



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**Comparación de las pruebas COBAS 4800® y
Captura de Híbridos CH2® para la detección de VPH
en muestras cervicovaginales de pacientes
afiliadas al IMSS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGA

PRESENTA

Rosa María Sánchez Sandoval

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Patricia Piña Sánchez



LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MÉXICO, 2019



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.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO) ubicado en Centro Médico Nacional Siglo XXI en el laboratorio de Oncología Molecular a cargo de la Dra. Patricia Piña Sánchez. En este estudio colaboraron la P. de Biol. Diana Rubí Ocampo, M. en C. Cindy Karina Velázquez Velázquez, Biol. Rubí Mejía Alejandro, M. en C. Galo Abad Méndez Matías, H.T. Miguel Ángel Sandoval Hernández, H.T. Daniel Enríquez Ramírez, P. Q.F.B. Arely Abigail Barco Bazán, P. de Biol. Itzel Concepción Vilchis Flores y Biol. Mariana Mendoza Castillo a quienes agradezco las enseñanzas, apoyo y amistad para la realización de este trabajo.

Este proyecto se encuentra registrado ante la CNIC con el número R-2016-785-028. Este proyecto fue financiado por el IMSS con número FIS/IMSS/PROT/G16/1619 y contó con el apoyo de Qiagen México S. de R. L. de C.V. y Equiver S.A. de C.V, a través de la Fundación IMSS A.C., quienes donaron pruebas para la detección de VPH.

Agradezco a los miembros de la Red de Investigación en VPH del IMSS por el apoyo en la obtención de las muestras utilizadas en el trabajo en particular a la Dra. Valeria Jiménez Báez y Dr. Enrique Leobardo Ureña Bogarín de la UMF14 Cancún, Quintana Roo, Dra. Fabiola Inés Juárez Berumen, Dra. Roxana González Dzib y Dr. Sergio Téllez Chávez de UMF1 Campeche, Campeche, Dra. Yolanda Martínez Lozano de SPPSTIMSS CMN La Raza CDMX, Dra. Alma González y Dra. Patricia Martínez de SPPSTIMSS Hospital de Oncología, Dra. Verónica Vallejo CIBIOR Puebla, Dra. Yelda Leal de UMAE Mérida Yucatán, Dra. Arty Baldera de UMF Taxco, Dra. Juan José Flores, Enf. Alicia Martínez Franco y Dra. Abril Martínez de UMF1 CDMX, Dra. Pilar Mata de UMF Veracruz y Dra. Rosalba Morales Jaimes de la UMF03 Jiutepec Morelos. A la Coordinación de Investigación en Salud, en particular a la Dra. Maria Eugenia Galván Plata por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

A mi tutora por abrirme las puertas de su laboratorio, confiar en mí para realizar este trabajo y por todo el apoyo que me brindó.

A los doctores que forman parte de mi comité por su tiempo, dedicación, revisión y comentarios hacia el trabajo.

A mis padres Laura y Armando por darme la vida y la educación por la cual culmino esta etapa tan importante en mi vida, mis logros son de ustedes y para ustedes. Gracias por creer en mí, por tenerme paciencia, aconsejarme en todo momento y apoyarme en cada decisión que he tomado, sin ustedes y mi hermana nada de esto sería posible.

A mi padrino Alfredo que es como un segundo padre para mí. Gracias por todo el apoyo, has sido una parte fundamental en cada paso que he dado a lo largo de mi vida.

A mis padrinos Naty, Martha, Alfredo, Ernesto y mis tíos Raquel y Nacho por verme como una hija, creer en mí, darme tanto cariño y estar siempre a mi lado. Siempre están en mis pensamientos y en mi corazón.

A mis primos biólogos con los que comparto el gusto por esta bella carrera, además de brindarme su apoyo, conocimientos, experiencia y darme la oportunidad de conocer sus laboratorios, lo cual me ayudó a desarrollarme en mi profesión.

En general a todos mis tíos y primos que siempre me han apoyado y me han dado todo su cariño.

A mi prometido Damián que llegaste en el momento indicado, gracias porque desde que te conocí siempre me has dado tu apoyo incondicional, tanto en lo profesional como en lo personal, gracias por no soltar mi mano y caminar a mi lado para construir una vida juntos.

A mis compañeros de laboratorio Galo, Rubí, Abi y Omar que además de ser un equipo se han convertido en mis amigos, esos amigos que se quedan para siempre, los admiro y los quiero.

A mis amigos y compañeros de la FES Iztacala, Ale, Cris, Yael, Daniel y Frida con los que compartí todos los buenos y malos momentos de la carrera, prácticas de campo, proyectos, exámenes y presentaciones, los quiero mucho. Ale, desde el primer momento te convertiste en mi mejor amiga y agradezco que hasta el momento siempre has estado para mi, te quiero y siempre estaré para ti. A Erik, que me apoyó en todo momento, gracias por ser mi mejor amigo, confidente y cómplice, por el cariño que me brindaste y por crecer profesional y personalmente junto a mi. A Carlos por el apoyo y la amistad que me brindaste en la ultima etapa de la carrera y en los momentos más difíciles de mi tesis, siempre contarás conmigo.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 CÁNCER CERVICO UTERINO (CACU).....	3
2.2. MORFOLOGÍA DEL CÉRVIX.....	5
2.3 LESIONES PRECURSORAS DE CACU Y SU CLASIFICACIÓN	6
2.4 FACTORES DE RIESGO	7
2.5 VPH: PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO	9
2.5.1 CICLO DE INFECCIÓN DEL VPH.....	13
2.6 PREVALENCIA Y TIPOS VIRALES MAS FRECUENTES.....	14
2.7 PREVENCIÓN DEL CACU.....	17
2.7.1 PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNACIÓN	18
2.7.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA: PRUEBAS DE TAMIZAJE	19
2.7.2.1 CITOLOGÍA CONVENCIONAL O LBC.....	19
2.7.2.2 INSPECCIÓN VISUAL CON ÁCIDO ACÉTICO	20
2.7.2.3 DETECCIÓN DE VPH (PRUEBAS MOLECULARES)	20
2.8 PRINCIPALES PRUEBAS MOLECULARES DE TAMIZAJE	24
2.8.1 CAPTURA DE HÍBRIDOS 2® (CH2®)	24
2.8.2 COBAS 4800®	25
2.8.3 SITUACIÓN DEL TAMIZAJE EN MÉXICO	28
2.9 COSTO-EFECTIVIDAD DE TAMIZAJE MOLECULAR VS. CONVENCIONAL	29
3. JUSTIFICACIÓN.....	31
4. OBJETIVO	32
4.1 OBJETIVOS PARTICULARES	32
5. MATERIALES Y MÉTODOS	33
5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	33
5.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	33
5.3 PROCESO DE MUESTRAS	33
5.4 DATOS CLÍNICOS	36
5.5 COMPARACIÓN DE POBLACIONES	36
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38

6. RESULTADOS.....	39
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES QUE ACUDEN AL PROGRAMA DE DETECCION OPORTUNA DEL CÁNCER.....	39
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES QUE ACUDEN AL PROGRAMA DE DETECCION OPORTUNA DEL CÁNCER EN AMBAS PRUEBAS	42
6.3 CASOS POSITIVOS A VPH Y COMPARACIÓN DE PRUEBAS.....	43
6.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A VPH EN MUESTRAS SELECCIONADAS PARA EL ESTUDIO	45
6.5 COMPARACIÓN DE POBLACIONES	51
6.6 PREVALENCIA DE VPH16 Y VPH18	54
6.7 RELACION RLU MUESTRAS POSITIVAS A VPH-AR PRUEBA CH2®.....	56
7. DISCUSIÓN	58
7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	60
7.2 DETECCIÓN DE VPH-AR	61
8. CONCLUSIONES	67
9. BIBLIOGRAFÍA	68
ANEXO 1. HOJA DE DATOS CLÍNICOS.....	78
ANEXO 2.- TABLA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS TAMIZADAS CON LA PRUEBA CH2®.....	80
ANEXO 3.- CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS TAMIZADAS CON LA PRUEBA COBAS 4800®.....	81

1.ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico
- **AIS:** Adenocarcinoma In Situ
- **ARN:** Ácido Ribonucleico
- **ATHENA:** Direccionando LA Necesidad de Diagnostico VPH Avanzado
- **CaCu:** Cáncer Cérvico Uterino
- **CE:** Comunidad Europea
- **CH2®:** Captura de Híbridos 2®
- **CONAPO:** Consejo Nacional de Población
- **DOC :** Detección Oportuna del Cáncer
- **FDA:** Food Drug Administration
- **FRIDA** Forwarding Research for Improved Detection and Access for Cervical Cancer Screening and Triage
- **GST:** Glutation S-Transferasa
- **H-SIL:** Lesión Intraepitelial de alto riesgo
- **IARC :** International Agency for Reserch on Cancer
- **ICO:** Instituto Catalán de Oncología
- **IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social
- **ISSSTE:** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
- **IVAA:** Inspección Visual con Ácido Acético
- **LAST:** Lower Anogenital Squamous Terminology
- **LBC:** Citología Base Liquida
- **LIEAG:** Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado
- **LIEBG:** Lesión Intraepitelial Escamosas de Bajo Grado
- **L-SIL:** Lesión Intraepitelial de bajo grado
- **NIC I, II y III:** Neoplasia Intraepitelial Cervical de grado I, II y III
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa
- **RCS:** Rapid Capture System
- **RLU:** Unidad Relativa de Luz
- **SIL:** Lesiones Intraepiteliales Escamosas

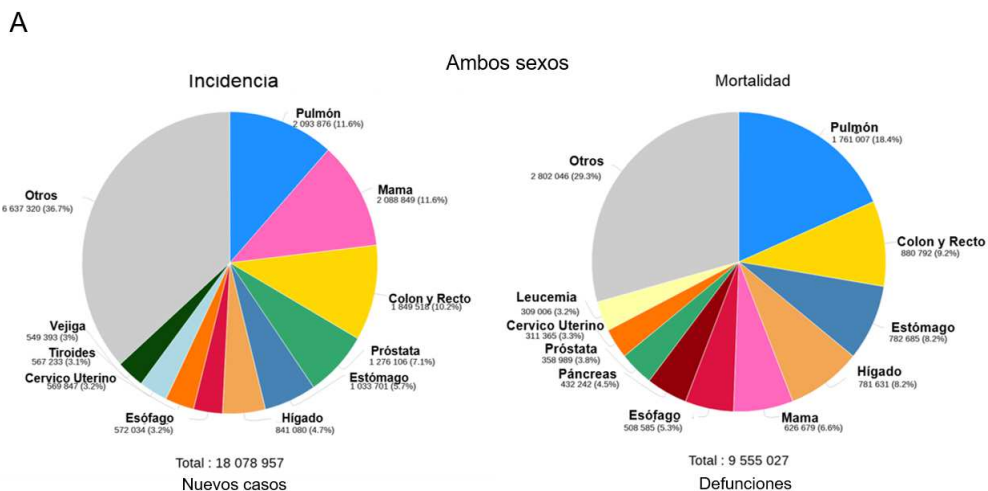
- **VPH:** Virus del Papiloma Humano
- **VPH-AR:** Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo
- **VPH-BR:** Virus del Papiloma Humano de Bajo Riesgo
- **WHO:** World Health Organization

2. INTRODUCCIÓN

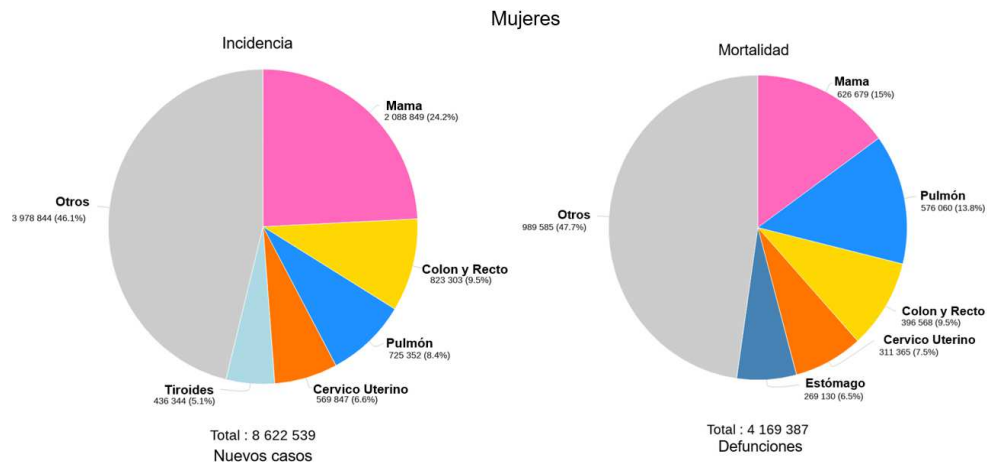
2.1 CÁNCER CERVICO UTERINO (CACU)

La Organización Mundial de la Salud determina que el término “cáncer” designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo siendo la característica principal de esta enfermedad la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de los límites normales y pueden invadir tejidos y propagarse a diferentes órganos (OMS, 2018). Hanahan y Weinberg en el 2000 propusieron seis características distintivas del cáncer como: i) el mantener la señalización proliferativa, ii) evadir los supresores del crecimiento, iii) resistir la muerte celular, iv) permitir la inmortalidad replicativa, v) inducir la angiogénesis y vi) activar la invasión y la metástasis. Recientemente se han agregado dos características más como la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la respuesta inmune (Hanahan y Weinberg, 2011). En la actualidad es una de las enfermedades con mayor incidencia y mortalidad que crece rápidamente alrededor del mundo. Se considera la segunda causa de muerte registrándose alrededor de 18.07 millones de nuevos casos y 9.55 millones de defunciones en 2018 (Bray et al. 2018).

Los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia a nivel mundial en ambos sexos son: pulmón, mama, colon y recto, próstata, esófago y cervico uterino. Por sexo, los cinco principales en las mujeres son de mama, colon y recto, pulmón, cervico uterino y tiroides, mientras que en los hombres son de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado (Figura 1) (Bray et al. 2018).



B



C

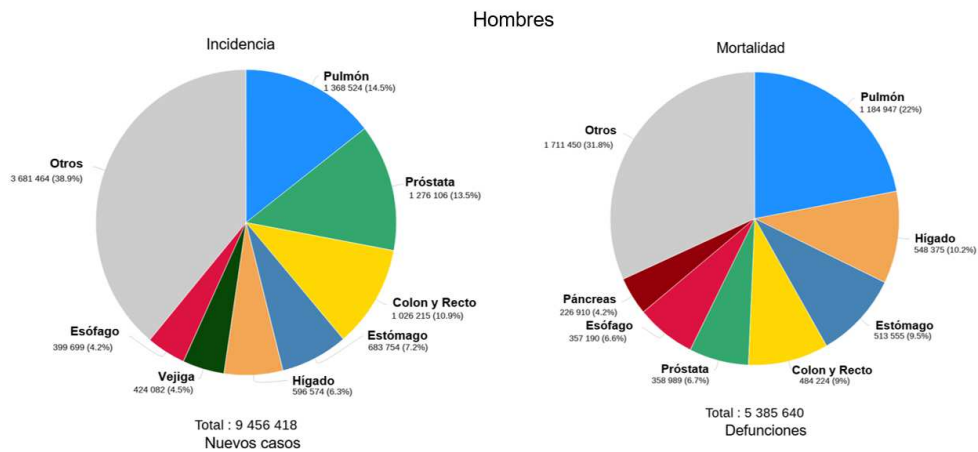
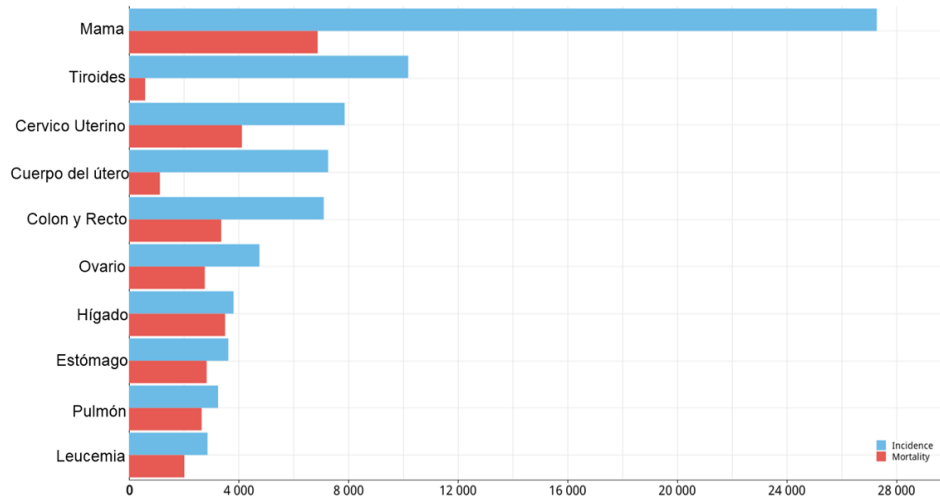


Figura 1. A) Incidencia y mortalidad de cáncer a nivel mundial donde el cáncer cervicouterino se encuentra en octavo lugar en ambos sexos B) En mujeres el cáncer cervico uterino se encuentra en cuarto lugar en incidencia y mortalidad C) Incidencia y Mortalidad de cáncer en hombres donde el cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad y de incidencia. Tomado de GLOBOCAN 2018.

El cáncer cérvico uterino (CaCu) representa la cuarta neoplasia en mujeres a nivel mundial con 570,000 nuevos casos y 311,000 muertes de acuerdo con datos publicados por GLOBOCAN 2018 (Figura 1). En 2012, GLOBOCAN reportó en México al CaCu como el segundo cáncer más frecuente en mujeres con 13,960 casos, mientras que en 2018 se reportó como el tercer cáncer más común en mujeres con 7869 nuevos casos y la segunda causa de muerte con 4121 defunciones (Figura 2). Así, sigue ocupando el segundo lugar de mortalidad por cáncer en mujeres desde 2005.

A Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas según la edad en México, mujeres de todas las edades 2018.



B Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas según la edad en México, mujeres de todas las edades 2012.

