistente evade el sistema inmune y se encuentra asociado a la presencia de virus de alto riesgo a una alta carga viral con mayor posibilidad de ocasionar anormalidades citológicas. A diferencia de las infecciones causadas por otros virus, la infección por VPH no siempre resulta en una respuesta de anticuerpos protectores.

13

Los serotipos y la carga viral están asociados con el tiempo de regresión de la infección, algunos de los serotipos más estudiados son el 16, 18, 6 y 11. El 16 y 18 tienden a persistir más tiempo e incluso a progresar a una neoplasia intraepitelial cervical grado uno o progresar rápidamente a una neoplasia intraepitelial cervical grado dos o tres, antes de que una muestra histológica pueda ser tomada con diagnóstico de una grado uno. Se ha reportado una duración media de infección por VPH 16/18 a 1.2 años en donde VPH 16 presenta una carga viral más alta que otros tipos virales, para el caso de la infección por VPH 6/11 la duración estimada es de 0.7 años.<sup>14, 30</sup>

La edad es un factor determinante para la regresión del virus, se ha encontrado que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas adquieren la infección por VPH por conductas sexuales más arriesgadas (no uso de preservativo, mas compañeros sexuales) y por razones biológicas; por inmadurez cervical, ectropión, metaplasia escamosa muy activa, déficit del flujo cervical protector, la inmadurez del sistema inmunológico presentando mayor riesgo de adquirirlo si inicia relaciones sexuales en los primeros 18 meses posteriores a la menarca. Pese a ser considerada una alteración con regresión espontánea de hasta un 80% de los casos, en mujeres adolescentes tienen un riesgo relativo aumentado a desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado ya que presentan una mayor proporción de lesiones persistentes, en comparación con la

demás población. En mujeres mayores de 30 años las infecciones por VPH de alto riesgo tienden a persistir e incrementan la tasa de neoplasia intraepitelial cervical grado 2.<sup>15</sup>

La conducta sexual es otro factor determinante en la regresión del VPH se sabe que dos parejas sexuales incrementan tres veces el riesgo de adquirir la infección y cada nueva pareja aumenta diez veces el riesgo de adquirirlo; tener un compañero sin circuncidar aumenta el riesgo de transmisión con mayor riesgo durante los primeros tres años de vida sexual activa.<sup>16</sup>

Un boletín publicado en el 2004 por la Organización Mundial de la Salud establece que el uso consistente del preservativo no protege contra la infección por virus del papiloma humano pero sí contra una neoplasia intraepitelial cervical grado dos y tres, esto es porque disminuye la cantidad del virus transmitido y las otras infecciones de transmisión sexual lo que ayuda al sistema inmune para que no se presente un estado persistente.<sup>17</sup>

El uso prolongado de anticonceptivos orales ocasiona que la región larga de control (LCR) del virus se active, ya que contiene regiones que se activan por glucocorticoides que pueden inducir hormonas como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales).<sup>18, 26</sup>

El ectropión es un proceso normal y fisiológico, que se presenta con más frecuencia entre los 14 y 37 años, en la etapa reproductiva, embarazo, con el uso prolongado de anticonceptivos o terapia hormonal de reemplazo. Es bien reconocido que el epitelio glandular expuesto tiene su inmunidad celular abatida o disminuida, por lo que presenta una mayor predisposición a replicar una infección por virus del papiloma humano.<sup>19</sup>

Existen diversos métodos de diagnóstico o tamizaje con respecto a las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino que tienen protocolos estandarizados de aplicación de acuerdo a los factores de riesgo que presentan las pacientes; no todos se realizan debido a su alto costo, entre ellos tenemos a la citología cervical, colposcopia, virapap/viratyp, pcr-restriction, hybrid capture II (CH2), Cervista (genotipo 16/18), INNO-LiPA, Linear Array/genotipificación, Amplicor HPV test104, COBAS 4800HPV, Abbott Tiempo real, Gene Prob APTIMA, PreTECT HPV.<sup>3, 20</sup>

Los más usados en nuestro país son la citología cervical, colposcopia y captura de híbridos. La citología cervical como método de tamizaje tiene una sensibilidad de 50-75% y una especificidad de 90-95% con una tasa de falsos negativos de 54%. Mientras que la captura de híbridos presenta una sensibilidad de 93.3-98.7% con una especificidad de 44.9-85.4% esta

prueba detecta 13 serotipos de virus del papiloma humano de alto grado (serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y 5 serotipos de bajo grado (serotipos 6, 7, 8, 9).<sup>16,21</sup>

La regresión de las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino causadas por infecciones de virus del papiloma humano está determinado por factores propios del virus que causa la infección, por el estado de la paciente y por la intervención que se hace en la paciente que ya presenta dicha infección, todo ello determina el tiempo necesario para que una infección regrese.

