



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

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

**“ASOCIACIÓN DE LA EVERSION GLANDULAR Y LA  
GENOTIPIFICACIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA DE ALTO RIESGO EN  
LAS PACIENTES EMBARAZADAS DEL HRLALM”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. ALICIA MÁRQUEZ ALCÁNTARA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLÓRZANO**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:**

**076.2015**

**MÉXICO D.F. 2015**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN**

---

**DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLORZANO**  
**PROFESOR TITULAR**

---

**DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLORZANO**  
**ASESOR DE TESIS**

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer cervicouterino ocupa el segundo lugar de cáncer en la mujer. En México una mujer muere cada dos horas debido a esta causa. 99.8% se debe a la infección por la infección del virus de papiloma de alto riesgo, siendo ésta una pandemia ya que afecta del 40 a 80% de la población mundial. Durante el embarazo se sufre una condición fisiológica a nivel cervical conocida como eversión glandular la cual provoca una inmunidad celular abatida o disminuida, por lo que presenta una mayor predisposición a replicar infecciones además de que durante esta etapa la transcripción de E6 y E7 (oncogenes-VPH) se beneficia por el incremento de hormonas esteroideas (estrógenos y progesteronas) lo que favorece la infección por agentes como Virus del Papiloma Humano (VPH).

**Objetivo:** Establecer la prevalencia y genotipificación del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo en pacientes embarazadas del Hospital Regional Adolfo López Mateos, así como su asociación con la eversión glandular.

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, observacional donde se detectaron a pacientes embarazadas vistas por el servicio de colposcopia y urgencias tocoquirúrgicas y a quienes se les realizó prueba de PCR para detección de Virus de Papiloma de Alto Riesgo y se estableció quien de ellas presentaba eversión glandular del 1 de marzo de 2012 al 1 de marzo de 2015.

**Resultados:** Se incluyeron 132 pacientes de las cuales 31 fueron positivas para Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) lo que corresponde a una prevalencia del 23.4% 19.3% de las pacientes corresponden a VPH-16, 0% a VPH 18 y 80.6% a Pool (26,31,33,35 34,39,45,51,52,53,56,58,59,68,73,82).

La edad promedio de la paciente positivas para VPH-AR fue de 27.2 años, edad promedio de inicio de vida sexual de 18.3, número de parejas sexuales promedio de 3, número promedio de gestas 1.7, edad gestacional promedio en que se realizó el estudio fue de 21.5 semanas. El 54.83% de las pacientes VPH-AR positivas se encontraban en el primer trimestre, 29% en el segundo y 16.1% en el tercero. De las 132 pacientes incluida en el estudio, 41 (31%) presentaron eversión glandular y de estas 11 (26.8%) resultaron positivas para VPH-AR. De manera curiosa se determinó que el grupo sin presencia de VPH-AR tenía más número de cesáreas.

**Conclusiones:** No se encontraron asociaciones significativas entre la presencia de eversión glandular y la infección por virus de papiloma de alto riesgo. La prevalencia de VPH-AR en nuestra población se encuentra dentro de lo estimado reportado en la literatura mundial.

**Palabras clave:** VPH-AR, eversión glandular, embarazo.

## ABSTRACT

**Background:** Cervical cancer is the second cancer in women. In Mexico, a woman dies every two hours due to this cause. 99.8% is due to infection by papilloma virus infection in high risk, this being a pandemic since it affects 40 to 80% of the world population. During pregnancy, a physiological condition known as cervical eversion which causes glandular cellular immunity is depressed or suffer diminished, so has an increased susceptibility to infections besides replicate during this stage transcription of E6 and E7 (oncogenes- HPV) benefits by increased steroid hormones (estrogen and progesterone) which favors infection agents such as human papillomavirus (HPV).

**Objectives:** Establish the prevalence and genotyping human papillomavirus High Risk in pregnant patients Adolfo Lopez Mateos Regional Hospital and its association with glandular eversion.

**Materials and Methods:** Prospective, descriptive, observational study where patients were detected pregnant seen by colposcopy service and emergency obstetrics and who underwent PCR test for detection of papilloma virus High Risk and settled them who had glandular eversion 1 March 2012 to March 1, 2015.

**Results:** 132 patients of which 31 were positive for human papillomavirus High Risk (HR-HPV) which corresponds to a prevalence of 23.4% 19.3% of the patients correspond to HPV-16, 0% to HPV 18 and 80.6 were included % to Pool (26,31,33,35 34,39,45,51,52,53,56,58,59,68,73,82). The average age of the positive patient to HR-HPV was 27.2 years, the average age of onset of sexual life of 18.3, average number of sexual partners of 3, average number of feats 1.7, mean gestational age in which it was carried out the study was 21.5 weeks. The 54.83% of HR-HPV positive patients were in the first quarter, 29% in the second and 16.1% in the third. Of the 132 patients included in the study, 41 (31%) had glandular eversion and of these 11 (26.8%) were positive for HPV-AR. Curiously it was determined that the group without the presence of HPV-AR had more number of caesarean sections.

**Conclusions:** No significant associations between the presence of glandular eversion and papilloma virus infection in high risk were found. The prevalence of HR-HPV in our population is within the estimate reported in the world literature.

**KeyWords:** HR-HPV, glandular eversion pregnancy.

## **AGRADECIMIENTOS**

“A MI MAMI QUE ES MI ADMIRACIÓN, MI ORGULLO, MI IMPULSO Y EL MOTIVO POR EL CUAL HE LLEGADO A DONDE ME ENCUENTRO HASTA EL DÍA DE HOY”

“A MIS MAESTROS POR SU DEDICACIÓN EN LA ENSEÑANZA Y POR MOTIVARME A SER MEJOR DÍA CON DÍA”

“A QUIEN ME HA MOSTRADO QUE CADA MOMENTO ES UNA OPORTUNIDAD PARA DEJAR LOS MALOS MOMENTOS ATRÁS, COMENZAR DE NUEVO Y SEGUIR HACIA ADELANTE”

## ÍNDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| ANTECEDENTES.....               | 8  |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 11 |
| JUSTIFICACIÓN.....              | 12 |
| OBJETIVO GENERAL.....           | 13 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS.....      | 13 |
| MATERIALES Y MÉTODOS.....       | 14 |
| RESULTADOS.....                 | 16 |
| DISCUSIÓN.....                  | 18 |
| CONCLUSIONES.....               | 19 |
| ANEXOS.....                     | 20 |
| BIBLIOGRAFÍA.....               | 29 |

## ANTECEDENTES

El Virus del Papiloma Humano (VPH) se considera el agente etiológico del 99% de los casos del cáncer cervicouterino. Como medida de salud pública ha surgido la necesidad de disponer de ensayos que permitan el diagnóstico temprano de la infección por VPH. Las técnicas moleculares son sumamente sensibles y específicas, sin embargo, en los programas de detección, estas técnicas no se aplican debido a los altos costos de las mismas y a la carencia de un tratamiento eficaz para eliminar la infección o incluso prevenirla; la única opción es la vigilancia intensificada para la portadora de VPH de alto riesgo.