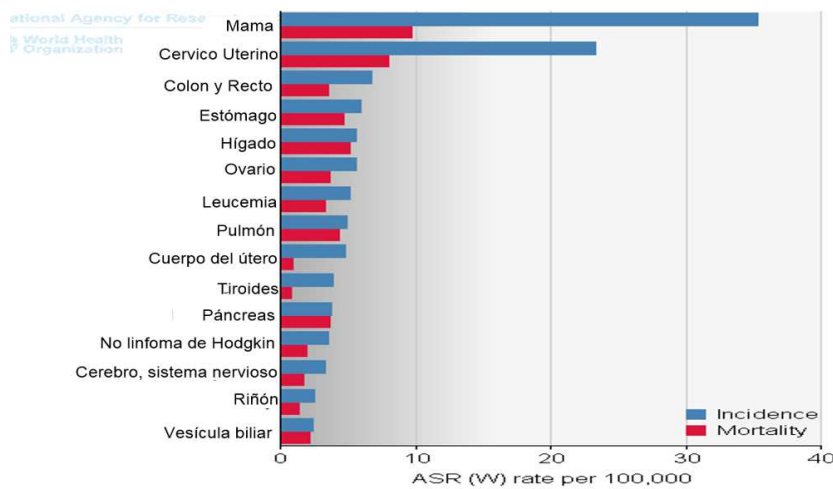


Figura 2. Incidencia y mortalidad de cáncer cérvico uterino en mujeres mexicanas. A) GLOBOCAN 2018 donde el Cáncer Cervicouterino es la tercera causa de incidencia y segunda en mortalidad por neoplasia en mujeres más común en México. Tomado de GLOBOCAN 2018 B) GLOBOCAN 2012 donde el Cáncer Cérvico Uterino era reportado como la segunda neoplasia más común en mujeres mexicanas. Tomado de Ferlay et al. 2013.

2.2. MORFOLOGÍA DEL CÉRVIX

El cáncer cérvico uterino se origina en las células que revisten el cuello uterino. El cuello uterino conecta el cuerpo del útero con la vagina. La parte del cuello uterino más cercana al cuerpo del útero se llama endocérvix. La parte próxima a la vagina,

es el exocérnix. Los dos tipos principales de células que cubren el cuello del útero son las células escamosas (en el exocérnix) y las células columnares (en el endocérnix). La unión de estos dos tipos de epitelio se conoce como zona de transformación (Figura 3). La mayoría de los casos de cáncer ocurren en esta zona, dónde las células normales se transforman gradualmente con cambios precancerosos hasta convertirse en cáncer invasor (Jhingran *et al.* 2008).

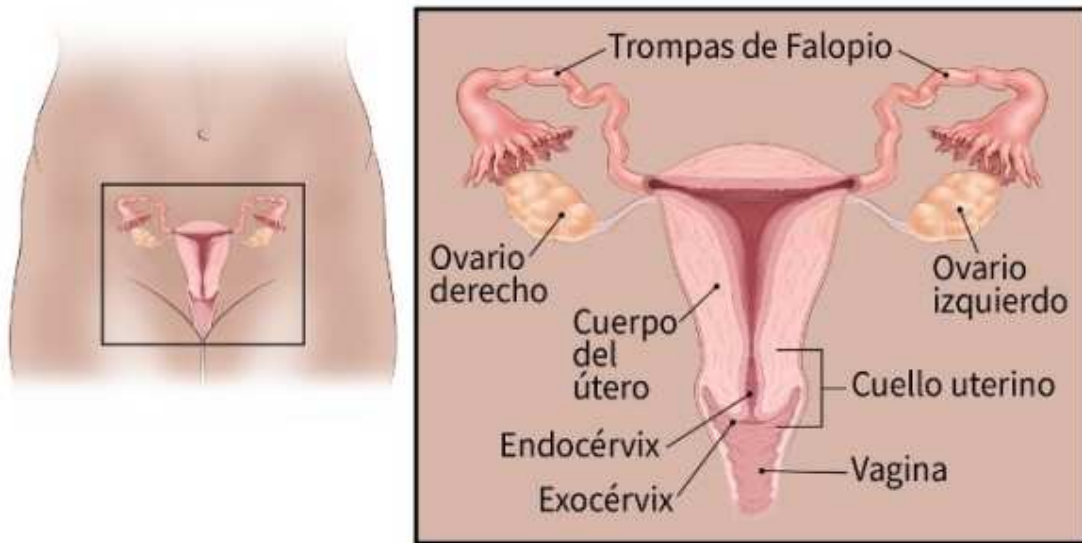


Figura 3. Morfología del cérnix. (<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/que-es-cancer-de-cuello-uterino.html#referencias>). Consultado 30 marzo 2018.

2.3 LESIONES PRECURSORAS DE CACU Y SU CLASIFICACIÓN

Georges Papanicolaou describió en 1942 la clasificación citológica en 5 grados progresivos (I, II, III, IV y V) conforme a las distintas anormalidades celulares. Sin embargo, esta clasificación provocaba diferencias en los criterios del observador y no fue hasta 1967 que Richart propuso el término histológico de neoplasia intraepitelial cervical de grado I, II y III (NIC I, II y III). A pesar de esta segunda clasificación aún existían diferencias en el criterio para determinar el tipo de lesión ya sea citológica o histológica, por lo que, en 1988 se estableció la clasificación citológica de Bethesda que divide las lesiones precursoras en: intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG) (Kurman *et al.* 2004).

Se ha demostrado que el diagnóstico de las lesiones precursoras del CaCu radica en el patólogo que observa las citologías y/o biopsias, se ha observado que el NICIII es un diagnóstico mayormente reproducible en comparación con las NICII lo cual representa un problema de diagnóstico temprano para lesiones precursoras (Carreon *et al.* 2007). Por lo que en 2012 se llevó a cabo un consenso para la clasificación de lesiones precursoras por el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, creando así la clasificación LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) para la estandarización de la nomenclatura para las lesiones escamosas del tracto anogenital inferior relacionadas a Virus del Papiloma Humano (VPH). La clasificación para el cuello uterino se divide en Lesiones Escamosas del Cuello Uterino y Lesiones Glandulares del Cuello Uterino (Darragh *et al.* 2012).

Dentro de las Lesiones Escamosas del Cuello Uterino se encuentran los epitelios escamosos anómalos las cuales son alteraciones del epitelio pavimentoso que no llegan a configurar un cuadro de lesión intraepitelial. Las lesiones Intraepiteliales Escamosas (SIL) utilizando la nomenclatura binaria Bethesda-LAST-2014 se dividen en Lesiones Intraepiteliales de bajo grado (L-SIL) donde se incluye al condiloma y al NICI el cual representa la expresión de una infección por VPH con bajo riesgo de progresión a carcinoma y Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado (H-SIL) las cuales incluyen a NICII y NICIII y tienen un riesgo significativo de desarrollar un carcinoma invasor si no se trata.

Por otro lado, en lesiones glandulares del Cuello Uterino existen epitelios glandulares anómalos las cuales son aquellas que no llegan a desarrollar un adenocarcinoma *in situ*, pero tienen problemas de diagnóstico, los adenocarcinomas *in situ* (AIS) son los que se consideran el único precursor reconocido de los adenocarcinomas invasores y el adenocarcinoma micro invasor.

2.4 FACTORES DE RIESGO

Existen varios factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer cáncer cérvico uterino. Las mujeres sin estos factores de riesgo raramente padecen dicha enfermedad. Aunque estos factores de riesgo aumentan las probabilidades de

padecer cáncer cérvico uterino, muchas mujeres que los tienen, no lo padecen (ACS, 2017).

Uno de los factores de riesgo es el tabaquismo ya que se ha demostrado que el humo del tabaco es un cofactor para el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer y el CaCu (Castle *et al.*2002); además se han detectado subproductos del tabaco en la mucosa cervical de mujeres fumadoras como la nicotina, cotinina y benzo[a]pireno (BaP) (Alam *et al.* 2008; McCann *et al.* 1992).

En el humo de cigarro existen al menos 60 compuestos tóxicos con cerca de 4000 elementos químicos identificados; siete de ellos son carcinogénicos para el ser humano, dos de ellos son las nitrosaminas específicas del tabaco e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Una de las nitrosaminas que se encuentra relativamente abundante en el tabaco es 4-(methylnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK) además de ser el carcinógeno específico del tabaco más activo en modelos animales (Hoffmann *et al.*1995) (Hoffmann *et al.*1994). Se sugiere que estas sustancias dañan el ADN de las células en el cuello uterino.

El número de embarazos es otro factor para el desarrollo de CaCu ya que diversos estudios muestran que el número de embarazos está directamente asociado con cáncer de células escamosas. Siete embarazos a término o más incrementa el riesgo en 3.8 con un CI de 95% en comparación con las mujeres que no han tenido embarazos y 2.3 en comparación con las mujeres que tuvieron uno o dos embarazos a término (Muñoz *et al.* 2002). De igual forma en México se realizó un estudio donde se reportó que mujeres con más de cinco embarazos tiene un riesgo catorce veces mayor que las mujeres con dos embarazos o nulíparas (Pina-Sánchez *et al.* 2006).

El inicio temprano de vida sexual es otro de los factores de riesgo asociado a CaCu ya que en las adolescentes el epitelio cervical que forma el cuello uterino no se encuentra en su total madurez y la zona de transformación se localiza en el exocérvix, por lo que presenta un mayor grado de exposición a la acción viral (IARC, 2003). En las mujeres adultas jóvenes esta unión se encuentra localizada aproximadamente a nivel del orificio externo del cuello, donde se une el endocérvix

con el exocérvix. Por lo que mientras más temprano es el inicio de la vida sexual en las mujeres, se incrementa el tiempo de contacto del epitelio cervical con el semen de parejas infectadas con VPH y tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras de CaCu. Un estudio de revisión donde se analizó a 15,461 personas con CaCu y 29,164 libre de enfermedad demostró que el riesgo a desarrollar CaCu incrementó significativamente cuando las mujeres iniciaron su vida sexual a temprana edad ($p < 0.001$) (Domínguez *et al.* 2018).

Estudios han demostrado que las mujeres que utilizan píldoras anticonceptivas durante entre 5 y 9 años, incrementan en 10% el riesgo de padecer cáncer cervicouterino ya que el estrógeno contenido en las píldoras anticonceptivas incrementa la expresión de los oncogenes E6 y E7 (Chung *et al.* 2010).

Sin embargo, el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cérvico uterino es la infección persistente del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR). En el siglo pasado se iniciaron las investigaciones de la asociación del VPH con el CaCu, pero no fue hasta la década de 1970 que los avances logrados permitieron relacionar al virus con CaCu (Zur Hausen, 2009). En este sentido, en 1975, Zur Hausen indicó una asociación etiológica entre VPH-AR con CaCu mediante la secuenciación de los tipos de VPH-AR en tumores de cérvix. Posteriormente Wallboomers *et al.* en 1999 reportó una prevalencia de VPH-AR del 99.7% en 1000 casos de carcinomas cervicales.

2.5 VPH: PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO

La infección provocada por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las causas más comunes de enfermedades de transmisión sexual en el mundo. Son pequeños virus con un genoma de aproximadamente 8 kb pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*. Tienen ADN circular de doble cadena no envueltos y comúnmente están formados por ocho genes: tres oncogenes (E5, E6 y E7) los cuales modulan los procesos de transformación, dos proteínas reguladoras (E1 y E2) que modulan la replicación y la transcripción, y dos proteínas estructurales (L1 y L2) que componen la cápside viral (Figura 4). Los genes E1, E2, L1 y L2 se encuentran bien conservados en casi todos los miembros de la familia (De- Villiers

et al. 2004) por lo que han sido utilizados para realizar la clasificación de estos virus (Bernard *et al.* 2010; Bzhalava *et al.* 2015).

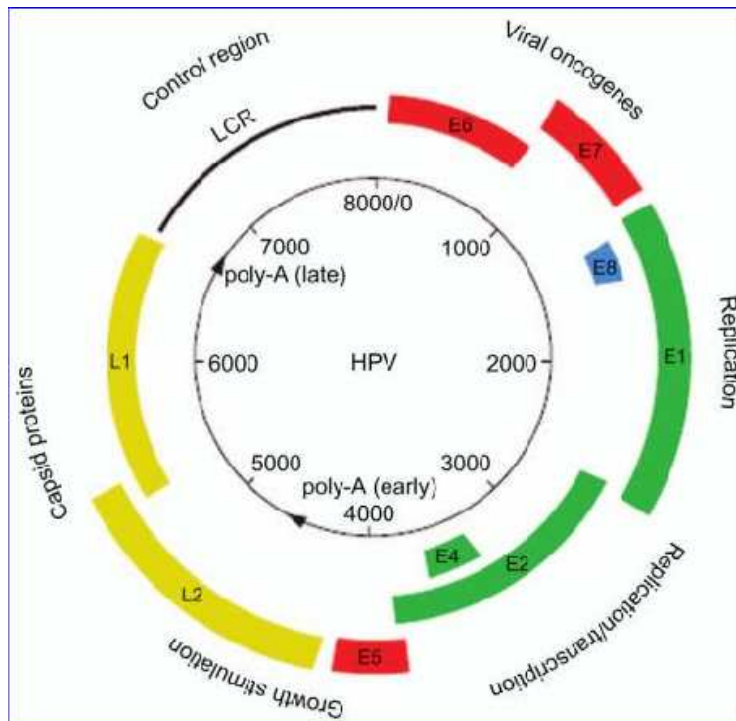


Figura 4. Estructura del VPH: oncogenes E5, E6 y E7 (rojo), proteínas reguladoras E1 y E2 (verde) y proteínas estructurales L1 y L2 (amarillo). Tomado de Hiller & Iftner, 2004.

El criterio básico para la clasificación de estos virus es el hospedero ya que son altamente específicos de especie y las secuencias genéticas permiten la distinción entre diferentes aislados de manera detallada (Bernard *et al.* 2011). La secuencia más utilizada para la clasificación de los papilomavirus es la del gen L1, que es altamente conservado, aunque se han utilizado también otros genes como E6 y E7. Cuando las secuencias del gen L1 varían en más de 10% respecto a tipos virales ya conocidos se establece un nuevo tipo de papilomavirus. Si la diferencia es de 2 a 10%, se les clasifica como subtipos virales y si la diferencia es menor a 2% como variantes virales. Además de la clasificación a partir de la región L1, también es la más utilizada en diversos métodos de detección de VPH los cuales se basan en la amplificación de regiones conservadas del virus (De Villiers *et al.* 2013).

Actualmente se han caracterizado alrededor de 200 tipos de virus, sin embargo, la base PaVe registró 481 tipos de VPH (PaVE,2018) asignados en 16 géneros, los

cuales son nombrados por una letra griega y la terminación *papillomavirus*. La mayoría fueron asignados en tres géneros: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus* y *Gammapapillomavirus* (Figura 5) (De Villiers et al. 2004).

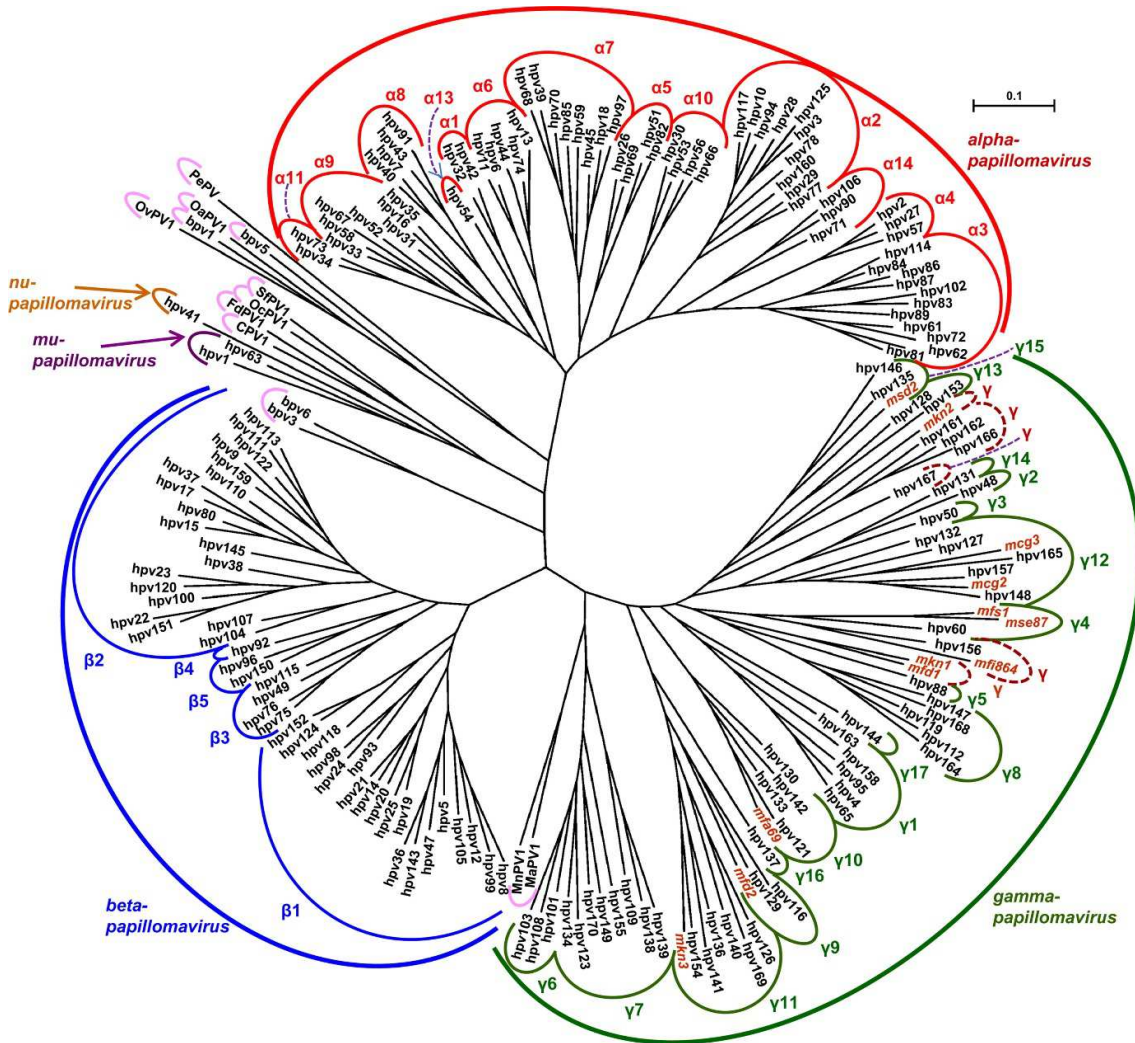


Figura 5. Árbol filogenético en base a la secuencia L1 de 170 tipos de papilomavirus. Los números al final de las ramas identifican el tipo de VPH. Las abreviaciones corresponden a papilomavirus animales. Los semicírculos engloban los distintos géneros, el número dentro de los semicírculos corresponde a las especies de papilomavirus. Tomado y adaptado: De Villiers et al. 2013

El género *Alphapapillomavirus* consta de cerca de 65 tipos de virus, los cuales infectan el tracto genital. Éstos pueden ser clasificados en alto y bajo riesgo, dependiendo la asociación con el desarrollo del cáncer (Bernard et al. 2010) (Figura 6).