## VII. Antecedentes

Se han realizado diversos estudios en todo el mundo a partir del descubrimiento de la relación entre el virus del papiloma humano y la aparición de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino, esto puso bajo la lupa un virus preguntándose qué es lo que ocasionaba que en algunas pacientes presentaran una infección transitoria y en otras persistiera o progresara a un proceso oncológico.<sup>22</sup>

El estudio del comportamiento de las lesiones ocasionadas por el virus del papiloma humano está determinado por diversos factores propios de virus, de la paciente que tiene la infección y del ambiente ya sea el serotipo viral, la edad de la paciente, el número de parejas sexuales, los antecedentes obstétricos, el tabaquismo, el estado inmunitario, entre otros son determinantes del tiempo en el que las lesiones de bajo grado tardan en ya no ser detectables por colposcopia, citología y métodos moleculares como CH2.<sup>23</sup>

La edad es uno de los factores determinantes del comportamiento del virus del papiloma humano ya que por cuestión anatómica, fisiológica e ideológica la exposición al virus cambia; lo que ocasiona que sean microambientes epiteliales totalmente diferentes en donde su comportamiento a pesar de ser un mismo serotipo con la misma virulencia se comporte de forma diferente por lo que según el grupo de edad se han establecido parámetros esperados del comportamiento viral según un grupos de poblaciones determinada.<sup>24</sup>

En un estudio realizado en el año 2001 en 1,340 mujeres mexicanas con vida sexual activa se encontró una prevalencia de VPH mediante PCR de 16.5% en mujeres menores de 25 años, un 3.7% en el grupo de 35 a 44, con un incremento en el grupo de 45 a 54 años del 12.3% hasta 23 % en la población de 65 a más.<sup>25</sup>

En adolescentes se observó que las lesiones intraepiteliales de bajo grado regresaron en el 92-94% en un periodo de 3 años; solamente el 3% evolucionó a lesiones precancerosas más avanzadas. Estos datos son muy distintos de los observados en mujeres adultas, en las que solamente regresan el 60% de las LIBG.<sup>26</sup>

En otro estudio en el que tomo como punto de corte mujeres menores de 21 años se encontró que en el 90% las infección por virus del papiloma no mostraba evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses, mientras que cerca del 25% desarrollan una lesión

intraepitelial de bajo grado y de estas solo el 20 a 40% progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (serotipos 6, 13, 14,17).<sup>27</sup>

En Rio de Janeiro Brasil, se realizó un estudio de cohorte con 147 adolescentes sexualmente activos que asistían al servicio de salud pública en esta ciudad, entre 1993 y 2006 se describió la evolución de lesiones de bajo grado en 24 meses posterior al diagnóstico inicial, encontrando una regresión del VPH en 12 a 24 meses en un 70 a 90% de los adolescentes afectados y adultos jóvenes. Las pacientes con regresión de NIC 1 histológico se produjo en el 22.5 %, la persistencia se presentó en un 75 % y la progresión en solo un 2.5% no hubo diferencia en la tasa de regresión entre los pacientes sometidos a una biopsia o no.<sup>28</sup>

En una población totalmente diferente a la nuestra, en Corea se realizó un estudio de julio del 2006 a noviembre del 2011 en el Hospital Guro de la Universidad de Corea en donde se analizó la regresión del virus del papiloma humano. El serotipo 16 del VPH tomo 10.6 meses en regresar espontáneamente, que es el periodo más largo entre los diez más frecuente de alto riesgo (en Corea el VPH 53 es el más frecuente seguido por el 52, 18, 66, 16, 17) que a nivel mundial es uno de los serotipos más oncogénicos junto con el 18.<sup>29</sup>

El último reporte realizado por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (Por sus siglas en inglés CDC) informa que se desconoce cuál es la proporción de personas infectadas por el VPH que pasan a ser negativas por el ADN del VPH de manera espontánea, que verdaderamente eliminan el VPH y en qué proporción dichas personas el VPH simplemente se torna latente o no se puede detectar.<sup>30</sup>

Las lesiones de bajo grado han sido estudiadas en poblaciones tan diferentes como Brasil y Corea en donde un mismo grupo de serotipos se ha comportado de forma diferente por lo que es objeto de estudio la población derechohabiente en la Clínica de Colposcopia del Hospital de la Mujer del estado de Michoacán, uno de los centros de referencia a nivel estatal, para establecer el comportamiento de las lesiones de bajo grado.