La mortalidad mundial en la mujer se encuentra actualmente encabezada por el cáncer de mama seguida del cáncer cervicouterino, sin embargo en los países en desarrollo así como a nivel nacional de predominio en el sureste del país, el cáncer cervicouterino aún se encuentra como primer causa de muerte entre los 25 a 64 años, grupo considerado como de mayor productividad y en un momento demográfico de expansión y aún, cuando es posible la detección temprana de la enfermedad haciendo factible reducir el número de muertes que cobra a su paso, sigue siendo hasta la fecha un problema de salud pública sumamente estremecedor. Así pues a pesar de los programas de salud y no dando por minoría el logro realizado, las últimas estadísticas arrojaban una tasa de mortalidad de 15.46 por 100,000 mujeres, sin embargo, esta disminución no ha sido homogénea en todo el país; de manera similar al comportamiento mundial, en México la mayor mortalidad se concentra en estados con un menor índice de desarrollo humano y en zonas rurales, por lo que uno de los retos actuales es disminuir esta inequidad.

El virus del papiloma humano (VPH) es el único virus asociado directamente con el desarrollo de cáncer en el tracto anogenital, señalándosele como el agente etiológico del mismo. El VPH es de tamaño pequeño, pertenece a la familia Papovaviridae la cual también incluye los poliomavirus y el virus vacuolante del simio. Posee una molécula de ADN a doble banda circular y cerrada de 7,9 kb y 5,2x 10<sup>6</sup> Da. El VPH infecta las mucosas y las superficies cutáneas, y provoca la aparición de verrugas o tumores epiteliales. Hasta el momento se han logrado identificar más de doscientos tipos virales clasificados según la homología de sus genomas, y de acuerdo al riesgo de transformación maligna de la siguiente forma: bajo riesgo: 6, 11, 32, 42, 43, 44, 54 y 81; riesgo intermedio: 50, 51, 52, 53, 58 y 83, y alto riesgo: 16 y 18. Estos tipos virales son los más comunes en lesiones cervicales y han sido utilizados como sondas para el diagnóstico molecular.

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) se ha desarrollado utilizando varios oligos iniciadores con sensibilidades variables, y debe acompañarse de otra técnica de análisis que permita la tipificación del virus, como por ejemplo la hibridación con sondas tipo-específicas, análisis de secuencia o análisis de restricción. La PCR es una técnica molecular poderosa, muy específica y sensible, capaz de detectar entre 10 y 200 copias de genoma viral por muestra, aunque es muy laboriosa y relativamente costosa, comparada con la tinción PAP. La técnica PCR-RFLP fue desarrollada para el diagnóstico y la tipificación de más de treinta tipos de VPH en muestras tomadas del área genital.

Se estima que cerca del 3% de los casos de cáncer cervical se diagnostican durante el embarazo. De los casos de displasia diagnosticados durante el embarazo, entre el 10 a 70% presentan regresión, y eventualmente desaparecen, mientras que la persistencia en la severidad de la neoplasia cervical reportada en el 25-47% de los casos, presenta evidencias de progresión entre el 3-30%. La tasa de cáncer cervical durante el embarazo en países desarrollados es alrededor de 240 casos nuevos por cada millón de embarazos. Por esta razón la práctica actual se basa adecuándose a la edad gestacional pero proveniente de las prácticas en mujeres no embarazadas, por lo que la frecuencia del tamizaje en la mujer gestante debe tener las mismas indicaciones que para las no embarazadas. El tamizaje para el cáncer cervical forma parte obligada del cuidado prenatal, la citología cervical es el método más empleado.

La citología cervical es una herramienta muy útil, por su bajo costo, fácil realización y amplia difusión, no obstante tiene poca reproducibilidad y una sensibilidad y especificidad variable dependiente de la experiencia del personal que la realiza. Como consecuencia, aproximadamente el 50% de las infecciones por virus del papiloma humano pasan desapercibidas por esta técnica. Es insuficiente la evidencia para recomendar o desaconsejar la detección rutinaria del virus del papiloma humano y la colposcopia es una intervención diagnóstica apropiada en la evaluación de la gestante con citología reportada como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. En la gestante sin evidencia citológica, histológica o colposcópica de NIC 2,3 se recomienda el seguimiento posparto. Los estudios citológicos y colposcópicos adicionales durante el embarazo son inaceptables.

Aun cuando hay evidencia de que la carga viral aumenta durante el embarazo y decrece en el periodo posparto, no existen suficientes estudios específicos que evalúen los riesgos o beneficios en el tamizaje del VPH. Se estima que con las tecnologías moleculares se aumenta la sensibilidad, pero disminuye la especificidad en la detección de VPH al aumentar el número de casos detectados, con lesiones de bajo grado. Esto podría representar el aumento en los estudios diagnósticos y de seguimiento, así como estigmatización. El mayor conocimiento de los factores de riesgo y la historia natural del cáncer cervicouterino, así como las nuevas tecnologías para su detección, ofrecen la oportunidad de mejorar el desempeño del programa en nuestro país y eliminar la mortalidad prematura por cáncer cervicouterino como problema de salud.

Existen factores predisponentes de infección por VPH entre ellos se encuentran: edad, tabaquismo, inicio temprano de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, circunstancias hormonales como el embarazo y uso de anticonceptivos orales. Se ha encontrado que la transcripción de E6 y E7 (oncogenes-VPH) se incrementa en respuesta a hormonas esteroideas (estrógenos y progesteronas) dado que estas se encuentran elevadas durante el embarazo algunos estudios consideran el embarazo como factor de riesgo para infección por VPH, sin embargo hasta el momento no existe evidencia que los cambios durante la gestación modifiquen la prevalencia o persistencia de las infecciones por VPH.

La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%, más alta entre mujeres jóvenes. En mujeres embarazadas se han reportado prevalencias de infección por VPH desde 5 a 68%, éstas se ven modificada por edad y trimestre. Se reporta mayor porcentaje de VPH positivo en edades de 25-29 años, tercer trimestre y en pacientes con citología anormal.

Los cambios fisiológicos que el cérvix presenta durante el embarazo son: aumento de la vascularidad, hipertrofia del estroma fibromuscular, las glándulas cervicales se hacen hiperplásicas dando lugar a una protrusión polipoidea, hiperplasia microglandular o ambas, eversión glandular y consecuentemente se produce una metaplasia significativa. Estos cambios producen que la interpretación de las citologías sea más difícil. Se reportan citologías anormales durante el embarazo en un 5 a 8%, de estas el 90% presentan resolución espontánea durante el puerperio.

El ectropión o eversión glandular en el cérvix, es un proceso normal y fisiológico, se presenta en un alto porcentaje entre los 14 y 37 años, más frecuente en mujeres en edad reproductiva, en las embarazadas, en paciente con uso prolongado de anticonceptivos y terapia hormonal de reemplazo. Su presencia está asociada a la presencia de estrógenos, por lo que es raro observarla en la etapa posterior a la menopausia.