Los virus considerados de bajo riesgo han sido raramente asociados al cáncer, sin embargo, éstos permiten la formación de lesiones benignas, los tipos más representativos de este grupo son VPH 6 y 11. Por otro lado, los considerados de alto riesgo o también llamados oncogénicos se han relacionado con el desarrollo de cáncer de ano, vulva, vagina y pene, además se han asociado a cáncer de orofaringe (Viens *et al.* 2016). La IARC (International Agency for Reserch on Cancer) en 2012 clasificó a 12 tipos de virus pertenecientes a esta familia como carcinogénicos tipo I y asociados a cáncer cérvico uterino (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012).

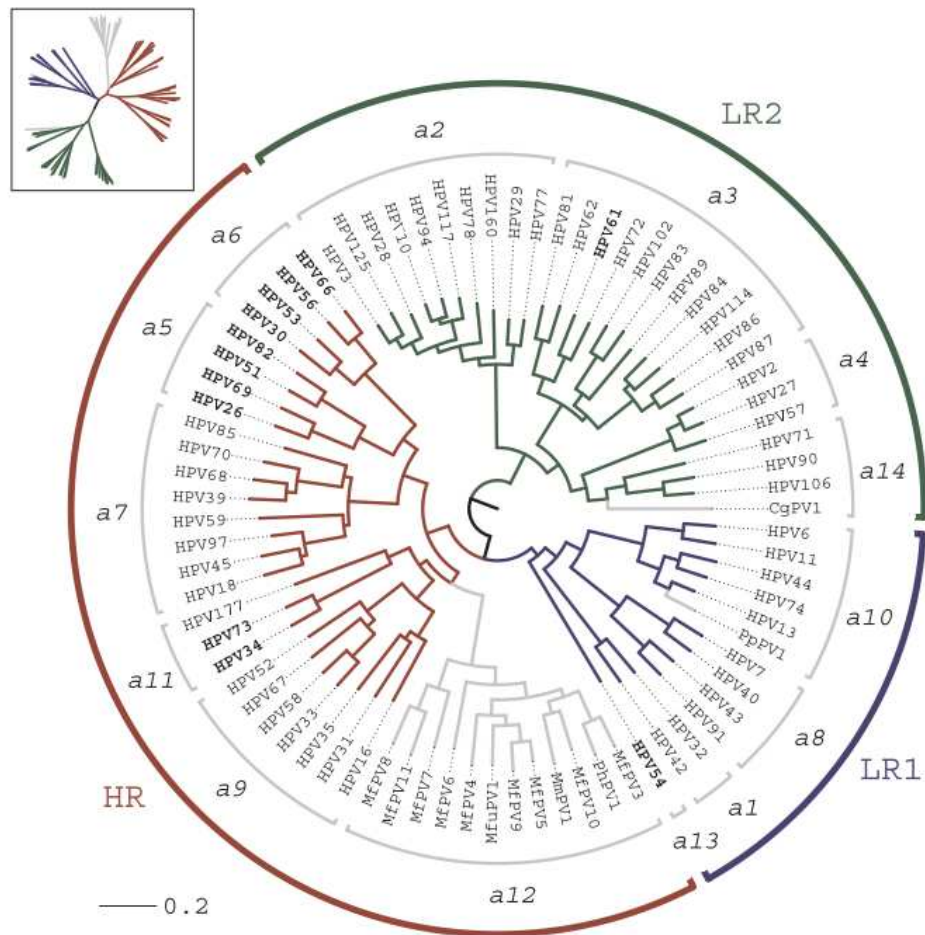


Figura 6.- Árbol filogenético del género *Alphapapillomavirus*. Se utilizó como ancestro común a la especie *Saimiri sciureus*, el número al final de las ramas representa el grupo de especie donde se encuentran los tipos de virus. Los tipos en gris representan los virus no pertenecientes a humanos. Los semicírculos representan la división de los virus de alto y bajo riesgo. Tomado de Chen *et al.* 2018.

2.5.1 CICLO DE INFECCIÓN DEL VPH

El ciclo viral del VPH está asociado a la diferenciación de células epiteliales del hospedero regulado por proteínas celulares y virales. En el epitelio escamoso normal las células se estratifican en la capa basal y supra basal. Las células de la capa basal consisten en células troncales y células en tránsito que se están dividiendo continuamente y proveen un reservorio de células para las regiones supra basales. La infección de estas células por el VPH conduce a la activación de la expresión en cascada de los genes virales que provoca la producción de aproximadamente 20 a 100 copias extra cromosómicas del ADN viral por célula. Este promedio de número de copias es establemente mantenido en las células basales indiferenciadas a través del curso de la infección (Pett *et al.* 2006).

La integración viral es más común que ocurra en las células que contienen este número de episomas. En los episomas, la expresión de genes virales es mínima y en particular, la expresión de los oncogenes E6 y E7 está bajo un control muy estricto, y sus proteínas son discretamente detectables. Cuando el queratinocito infectado entra al compartimento de diferenciación, sale del ciclo celular, hay una regulación positiva de la expresión de los genes virales, ocurre la replicación del ADN viral y entonces el número de copias virales aumenta al menos a 1000 copias/célula, y se observa abundante expresión de los genes tempranos E6 y E7 y de los genes tardíos. Las infecciones genitales por el VPH son transmitidas principalmente por contacto sexual, se considera que a través de microabrasiones del epitelio que expone a la infección viral a las células de la capa basal (Longworth *et al.* 2004; Alazawi *et al.* 2002) (Figura 7).

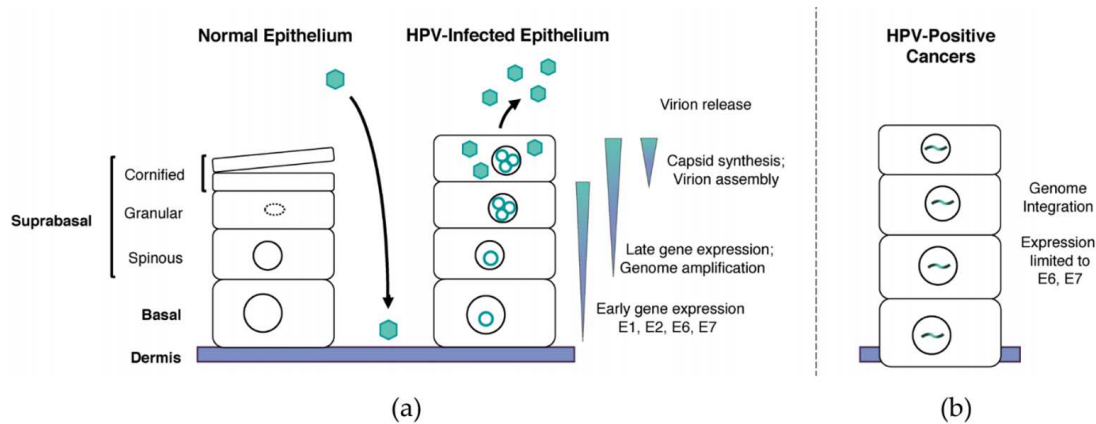


Figura 7. Ciclo de infección de Virus Papiloma Humano. Tomado de Sprrigs *et al.* 2017.

2.6 PREVALENCIA Y TIPOS VIRALES MÁS FRECUENTES

La prevalencia del VPH en mujeres con citología cervical normal varía de 2% a 44% en todo el mundo (Bosch y De Sanjosé, 2003). Un metaanálisis (1995-2005) demostró que existen variaciones geográficas que determinan la prevalencia y distribución del VPH, siendo África la región geográfica con mayor prevalencia de VPH (22.1%) seguido de América Central y México (20.4%) y finalmente Norte América, Europa y Asia 11.3%, 8.1% 8.0% respectivamente (De Sanjosé *et al.* 2007).

En México se han realizado varios estudios para determinar la prevalencia y distribución de VPH en distintas regiones del país, la cual varía entre el 11% y el 45% en citologías sin alteraciones neoplásicas. En la siguiente tabla se muestran algunos de los estudios realizados en distintas regiones de México, se indica la población estudiada y el método utilizado para la detección.

TABLA1. ESTUDIOS SOBRE PREVALENCIA Y DE VPH EN DISTINTAS REGIONES DE MEXICO.				
Autor/Año	Población	Método	Incidencia VPH	Genotipos encontrados
Lazcano-Ponce <i>et al.</i> 2001	1340 muestras citológicas normales de mujeres del estado de	Reverse lineblot strip assay	14.5%	16, 53, 31, 18

	Morelos			
Velazquez- Marquez <i>et al.</i> 2009	326 muestras citológicas de mujeres del estado de Puebla	PCR Primers específicos	25.4%	16 y 18
Orozco-Collin <i>et al.</i> 2010	671 muestras citologicas normales de mujeres del estado de Guerrero y Michoacán	PCR Primers región L1 MY09/11, GP5/6	37.6% Guerrero 43% Michoacán	16, 58,11,18
Velazquez- Marquez <i>et al.</i> 2010	236 muestras citológicas de mujeres del estado de Tlaxcala	PCR Primers específicos	31.3%	16, 18, 31, 6, 11
Casillas <i>et al.</i> 2017	339 muestras citológicas de mujeres del estado de Monterrey	PCR Primers específicos	7%	16, 59, 51, 42

Las diferencias en la prevalencia y distribución de VPH entre algunas regiones de México sugieren que existen diferencias poblacionales, aunque otro punto de diferencia podría deberse a la sensibilidad de los distintos métodos de detección, por lo cual sería adecuado llevar a cabo análisis más detallados.

En el mundo los tipos más frecuentes de VPH asociados a tumores malignos de cérvix son 16, 18 y 45 (World Health Organization, 2012). Algunos estudios han demostrado que dependiendo de la región geográfica los tipos virales con mayor frecuencia pueden variar. Por ejemplo, en Europa y Estados Unidos los tipos 31 y 33 son más frecuentes, en África se han encontrado los tipos 35 y 45, mientras que en Asia los tipos 52 y 58 son más frecuentes (De Sanjose *et al.* 2010).

En el caso de México reportes del Instituto Catalán de Oncología (ICO) en conjunto con la IARC en el 2018 reportaron que los tipos de VPH-AR más frecuentes en mujeres con y sin lesiones cervicales son el 16 y 18, como se muestra en la Figura 8 (ICO/IARC, 2018).

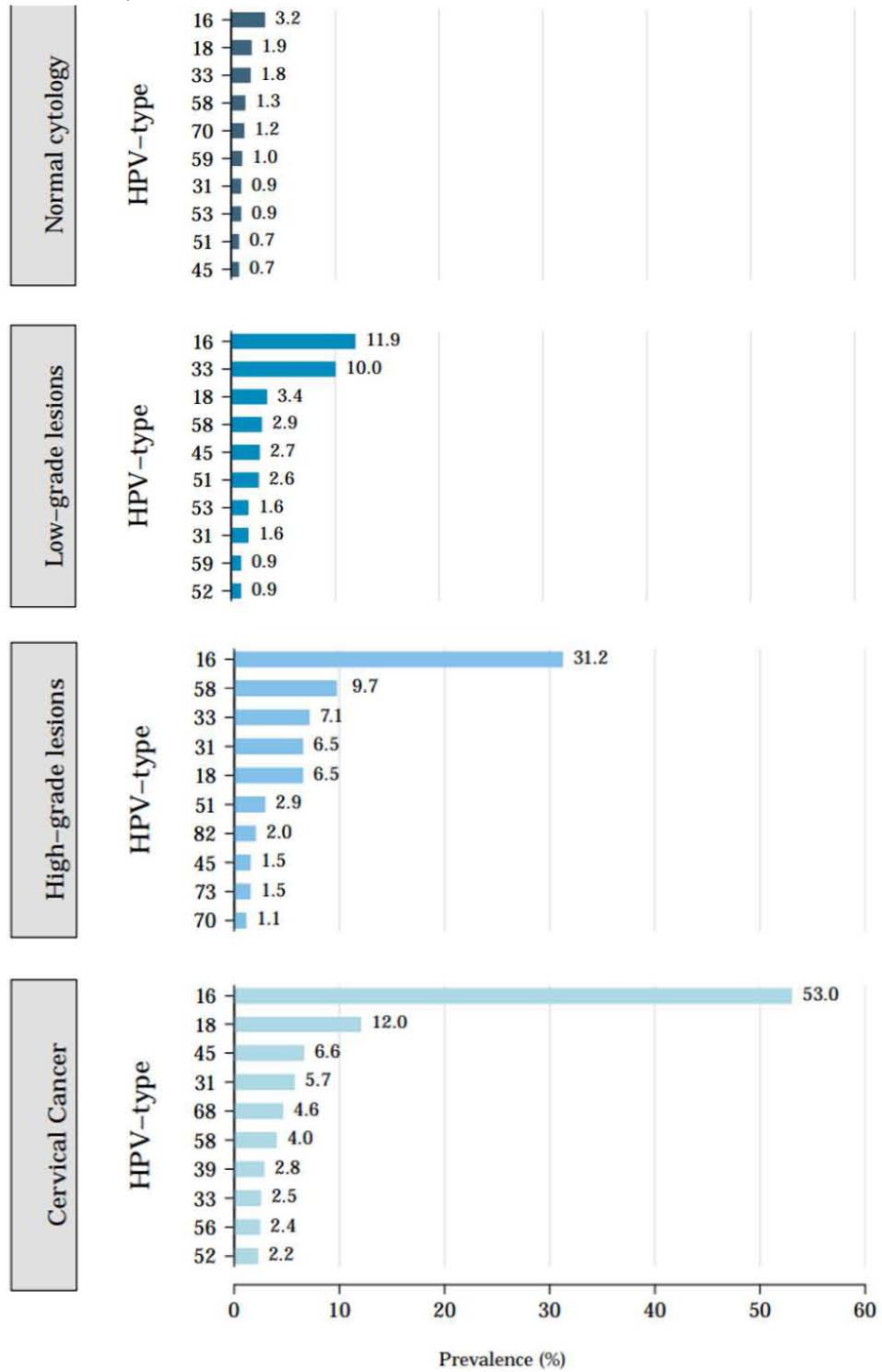


Figura 8. Comparación de diez tipos oncogénicos de VPH más frecuentes en mujeres mexicanas con y sin lesiones cervicales donde se observa que los tipos de VPH-AR más frecuentes son el 16 seguido del 18. Tomado de ICO/IARC, 2018.

2.7 PREVENCIÓN DEL CACU

De manera global, la estrategia que más ha impactado en la disminución de la incidencia y mortalidad por CaCu, ha sido la implementación de tamizaje como estrategia de prevención secundaria.

Las estrategias de prevención del CaCu a nivel mundial se clasifican en primaria y secundaria. La primaria consiste en la vacunación profiláctica contra el VPH-AR y la prevención secundaria se basa en el tamizaje de la población en riesgo.

El tamizaje es definido como “el uso de una prueba sencilla en una población saludable, para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas” (WHO, 2019).

En México existe un Programa Nacional de Detección Oportuna del Cáncer (DOC) desde 1974, el cual utiliza como única prueba de detección el Papanicolaou (Lazcano-Ponce *et al.* 1997). No obstante, no ha resultado tan efectivo, comparado con los programas de tamizaje en países desarrollados, los cuales han resultado favorables ya que han logrado disminuir de manera significativa la mortalidad por CaCu (Hernández-Ávila *et al.* 1994). Para realizar los programas de prevención y control del CaCu la OMS establece directrices que toman en cuenta la historia natural del cáncer donde a edades tempranas, antes de la infección por VPH, es conveniente la vacunación. Posteriormente en las edades de más riesgo de lesiones precancerosas las pruebas moleculares son más convenientes como pruebas de tamizaje (Figuras 9 y 10).

<p>PREVENCIÓN PRIMARIA</p> <p>Niñas de 9 a 13 años</p> <ul style="list-style-type: none">• Vacunación contra el VPH <p>Niñas y niños, según corresponda</p> <ul style="list-style-type: none">• Información sanitaria y advertencias acerca del consumo de tabaco• Educación sobre la sexualidad, adaptada a la edad y la cultura• Promoción o suministro de condones entre quienes sean sexualmente activos• Circuncisión masculina	<p>PREVENCIÓN SECUNDARIA</p> <p>Mujeres de más de 30 años de edad</p> <p>Detección y tratamiento según sea necesario</p> <ul style="list-style-type: none">• Detectar y tratar, mediante IVA, una tecnología de bajo costo, seguida de crioterapia• Pruebas de detección de tipos de VPH de alto riesgo (por ejemplo, los tipos 16, 18 y otros)
--	---

Figura 9. Tipos de prevención para CaCu según las directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, 2014.