## VIII. Justificación

La asociación entre el virus del papiloma humano y lesiones precursoras de cáncer cervicouterino, ha puesto bajo la lupa el estudio del comportamiento del virus y de forma particular el estudio de cada tipo de lesión ocasionada por el virus.

El virus del papiloma humano en su historia natural puede condicionar tres opciones principales, la regresión, la persistencia y la progresión. Hay reportes de que hasta un 90% de las infecciones por virus del papiloma humano son transitorias principalmente en las mujeres jóvenes, en donde después de 12 a 24 meses no hay evidencia alguna del virus. Mientras que en mujeres mayores solo un 60% de las infecciones regresan.

Estudios previos en donde se estudia el comportamiento de las lesiones de bajo grado mencionan un registro de remisión en periodo comprendido de 10 meses hasta 3 años, en países con poblaciones tan distintas como son México y Corea.

El Hospital de la Mujer es un centro de referencia del estado de Michoacán; en la Clínica de Colposcopia, un gran porcentaje de la población se encuentra en control por lesiones de bajo grado, estas pacientes se encuentran en seguimiento atendiendo al conocimiento que en la gran mayoría de estas lesiones tienden a la remisión, sin embargo no tenemos registro del comportamiento o del tiempo en el que las lesiones remiten, por lo que tener dicha información podría ser la base para posteriores estudios en donde podremos intervenir para mejorar el tiempo de remisión de estas lesiones y modificar el comportamiento del virus en nuestra población.

## **IX. Planteamiento del problema**

El cáncer cervicouterino ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en nuestro país. Además, está asociado en un 98% a la presencia del virus de papiloma humano. Las lesiones precursoras de cáncer de cérvix (Lesión intraepitelial de bajo grado (LIBG) y de alto grado (LIAG)) pueden ser detectadas mediante estudios de tamizaje como el papanicolaou, colposcopia y biopsia. El principal factor de riesgo para cáncer de cérvix es, que la población con vida sexual activa no se somete a estudios de tamizaje, en consecuencia cuando se presenta una lesión precursora no se puede otorgar el seguimiento adecuado. La prevención es uno de los pilares estratégicos para disminuir la incidencia del cáncer cervicouterino mediante detección y seguimiento de lesiones precursoras, que es ya conocido que estas pueden regresar, persistir y progresar.

Un gran porcentaje de las pacientes tratadas en la Clínica de Colposcopia son lesiones intraepiteliales de bajo grado, de acuerdo a la historia natural del comportamiento del virus el manejo en el Hospital de la Mujer es mediante vigilancia, siendo egresadas las pacientes de la Clínica de Colposcopia una vez que se comprueba ausencia de lesión. Debido a que no hay registros previos para conocer el comportamiento de este tipo de lesiones en nuestro medio hospitalario, se analizaron los expedientes de pacientes tratadas y dadas de alta en la Clínica de Colposcopia, con la finalidad de determinar si nuestra población se comporta de igual manera que otras poblaciones estudiadas y crear una base de datos que para posteriores estudios.

## **X. Pregunta de Investigación**

¿Cuál es el tiempo de regresión de las lesiones de bajo grado asociadas a virus del papiloma humano en la Clínica de Colposcopia en el Hospital de la Mujer de Morelia Michoacán?

## **XI. Hipótesis**

Existe una relación entre el tiempo de seguimiento de las lesiones de bajo grado ocasionadas por el Virus del Papiloma Humano (en correspondencia con el diagnóstico histopatológico) y su regresión.

## **XII. Objetivos**

### **Objetivo general:**

Conocer la relación que existe entre el tiempo necesario para la regresión de una lesión de bajo grado y su diagnóstico histopatológico (VPH y NIC1 mas VPH) en las pacientes dadas de alta por regresión de la lesión en el periodo comprendido del 1º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014 en la Clínica de Colposcopia del Hospital de la Mujer.