Esta eversión es productora de moco y sangrado al tacto. Ya está bien reconocido que el epitelio glandular expuesto, tiene una inmunidad celular abatida o disminuida, por lo que presenta una mayor predisposición a replicar infecciones por agentes externos como Herpes, Virus del Papiloma Humano (VPH), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Chlamydia y Neisseria entre otros.

Así mismo, esta exposición del epitelio glandular junto con los múltiples agentes infectantes de manera activa, son factores que van a favorecer la historia natural de las lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) y el cáncer cervicouterino. Las pruebas moleculares nos permiten determinar en la actualidad con muy alta sensibilidad a los VPH de alto riesgo para cáncer, esto a través de pruebas como de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

La experiencia que se tiene con respecto a citologías anormales y alteraciones colposcópicas en embarazadas es limitada, los cambios fisiológicos que el embarazo ejerce sobre el cérvix hacen su estudio más complejo.

La evaluación colposcopia puede presentar diferentes alteraciones que se asocian a los cambios fisiológicos del embarazo, se observa incremento de la vascularidad, eversión glandular exagerada, mayor metaplasia inmadura e incluso a la aplicación de ácido acético imágenes que simulan neoplasia Intraepitelial. En caso de realizarse en edad tempranas del embarazo (primer trimestre) y la colposcopia sea insatisfactoria deberá repetirse el estudio 6 a 12 semanas después, está contraindicado cepillado y legrado endocervical. La biopsia cervical dirigida puede realizarse sin incrementar el riesgo obstétrico.

Aunque la citología cervical ha contribuido a la reducción de la morbimortalidad por cáncer cervicouterino, su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es baja (55.4%) en comparación con la determinación de AR- VPH. Se ha reportado sensibilidades de hasta el 96.6% aunque con especificidad baja. El valor más importante de la detección de ADN de los AR-VPH consiste en su alto valor predictivo negativo (99.8% el cual permite espaciar los cribados con la seguridad de que no se desarrollara una NIC 3 en por lo menos 3 años, algunos autores reportan hasta seguridad de 7años. Los genotipos 16 y 18 se encuentran en el 70% de lesiones NIC3 y en el 75% de los casos de cáncer cervical. Está comprobado que el riesgo de desarrollar NIC3 en las mujeres infectadas por estos genotipos es mayor que en las infectadas por otros genotipos. Diferentes autores han propuesto que la determinación del VPH debe incluirse durante el cribado de cáncer cervicouterino.

El cáncer de cérvix es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada durante el embarazo, de las pacientes diagnosticadas con cáncer de cérvix el 1 al 3% está embarazada, sin embargo actualmente el número de pacientes jóvenes con diagnóstico de HSIL y cáncer cervicouterino está en aumento, así mismo la edad en la cual se presenta el primer embarazo se está incrementando y dado que la mayoría de las mujeres en riesgo de desarrollar una neoplasia Intraepitelial cervical o cáncer de cérvix están en edad de concebir, el embarazo constituye un momento oportuno para realizar estudio a las mujeres que de otra manera no se someterían a examen rutinario, pero que si solicitan atención prenatal.

Los estudios sobre la infección por Virus del Papiloma Humano en mujeres embarazadas han presentado resultados inconsistentes, incluyendo la prevalencia, seguimiento y manejo por lo que consideramos importante determinar la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres embarazadas mexicanas en nuestra unidad (Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos) y con esto fomentar la detección oportuna de cáncer cervicouterino, identificar las mujeres con alto riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial e incrementar nuestra experiencia en el estudio citocolposcópico de mujeres embarazadas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- ¿Cuál es la asociación entre la infección por VPH-AR y la eversión glandular en pacientes embarazadas en el Hospital Regional ISSSTE "Lic. Adolfo López Mateos"?
- ¿Cuál es la prevalencia de pacientes con virus del papiloma humano de alto riesgo en las mujeres embarazadas del Hospital Regional Adolfo López Mateos detectada por PCR?
- ¿Cuál es la prevalencia de eversión glandular en las mujeres embarazadas del Hospital Regional Adolfo López Mateos?

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervicouterino ocupa el segundo lugar de cáncer en la mujer. En México una mujer muere cada dos horas debido a esta causa. 99.8% se debe a la infección por VPH de alto riesgo, siendo una pandemia ya que afecta del 40 a 80% de la población mundial.

Hasta el momento la manera de abatir este grave problema de salud pública es con la detección oportuna de dicha infección

Para la detección de infección por Virus de Papiloma Humano se realiza de primera línea la citología cervical o Papanicolaou, y como elección la reacción en cadena de la polimerasa la cual logra genotipificar los serotipos de bajo o alto riesgo de dicha infección.

Siendo el embarazo una etapa en donde la mujer se da a la búsqueda de atención médica, este momento hace posible el tamizaje para infección por VPH y considerado como parte del control prenatal, nos permitiría la detección valorando la prevalencia dentro de nuestra población.

Ya está bien reconocido que el epitelio glandular expuesto conocido como eversión glandular y el cual es un hallazgo frecuente en el embarazo tiene una inmunidad celular abatida o disminuida, además que se ha encontrado que la transcripción de E6 y E7 (oncogenes-VPH) se incrementa en respuesta a hormonas esteroideas (estrógenos y progesteronas) y dado que estas se encuentran elevadas durante el embarazo se piensa que esto representa una mayor predisposición a replicar infecciones, sin embargo no existen estudios a nivel nacional que reporten la asociación entre la eversión glandular en la paciente embarazada y la infección por VP-AR, lo que con la detección temprana por esta infección en el embarazo se puede incidir en la historia natural de dicha patología.

## **OBJETIVO GENERAL**

Realizar a todas las pacientes embarazadas que así lo deseen la prueba de detección de Virus de Papiloma Humano con prueba de PCR.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Establecer la prevalencia por medio de la técnica de PCR para la detección del Virus del Papiloma Humano en muestras cervicales de pacientes embarazadas del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

Determinar la genotipificación de virus de papiloma humano de alto riesgo en mujeres embarazadas en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE

Determinar la prevalencia de eversión glandular en mujeres embarazadas en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE

Determinar la asociación de la eversión glandular y la infección por virus de papiloma humano de alto riesgo y genotipificación del VPH-AR en mujeres embarazadas en el H.R. "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE

## MATERIAL Y METODOS

Se trata de estudio tipo prospectivo, descriptivo, observacional en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en donde se detectaron a todas las embarazadas vistas por el servicio de colposcopia y urgencias tocoquirúrgicas del 1 de marzo de 2012 al 1 de marzo de 2015, en las siguientes etapas:

### Etapa I:

Detección de las pacientes en los servicios comentados y realización de PCR para detección de VPH-AR así como plasmar la presencia de eversión glandular.