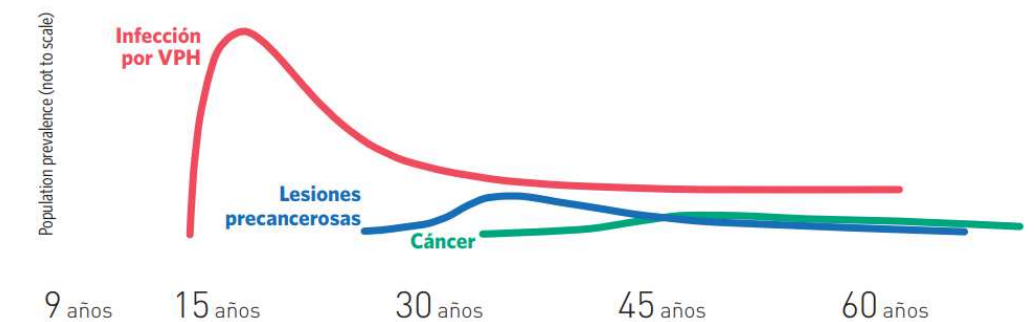


Figura 10. Historia natural del CaCu utilizado para realizar programas de prevención y control. El curso natural de la progresión de 10 a 20 años entre la infección persistente con VPH hacia un cáncer invasor hace que sea una enfermedad relativamente de prevenir. Tomado de World Health Organization, 2013.

2.7.1 PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNACIÓN

El conocimiento actual sobre el VPH ha llevado a la generación de vacunas profilácticas para este virus. Actualmente existen dos vacunas contra el VPH-AR disponibles para uso clínico: una vacuna bivalente contra VPH-AR 16/18 y otra tetravalente contra los VPH-AR 6/11/16/18. Ambas son generadas mediante tecnologías recombinantes y se componen de partículas similares al virus llamadas VLP (virus-like particles). Estas se producen mediante clonación del gen principal de la cápside viral (L1) de los distintos tipos de VPH-AR, insertándolo en vectores de levaduras o bacilo virus (Pique *et al.* 2007).

Mao *et al.* en 2006 han demostrado que en ensayos con 20,500 pacientes entre 16 y 26 años las vacunas monovalentes y tetravalentes presentan un porcentaje cercano al 100% para prevenir lesiones precancerosas en cérvix, vulva, vagina y en verrugas anogenitales específicamente con la vacuna tetravalente.

Sin embargo, esos no son los únicos tipos virales responsables del desarrollo del cáncer cervicouterino, por lo que actualmente se encuentra en fase clínica una vacuna nonavalente desarrollada por Merck con la que se busca una protección de

aproximadamente 90%. Esta vacuna contiene los tipos de la tetravalente además de los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 (Serrano *et al.* 2012).

El impacto de las vacunas se verá reflejado décadas después de su aplicación, ya que los resultados obtenidos en distintos estudios tienen un seguimiento de 5 años considerado como corto plazo (Castle y Maza, 2016).

Uno de los primeros países en implementar la vacunación contra el VPH-AR y que a la fecha ha tenido un gran éxito es Australia, en donde entre 2007 y 2009 efectuaron el esquema de vacunación tetravalente y a la fecha más de la mitad de las mujeres de 12 a 26 años fueron vacunadas (Brotherton *et al.*, 2016).

En México se recomienda un esquema extendido de vacunación profiláctica de VPH-AR en niñas de 9 años, y a los 6 y 60 meses después de la aplicación inicial ya que en la tercera dosis existe un alza de anticuerpos la cual puede asegurar una mayor protección contra la infección persistente y sus consecuencias (Lazcano-Ponce *et al.* 2014).

2.7.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA: PRUEBAS DE TAMIZAJE

El primer programa de tamizaje poblacional de CaCu se realizó en países de medianos y altos recursos entre 1960 y 1980 basándose en la prueba de Papanicolaou, dando pie a la implementación de más programas de este tipo (Prat *et al.* 2014).

Existen tres tipos diferentes de pruebas de tamizaje recomendadas por la OMS, en primer lugar, la citología convencional o Papanicolaou y en medio líquido (LBC), la inspección visual con ácido acético (IVAA) y la prueba de detección de VPH-AR (OMS, 2014).

2.7.2.1 CITOLOGÍA CONVENCIONAL O DE BASE LÍQUIDA (LBC)

El examen de Papanicolaou no es una prueba de diagnóstico, es una prueba de tamizaje que consiste en la obtención de células del epitelio cervical por medio de un raspado o cepillado para formar una monocapa de estas células en un portaobjetos, posteriormente son fijadas y teñidas para su interpretación (Loustalot-Laclette *et al.* 2006). Esta prueba se realiza en busca de alguna lesión que pudiera

ser precursora del cáncer, tratar la infección antes de que avance y proporcionar la atención debida en caso de presentar la infección (Ashford y Collymore, 2015).

Las pacientes con resultados anormales son evaluadas por colposcopia y por toma de biopsia o cono, las cuales son consideradas pruebas de triage (López & Lizano, 2016). Durante los últimos 50 años la prueba de Papanicolaou convencional ha sido la prueba de detección primaria utilizada, la cual ha ayudado a reducir la incidencia y mortalidad en dos tercios del total de los casos a nivel mundial. Sin embargo, este procedimiento tiene algunas limitaciones, ya que los resultados dependen de una muestra de alta calidad y actualmente aproximadamente el 8% del total de las muestras recibidas representan muestras inadecuadas por la incorrecta toma de muestra, la interpretación de los resultados es subjetiva debido a que la prueba identifica cambios morfológicos dentro de las células (Cuzick, et al. 2006). Por último, esta prueba es repetitiva por lo que se pueden obtener errores de interpretación, en diversos estudios se ha reportado que pueden ocurrir falsos negativos en un 20-30% (Burd, 2003).

2.7.2.2 INSPECCIÓN VISUAL CON ÁCIDO ACÉTICO

La inspección visual con ácido acético (IVAA) al 5% o con tintura de lugol se realiza mediante visualización directa, sin ningún instrumento de por medio, con especuloscopia, aplicación de ácido acético al 5% o solución de lugol en el cérvix (Deodhar, 2012).

La tintura de lugol se considera negativa cuando no se observan lesiones acetoblancas, o se encuentran mal definidas, dispersas o geográficamente lejos de la zona escamocolumnar, y es positiva cuando se encuentran lesiones densas, opacas, bien definidas o que tocan la zona escamocolumnar. La sensibilidad de la tintura de lugol varía de 87 a 99%, con especificidad de 23 a 87%. Una de sus ventajas es el bajo costo y el fácil acceso a su uso de las poblaciones en condiciones precarias y de desventaja social (Sankaranarayanan *et al.* 2004).

2.7.2.3 DETECCIÓN DE VPH (PRUEBAS MOLECULARES)

Las pruebas moleculares han sido uno de los avances más significativos derivados de la ingeniería genética, las cuales tienen como fundamento la manipulación *in*

vitro de los ácidos nucleicos (ADN/ARN). El objetivo de estas técnicas es detectar si está presente o no el virus a través de la identificación del ADNviral en mujeres antes de la presencia de lesiones premalignas o malignas del CaCu (Wright *et al.* 2000).

La detección de VPH puede realizarse mediante pruebas directas que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo identificando el ADN de algunos de los 13 tipos carcinogénicos sin realizar una amplificación previa. También puede detectarse mediante la amplificación de un fragmento de ADN de tipo viral por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con o sin genotipificación la cual permite identificar los tipos virales de manera específica (generalmente VPH 16 y 18). Finalmente, mediante detección de ARNm identificando la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH (Cuzick *et al.*, 2013).

Estos métodos ofrecen una detección más rápida, precisa y específica, son procesos automatizados con controles de calidad para garantizar la efectividad, contrario a la citología o la colposcopia que depende de una observación subjetiva para obtener el resultado. En general la citología tiene una sensibilidad aproximada de 50 a 60% para detectar NIC2 mientras que las pruebas de VPH han mostrado una sensibilidad del 95% (Cuzick *et al.* 2006).

La Sociedad Americana Contra el Cáncer (ACS) recomienda utilizar las pruebas de detección de VPH-AR en combinación con la prueba de Papanicolaou (co-test) para mujeres a partir de los 30 años de edad ya que las mujeres menores de esta edad y que tienen una vida sexualmente activa tienen una mayor probabilidad de que la infección de VPH-AR desaparezca por sí sola. Se recomienda realizar estas pruebas cada 5 años para la detección temprana de CaCu (American Cancer Society, 2016).

La ACS recomienda un algoritmo de manejo de pacientes en base a resultados del co-test de las pruebas, cuando el Papanicolaou es negativo, pero la detección a VPH-AR es positivo sugiere realizar el co-test después de un año; si el resultado de éste es negativo para ambos casos se refiere realizarse cada tres años. Sin embargo, si es positivo a VPH-AR o hay alguna anomalía celular se refiere a

colposcopia. Por otro lado, se sugiere una prueba para conocer el tipo de VPH-AR, en caso de ser positivo a 16 o 18 se refiere a colposcopia, de lo contrario se recomienda un co-test cada año (Figura 11).

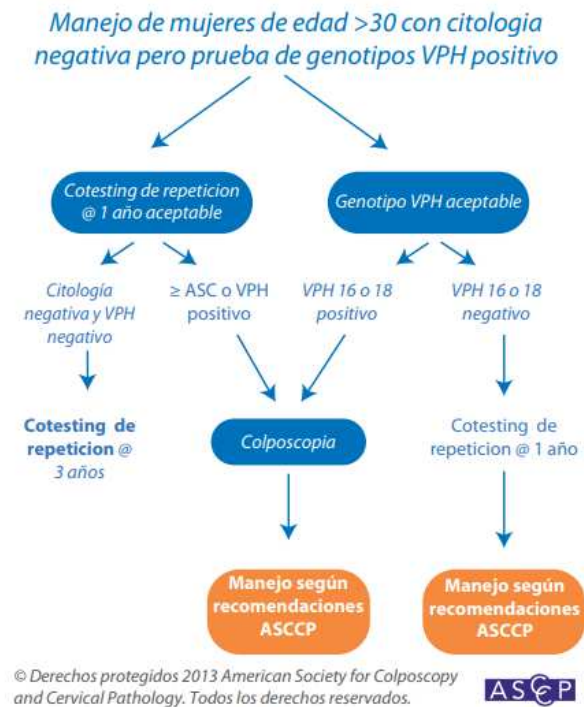


Figura 11. Algoritmo de manejo de pacientes mayores de 30 años con citología negativa, pero prueba VPH-AR positiva. Tomado de American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Tomado y modificado de Masad *et al.*, 2012.

En Poljak *et al.* en el 2016 identificaron 193 distintas pruebas comerciales para la detección de VPH. Sin embargo, no todas pueden ser utilizadas en pruebas clínicas ya que a pesar de ser técnicas estandarizadas pueden ser no reproducibles, no validadas o no cuentan con pruebas de fiabilidad y precisión. Algunas de las pruebas utilizadas en este momento por algunos países en programas de tamizaje de cáncer cérvico uterino se muestran en la Tabla 2 (OMS, CDC & OPS, 2016).

TABLA2. PRUEBAS MOLECULARES PARA LA DETECCIÓN DE VPH		
Nombre comercial	Descripción del ensayo	Aprobación IVD
HR-HPV	Detecta mediante la captura de híbridos y quimioluminiscencia	FDA (2000),

(QIAGEN)	13 tipos de VPH de alto riesgo (incluyendo VPH16 y VPH18) y 1 posible carcinogénico. Ensayo semiautomatizado.	CE
COBAS 4800 HPV Test (Roche)	Detecta mediante PCR multiplex en tiempo real VPH-16 y VPH-18 mediante sondas específicas. Identifica con una sonda consenso 12 tipos de VPH de alto riesgo. Identifica un control de celularidad interno (β -globina). Ensayo de alto rendimiento y automatizado.	FDA (2009) CE (2007)
Cervista (Hologic)	Dispone de tres ensayos, uno detecta 14 tipos de VPH y control interno (HPV Cervista, HPV HR assay, otro ensayo detecta VPH-16 y VPH18 (Cervista HPV16/18 assay) y otro detecta VPH-16,18 y 45(Aptima HPV 16,18/45 genotype assay).	FDA
Aptima (Hologic)	Identifica ARN de E6 y E7 de VPH de alto riesgo mediante RT-PCR.	FDA
Real Time High Risk HPV Test (Abbot)	Detecta 14 tipos de VPH y simultáneamente identifica de manera específica VPH-16 y VPH-18	CE
Clart (HPV2) (Genómica)	Detecta y genotipifica 35 tipos virales de VPH mediante PCR multiplex y posterior genotipificación mediante micro arreglos de baja densidad. Puede utilizarse para muestras citológicas e incluidas en parafina. Contiene un control interno de celularidad.	CE
BD Oclarity Assay	Identifica E6 y E7 mediante PCR en tiempo real	CE
Anyplex II HPV HR Detection (Seegene)	Detecta y cuantifica con control interno 14 tipos virales de alto riesgo mediante PCR en tiempo real.	CE
FDA: Federal Drug Administration [Estados Unidos] CE: Comunidad Europea		

Pruebas moleculares para la detección de VPH. Tomado y modificado de Herrera YA *et al.* 2015.

Para la realización de estas pruebas se utiliza la preservación de las muestras en medios líquidos, que consiste en la transferencia de las células obtenidas mediante un cepillo cervicovaginal a un recipiente con medio de transporte o de conservación a base de etanol o metanol donde las células se dispersan en el fluido. Las ventajas

de la utilización de este medio son que existe una captura total de la muestra, las células se fijan inmediatamente asegurando la integridad de las mismas por lo que incrementa la sensibilidad de las pruebas, además de que pueden ser utilizadas para las pruebas de co-test con la prueba de Papanicolaou (Eurocytology, 2014).

2.8 PRINCIPALES PRUEBAS MOLECULARES DE TAMIZAJE

De las pruebas que actualmente son aprobadas para tamizaje, las más importantes son Captura de Híbridos y COBAS 4800.

2.8.1 CAPTURA DE HÍBRIDOS 2® (CH2®)

La prueba de CH2® fue la primera en ser validada para tamizaje en co-test por FDA en 2003 a partir de múltiples estudios clínicos. Uno de ellos fue el estudio CLEOPATRA, donde se analizaron 3261 muestras de mujeres entre 18-65 años en España encontrando una prevalencia del 19.3%, además que mujeres jóvenes, con inicio de vida sexual menor o igual a 14 años (32.8%), un número mayor a 4 parejas sexuales (39.6%) y el tabaquismo (29%) fueron características que se asociaron positiva y estadísticamente con la infección de VPH (Roura, 2012).

CH2® utiliza una señal de amplificación para la detección de 12 genotipos de alto riesgo y un posible carcinogénico establecidos por la IARC (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) mediante la identificación de híbridos de ADN con sondas de ARN. Se ha reportado que la prueba tiene una sensibilidad de 97.5 y especificidad de 84.3 (Cuzick *et al.* 2013) (QIAGEN, 2015).

Es un proceso semiautomático que tiene la capacidad de procesar 88 muestras en aproximadamente 5 horas. Se realiza la recolección de la muestra con un dispositivo de recolección que consta de un cepillo cervical y un tubo que contiene 1 ml de Specimen Transport Medium™. Posteriormente se produce la formación de un híbrido ADN viral ARN mediante un cóctel de sondas de ARN correspondientes a los 13 tipos de VPH-AR en presencia de cualquiera de estos virus, las cuales están dirigidas al genoma completo del virus. La hibridación se identifica mediante anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina específicos de ARN-ADN y una solución quimio-luminiscente que produce una emisión de luz cuando hay presencia de híbridos por acción de la fosfatasa alcalina. Los resultados positivos se expresan

como Unidades Relativas de Luz (RLU) en comparación con el resultado de un control positivo de alto riesgo que contiene 1 pg / ml de ADN de VPH, equivalente a 100,000 copias de VPH / ml o 5,000 Copias de HPV por ensayo mediante el uso de un luminómetro (Figura12) (Sargent et al, 2010).

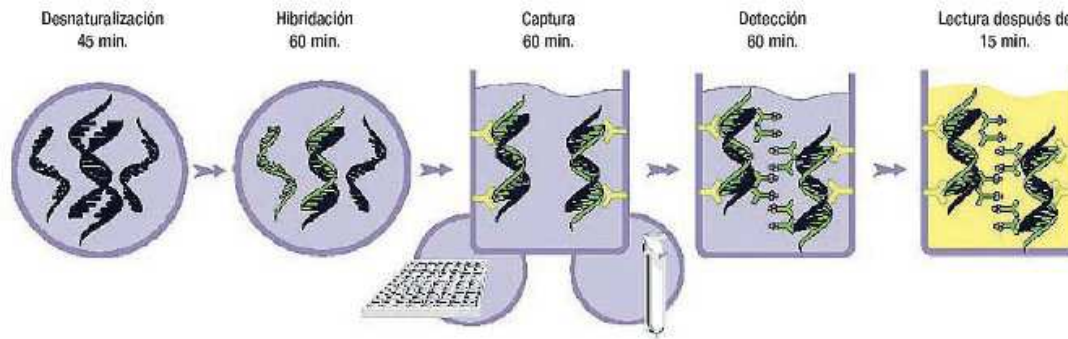


Figura 12. Procesos de la técnica Captura de Híbridos por medio del equipo Rapid Capture System (RCS) y uso de iluminómetro. Tomado y consultado el 31 marzo 2019 de http://www.inmunolab.com/attachments/38/LBcaptura_hibrida__qiagen.pdf

Las ventajas de la prueba Captura de Híbridos 2®, da un resultado cuantitativo el cual tiene una correlación relativa con el número de partículas virales presentes en la lesión, es un proceso automatizado, tiene una alta sensibilidad, fue la primera prueba de tamizaje, a la fecha es la más utilizada a nivel mundial y está validada por diversos ensayos. Sin embargo, la prueba no identifica los genotipos de VPH-AR específicos y puede presentar reacciones cruzadas con sondas de bajo riesgo denominados falsos positivos. Adicionalmente el medio de Transporte contiene una solución desnaturizante, lo cual no permite realizar evaluaciones citológicas con dicha muestra (Söderlund-Strand *et al.*, 2005).

2.8.2 COBAS 4800®

La prueba COBAS4800® fue validada por un estudio clínico prospectivo ATHENA (Direccionando la Necesidad para Diagnóstico VPH Avanzado) que evalúa el desempeño y utilidad de la prueba en situaciones clínicas múltiples, que incluyen el además del tamizaje, el triage de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, por sus siglas en inglés). Además, logró cuantificar el riesgo de lesiones pre-cancerosas y cáncer cervicouterino en mujeres con VPH 16 y/o VPH 18 con ASC-US o que mostraban una citología normal (COBAS 4800, 2016).