### **Objetivos específicos:**

- Conocer el tiempo de regresión de una las lesiones de bajo grado por virus del papiloma humano.
- Calcular la prevalencia de lesiones de bajo grado que presentaron regresión.
- Conocer la prevalencia por edad en las lesiones de bajo grado que presentaron regresión.
- Describir la prevalencia de acuerdo al inicio de vida sexual en la población que presento remisión de lesiones de bajo grado.

### **XIII. Material y métodos**

**Tipo de estudio:**

Retrospectivo, de cohorte, descriptivo, correlacional.

**Población de estudio:**

Un total de 154 pacientes de la Clínica de Colposcopia, que fueron atendidas y egresadas del servicio, quienes a su ingreso contaron con reporte histopatológico de VPH, NIC1 mas VPH y que presentaron regresión de lesión de bajo grado, corroborado por una colposcopia sin lesión evidente por el virus de papiloma humano, citología negativa y captura de híbridos dos negativa, en el periodo comprendido del 1º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014.

**Tamaño de la muestra:**

Constituido por el total de 154 expedientes de pacientes que fueron dadas de alta de la Clínica de Colposcopia que contaron con citología negativa, CH2 negativa y colposcopia negativa.

**Muestreo:**

No es aplicable, en función del estudio y el universo de población.

#### **XIV. Criterios de selección**

##### **Criterios de inclusión:**

Pacientes atendidas en el Hospital de la Mujer en el periodo comprendido entre 1<sup>o</sup> de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014 con lesiones intraepitelial de bajo grado ocasionadas por el virus del papiloma humano que contaban con biopsia confirmatoria de esta institución con reporte de VPH, NIC1 mas VPH o NIC1. Egresadas por ausencia de lesión colposcópica, citológica y en casos seleccionados con captura de híbridos 2.

##### **Criterios de exclusión:**

Pacientes que ingresaron como lesión de bajo grado y en el seguimiento progresaron a lesión de alto grado.

Pacientes con virus de inmunodeficiencia adquirida.

Pacientes con lesión de bajo grado, que requirieron histerectomía por otras patologías ginecológicas asociadas. (leiomiomatosis uterina , sangrado uterino anormal etc.).

## XV DESCRIPCION DE VARIABLES

### VARIABLE INDEPENDIENTE

Edad de la paciente: Tiempo que ha vivido una persona, determinado por años, meses y días. Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.

Número de parejas sexuales: La pareja sexual es aquella persona con la se establece una cópula.

Inicio de vida sexual activa: También se le llama inicio de actividad sexual, es una expresión conductual de la sexualidad personal donde se establece la primer cópula.

Virus de papiloma humano: Microorganismo perteneciente a la familia de los papillomaviridae infecta la piel y las mucosas pudiendo producir tumores epiteliales benignos o malignos, varían en su tropismo tisular su asociación con distintas lesiones y su potencial oncogénico.

NIC 1: Se refiere a la presencia de cambios anormales en la células cervicales también llamada displasia leve o de bajo grado esta lesión es causada por el virus del papiloma humano y se puede diagnosticar mediante citología y biopsia, estas lesiones suelen desaparecer en una gran proporción sin necesidad de tratamiento.

Lesión intraepitelial de bajo grado: Incluye los cambios celulares asociados al efecto citopatico de la infección por el virus del papiloma humano, restringida generalmente a las capas superficiales. Se incluye en estas lesiones a la displasia leve NIC1.

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

Debido a que es un estudio retrospectivo, en el que únicamente se estudiaron pacientes con manejo expectante, sin que requirieran alguna intervención terapéutica, el presente estudio carece de variables dependientes, sin embargo se utilizó el criterio del tiempo de vigilancia o seguimiento para considerarlo como un factor protector o de riesgo.

## **OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

Tiempo de seguimiento: Número de meses que una paciente requirió ser vigilada en la Clínica de Colposcopia hasta que presentó ausencia de lesión mediante colposcopia, citología y captura de híbridos 2.

Regresión de la lesión del virus del papiloma humano: La regresión de las lesiones ocasionadas por el virus del papiloma se hace evidente cuando en la colposcopia ya no se encuentra evidencia de la presencia del virus; la citología o papanicolaou se reporta como negativo para lesiones cervicales y la captura de híbridos dos es negativa. Todo lo anterior nos habla de que la paciente con presencia de lesión por virus del papiloma humano ya no está presente. Esto gracias a la respuesta inmune en el caso de los manejos vigilancia o a tratamiento conservador criocirugía, electrocirugía y laser terapia.