### Etapa II:

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

### Etapa III:

Se determinó la prevalencia de infección por VPH-AR y de eversión glandular y se subdividieron en dos grupos (con positividad para infección por VPH-AR y sin ella) y se compararon sus variables y su asociación entre los mismos.

### Etapa IV:

Se realizó la recolección de datos y el análisis de los resultados. Para comprobar la asociación entre las variables y sus categorías se aplicó la prueba de T de Student, el test exacto de Fisher y la evaluación de la prueba Mann Whitney

### GRUPO DE ESTUDIO:

Mujeres embarazadas detectadas en el servicio de colposcopia y urgencias tocoquirúrgicas del 1 de marzo de 2012 al 1 de marzo de 2015, a quienes se les realizó PCR para VPH-AR y con resultado negativo.

### GRUPO PROBLEMA:

Mujeres embarazadas detectadas en el servicio de colposcopia y urgencias tocoquirúrgicas del 1 de marzo de 2012 al 1 de marzo de 2015, a quienes se les realizó PCR para VPH-AR y con resultado positivo.

### CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes embarazadas de 15 a 45 años en cualquier trimestre de la gestación derechohabientes del Hospital Regional Adolfo López Mateos  
Que se les haya realizado especuloscopia y toma de prueba de PCR para detección de Virus de Papiloma de Alto Riesgo.  
Que hayan firmado consentimiento informado para la realización de dicha prueba

### CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes embarazadas con diagnóstico de cáncer cervicouterino u otra neoplasia del tracto genital inferior.

## CRITERIOS DE ELIMINACION:

Cualquier condición obstétrica que no permita la realización de la toma de PCR para VPH-AR.

## RECURSOS MATERIALES

- Papelería (consentimientos informados, hojas de evolución, hoja de recolección de datos, lápiz, bolígrafos, marcadores permanentes)
- Consultorio: espacio físico donde se realizará el estudio citocolposcópico
- Mesa de exploración, piñeras, espéculos, brocha cervical
- Vial de transporte del ADN-VPH: Sure Path liquid-based Pap test. O Thin Prep Preserv Cyt Solution
- Equipo cobas 4800: es un sistema automatizado de PCR a tiempo real que detecta separadamente los tipos 16 y 18, además de otros doce genotipos de alto riesgo.
- Servicio de patología para procesamiento de la muestra.

## VARIABLES ANALIZADAS:

- **Edad:** años cumplidos al momento de realizarse el estudio. (unidad de medida: años)
- **Inicio de Vida Sexual Activa:** Edad en años a la que la mujer tuvo su primera relación sexual
- **Número de parejas sexuales:** número de parejas con las que la paciente haya teniendo algún tipo de relación sexual: oral, anal o genital.
- **Gestas:** corresponde al número de embarazos que ha tenido la paciente, y se especificaran si corresponden a abortos, partos o cesárea.
- **Edad gestacional al momento del estudio:** es el número de semanas y días cursados de embarazo al momento del estudio citocolposcópico.
- **Eversión glandular:** epitelio glandular expuesto hacia exocervix que en condiciones normales se encuentra en endocervix
- **Prueba de reacción en cadena polimerasa:** prueba molecular basada en la reacción en cadena polimerasa capaz de multiplicar bajo fragmentos previamente codificados de los genotipos de alto riesgo de virus del papiloma humano, realizado en equipo Cobas 4800 misma que se reportará como.  
Positiva o negativa para genotipo 16.  
Positiva o negativa para genotipo 18.  
Positiva o negativa para POOL de genotipos de alto riesgo.

## RESULTADOS

Para establecer la similitud de ambos grupos se compararon la edad, el inicio de vida sexual activa, el número de parejas sexuales, el número de gestas y las semanas de gestación al momento del estudio teniendo los siguientes resultados:

### COMPARACIÓN A) Grupo 1 con VPH-AR positivo y grupo 2 con VPH-AR negativo

- Edad: La media para las pacientes del grupo 1 con VPH-AR positivo fue de 27.2 años y para las de grupo 2 VPH-AR negativo fue de 29.5 años, con una desviación estándar de 6.7 y de 7 respectivamente. La edad media analizada con T de Student tiene un valor de P 0.5 considerada no significativa, debido a que los grupos son semejantes. (Tabla 1, Gráfica 1)
- Inicio de vida sexual activa: se tiene una media de 18.3 en el grupo 1 y de 19 para el grupo 2, con una desviación estándar de 3.9 para ambos grupos, con un valor de P de 0.9 por T de Student, no significativa. (Tabla 2, Gráfica 2)
- Número de parejas sexuales, para grupo 1 la media de control fue de 3, mientras que para grupo 2 fue de 2.7, con valor de P por T de Student de 0.05, lo cual indica que el estudio no fue capaz de determinar si el número de parejas sexuales tuvo intervención o no (Tabla 3, Gráfica 3).
- Número de gestas para grupo 1 la media de control fue de 1.9, mientras que para grupo 2 fue de 1.7, con valor de P por T de Student de 0.4, lo cual indica que no fue significativo (Tabla 4, Gráfica 4).  
Cabe mencionar que dentro del grupo 2 (VPH-AR negativo) para las cesáreas se obtuvo una p de 0.04 la cual es significativa.
- Semanas de gestación para grupo 1 la media de control fue de 15.2, mientras que para grupo 2 fue de 23.5 con valor de P por T de Student de 0.0001, lo cual indica que se encontró una diferencia significativa (Tabla 5, Gráfica 5).

### COMPARACIÓN B) Grupo 1 con Eversión glandular y grupo 2 sin Eversión glandular

- Edad: La media para las pacientes del grupo 1 fue de 30.3 años y para las de grupo 2 fue de 28.4 años, con una desviación estándar de 6.3 y de 7 respectivamente. La edad media analizada con T de Student tiene un valor de P 0.7 considerada no significativa, debido a que los grupos son semejantes.
- Inicio de vida sexual activa: se tiene una media de 19.2 en el grupo 1 y de 18.7 para el grupo 2, con una desviación estándar de 3.9 para ambos grupos, con un valor de P de 0.5 por T de Student, no significativa.
- Número de parejas sexuales, para grupo 1 la media de control fue de 3, mientras que para grupo 2 fue de 2.7, con valor de P por T de Student de 0.9, no significativa.
- Número de gestas para grupo 1 la media de control fue de 1.8, mientras que para grupo 2 fue de 1.9, con valor de P por T de Student de 0.4, lo cual indica que no fue significativo.
- Semanas de gestación para grupo 1 la media de control fue de 21.6, mientras que para grupo 2 fue de 21.5 con valor de P por T de Student de 0.6, no significativa.

Al tener diferencias no significativas, en las variables evaluadas para ambos grupos, se establece la similitud de los mismos, sin embargo ninguno de los factores estudiados trascendió como determinante para los resultados encontrados.