Castle *et al.* en 2011 realizaron un subanálisis para evaluar el rendimiento de la prueba de VPH y la genotipificación del VHP 16 y 18 con la prueba COBAS4800® en comparación con la citología base líquida para el tamizaje de CaCu en una población de Estados Unidos en mujeres mayores de 21 años, el cual sugiere que una detección de VPH16 y 18 podría ser una alternativa de tamizaje más sensible y eficiente que la citología convencional. Posteriormente la prueba fue validada para tamizaje por la FDA.

La prueba COBAS 4800® detecta 14 genotipos de VPH-HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), adicionalmente ésta reporta específicamente los genotipos 16 y 18. Además utiliza el gen de β globina como control interno para la integridad, extracción y amplificación de la muestra. El procedimiento incluye el procesamiento de muestras de extracción de ADN y el análisis por PCR en tiempo real de manera totalmente automatizada (Levi, 2016).

La plataforma consta de un termociclador Cobas Z y el software necesario para la realización de PCR en tiempo real, utilizando primers específicos para la región L1 del virus. La técnica no presenta reactividad cruzada con genotipos no carcinogénicos. Este equipo puede realizar 96 pruebas en aproximadamente 5 horas. La prueba tiene una sensibilidad de 97.3 y especificidad de 84.5 (Cuzick J *et al.*, 2013).

COBAS4800 tiene la ventaja de que es una prueba dirigida a la región L1 del genoma viral por lo que hay una baja posibilidad de reacción cruzada, además de que al realizarse por medio de PCR los resultados indican el tipo de VPH (VPH16, VPH18 y otros tipos de VPH-AR). Por otro lado, utiliza a la β -globina como control interno el cual evalúa la calidad del espécimen e identifica las muestras que contienen factores que inhiben el proceso de amplificación reduciendo así falsos positivos (Arundhati *et al.*, 2013).

TABLA 3.- CARACTERÍSTICAS DE LAS DOS PRINCIPALES PRUEBAS DE TAMIZAJE		
Característica	CH2®	COBAS 4800®
Aprobación dx	FDA (2003)	FDA (2009)
Región detección	Genoma completo	Región L1 viral
	DNA	DNA
Proceso	Semiautomático	Automático
Método	Hibridación ADN-ARN y quimioluminiscencia	Extracción DNA PCR Tiempo Real
Genotipos	13 carcinogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68)	14 carcinogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68)
Resultado	Unidades Relativas de Luz Positivo/Negativo	VPH 16 VPH 18 VPH OTROS-AR
Sensibilidad	97.5	97.3
Especificidad	84.3	84.5
Control endógeno	No	B-globina
Medio de transporte	STM	Preservcyt 20 ml
CBL	No	Si

Principales características de las pruebas CH2 y COBAS 4800. (Arundhati *et al.*, 2013), (Cuzick J *et al.* 2013), (Levi, 2016), (QIAGEN, 2015), (Sargent *et al.*, 2010).

A nivel mundial se han realizado comparaciones de distintas pruebas de tamizaje tomando en cuenta las ventajas y desventajas de cada una de ellas con la finalidad de comparar la capacidad operativa y la concordancia de los resultados como alternativas a los programas de tamizaje. Algunos de ellos se encuentran descritos en la siguiente tabla y muestran la sensibilidad y especificidad para la detección de NIC2+.

TABLA 4.- CONCORDANCIA DE LAS PRUEBAS CH2 Y COBAS 4800		
Autor	Resultado	Numero de muestras
Yu <i>et al.</i> 2015	Reportaron concordancia de 95% entre las pruebas COBAS4800® y CH2®. La prueba CH2® tiene una sensibilidad de 90.2% y especificidad de 94.6%, la prueba COBAS4800® tiene una sensibilidad de 94.6% y especificidad 95.8%.	861 muestras cervicales de mujeres mayores de 30 años. Korea del Sur

	Concordancia 96% k=0.67	
Levi <i>et al.</i> 2016	<p>Reportaron concordancia de 94% entre las pruebas COBAS4800® y CH2®.</p> <p>El porcentaje de casos positivos es similar en ambas pruebas CH2® (11.38%) y COBAS 4800® (13.42%).</p> <p>La prueba CH2® tiene una sensibilidad de 93.1% y una especificidad de 98.6% La prueba COBAS4800® tiene una sensibilidad de 93.5% y una especificidad de 99.5%</p>	<p>1371 muestras cervicales de mujeres mayores de 21 años.</p> <p>Connecticut, USA.</p>
Mateos <i>et al.</i> 2011	<p>Reportaron una concordancia de 91% entre las pruebas CH2® y COBAS4800®.</p> <p>La prueba CH2® tiene una sensibilidad de 92.5% y una especificidad de 44% para detección de lesiones >NIC2.</p> <p>La prueba COBAS4800® tiene una sensibilidad de 88% y una especificidad de 51% para detección de lesiones >NIC2.</p> <p>La prueba CH2 es más inespecífica por la reactividad cruzada con genotipos de bajo riesgo, especialmente el 53.</p>	<p>412 muestras cervicales de mujeres del Hospital Universitario Ramón y Cajal</p> <p>España</p>
Park <i>et al.</i> 2012	<p>Reportaron una concordancia de 82.6% entre las pruebas CH2, COBAS 4800.</p> <p>La prueba CH2 tiene una sensibilidad de 96.6% y especificidad de 89.1%</p> <p>La prueba COBAS 4800 tiene una sensibilidad de 91.7% y especificidad de 97%.</p>	<p>356 muestras cervicales de mujeres del Severance Hospital and Green Grass Reference Laboratory</p> <p>Republica de Korea</p>
Darrel Cook , 2015	<p>Reportaron una concordancia de 96.1%</p>	<p>6214 muestras cervicales de mujeres perteneciente a la fuerza armada de Estados Unidos de América</p>

2.8.3 SITUACIÓN DEL TAMIZAJE EN MÉXICO

México cuenta con la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del CaCu, la cual recomienda el tamizaje mediante la prueba convencional de Papanicolaou.

En México, utilizando el Papanicolaou frecuentemente se detectan casos de CaCu muy avanzados, se ha reportado que el programa actual DOC previene menos del

13% de los casos de CaCu que podrían ser prevenibles en México (Lazcano-Ponce et al.1997). En 1998 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) incluyó un programa de detección utilizando la IVAA en sus servicios ya que consideraron que esta prueba tiene una sensibilidad igual o mayor que la del Papanicolaou; sin embargo se ha reportado que la prueba de Papanicolaou tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 95% (Chute *et al.* 2006; Pérez-Cruz, 2005).

Las pruebas moleculares de tamizaje en los últimos años se han incorporado poco a poco en México en instituciones como la Secretaría de Salud, el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva y en el ISSSTE. Sin embargo, a pesar de que el IMSS atiende a más del 50% de la población en México y Beal *et al.* en el 2014 determinó que la combinación de pruebas de tamizaje son costo-efectivas, hasta el momento no se ha incorporado el diagnóstico molecular.

2.9 COSTO-EFECTIVIDAD DE TAMIZAJE MOLECULAR VS. CONVENCIONAL

Estudios recientes en distintos países desarrollados concluye que las relaciones costo-efectividad de estrategias que emplean la detección del VPH se encuentran por debajo del valor límite aceptado de US\$50.000 por año de vida ganado. Todas las estrategias que involucran las pruebas moleculares de tamizaje cuestan entre US\$15.985 y US\$20.626 (Goldie, 2003).

Por otro lado, en países en vías de desarrollo como la India, Kenya, Perú, Sudáfrica y Tailandia la implementación de las pruebas moleculares depende en gran medida del costo de las pruebas, sensibilidad y la organización de los programas (Cuzick *et al.* 1999).

Un estudio llevado a cabo en Tailandia sugiere que la combinación de Papanicolaou con la detección de VPH cada cinco años tiene una reducción de más del 90% de mortalidad por CaCu a un costo de US\$2.170 por cada año de vida ganado (Kim *et al.* 2002). Por el contrario en la India Legood *et al.* en 2005 recomienda que la detección de VPH no es una estrategia costo-efectiva debido a los precios actuales, ya que es similar a la citología convencional en cuanto a casos detectados pero a un costo mayor.

En México existen trabajos publicados sobre el análisis de la efectividad y la relación costo-efectividad, los cuales están basados en modelos matemáticos y ensayos clínicos, y suministran resultados potenciales positivos respecto de la aplicación de dichas intervenciones en el plano poblacional (Garnett *et al*, 2006; Elbasha *et al.*, 2007), siendo las pruebas moleculares de tamizaje por CH2® mejores que la prueba de Papanicolaou (Salmeron *et al.*, 2003).

Baltussen *et al.* en el 2003 describen que debido a la situación actual en México para la prevención y tratamiento del CaCu han surgido dos preguntas básicas de política pública para el sector salud: ¿Cuál es la combinación de intervenciones que maximiza los resultados en salud ante un presupuesto limitado? y ¿Cuál sería el efecto sobre el gasto de la introducción de nuevas tecnologías? Estas preguntas pueden responderse de un modo parcial mediante un Análisis de Costo-Efectividad Generalizado.

González *et al.* en el 2006 sugiere introducir una combinación selectiva de pruebas de Papanicolaou y CH2® para una mejoría en el programa de tamizaje en México.

Beal *et al.* en el 2014 realizó un análisis de costos de cuatro estrategias de detección diferentes utilizando la perspectiva de las principales instituciones de salud en México donde las pruebas de detección de VPH-AR, citología de base líquida e inmunotinción es la mejor alternativa porque es la opción menos costosa con un número aceptable de casos perdidos.

3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de contar con diversas estrategias para la prevención y detección oportuna del CaCu, actualmente es uno de los principales problemas de Salud Pública en México. A nivel mundial se ha probado que el tamizaje es una de las principales herramientas para el control de esta neoplasia. Siendo las pruebas moleculares de tamizaje de mayor sensibilidad que la prueba Papanicolaou. Actualmente se cuenta con al menos cinco pruebas moleculares de tamizaje en el mercado, las pruebas CH2® y COBAS 4800® son las de mayor uso por su sensibilidad y especificidad. Por ello diversas instituciones de salud (ISSSTE, Secretaria de Salud, Centro de Equidad y Género) han incorporado de manera paulatina las pruebas moleculares. Sin embargo, el IMSS no ha incorporado este tipo de pruebas, a pesar de que atiende a más del 50% de la población y que diversos estudios han mostrado el costo efectividad.

La prueba CH2® es la más utilizada a nivel mundial y aunque es más económica, el medio de transporte no permite la preservación celular, por lo que si requiere realizar una CBL debe realizarse una doble toma.

Por todo lo anterior, este estudio propone implementar y comparar dos pruebas de tamizaje, COBAS 4800® y CH2®, así como evaluar un medio de transporte de base líquida Cell solutions® para CH2®, que permita realizar la Citología base líquida sin necesidad de otra muestra cervical.

Por otra parte, se han descrito diferencias en la incidencia y mortalidad del CaCu en distintas regiones de México, por lo que también se compararán dos poblaciones, una proveniente de la CDMX y otra de la península de Yucatán (Campeche y Cancún) y sus factores de riesgo.

4. OBJETIVO

Implementar y comparar las pruebas COBAS 4800® y Captura de Híbridos CH2® para la detección de VPH como pruebas de tamizaje del CaCu en pacientes del IMSS.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Implementar las pruebas COBAS 4800® y Captura de Híbridos CH2® para el tamizaje del CaCu
- 2) Identificar las características clínicas de las pacientes que acuden al programa de detección oportuna del cáncer del IMSS.
- 3) Determinar si ambas pruebas identifican un número equivalente de casos positivos a VPH de alto riesgo.
- 4) Identificar los principales factores de riesgo asociados a la infección por VPH.
- 5) Identificar si existen diferencias en la proporción de casos positivos a VPH de alto riesgo en dos poblaciones.
- 6) Identificar y comparar la prevalencia de VPH 16 y VPH 18 en dos poblaciones.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se obtuvieron 2738 muestras cervicovaginales de mujeres que acuden al programa de tamizaje provenientes de la Ciudad de México (SPPSTIMSS Hospital de Oncología, SPPSTIMSS CMN La Raza CDMX y UMF1 CDMX) Campeche y Quintana Roo. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado para el procesamiento de las muestras así como una hoja de datos clínicos, bajo el protocolo “Nuevas estrategias moleculares para el tamizaje del Cáncer Cervicouterino: Importancia de la genotipificación y participación de las coinfecciones en la progresión del cáncer” con número de registro R-2016-785-028 el cuál se desarrolla en el marco de la Red de Investigación de VPH del IMSS.

5.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **De inclusión:** Mujeres que acuden al programa de tamizaje, mayores de 18 años, afiliadas al IMSS.
- **De exclusión:** Mujeres con displasias y/o CaCu, inmunocomprometidas o embarazadas.
- **De eliminación:** Muestras sin información clínica o consentimiento firmado, muestras con pruebas fallidas o inválidas.

5.3 PROCESO DE MUESTRAS

Un total de 1728 muestras fueron preservadas en 10ml de medio de conservación Cell solutions® para procesarse por el método Captura de Híbridos CH2® y 1010 muestras se preservaron en 20 ml de medio Preservcyt para el método COBAS 4800 ®.

El medio de transporte o de conservación de ambas pruebas se basa en una solución de alcohol líquida para asegurar la óptima preservación morfológica de las células. El medio Cell Solutions® está compuesto de 77% agua y 23% de etanol desnaturalizado y el medio Preservcyt de 40-70% de agua y un 30-60% de metanol. Una vez recibidas las muestras se les asignó un número de registro consecutivo y se procesaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Para las muestras de CH2® se realizaron alícuotas de 2ml en tubos cónicos, posteriormente se realizó la desnaturalización de estas alícuotas agregando 0.2ml de Solución Amortiguadora para Conversión (QIAGEN®) para resuspender las células cervicales obtenidas, posteriormente se desnaturalizaron utilizando medio de transporte combinado con una solución de hidróxido de sodio (NaOH) como agente de desnaturalización a las muestras y a los controles (Figura 13).

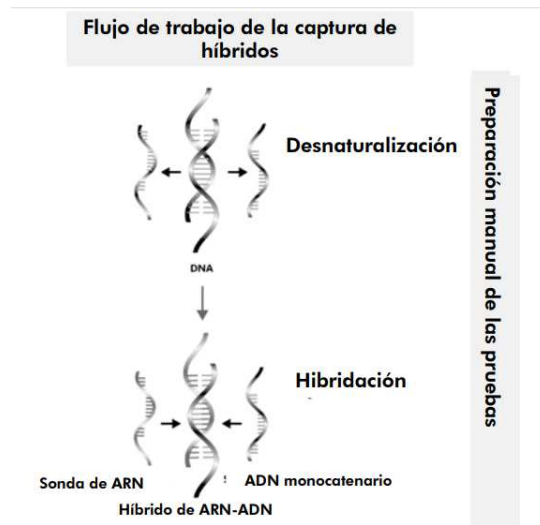


Fig13.-Procesos de conversión de las muestras la cual se realiza de manera manual. Tomado de <http://www.hpv-test.es/~media/244205FD4CD444FCA614A40C8B684706.ashx>. Consultado el 31 marzo 2019.

Una vez desnaturalizadas las muestras se realizó la captura de híbridos en una placa de micropozos utilizando el equipo Rapid Capture System® (RCS) (Figura14). Posteriormente se midió la intensidad de la luz emitida de los anticuerpos conjugados con los híbridos en Unidades Relativas de Luz (RLU) mediante un luminómetro, considerando como positivo a las muestras con RLU mayor a 1.

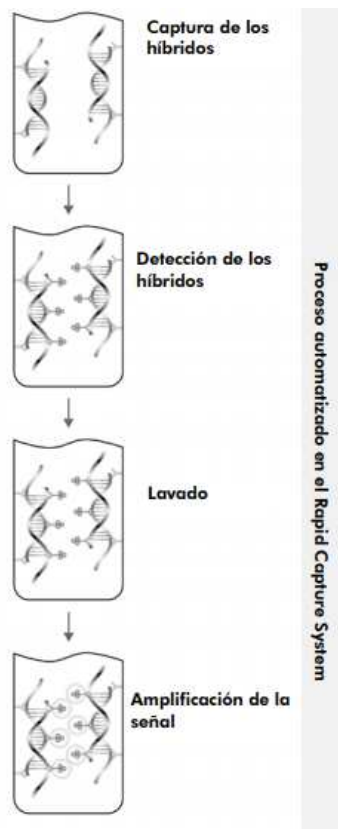


Figura 14. Procesos Captura de Híbridos 2® de las muestras la cual se realiza en el equipo RCS. Tomado de <http://www.hpv-test.es/~media/244205FD4CD444FCA614A40C8B684706.ashx>. Consultado el 31 marzo 2019.

En el caso de la prueba COBAS4800® se realizó la preparación de las muestras en el medio Preservcyt®, de manera automatizada en el equipo COBASX480. La cual se realizó en condiciones de desnaturalización a temperaturas elevadas y lisadas con un reactivo caotrópico, posteriormente se purificaron los ácidos nucleicos liberados junto con el ADN de la β -globina (la cual actúa como control) por partículas magnéticas, finalmente se lavaron y separaron dichas partículas. Una vez obtenidos se realizó la amplificación de secuencias blanco de ADN mediante primers complementarios de VPH y β -globina y la detección en tiempo real de oligonucleótidos mediante marcadores de fluorescentes específicos para VPH y β -globina por PCR en el equipo COBASZ480. La prueba determinó si las muestras fueron VPH positivas o negativas, de ser positivas también determinó el tipo de VPH (16, 18 u otros tipos de alto riesgo).

Los resultados fueron reportados para la vigilancia de las pacientes participantes a las sedes correspondientes.