## **XVI. Metodología**

Se revisaron los expedientes de las pacientes que fueron dadas de alta de la Clínica de Colposcopia por negativización de lesiones de bajo grado, que requirieron únicamente vigilancia mediante citología y colposcopia en el Hospital de la Mujer en el periodo comprendido del 1<sup>º</sup> de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014.

## XVII. Análisis estadístico

Los estudios de casos-controles pueden detectar la ausencia o presencia de una variable y describen los antecedentes de cada sujeto con el fin de considerar uno o más de estos antecedentes como variables de riesgo. Si el sujeto de estudio presenta la variable de interés en el presente (por ejemplo, una enfermedad específica) se le denomina “caso”; si, por el contrario, al no presentar la variable de interés, se le considera “control.”

La estrategia de este diseño consiste en establecer una relación significativa entre dos grupos similares que sólo difieren por una variable. Así se establece una relación causal entre un antecedente de importancia, como riesgo o protección contra una enfermedad. Los estudios de casos-controles suelen ser exploratorios o descriptivos y se aplican para determinar factores etiológicos o de riesgo, y a pesar de que la mayor parte de ellos están orientados al pasado (denominados retrospectivos), también pueden efectuarse mediante una encuesta en el presente (transversales).

Se elaboró una base de datos incluyendo las variables anteriormente enumerada utilizando una hoja de cálculo de Excel Microsoft 2013, utilizando la estadística descriptiva (media, moda, mediana y desviación estándar) según aplique a cada caso.

La comparación con otras variables numéricas consideradas en el estudio se compararon con la prueba Chi<sup>2</sup> y razón de momios. Los datos fueron analizados con el software Statistical Product and Service Solutions antes denominado Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 19, con un nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ .

## **XVIII. Consideraciones éticas**

La presente investigación se rigió por las declaraciones de la asociación médica mundial de Helsinki 1964, con las modificaciones de Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996 y de acuerdo a las normas internacionales para investigación biomédica en sujetos humanos de Ginebra 2002 del consejo de organización internacional de las ciencias medicas pertenecientes a la organización mundial de la salud. Por lo apegado a los documentos previos se mantuvo total discreción con respecto a los datos generales y los resultados obtenidos en este trabajo así como durante todo el tiempo de la investigación se contemplaron las normas del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación de salud.

Por lo que ningún participante hasta el termino del estudio sufrió daño físico ni moral durante el desarrollo de la investigación y en caso de ser publicados los resultados se mantendra el anonimato.

## XIX. Resultados

Se analizaron un total de 154 expedientes de pacientes que fueron dadas de alta de la Clínica de Colposcopia por presentar regresión de lesiones cervicales de bajo grado ocasionadas por virus del papiloma humano en el periodo correspondiente del 1º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014.

Se aprecia en el Gráfico 1 que se analizaron 154 expedientes; 101 pacientes correspondieron al 2012 en donde 38 tenían diagnóstico de VPH y 63 de NIC1 más VPH; en el 2013 se egresaron 30 pacientes con 15 paciente con VPH y el mismo número con NIC1 mas VPH y en el 2014 con un total de 23 pacientes en donde 6 corresponden a VPH y 17 a NIC1 mas VPH.

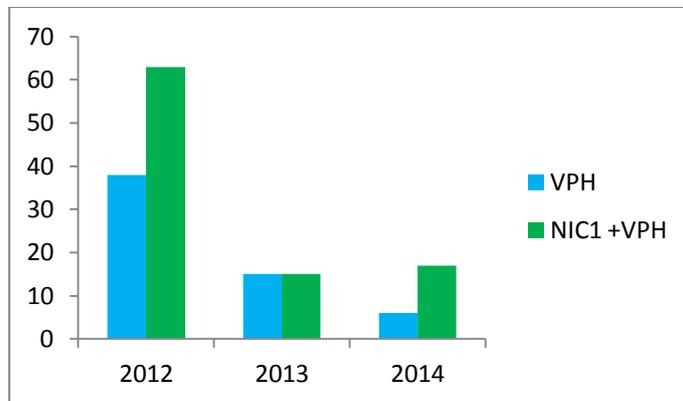


Gráfico 1: Total de pacientes egresadas de la Clínica de Colposcopia.

Como se aprecia en el Gráfico 2, de acuerdo a la edad de la paciente al ingreso al servicio se dividieron en 2 grupos; pacientes menores de 30 años con un total de 34 pacientes y 120 pacientes mayores de 30 años.