En base a los objetivos del protocolo se obtuvo lo siguiente:

- Se estudiaron 132 pacientes de las cuales 31 resultaron positivas para VPH-AR lo que representa 23.4% vs 101 con VPH-AR negativo 76.6%.
- De las 31 pacientes que resultaron positivas 6 (19.3%) fueron genotipificadas para el serotipo 16 y 25 pacientes (80.6%) dentro de pool.
- De las 132 pacientes en 41 se evidenció la presencia de eversión glandular 31% y en 91 no se encontró ectropión 69%
- De las 41 pacientes con eversión glandular 11 pacientes (26.8%) resultaron VHP-AR positivas y 30 (73.1%) pacientes no presentaron infección por VPH-AR.
- De las 31 pacientes con VPH-AR 11 de ellas (35.4%) presentó eversión glandular.
- La única asociación significativa fue en el grupo de VPH-AR negativo donde se registraron mayor número de cesáreas
- De las 31 pacientes VPH-AR 54.83% que fueron 17, se concentraron en el primer trimestre
- De las 41 pacientes con eversión glandular 41.46% que fueron 17 se concentraron en el tercer trimestre

## DISCUSIÓN

El proceso de ectropión también conocido como eversión glandular es considerado como una condición no patológica; sin embargo, está asociado a cambios inmunológicos, hormonales y fisiológicos y con alta frecuencia en el embarazo y que puede favorecer el establecimiento de infecciones por agentes virales que, a su vez, pudieran influir en la generación de una condición patológica.

Uno de estos agentes es el VPH, considerado como factor de riesgo y agente etiológico del cáncer de cuello uterino, primera causa de muerte oncológica en mujeres de países en desarrollo, siendo los genotipos 16 y 18 responsables de aproximadamente el 80 % de los casos de este cáncer a nivel mundial.

De allí la importancia de la detección subclínica o latente de VPH, que está implicado en el desarrollo de lesiones precancerosas o cancerosas en pacientes con diagnóstico de ectropión cervical, lo cual permitiría establecer esquemas de seguimiento más adecuados y seguros para la prevención de malignidad en estas mujeres, dado que poseen mayor riesgo o probabilidad de sufrir una condición patológica. Esta detección se realiza en base a la identificación de secuencias genómicas virales mediante métodos moleculares como hibridación y PCR, considerando que la infección latente o subclínica no presenta síntomas ni está asociada a alteraciones morfológicas, histológicas o inmunológicas.

En este estudio se realizó la detección de VPH-AR en pacientes embarazadas con eversión glandular obteniéndose un 35.4% de positividad. Aunque este resultado no es estadísticamente significativo, la presencia latente del virus, indica que debe haber mayor vigilancia médica para las pacientes positivas, con evaluaciones periódicas más estrictas, lo que favorecerá la prevención y permitirá un control más efectivo del riesgo a desarrollar cáncer de cuello uterino, especialmente en los casos donde se detectó VPH tipos 16 y 18 de alto riesgo oncogénico.

## CONCLUSIONES

En este estudio no se encontró una asociación significativa entre la presencia de eversión glandular y la infección por virus de papiloma de alto riesgo.

La prevalencia de VPH-AR en la muestra de pacientes embarazadas fue de 23.4%, lo cual se encuentra dentro de lo estimado reportado en la literatura (5-68%)

La eversión glandular fue un hallazgo en el 31% de nuestra población lo cual es esperado por las modificaciones hormonales que suceden fisiológicamente en el embarazo.

De las pacientes con VPH-AR 54.8% se concentró en el primer trimestre de gestación, lo que quizá se esté convirtiendo en una nueva transición epidemiológica ya que lo reportado en literaturas anteriores era en el tercer trimestre de la gestación.

Existen pocos estudios acerca de la infección por VHP-AR y embarazo y aunque se conoce que los cambios locales cervicales en esta etapa pueden sesgar el diagnóstico en la detección y por ello se tiene la necesidad de repetir cualquier alteración en el estudio tres meses posteriores al puerperio inmediato, es indudable que el embarazo representa una excelente oportunidad para la realización de pruebas de detección de la infección por virus de papiloma humano por la búsqueda de atención médica y de una manera óptima con la genotipificación de los serotipos de alto riesgo, los cuales son los agentes causales en 99% del cáncer cervicouterino siendo éste la segunda causa de muerte por neoplasia en la mujer a nivel global y en México el responsable de la muerte de una mujer cada dos horas, lo que lograría gran impacto en la prevención secundaria en la historia natural de esta pandemia.

## ANEXOS

### TABLAS A)

Tabla1: Edad

| Edad                | VPH-AR | Sin VPH-AR |
|---------------------|--------|------------|
| Media               | 27.2   | 29.5       |
| Desviación estándar | 6.38   | 7.08       |
| Valor de P          | 0.5    |            |
| Mínima              | 16     | 15         |
| Máxima              | 39     | 41         |
| Mediana             | 28     | 30         |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 2: Inicio de vida sexual

| IVSA                | VPH-AR | Sin VPH-AR |
|---------------------|--------|------------|
| Media               | 18.3   | 19         |
| Desviación estándar | 3.9    | 3.9        |
| Valor de P          | 0.9    |            |
| Mínima              | 13     | 12         |
| Máxima              | 31     | 34         |
| Mediana             | 17     | 18         |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 3: Número de parejas sexuales

| NPS                 | VPH-AR | Sin VPH-AR |
|---------------------|--------|------------|
| Media               | 3.0    | 2.7        |
| Desviación estándar | 1.3    | 1.8        |
| Valor de P          | 0.05   |            |
| Mínima              | 1      | 1          |
| Máxima              | 6      | 9          |
| Mediana             | 3      | 2          |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 4: Número de gestas

| Gestas              | VPH-AR | Sin VPH-AR |
|---------------------|--------|------------|
| Media               | 1.2    | 2          |
| Desviación estándar | 1.1    | 1.0        |
| Valor de P          | 0.4    |            |
| Mínima              | 1      | 1          |
| Máxima              | 6      | 5          |
| Mediana             | 1      | 2          |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 5: Semanas de gestación

| SDG                 | VPH-AR | Sin VPH-AR |
|---------------------|--------|------------|
| Media               | 15.2   | 23.5       |
| Desviación estándar | 8.9    | 10.3       |
| Valor de P          | 0.04   |            |
| Mínima              | 4.3    | 4.1        |
| Máxima              | 38     | 40         |
| Mediana             | 10.2   | 24.5       |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

TABLAS B)