5.4 DATOS CLÍNICOS

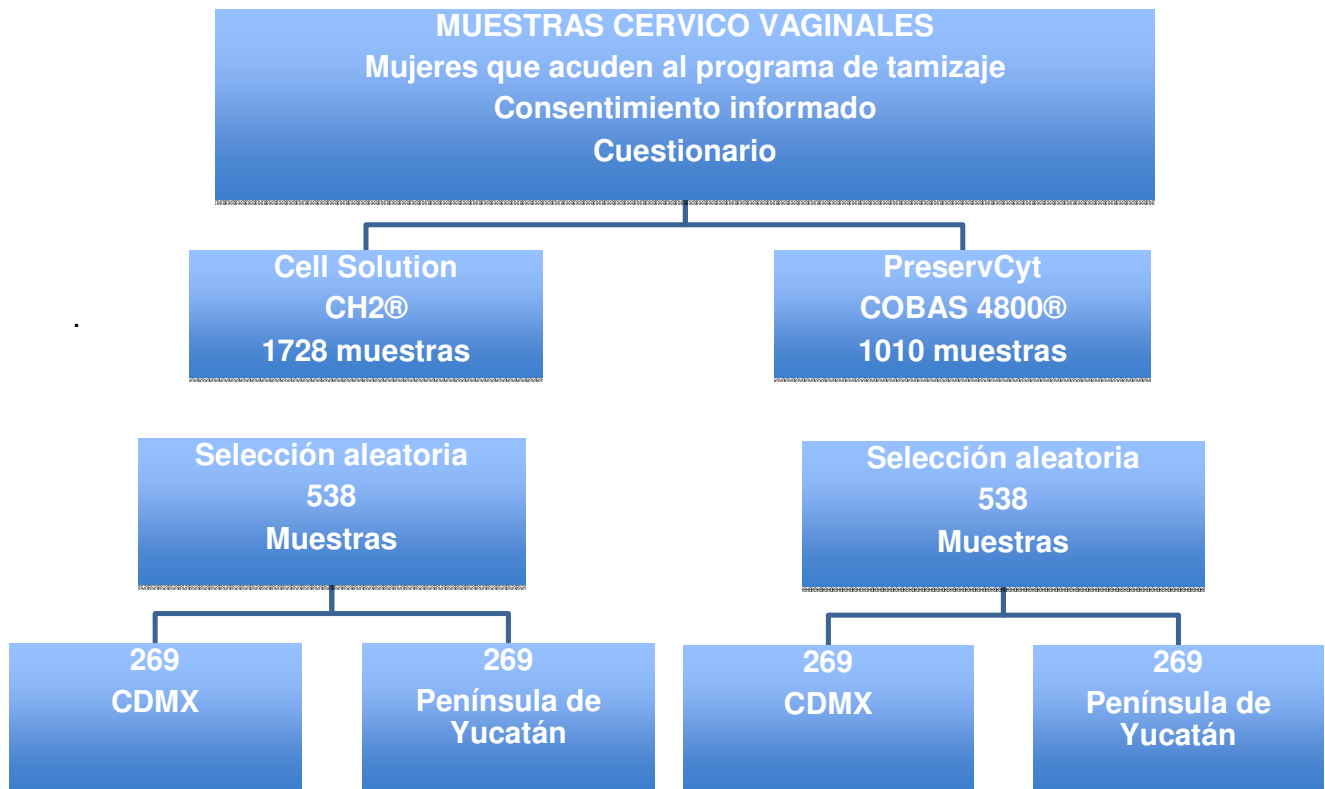
Se realizó la captura de datos clínicos (Anexo 1) los cuáles fueron organizados en una base de datos, utilizando la plataforma IBM SPSS Software® versión 18.0.0.

Una vez obtenidos los resultados de la prueba CH2® y COBAS4800® pruebas se realizó la comparación de los casos positivos y se determinó la concordancia entre ambas pruebas en muestras independientes.

5.5 COMPARACIÓN DE POBLACIONES

Con la finalidad de comparar si existen diferencias en las poblaciones estudiadas fueron seleccionadas 538 muestras al azar (259 de CDMX y 259 de la península de Yucatán).

Diagrama1. Esquema de trabajo



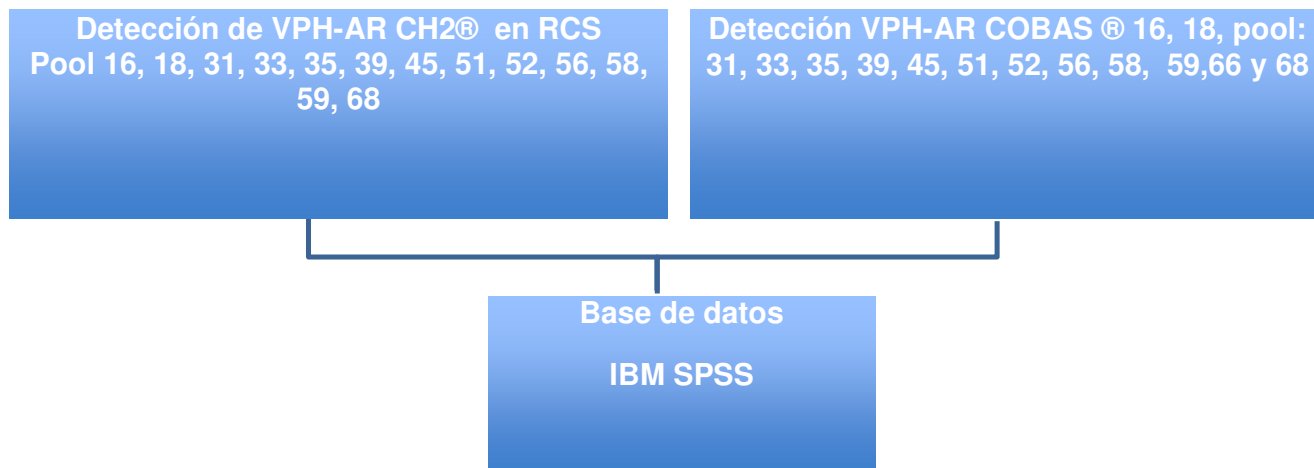


TABLA 5.- OPERACIONALIZACION DE VARIABLES UTILIZADOS EN EL ESTUDIO

Nombre	Tipo	Conceptual	Operativa	Escala de medición
Edad	Cuantitativa	Tiempo de vida de una persona en años	Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio	Número de años
Edad inicio de vida sexual	Cuantitativa	Tiempo de vida en que una mujer inicio su vida sexual	Número de años de vida que la paciente inicio vida sexual al momento de ser incluido en el estudio	Número de años
Parejas sexuales	Cuantitativa	Número de parejas sexuales que tiene una persona	Número de parejas sexuales que la paciente indico tener al momento del estudio	Número de parejas
N.º embarazos	Cuantitativa	Número de embarazos a término o no que tiene una persona	Número de embarazos que la paciente indico tener al momento del estudio	Número de embarazos

N° partos	Cuantitativa	Número de partos que ha tenido una persona	Número de partos que la paciente indico tener al momento del estudio	Número de partos
N° cesareas	Cuantitativa	Número de cesáreas que ha tenido una persona	Numero de cesáreas que la paciente indico tener al momento del estudio	Número de cesáreas
Uso de anticonceptivos	Cualitativa	Método anticonceptivo que ha utilizado una persona para evitar un embarazo	Tipo de método anticonceptivo que la paciente indico haber utilizado al momento del estudio	Hormonal/Preservativo/otros
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Consumo de tabaco	Aceptación o rechazo que el paciente indico al momento del estudio	Si/No
Alcoholismo	Cualitativa nominal	Consumo de bebidas alcohólicas	Aceptación o rechazo que el paciente indico al momento del estudio	Si/No

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis descriptivo, transversal y retrospectivo. Se utilizó la prueba chi-cuadrada para determinar si existen diferencias significativas entre las pruebas y poblaciones ($p \leq 0.005$), además de un análisis kappa para determinar la concordancia entre los resultados de ambas pruebas.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES QUE ACUDEN AL PROGRAMA DE DETECCIÓN OPORTUNA DEL CÁNCER.

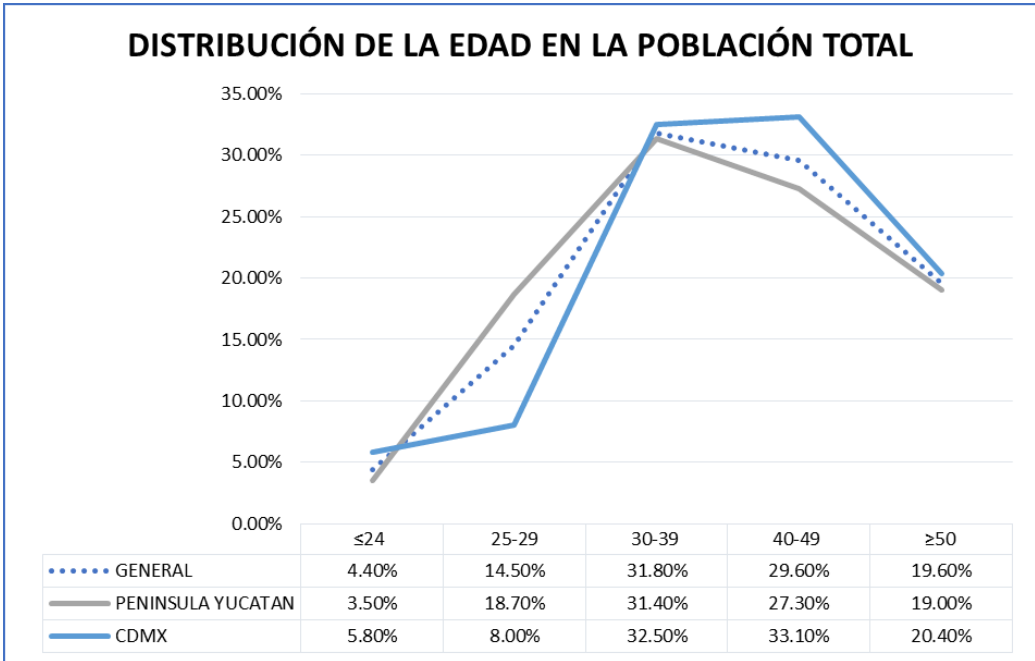
En Tabla 6 se muestran las principales características clínicas y sociodemográficas de las pacientes que acudieron al programa de tamizaje (n=2738) donde la proporción de mujeres en el rango de 25-29 años es mayor en la península de Yucatán respecto a CDMX (18.68 vs. 8.16) (Gráfica 1). La media de edad fue de 39.96, con rango de 16-77, con desviación estándar de 10.59.

Respecto a la edad de inicio vida sexual ≤ 16 años, las mujeres de la Península de Yucatán reportan mayor porcentaje (27.94%) en comparación con las mujeres de la Ciudad de México (14.9%). La mayoría de las mujeres (45.05%) mencionaron tener entre 2-3 parejas sexuales. Sin embargo, el 41.4% de las mujeres de la península de Yucatán menciona tener solo una pareja sexual en comparación con las de la Ciudad de México con 24.7%.

En cuestión del método anticonceptivo 72% de los casos utiliza métodos distintos al preservativo u hormonal. Además, el 19.56% aceptaron tabaquismo y el 27.19% alcoholismo.

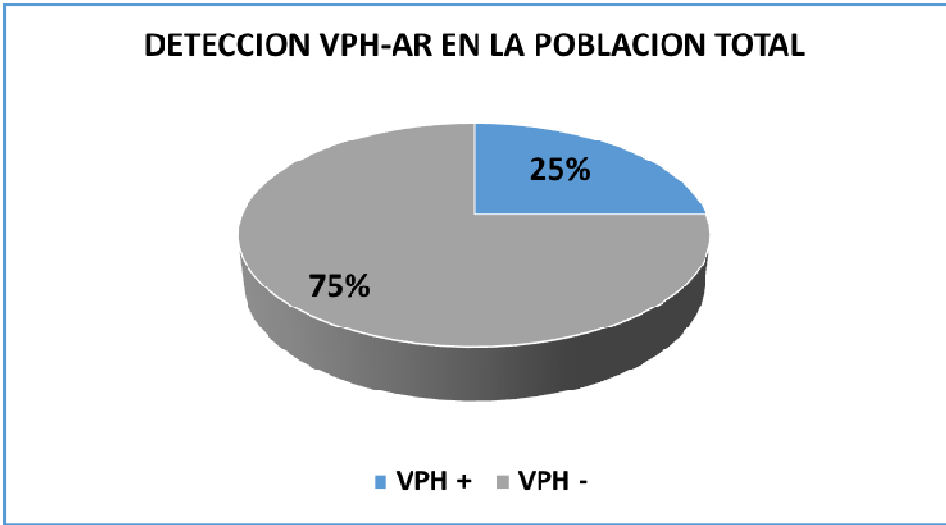
TABLA 6.-CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS				Valor de p
GRUPO DE EDADES(AÑOS)	DISTRIBUCION MUJERES TAMIZADAS	CDMX	PENINSULA YUCATAN	
	2712(%)	1047(38.6)	1665(61.4)	
≤ 24 n (%)	120(4.42)	61(5.82)	59(3.5)	0.001
25-29 n (%)	395(14.56)	84(8.02)	311(18.7)	
30-39 n (%)	864(31.85)	341(32.56)	523(31.4)	
40-49 n (%)	802(29.57)	347(33.14)	455(27.3)	
≥ 50 n (%)	531(19.57)	214(20.43)	317(19.0)	
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL	2627(%)	988(37.20)	1639(62.80)	
≤ 16 n (%)	605(23)	147(14.9)	458(27.94)	0.001
17-18 n (%)	807(30.7)	317(32.1)	490(29.90)	
≥ 19 n (%)	1215(46.3)	524(53)	691(42.16)	

Parejas SEXUALES	2610(%)	981(37.6)	1629(62.4)	
1 n (%)	916(35.10)	242(24.7)	674(41.4)	0.000
2-3 n (%)	1173(44.9)	476(48.5)	697(42.8)	
≥4 n (%)	521(20)	263(26.8)	258(15.8)	
Nº EMBARAZOS	2615(%)	971(37.36)	1628(61.64)	
0 n (%)	334(12.8)	171(19.61)	163(10.01)	0.000
1 n (%)	423(16.27)	197(20.29)	226(13.89)	
2 n (%)	726(27.93)	272(28.01)	454(27.88)	
≥3 n (%)	1116(42.94)	331(34.08)	785(48.2)	
Nº PARTOS	2381(%)	958(40.2)	1423(59.8)	
0 n (%)	1127(47.3)	533(55.6)	594(41.7)	0.001
1-2 n (%)	929(39)	344(35.9)	585(41.1)	
3 n (%)	325(13.6)	81(8.5)	244(17.1)	
Nº CESAREAS	2597(%)	978(37.7)	1619(62.3)	
0 n (%)	1492(57.5)	529(54.1)	963(59.37)	0.001
1-2 n (%)	990(38.1)	416(42.5)	574(35.39)	
3 n (%)	115(4.4)	33(3.4)	82(5.1)	
USO DE ANTICONCEPTIVOS	1695(%)	681(40.2)	1014(59.8)	
HORMONAL n (%)	216(12.7)	100(14.7)	116(11.4)	0.000
PRESERVATIVO n (%)	259(15.3)	152(22.3)	107(10.6)	
OTRO n (%)	1220(72))	429(63)	791(78)	
TABAQUISMO	2505(%)	939(37.05)	1566(62.5)	
SI n (%)	490(19.56)	229(24.4)	261(16.64)	0.000
NO n (%)	2015(80.43)	710(75.6)	1305(83.23)	
ALCOHOLISMO	2173(%)	875(39.72)	1305(60.28)	
SI n (%)	591(27.19)	300(34.3)	291(13.44)	0.000
NO n (%)	1582(72.80)	575(65.7)	1011(77.47)	



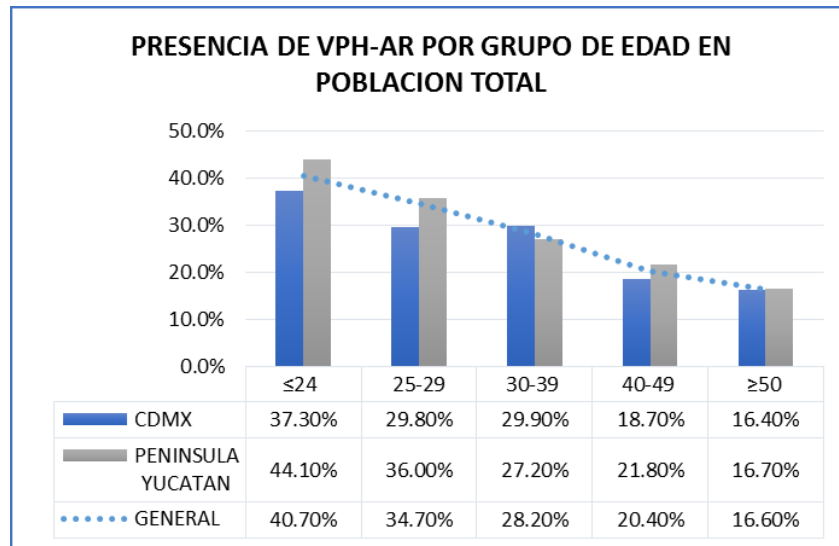
Gráfica 1.- Edad de la población estudiada, incluye casos positivos y negativos a VPH-AR

De 2738 pacientes que acudieron al programa de tamizaje el 25% obtuvo un resultado positivo a VPH-AR y el 75% negativo a VPH-AR.



Gráfica 2.- Porcentaje de mujeres con resultado positivo a VPH-AR que acuden al programa de tamizaje donde se observa que el 25% de la población es positivo a VPH-AR.

Del 25% de pacientes VPH-AR la tendencia conforme la edad es que a menor edad existe un mayor porcentaje de pacientes (44.10%), mientras que conforme avanza la edad el porcentaje de mujeres positivas a VPH-AR disminuye (16.40%). Esta tendencia se observa de igual manera tanto en la CDMX como en la Península de Yucatán, excepto en mujeres de entre 30-39 años donde se observa que en la CDMX hay un mayor porcentaje de mujeres positivas a VPH-AR (29.90%) con respecto a mujeres de entre 25-29 años de edad (29.80%) (Grafica3).



Gráfica 3- Porcentaje de mujeres con resultado positivo a VPH-AR con respecto a la edad que acuden al programa de tamizaje donde se observa que una tendencia que conforme avanza la edad el porcentaje de casos positivos disminuye.