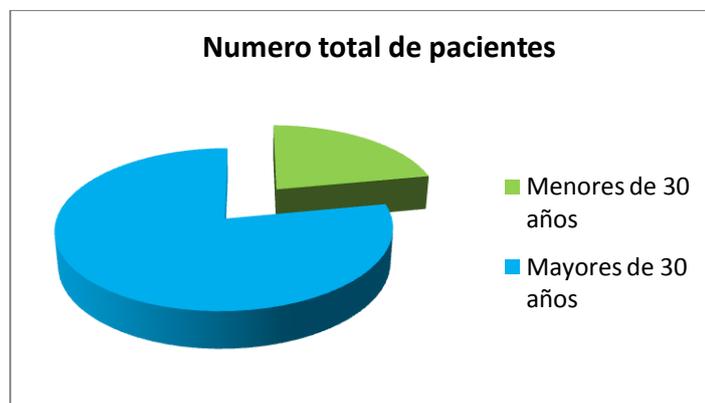


Gráfico 2: Edad de las pacientes egresadas del Servicio de Colposcopia

En relación a la edad del inicio de vida sexual, las pacientes que iniciaron antes de los 20 años fueron 100 pacientes (64.9%) y después de los 20 años fueron 54 pacientes (35.1%).

El número de parejas sexuales, no se incluyó en el análisis estadístico debido a que 120 mencionaron que habían tenido una pareja sexual y únicamente 34 más de dos parejas sexuales, no considerándolo objeto de análisis en este estudio.

De los 154 expedientes analizados: 59 pacientes (38.31%) tuvieron diagnóstico confirmado por reporte histopatológico de VPH y las restantes 95 pacientes (61.69%) presentaron reporte de NIC1 mas VPH.

Se realizó un análisis de correlación entre los meses en control, con el diagnóstico histopatológico, encontrando, que de las 59 pacientes que tuvieron diagnóstico de VPH; 35 pacientes estuvieron en seguimiento menos de 24 meses, 24 pacientes tuvieron un seguimiento entre 25 a 66 meses, en relación a las 95 pacientes con diagnóstico de VPH mas NIC1; 42 pacientes tuvieron seguimiento menos de 24 meses y 53 pacientes un seguimiento por 25 a 66 meses.

Del total de pacientes analizadas (154), el 50% (77) tuvieron seguimiento menos de 24 y el 50% (77) pacientes con un seguimiento de entre 25 a 66 meses independientemente del diagnóstico.

En relación al tiempo de vigilancia como se observa en la tabla 1 se encontró que las pacientes con VPH tuvieron una media de 19.9 meses durante el 2012, 26.2 durante el 2013 y 43.5 en el 2014. Mientras que para las lesiones con reporte histopatológico de NIC1 mas VPH la media del tiempo de seguimiento fue de 23.1 meses durante el 2012, 30.4 en el 2013 y de 36.4 en el 2014.

Diagnostico Histopatológico	2012	2013	2014
VPH	19.9	26.2	43.5
NIC1+VPH	23.1	30.4	36.4

Cuadro 1: Meses en control de las lesiones por VPH y NIC1 mas VPH.

## XX. Discusión

Se realizó un análisis mediante la  $\chi^2$  con una  $p=0.06$ , en el que se encontró una significancia limítrofe, secundaria a un bajo número de pacientes en la muestra, entre los meses en control y la gravedad de la lesión con un valor de  $\chi^2$  de 3.3 y RV de 3.3 con  $p$  de 0.06 que nos indica un mayor riesgo de progresión a lesión en pacientes con escasos meses de control.

De las 154 pacientes que se incluyeron en este estudio se encontró una mayor proporción de pacientes durante el año 2012, egresadas del Servicio de Colposcopia por remisión de lesiones de bajo grado.

Se encontró un mayor número de pacientes que a su ingreso presentaban reporte histopatológico de NIC1 más VPH, mientras que las lesiones por VPH fueron una menor proporción.

Las pacientes mayores de 30 años ocupan la mayor proporción de egresos por regresión de lesiones de bajo grado (mayor de NIC1 más VPH).

Se encontró una mayor proporción de pacientes que iniciaron su vida sexual antes de los 20 años un total de 100 pacientes, mientras que solo 54 pacientes la iniciaron después de los 20 años, en virtud que las pacientes con NIC1 más VPH ocupan una mayor proporción de las pacientes egresadas, se corrobora que al tener un inicio de vida sexual temprana existe una mayor exposición al virus, exposición a más serotipos por más parejas, y una mayor probabilidad de presentar lesión celular.