Tabla1: Edad

| Edad                | Ev. Glandular | Sin Ev. Glandular |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Media               | 30.3          | 28.4              |
| Desviación estándar | 6.7           | 7                 |
| Valor de P          | 0.8           |                   |
| Mínima              | 16            | 15                |
| Máxima              | 41            | 41                |
| Mediana             | 30            | 30                |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 2: Inicio de vida sexual

| IVSA                | Ev. Glandular | Sin Ev. Glandular |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Media               | 19.2          | 28.4              |
| Desviación estándar | 0.65          | 0.40              |
| Valor de P          | 0.5           |                   |
| Mínima              | 13            | 12                |
| Máxima              | 34            | 31                |
| Mediana             | 18            | 18                |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 3: Número de parejas sexuales

| NPS                 | Ev. Glandular | Sin Ev. Glandular |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Media               | 3.0           | 2.7               |
| Desviación estándar | 1.3           | 1.8               |
| Valor de P          | 0.9           |                   |
| Mínima              | 1             | 1                 |
| Máxima              | 7             | 9                 |
| Mediana             | 2             | 2                 |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 4: Número de gestas

| Gestas              | Ev. Glandular | Sin Ev. Glandular |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Media               | 1.8           | 1.9               |
| Desviación estándar | 0.13          | 0.11              |
| Valor de P          | 0.04          |                   |
| Mínima              | 1             | 1                 |
| Máxima              | 4             | 6                 |
| Mediana             | 2             | 2                 |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

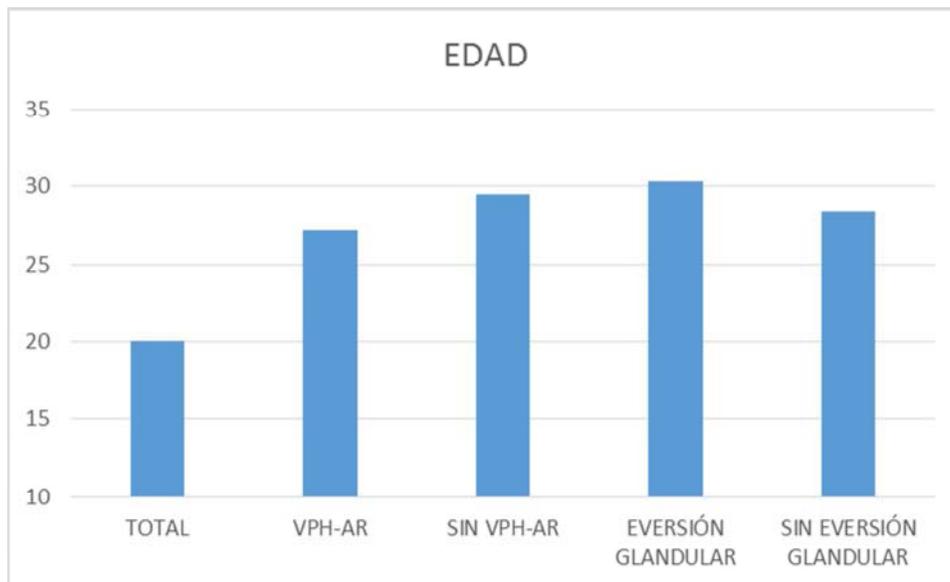
Tabla 5: Semanas de gestación

| SDG                 | Ev. Glandular | Sin Ev. Glandular |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Media               | 21.6          | 21.5              |
| Desviación estándar | 10.5          | 10.7              |
| Valor de P          | 0.9           |                   |
| Mínima              | 6.1           | 4.1               |
| Máxima              | 38            | 40                |
| Mediana             | 20            | 21                |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