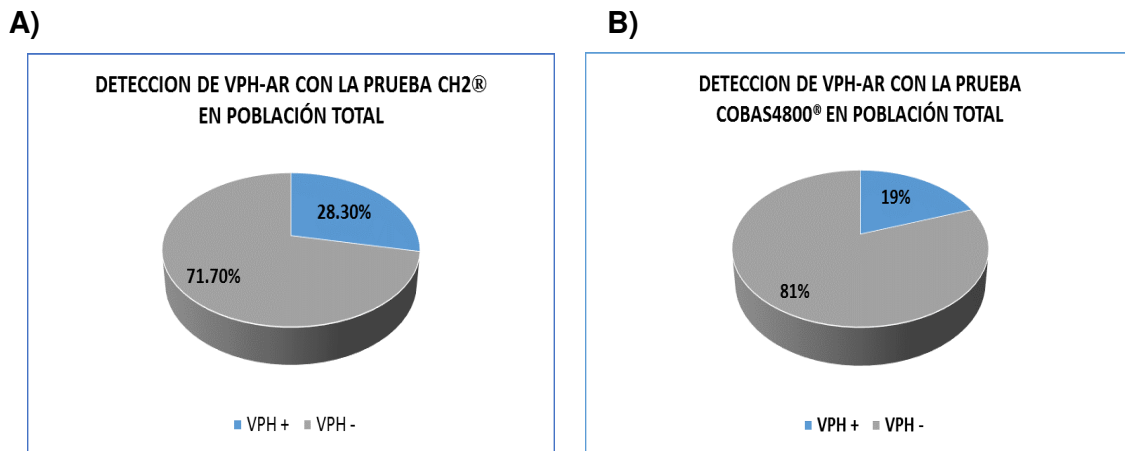
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES QUE ACUDEN AL PROGRAMA DE DETECCIÓN OPORTUNA DEL CÁNCER EN AMBAS PRUEBAS

Del total de muestras recibidas se colectaron 1728 muestras cervicovaginales para la prueba CH2® de mujeres de la Ciudad de México y la Península de Yucatán. De éstas, el 31.9% tuvieron entre 30-39 años, 44.3% reportó inicio de vida sexual ≥ 19 años, 44.6% informó 2 o 3 parejas sexuales, y el 46% ≥ 3 . Sólo 10.4% reporta el uso de anticonceptivos hormonales, 17% manifiesta tabaquismo y 25.1% alcoholismo (Anexo 2).

Para la prueba COBAS 4800® se recibieron un total de 1010 muestras, de las cuales 31.6% corresponde a mujeres de 30-39 años de edad, 49.9% iniciaron vida sexual activa ≥ 19 años, 45.9% mencionaron tener de 2-3 parejas sexuales. En la Península de Yucatán 40.5% reportaron solo una pareja sexual, mientras que en la

Ciudad de México fue 26.7%. El 37.1% mencionaron tener 3 o más embarazos, y 16.6% reportaron anticonceptivos hormonales. El 24% reportó tabaquismo y 30.5% consumo de alcohol (Anexo 3).

De las 1728 muestras recibidas para la prueba CH2, 489 (28.3%) fueron positivas a VPH-AR y 1239 (71.7%) muestras tuvieron un resultado negativo como se muestra en la Gráfica 3A. Por otro lado, de las 1010 muestras evaluadas con la prueba COBAS 4800® 196 (19.4%) fueron positivas y 813 (80.5%) negativas a VPH-AR como se muestra en la Gráfica 3B.



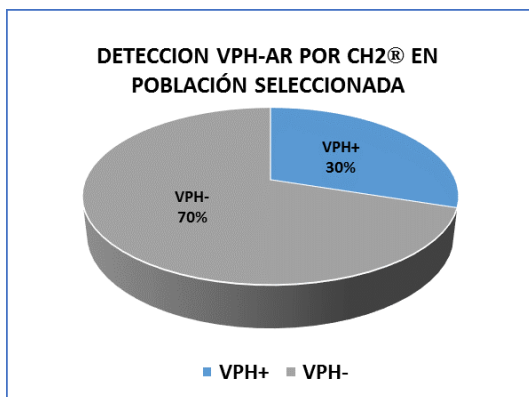
Gráfica 4(A). -Porcentaje de casos positivos a VPH-AR de la población en general utilizando la prueba CH2®. (B) Porcentaje de casos positivos a VPH-AR obtenidos con la prueba COBAS 4800®

6.3 CASOS POSITIVOS A VPH Y COMPARACIÓN DE PRUEBAS

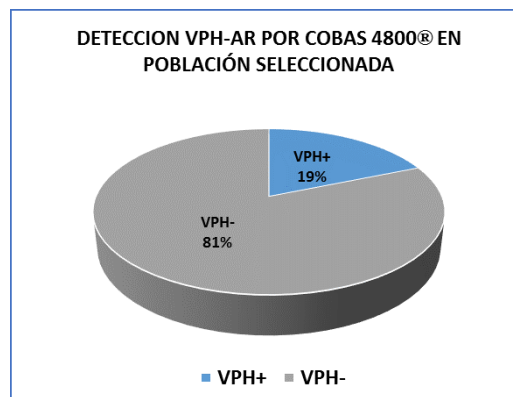
Como se mencionó anteriormente, de los casos analizados con CH2® el 28.3% fue positivo y con COBAS 4800® el 19.4% resultó positivo a VPH-AR (Gráficas 3 y 4). Debido a que el 80% de las muestras de CH2® provenían de la Península de Yucatán y de COBAS 4800® 72% de la CDMX, se realizó una selección al azar (con la utilidad selección aleatoria del programa SPSS®) para realizar la comparación de las pruebas y población, por lo que se seleccionaron 538 casos de cada prueba considerando 50% de cada población. Se detectó mayor frecuencia de VPH-AR en mujeres con la prueba CH2® con un 30.0% que con la prueba COBAS 4800® con 19% como se muestra en la Tabla 7 y en las Gráficas 5A y 5B, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

Tabla 7. COMPARACION DE CASOS POSITIVOS CON AMBAS PRUEBAS				
	TOTAL	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Valor de p
COBAS4800®	538	101(19)	437(81)	0.00001
CH2®	538	164(30)	374(70)	

A)

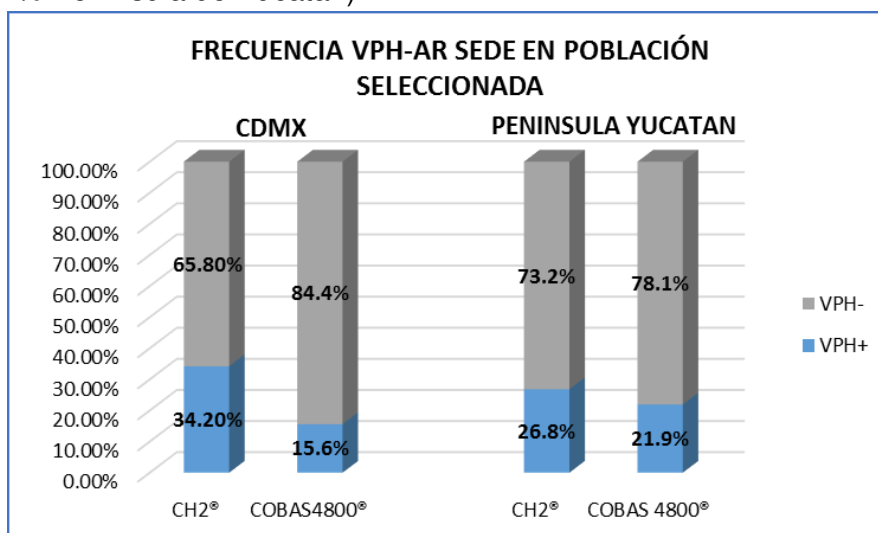


B)



Grafica 5.-Frecuencia VPH-AR en las 538 mujeres seleccionadas para el estudio por medio de la prueba CH2® (A) y COBAS 4800® (B)

Por otro lado, la Ciudad de México tiene un mayor porcentaje de casos positivos a VPH-AR (34.2%) con respecto a la Península de Yucatán (26.8%) utilizando la prueba CH2®. Sin embargo, con la prueba Cobas 4800® hay un mayor porcentaje de VPH-AR en la Península de Yucatán (21.9%) que en la Ciudad de México (15.6%) (Gráfica 6). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.083$) en los casos positivos a VPH-AR (ambas pruebas) por población (24.9% CDMX y 24% Península de Yucatán).



Grafica 6.-Frecuencia VPH-AR por sede con la prueba CH2® y COBAS 4800® donde hay un mayor número de casos en la CDMX para la prueba CH2® y en Cobas 4800® un mayor número de casos en la Península de Yucatán.

Debido a que se presentaron diferencias significativas entre las pruebas, se realizó un análisis de concordancia, para lo cual se realizaron ambas pruebas a partir de la misma muestra de acuerdo con las indicaciones del proveedor, pero sólo en 302 casos, ya que el resto de las muestras fue insuficiente el material. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8. CONCORDANCIA ENTRE LAS PRUEBAS COBAS 4800® Y CH2®					
CH2®	COBAS 4800®			Valor kappa	Concordancia
	Negativo	Positivo	Total		
Negativo	244	19	263	0.724	92.71%
Positivo	3	36	39		
Total	247	55	302		

6.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A VPH EN MUESTRAS SELECCIONADAS PARA EL ESTUDIO

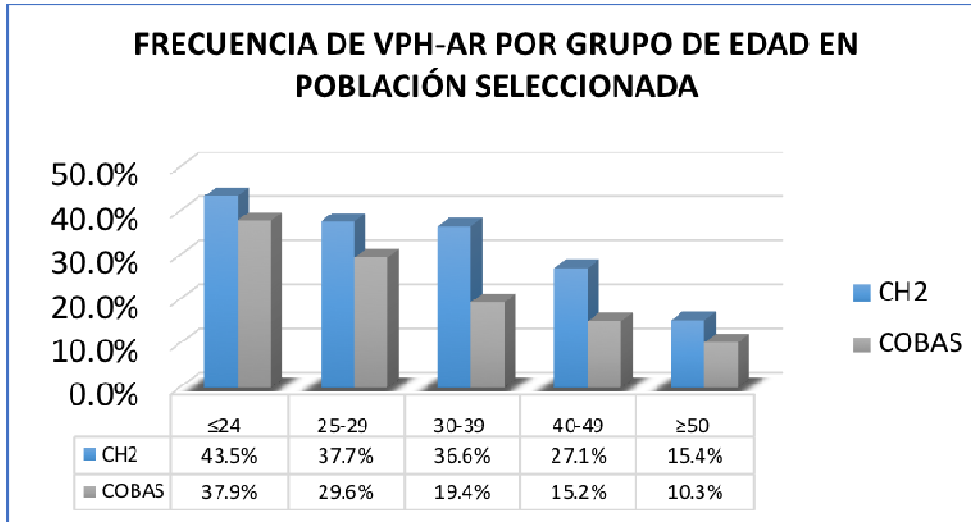
Los resultados de VPH-AR obtenidos de la prueba CH2® evaluando las distintas características clínicas y sociodemográficas como se muestra en la Tabla 9 indican que hay una asociación entre la edad y el resultado de VPH-AR ($p < 0.05$). Hay más casos positivos en mujeres menores o igual a 24 años con un porcentaje de 43.3% y conforme avanza la edad este porcentaje disminuye. No se encontraron diferencias en la edad de inicio de vida sexual y VPH-AR, pero sí entre el número de parejas sexuales.

TABLA 9.-RESULTADO VPH PRUEBA CAPTURA DE HIBRIDOS VS. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS EN PACIENTES MEXICANAS							VALOR DE p
n	Grupos de edad (años)					n (%)	
	≤24	25-29	30-39	40-49	≥50		
535	23(4.3)	69(12.9)	186(34.8)	166(31)	91(17.05)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
CAPTURA HIBRIDOS 2®							
VPH+	10(43.3)	26(37.37)	68(36.6)	45(27.1)	14(15.4)	0.002	
VPH-	13(56.5)	43(62.3)	118(63.4)	121(72.9)	77(84.6)		
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL							
	n	≤16 n (%)	17-18 n (%)	≥19 n (%)		0.656	
VPH+	158(30.4)	38(29.7)	52(33.1)	69(28.9)			
VPH-	365(69.7)	90(70.3)	105(66.9)	170(71.1)			
	n						

N° PAREJAS SEXUALES	519	1 n (%)	2-3 n (%)	≥4 n (%)		
VPH+	158(30.4)	32(21.1)	85(34)	41(35)	0.011	
VPH-	361(69.6)	120(78.9)	165(66)	76(65)		
N° EMBARAZOS	n 526	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	≥3 n (%)	
VPH+	161(30.6)	26(35.1)	30(38.5)	46(30.5)	59(26.3)	0.179
VPH-	366(69.4)	48(64.9)	48(61.5)	105(69.5)	165(73.7)	
N° PARTOS	n 526	0 n (%)	1-2 n (%)	3 n (%)		
VPH+	161(30.6)	84(33.7)	57(30.8)	20(21.7)	0.102	
VPH-	365(69.4)	199(70.3)	128(69.2)	72(78.3)		
N° CESAREAS	n 526	0 n (%)	1-2 n (%)	3 n (%)		
VPH+	161(30.6)	84(29.7)	70(31.4)	7(35)	0.835	
VPH-	365(69.4)	199(70.3)	153(68.6)	13(65)		
USO DE ANTICONCEPTIVOS	n 340	HORMONAL n (%)	PRESERVATIVO n (%)	OTRO n (%)		
VPH+	105(30.9)	13(37.1)	22(45.8)	70(27.2)	0.026	
VPH-	235(69.1)	22(62.9)	26(54.2)	187(72.8)		
TABAQUISMO	n 510	SI n (%)	NO n (%)			
VPH+	156(30.6)	33(34.4)	123(29.7)		0.391	
VPH-	354(69.4)	63(65.6)	291(70.3)			
ALCOHOLISMO	n 464	SI n (%)	NO n (%)			
VPH+	140(30.2)	48(33.1)	92(28.8)		0.383	
VPH-	324(69.8)	97(66.9)	227(71.2)			

Respecto a la prueba COBAS 4800®, la Tabla 10 muestra los resultados de VPH-AR y su relación con factores de riesgo. La edad es un factor asociado con la presencia de VPH, el grupo de edad donde hay más casos positivos es en mujeres menores o igual a 24 años de edad en un 37.9%. La edad de inicio de vida sexual, no se relacionó con la presencia de VPH, en contraste con el número de parejas sexuales, donde 27.8% de las mujeres con riesgo ≥ 4 , fueron VPH positivas. No se encontraron diferencias significativas entre VPH y los demás factores.

TABLA10.-RESULTADO VPH PRUEBA COBAS 4800® VS. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS EN PACIENTES MEXICANAS							
	n	Grupos de edad (años)					Valor p
		≤24	25-29	30-39	40-49	≥50	
	528	29(5.5) n (%)	81(15.3) n (%)	170(32.2) n (%)	151(28.6) n (%)	97(18.4) n (%)	0.001
COBAS 4800®							
VPH+	101(19.1)	11(37.9)	24(29.6)	33(19.4)	23(15.2)	10(10.3)	
VPH-	427(80.9)	18(62.1)	57(70.4)	137(80.6)	128(84.4)	87(89.7)	
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL	n	504	≤16 n (%)	17-18 n (%)	≥19 n (%)		
VPH+		98(19.4)	27(23.7)	29(19)	42(17.7)		0.410
VPH-		406(80.6)	87(76.3)	124(81)	195(82.3)		
N° PAREJAS SEXUALES	n	496	1 n (%)	2-3 n (%)	≥4 n (%)		
VPH+		97(19.6)	22(12.3)	48(21.8)	27(27.8)		0.004
VPH-		399(80.4)	157(87.7)	172(78.2)	70(72.2)		
N° EMBARAZOS	n	487	0 n (%)	1-2 n (%)	≥3 n (%)		
VPH+		87(17.9)	12(20.7)	51(22.1)	24(12.1)		0.023
VPH-		400(82.1)	46(79.3)	180(77.9)	174(87.9)		
N° PARTOS	n	483	0 n (%)	1-2 n (%)	3 n (%)		
VPH+		85(17.6)	44(21.2)	29(15.8)	12(13)		0.172
VPH-		398(82.4)	164(78.8)	157(84.2)	80(87)		
N° CESAREAS	n	481	0 n (%)	1-2 n (%)	3 n (%)		
VPH+		84(17.5)	49(17.8)	32(17.1)	3(16.7)		0.980
VPH-		397(82.5)	227(82.2)	155(82.9)	15(83.3)		
USO DE ANTICONCEPTIVOS	n	335	HORMONAL n (%)	PRESERVATIVO n (%)	OTRO n (%)		
VPH+		66(19.7)	10(21.3)	17(25.4)	39(17.6)		0.363
VPH-		269(80.3)	37(78.7)	50(74.6)	182(82.4)		
TABAQUISMO	n	483	SI n (%)	NO n (%)			
VPH+		96(19.9)	32(28.3)	64(17.3)			0.034
VPH-		387(80.1)	81(71.7)	305(87.2)			
ALCOHOLISMO	n	429	SI n (%)	NO n (%)			
VPH+		82(19.1)	29(25.2)	52(16.8)			0.138
VPH-		347(80.9)	86(74.8)	258(83.2)			



Gráfica 7.- Frecuencia de casos positivos a VPH-AR por grupo de edad y ambas pruebas donde se observa que el mayor número de casos es en mujeres menores o igual a 24 años

De los 163 casos positivos a VPH-AR con la prueba CH2® se observó que la infección es más frecuente con el 41.7% en mujeres de 30-39 años en ambas sedes, el 43.4% en mujeres que inician su vida sexual igual o mayor a 19 años, el 53.8% de mujeres que tuvieron de 2-3 parejas sexuales, más de 3 embarazos con el 36.6%, además hay diferencias significativas $p < 0.005$ entre el número de partos y la entidad federativa, donde en la península de Yucatán tienen (23.9%) más de tres partos que en CDMX (3.3%), en mujeres que negaron haber tenido partos con el 52.2% e igualmente pacientes que negaron cesáreas (Tabla 11).