Se encontró un mayor número de pacientes con un seguimiento menor a 24 meses, con diagnóstico de vph, mientras que las pacientes que habían presentado reporte de NIC1 más VPH el mayor porcentaje con requirió seguimiento por más de 24 meses, coincidiendo con los parámetros reportados a nivel mundial

El tiempo de seguimiento registrado tanto para VPH como para VPH +NIC 1, se encuentra dentro de los parámetros de ya conocidos sin embargo nos llama la atención que el número de egresos fue menor y el seguimiento mayor por lo que resulta como un punto importante para futuras investigaciones en donde se analicen otras variables que impliquen características socio demográficas de las pacientes.

## XXI Conclusiones

La mayor proporción de egresos por regresión de lesiones de bajo grado (mayor de NIC1 más VPH), se puede asociar a una mejor respuesta inmunológica y a las condiciones cervicales en las pacientes mayores de 30 años, en quienes los procesos infecciosos o lesiones benignas como el ectropión se puede presentar en una menor proporción que las pacientes menores de 30 años, sin embargo, en nuestro estudio no se tiene registro de la presencia de ectropión como condición asociada a las lesiones de bajo grado o al tiempo de regresión por lo que podría ser objeto de análisis en estudios posteriores.

Es un hecho que más pacientes que iniciaron una vida sexual temprana, en la Clínica de Colposcopia o en cualquier centro de primer contacto, el intervenir mediante la orientación para una adecuada higiene sexual, uso de preservativo como medidas preventivas, que aunque como es bien conocido no protege contra el virus, si puede disminuir la progresión de las lesiones sobre todo de NIC1 a NIC2 por lo que podríamos modificar el tiempo de seguimiento o la regresión de las lesiones de bajo grado.

De acuerdo a los resultados obtenidos y a lo revisado en la literatura, se confirma que las lesiones de bajo grado deben ser seguidas de forma expectante ya que en un periodo de 24-48 meses no habrá evidencia de las lesiones por el virus del papiloma humano.

## XXII. Referencias bibliográficas:

- 1 Lazcano E, Aranda C, Aguado R, Cruz A. y Bojalil R. Vacuna para proteger de la infección de virus de papiloma humano. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(4):39-47.
- 2 León L, Allen B, Lazcano E, Consejería en la detección de vph como prueba de tamizaje de cáncer cervical: un estudio cualitativo sobre necesidades de mujeres de Michoacán, México *Salud pública Méx*. 2014; 56 (5):519-527.
- 3 Torres G, Ortega C, Ángeles A, Litai A, Salmerón J, Lazcano E et all. Patrones de utilización de programas de prevención y diagnóstico temprano de cáncer en la mujer. *Salud Pública Méx*. 2013; 55(sup. 2):241-248.
- 4 Alonso P, Ruiz JA, Berkow S, Papanicolaou y la serendipia. Algunas notas acerca del surgimiento del Papanicolaou, *Revista de enfermedades de tracto genital inferior*. 2014; 8(1):21-29.
- 5 Schiffman M, Castle E, Jeronimo J, Rodriguez A y Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890–907.
- 6 Franco R, Gordis L, Insinga R, Historia natural de la infección por papilomavirus humano y cáncer cervical. *Revista Peruana de Epidemiología*. 2014; 18(1):1-7.
- 7 Lizano M, Carrillo A, Contreras A, Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología*, 2009; 4:205-216.
- 8 Gariglio P, Chambon P., Lewin B. Factores genéticos y epigenicos en el desarrollo de cáncer cervicouterino, implicaciones en diagnóstico y terapia. *Revista de enfermedades de tracto genital inferior*. 2014; 8(1):5-11.
- 9 Pino M, Garcia S, Fusté V, Alonso I, Fusté P, Torné A, et all. Value of p16 INK 4a as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.2009; 201:488 e 1-7.
- 10 Lina M, Spitzer M, Villiers E, Human papilloma virus – Prevention and treatment, Elsevier *Obstetrics and Gynecology Clinics of north América*. 2008; 35:199–217.