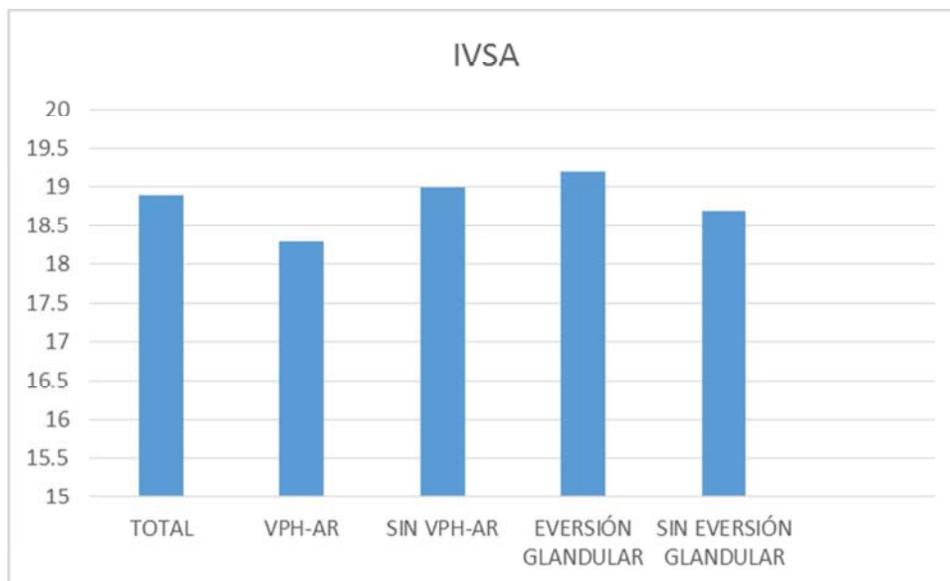
## GRÁFICAS

**Gráfica 1**



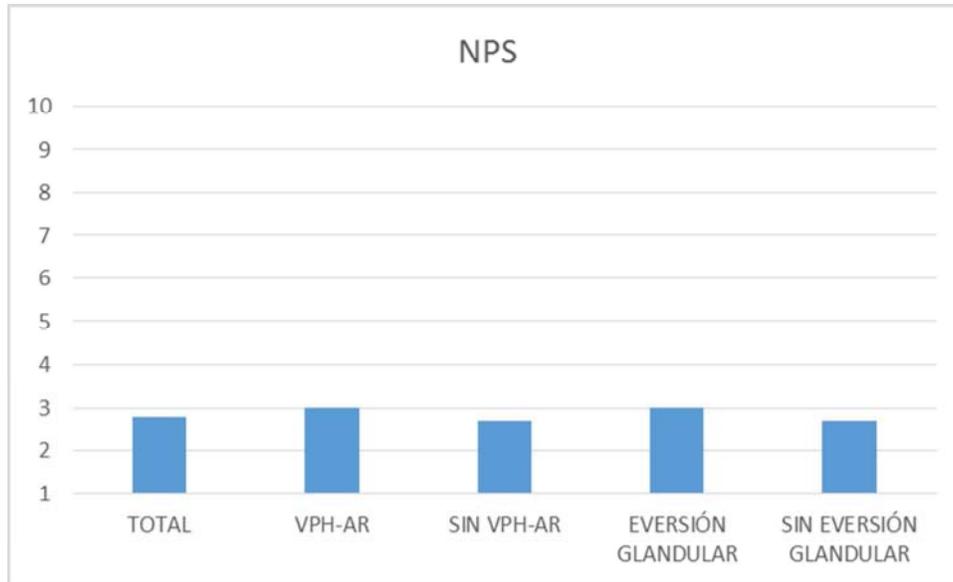
Fuente: Hoja de recolección de datos

**Gráfica 2**



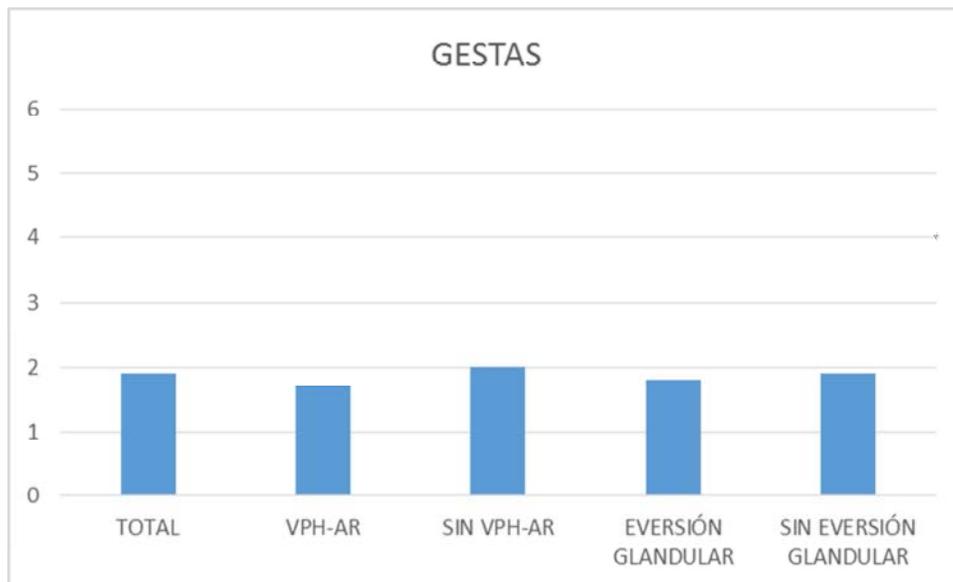
Fuente: Hoja de recolección de datos

**Gráfica 3**



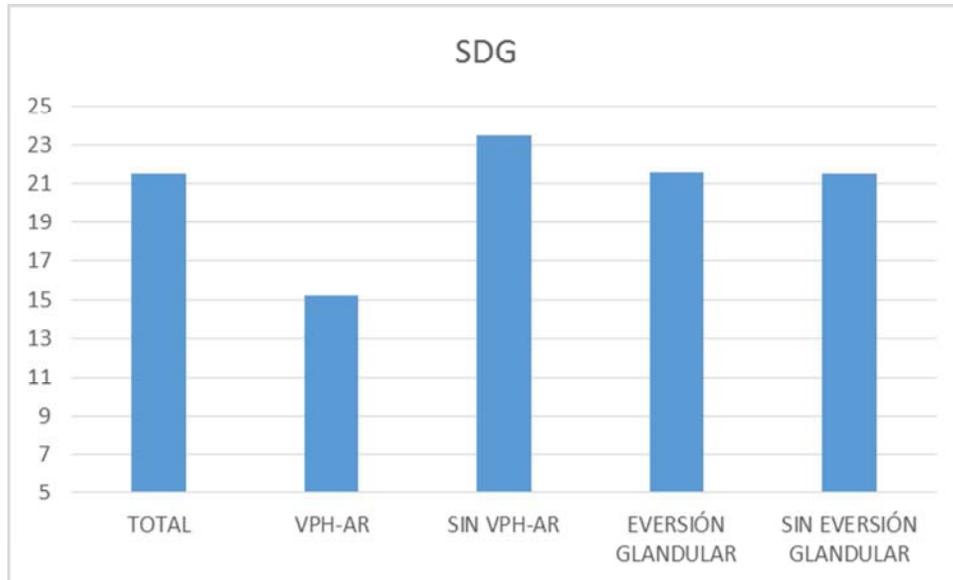
Fuente: Hoja de recolección de datos

**Gráfica 4**



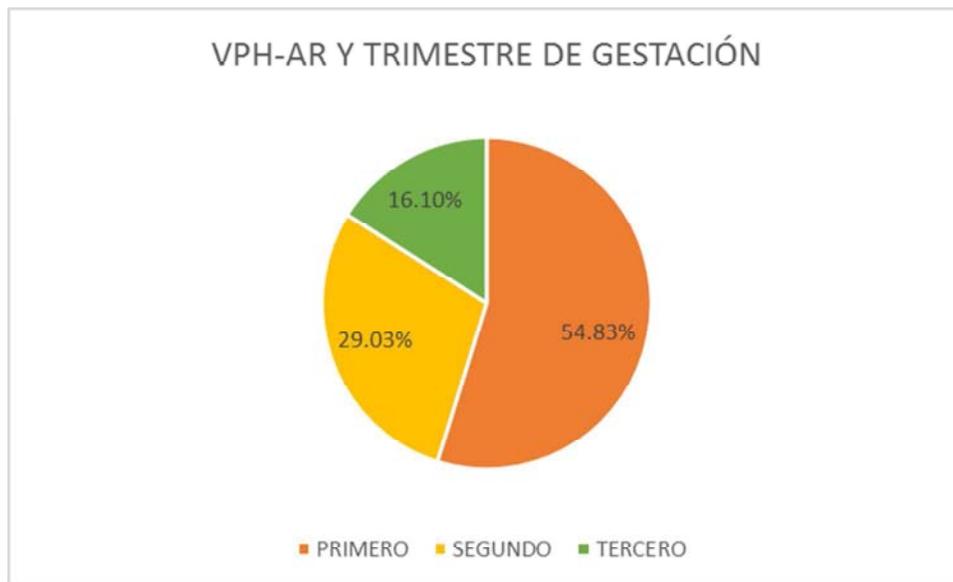
Fuente: Hoja de recolección de datos

**Gráfica 5**



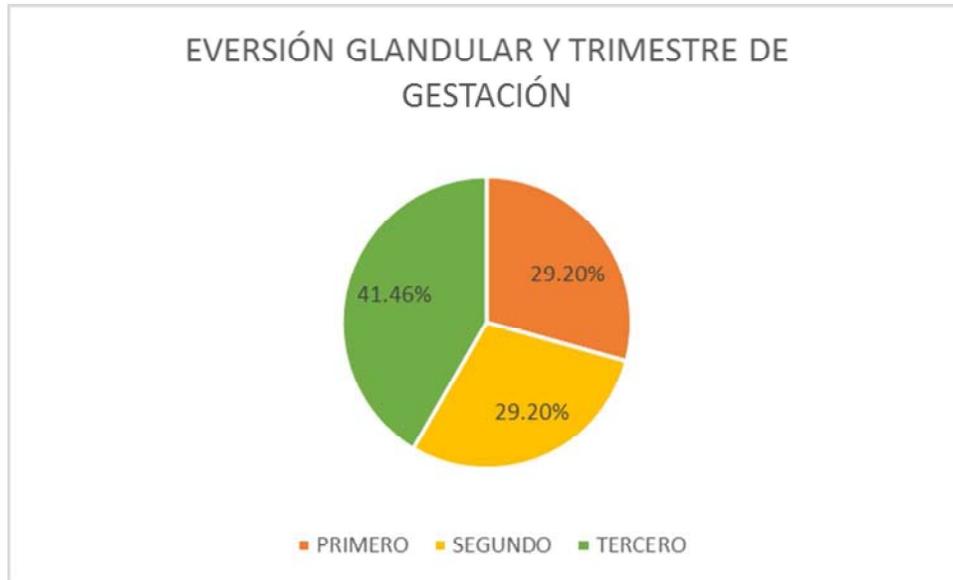
Fuente: Hoja de recolección de datos

**Gráfica 6**



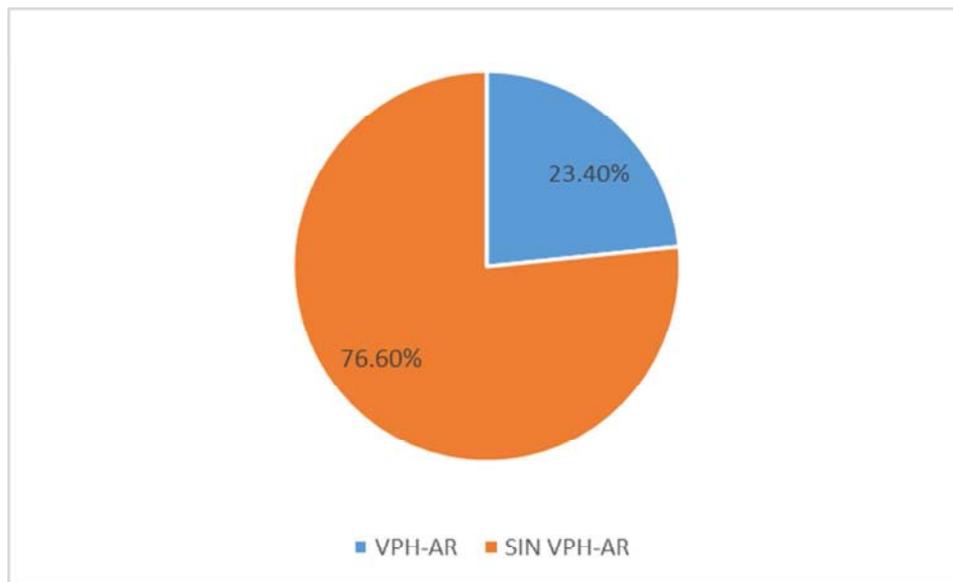
Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Gráfica 7**



Fuente: Hoja de recolección de datos

**Gráfica 8**



Fuente: Hoja de recolección de datos.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ años.  
Número de Expediente: \_\_\_\_\_  
Inicio de vida sexual: \_\_\_\_\_ años  
Número de Parejas Sexuales: \_\_\_\_\_  
Gestas: \_\_\_\_\_ Paras: \_\_\_\_\_ Cesáreas: \_\_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_\_  
Edad Gestacional: \_\_\_\_\_ semanas  
Eversión glandular: \_\_\_\_\_  
Resultado de reacción en cadena de la polimerasa: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO  
H.R.L.A.L.M.**

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE LA SALUD  
Norma Oficial Mexicana  
NOM-168-SSAI-1998  
Diario Oficial de la Federación 7 DIC 98

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS,  
MEDICOS Y QUIRURGICOS

PACIENTE: \_\_\_\_\_  
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE  
EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

Título del proyecto: "ASOCIACIÓN DE LA EVERSIÓN GLANDULAR Y LA GENOTIPIFICACIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA DE ALTO RIESGO EN LAS PACIENTES EMBARAZADAS DEL HRLALM"

Nombre del investigador: Dra. Alicia Márquez Alcántara

1. Confirmando que entiendo la información que se me ha otorgado para el estudio citado anteriormente, y he tendido la oportunidad de plantear mis dudas.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo la libertad de retirarme en cualquier momento, sin dar ninguna razón, sin que mi cuidado médico o mis derechos legales sean afectados.
3. Entiendo que secciones de mis notas médicas pueden ser vistas por los investigadores cuando sea relevante para mi participación en la investigación. Doy permiso para que estos individuos tengan acceso a mis registros.
4. Sé a quién contactar si tengo cualquier inquietud respecto a este estudio.
5. Se me explicó en qué consiste el procedimiento para la toma de prueba de PCR para detección y genotipificación del ADN del virus del papiloma humano.
6. El médico me explicó de manera clara, completa y oportuna las posibles complicaciones que se pueden presentar durante la realización de los mismos así como los posibles resultados y que el plan de tratamiento a seguir dependerá de los mismos acorde a las normas y lineamientos para tal efecto.

Firma de la paciente: \_\_\_\_\_  
Firma del médico investigador: \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008; 35: 1992-17. 2. Lizano M, Carrillo A, Contreras A.
2. Hernández C, Smith J 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 Pública Mex* 2005;47: 423 -429.
3. Apgar B, Brotzman, Spitzer M. *Colposcopia principios y práctica*. Elsevier Masson. España 2ª Ed. 2009, pp: 21-34, 79 -100, 411-436.
4. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *rosami - am j obstet gynecol* - 01-dec-2008; 199(6): 617.e1-7
5. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping. *brandão vda c - mem inst osvaldo cruz* - 01-aug-2009; 104(5): 755-63
6. Bandyopadhyay S, Chatterje R. HPV viral load determination during pregnancy as a possible cervical cancer risk. *J. Exp. Clin. Cancer Res* 2006; 25: 29-38.
7. Castellsagué H, Drudis T, Canadas M et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother to child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 74.
8. Doman G. Human papillomavirus infection in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1105 -1112.
9. Quintero N, Márquez G, Arteaga C, Olaya, Aranda C. Virus del papiloma humano en el embarazo. INPER. [www.inper.edu.mx/descargas/pdf/VPH.pdf](http://www.inper.edu.mx/descargas/pdf/VPH.pdf)
10. Fader A, Alward E Chirico C et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi – institutional evaluation
11. Tatti S. *Colposcopia y patología del tracto genital inferior*. Panamericana. Argentina. 2008, pp 57-87, 284-288.
12. Bandyopadhyay S, Chatterje R. HPV viral load determination during pregnancy as a possible cervical cancer risk. *J. Exp. Clin. Cancer Res* 2006; 25: 29-38.
13. Fader A, Alward E Chirico C et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi – institutional
14. Smith E, Ritchie J, Yankowitz J et al. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12: 45-56.
15. Yamasaki K. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *J Hum Genet* 2011; 56(4): 313-315.
16. Aydin Y. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Gynecol Oncol* 2010;31(1):72-74.
17. Castle P, Stoler M, Wright T et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV 18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study.
18. Literature review current through: Mar 2012. | This topic last updated: mar 13, 2012. <http://www.uptodate.com.pbidi.unam.mx:8080>.