- 11 Coleman N, Wang X, Greenfield W, Nakagawa M. A human papillomavirus type 16 E6 52-62 cd4 t-cell Epitope restricted by the hla-dr11 molecule described in an Epitope hotspot. *Rev Moj Immunol.* 2014; 1(3):1-16.
- 12 Tirado L, Mohar A, López M, García A, Franco F, Borges G, Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. *Salud Pública México,* 2005; 47(5):342-350.
- 13 Araujo P, Ramanakumar A, Candeias J, Thomann P, Trevisan P, Franco E, et all. Determinants of baseline seroreactivity to human papillomavirus type 16 in the ludwig-mcgill cohort study. *Infectious Diseases* 2014; 14:2-9.
- 14 Ding J, Doorbar J, Li B, Zhou F, Gu W, Zhao L et all. Expression of papillomavirus L1 proteins regulated by authentic gene codon usage is favoured in G2/M-like cells in differentiating keratinocytes. *El Sevier Virology.* 2010; 399:46-58.
- 15 Espinoza R, Arreola R, Velázquez N, Rodríguez ER. Método de detección oportuna de cáncer. *Gaceta mexicana de oncología* 2014, 13(4):48-52.
- 16 Vargas V. Ruiz V, Rivera J Valor de la prueba de virus del papiloma humano en la detección de cáncer cervicouterino. *Revista de enfermedades del tracto genital inferior.* 2014; 8(1):12-17.
- 17 Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PI, Vaccarella S, et all. Distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer VPH prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366:991-998.
- 18 Molano M, González M, Gamboa O, Ortiz N, Luna J, Hernández G, et all. Determinantes de la regresión de lesiones cervicales de bajo grado en una cohorte de mujeres colombianas. *Colombiana de Cancerología,* 2010; 14(4):199-209.
- 19 Oscar A, Solórzano JM, López JL, Graciela D, García M, Tolentino J. et all. Ectropión cervical: factor de riesgo para lesiones precursoras y cáncer cervico uterino. *Archivos médicos de actualización en tracto genital inferior.* 2014; 6 (11):1-10.
- 20 Cortes J, Castellsague X, Torne A, Gil A, San-Martin M, Patología del tracto genital inferior asociada al virus del papiloma humano en mujeres Españolas. *Elsevier Progresos de Ginecología y Obstetricia.* 2011; 54(7) 351-357.

- 21 Alameda F, Mancebo G, Mojar S, Pijuan L, Lloveras B, Romero E, et al. La carga viral no es un factor pronóstico en LISL. Elsevier. Patología. 2011; 44(3):139-144.
- 22 Wang S, Lang J, Cheng X. Cytologic regression in women with atypical squamous cells of unknown significance and negative human papillomavirus test. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2009; 201:569.e1-6.
- 23 Bisch X, Dilner J, Naucler P, Interpretación de un valor predictivo negativo: "Regresión de la infección" contra "ausencia de regresión" HVP TODAY. 2010; 21:2-3.
- 24 Coronado P, Laiz M, Ramirez M, Arab C, Bellon M, García J et al. La inmunosupresión es un factor mayor de riesgo en la recidiva de las lesiones del tracto genital inferior asociadas al virus del papiloma humano. El Sevier. Progresos de Ginecología y Obstetricia, 2009; 53(5):179-188.
- 25 Smith J, Gilbert P, Melendy A, Rana R, Pimenta J. Age-Specific Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Males: A global Review, Journal of Adolescent Health, 2011; 48:540-552.
- 26 López A, Lizano M, Parkin DM Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. Cancerología.2006; 1:31-55.
- 27 Gilma E, Sanchez R, Lozano JM. Epidemiological analysis of the incidence and resolution of the infection by the human papillomavirus in women undergoing a retrospective follow-up study Universidad Nacional de Colombia. Rev. Instituto de Inmunología de Colombia, 2013; 42(2):282-297.
- 28 Monteiro D, Trajan A, Russomano F, Silva K, Prognosis of intraepithelial cervical lesion during Adolescence in up to Two Years of Follow-up, Pediatr Adolesc Gynecol. 2010; 23:230-236.
- 29 Cho H, So k, Lee J, J, Hong J. Type-specific persistence or regression of human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia 1: a prospective cohort study. Obstetrics and gynecology Science, 2015; 58(1):40-45.
- 30 Weinstock H, Berman S, Cates W, Koutsky LA. Cates W, Revzina NV et al. Virus del papiloma humano: Información sobre el VPH para los médicos, Centros para el control y la prevención de enfermedades, Agosto de 2007:1-36.