TABLA 11.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES VPH-AR+ CON LA PRUEBA CAPTURA DE HÍBRIDOS 2®				
	TOTAL	CDMX	PENÍNSULA YUCATAN	VALOR DE p
GRUPOS DE EDADES	163(%)	91(55.8)	72(44.2)	0.076
≤24 n (%)	10(6.1)	5(5.3)	5(6.9)	
25-29 n (%)	26(16)	8(8.8)	18(25)	
30-39 n (%)	68(41.7)	41(45.1)	27(37.5)	
40-49 n (%)	45(27.6)	28(30.8)	17(23.6)	
≥50 n (%)	14(8.6)	9(9.9)	5(6.9)	
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL	159(%)	88(55.3)	71(44.7)	0.032
≤16 n (%)	38(23.9)	15(17)	23(32.4)	

	17-18 n (%)	52(32.7)	35(39.8)	17(23.9)	
	≥19 n (%)	69(43.4)	38(43.2)	31(43.7)	
N° PAREJAS SEXUALES		158(%)	89(56.3)	69(43.7)	
	1 n (%)	32(20.3)	13(14.6)	19(27.5)	0.028
	2-3 n (%)	85(53.8)	49(55.1)	36(52.2)	
	≥4 n (%)	41(25.9)	27(30.3)	4(20.3)	
		161(%)	90(55.9)	71(44.1)	
N° EMBARAZOS	0 n (%)	26(16.1)	17(18.9)	9(12.7)	0.477
	1 n (%)	30(18.6)	19(21.1)	11(15.5)	
	2 n (%)	46(28.6)	24(26.7)	22(47.81)	
	≥3 n (%)	59(36.6)	30(33.3)	29(40.8)	
N° PARTOS		161(%)	90(55.9)	71(44.1)	
	0 n (%)	84(52.2)	56(62.2)	28(39.4)	0.000
	1-2 n (%)	57(35.4)	31(34.4)	26(36.6)	
	3 n (%)	20(12.4)	3(3.3)	17(23.9)	
N° CESAREAS		161(%)	90(55.9)	71(44.1)	
	0 n (%)	84(52.2)	42(46.7)	42(59.2)	0.277
	1-2 n (%)	70(43.5)	44(48.9)	46(37.1)	
	3 n (%)	7(4.3)	4(4.4)	3(4.2)	
TABAQUISMO		156(%)	84(60)	56(40)	
	SI n (%)	48(34.3)	37(44)	11(19.6)	0.168
	NO n (%)	92(65.7)	47(56)	45(80.4)	
ALCOHOLISMO		140(%)	84(60)	56(40)	
	SI n (%)	48(33.1)	37(44)	11(19.6)	0.004
	NO n (%)	97(66.9)	47(56)	45(80.4)	

Con la prueba COBAS 4800 se obtuvieron 101 casos positivos a VPH-AR. El 32.7% de las pacientes tienen de 30-39 años de edad en ambas sedes, el 42.9% en mujeres que inician vida sexual igual o mayor de 19 años, 27.8% en mujeres que tienen 4 o más parejas sexuales, mujeres que han tenido dos embarazos 32.2%, 51.8% que negaron partos y cesáreas como se muestra en la Tabla 12.

TABLA 12.-CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRAFICAS DE PACIENTES VPH-AR+ CON LA PRUEBA COBAS 4800®				
	TOTAL	CDMX	PENINSULA YUCATAN	VALOR DE p
GRUPOS DE EDADES	101(%)	42(41.6)	59(58.4)	
≤24 n (%)	11(10.9)	7(16.7)	4(6.8)	0.095
25-29 n (%)	24(23.8)	5(11.9)	19(32.2)	
30-39 n (%)	33(32.7)	14(33.3)	19(32.2)	
40-49 n (%)	23(22.8)	10(43.5)	13(22)	
≥50 n (%)	10(9.9)	6(14.3)	4(6.8)	
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL	98(%)	40(40.8)	58(59.2)	
≤16 n (%)	27(27.6)	9(22.5)	18(31)	0.616
17-18 n (%)	29(29.6)	20(50)	17(29.3)	
≥19 n (%)	42(42.9)	11(27.5)	23(39.7)	
N°PAREJAS SEXUALES	97(%)	40(41.2)	57(58.8)	
1 n (%)	22(22.7)	9(22.5)	13(22.8)	0.996
2-3 n (%)	48(49.5)	20(50)	28(49.1)	
≥4 n (%)	27(27.8)	11(27.5)	16(28.1)	
N° EMBARAZOS	87(%)	37(42.5)	50(57.5)	
0 n (%)	12(13.8)	7(18.9)	5(10)	0.356
1 n (%)	23(26.4)	8(21.6)	15(30)	
2 n (%)	28(32.2)	14(37.8)	14(28)	
≥3 n (%)	24(27.6)	8(21.6)	16(32)	
N° PARTOS	85(%)	37(43.5)	48(56.5)	
0 n (%)	44(51.8)	20(54.1)	24(50)	0.002
1-2 n (%)	29(34.1)	17(45.9)	12(25)	
3 n (%)	12(14.1)	0(0)	12(25)	
N° CESAREAS	84(%)	36(42.9)	48(57.1)	
0 n (%)	49(58.3)	21(58.3)	28(58.3)	0.941
1-2 n (%)	32(38.1)	14(38.9)	18(37.56)	
3 n (%)	3(3.6)	1(2.8)	2(4.2)	
TABAQUISMO	96(%)	39(40.6)	57(36.8)	
SI n (%)	32(33.3)	11(28.2)	21(36.58)	0.509
NO n (%)	64(66.7)	28(71.8)	36(63.2)	
ALCOHOLISMO	82(%)	32(39)	50(61)	0.569
SI n (%)	29(35.4)	10(31.3)	19(38)	
NO n (%)	53(63.5)	22(68.8)	31(62)	

6.5 COMPARACIÓN DE POBLACIONES

De las muestras seleccionadas para la prueba CH2® el 34.8% de las mujeres tamizadas tienen de 30-39 años de edad seguido de las mujeres de 40- 49 años con el 31%, el 45.6% iniciaron su vida sexual a una edad mayor o igual a 19 años, el 42.5% mencionó haber tenido 3 o más embarazos, el 47.3% negó partos y el 53.8% negó cesáreas, el 75.6% utilizó métodos anticonceptivos distintos a preservativo y hormonales (Tabla 13).

TABLA13.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS SELECCIONADAS PARA EL ESTUDIO				
CH2®	DISTRIBUCION MUJERES TAMIZADAS			VALOR DE p
GRUPO DE EDADES(AÑOS)	CDMX	PENINSULA YUCATAN		
	n=535(%)	n=266(49.71)	n=269(50.28)	
≤24 n (%)	23(4.3)	11(4.1)	12(4.5)	0.000
25-29 n (%)	69(12.9)	18(6.8)	51(19)	
30-39 n (%)	186(34.8)	99(37.2)	87(32.3)	
40-49 n (%)	166(31.0)	97(36.5)	69(25.7)	
≥50 n (%)	91(17)	41(15.4)	50(18.6)	
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL	n=524(%)	260(49.6)	264(50.4)	0.001
≤16 n (%)	128(24.4)	45(17.39)	83(31.4)	
17-18 n (%)	157(30)	85(32.74)	72(27.3)	
≥19 n (%)	239(45.6)	130(50)	109(41.3)	
N° PAREJAS SEXUALES	n=519(%)	259(49.9)	260(50.1)	0.000
1 n (%)	152(29.3)	53(20.5)	99(38.1)	
2-3 n (%)	250(48.2)	135(52.1)	115(44.2)	
≥4 n (%)	117(22.5)	71(27.4)	46(17.7)	
N° EMBARAZOS	n=527(%)	264(50.1)	263(49.9)	0.020
0 n (%)	74(14)	41(15.5)	33(12.5)	
1 n (%)	78(14.8)	50(18.9)	28(10.69)	
2 n (%)	151(28.79)	73(27.7)	78(29.7)	
≥3 n (%)	224(42.5)	100(37.9)	124(47.1)	
N° PARTOS	n=526(%)	264(50.2)	262(%)	0.000
0 n (%)	249(47.3)	155(58.7)	94(35.9)	
1-2 n (%)	185(35.2)	89(33.7)	96(36.6)	

	3 n (%)	92(17.5)	20(7.6)	72(27.59)	
N° CESAREAS		n=526(%)	264(50.2)	262(49.8)	
	0 n (%)	283(53.8)	122(46.2)	161(61.5)	0.002
	1-2 n (%)	223(42.4)	131(49.6)	92(35.1)	
	3 n (%)	20(3.8)	11(4.2)	9(3.4)	
USO DE ANTICONCEPTIVOS		n=340(%)	174(51.2)	166(48.8)	
	HORMONAL n (%)	35(10.3)	15(8.69)	20(12)	0.025
	PRESERVATIVO n (%)	48(14.1)	33(19)	15(9)	
	OTRO n (%)	257(75.6)	126(72.4)	131(78.9)	
TABAQUISMO		n=510(%)	258(50.6)	252(49.4)	
	SI n (%)	96(18.8)	60(23.3)	36(14.3)	0.012
	NO n (%)	414(81.2)	198(76.7)	216(85.7)	
ALCOHOLISMO		n=464(%)	248(53.4)	216(46.6)	
	SI n (%)	145(31.3)	97(39.1)	48(22.2)	0.000
	NO n (%)	319(68.8)	151(60.9)	168(77.8)	

La Tabla 14 muestra a la población seleccionada al azar para la prueba COBAS 4800® donde el 32.2% de las pacientes tiene 30-39 años de edad en ambas sedes, 47% inicia su vida sexual a la edad igual o mayor a 19 años, 37.7% mencionó haber tenido 4 o más parejas sexuales. En la península de Yucatán el 40.5% indicó haber tenido una pareja sexual en comparación con la Ciudad de México donde el 40.5% indicó haber tenido 4 o más parejas sexuales. El 40.7% ha tenido 3 o más embarazos, el 43.1% negó partos y el 57.4% cesáreas, 66% utiliza métodos anticonceptivos distintos al preservativo y hormonales, el 81.2% negó tabaquismo y el 68.8% alcoholismo.

TABLA14.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS SELECCIONADAS PARA EL ESTUDIO				
COBAS 4800®				
GRUPO DE EDADES (AÑOS)	DISTRIBUCIÓN MUJERES TAMIZADAS n=528(%)	CDMX	PENÍNSULA YUCATAN	VALOR DE p
≤24 n (%)	29(5.5)	19(7.3)	10(3.7)	0.000
25-29 n (%)	81(15.3)	22(8.5)	59(22)	
30-39 n (%)	170(32.2)	81(31.2)	89(33.2)	

	40-49 n (%)	151(28.6)	77(29.6)	74(27.6)	
	≥50 n (%)	97(18.4)	61(23.5)	36(13.4)	
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL		n=504(%)	242(48)	262(52)	
	≤16 n (%)	114(22.6)	34(14)	80(30.5)	0.000
	17-18 n (%)	153(30.4)	74(30.6)	79(30.2)	
	≥19 n (%)	237(47)	134(55.4)	103(39.3)	
N° PAREJAS SEXUALES		n=496(%)	237(47.8)	259(52.2)	
	1 n (%)	179(36.1)	74(31.2)	105(40.5)	0.073
	2-3 n (%)	130(26.2)	67(28.3)	63(24.3)	
	≥4 n (%)	187(37.7)	96(40.5)	91(35.1)	
N° EMBARAZOS		n=487(%)	239(49.1)	248(50.9)	
	0 n (%)	58(11.9)	42(17.6)	16(6.5)	0.000
	1 n (%)	82(16.89)	45(18.8)	37(14.9)	
	2 n (%)	149(30.6)	75(31.4)	74(29.8)	
	≥3 n (%)	198(40.7)	77(32.2)	121(48.8)	
N° PARTOS		n=483(%)	237(49.1)	246(50.9)	
	0 n (%)	208(43.1)	119(50.2)	89(36.2)	0.000
	1-2 n (%)	183(37.9)	93(39.2)	90(36.6)	
	3 n (%)	92(19)	25(10.5)	67(27.2)	
N° CESAREAS		n=481(%)	235(48.9)	246(51.1)	
	0 n (%)	276(57.4)	136(57.9)	140(56.9)	0.689
	1-2 n (%)	187(38.9)	92(39.1)	95(38.6)	
	3 n (%)	18(3.7)	7(3)	11(4.5)	
USO DE ANTICONCEPTIVOS		n=335(%)	174(51.9)	161(48.1)	
	HORMONAL n (%)	47(14)	24(13.8)	23(14.3)	0.139
	PRESERVATIVO n (%)	67(20)	42(24.1)	25(15.5)	
	OTRO n (%)	221(66)	108(62.19)	113(70.2)	
TABAQUISMO		n=4825)	220(45.5)	262(54.5)	
	SI n (%)	113(24.4)	58(26.4)	55(20.9)	0.251
	NO n (%)	369(76.4)	162(73.6)	207(78.7)	
ALCOHOLISMO		n=425(%)	197(45.90)	228(54.1)	
	SI n (%)	310(72.3)	59(29.9)	56(24.1)	0.083
	NO n (%)	115(26.8)	138(70.1)	172(74.1)	

6.6 PREVALENCIA DE VPH16 Y VPH18

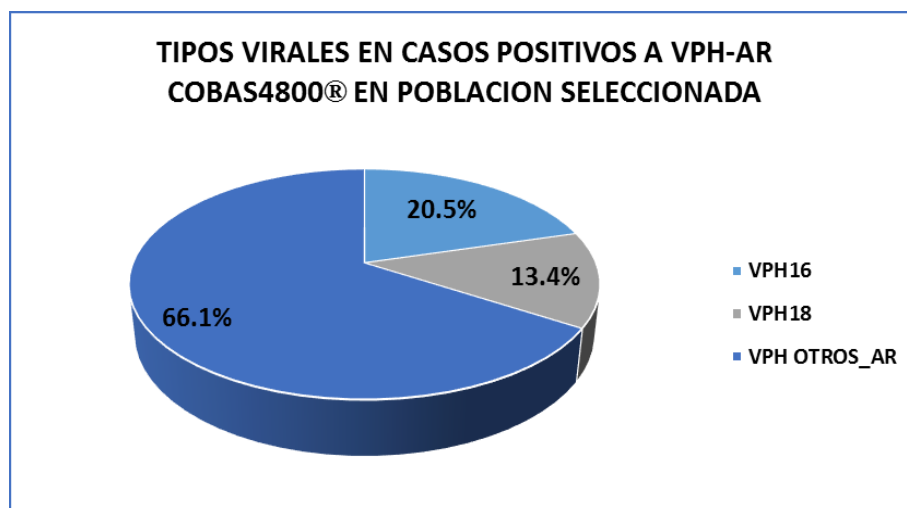
En la prueba COBAS 4800® se determinó que de los 101 casos positivos de las muestras seleccionadas el 66.1% corresponden a tipos virales distintos de 16 y 18, el 20.5% corresponde a VPH16 y el 13.4% a VPH 18. Solo el 1.9% de los casos fueron coinfecciones, de las cuales el 1.3% corresponde al genotipo VPH16 y VPH OTROS-AR y el 0.6% al genotipo VPH18 y VPH OTROS-AR como se muestra en la Tabla 15 y la Gráfica 8.

TABLA 15.- RESULTADO VPH+, TIPOS Y COINFECCIONES PRUEBA COBAS 4800® POR GRUPOS DE EDAD EN POBLACIÓN SELECCIONADA							VALOR DE p
TOTAL	Grupos de edad					VALOR DE p	
n	≤24	25-29	30-39	40-49	≥50		
101	11(10.9)	27(23.8)	41(32.7)	23(22.8)	10(9.9)	0.804	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
VPH+							
VPH16	23(20.5)	3(27.27)	5(18.51)	11(26.82)	2(8.69)	2(20)	
VPH18	15(13.4)	2(18.18)	3(11.11)	6(14.63)	4(17.39)	0(0)	
VPH OTROS-AR	74(66.1)	6(54.54)	19(70.37)	24(58.53)	17(73.91)	8(80)	
COINFECCION							
	10	3(30)		7(70)			
VPH16 Y VPH18	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0.475
VPH16 Y OTROS-AR	7(70)	0(0)	3(100)	4(57.14)	0(0)	0(0)	
VPH18 Y OTROS-AR	3(30)	0(0)	0(0)	3(42.85)	0(0)	0(0)	
VPH 16,18 Y OTROS-AR	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	

TABLA16.- TIPOS Y COINFECCIONES PRUEBA COBAS POR GRUPOS DE EDAD DE CDMX EN POBLACIÓN SELECCIONADA							VALOR DE p
CDMX	Grupos de edad					VALOR DE p	
TOTAL	≤24	25-29	30-39	40-49	≥50		
n							
42	7(16.7)	5(11.9)	14(33.3)	10(23.8)	6(14.3)	0.158	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
VPH+							
VPH16	12(28.57)	2(28.57)	0	6(42.85)	2(20)	2(33.3)	
VPH18	4(9.52)	1(14.28)	0	2(14.28)	1(10)	0	
VPH OTROS-AR	30(71.42)	4(57.14)	5(100)	10(71.42)	7(70)	4(66.6)	

COINFECCION	n						
	4						
VPH16 Y VPH18	0	0	0	0	0	0	0.458
VPH16 Y OTROS-AR	2(50)	0	0	2(50)	0	0	
VPH18 Y OTROS-AR	2(50)	0	0	2(50)	0	0	
VPH 16,18 Y OTROS-AR	0	0	0	0	0	0	

TABLA 17.- TIPOS Y COINFECCIONES PRUEBA COBAS POR GRUPOS DE EDAD DE PENINSULA DE YUCATAN EN POBLACIÓN SELECCIONADA							
PENINSULA DE YUCATAN							
	TOTAL	Grupos de edad					Valor de P
		n	≤24	25-29	30-39	40-49	
	59	4(6.8)	19(32.2)	19(32.2)	13(22)	4(6.8)	0.716
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
VPH+							
VPH16	11(18.64)	1(25)	5(26.31)	5(26.31)	0	0	
VPH18	11(18.64)	1(25)	3(15.78)	4(21.05)	3(23.07)	0	
VPH OTROS-AR	44(74.57)	2(50)	14(73.68)	14(73.68)	10(76.92)	4(100)	
COINFECCION	6						
VPH16 Y VPH18	0	0	0	0	0	0	0.450
VPH16 Y OTROS-AR	5(83.3)	0	3(100)	2(66.66)	0	0	
VPH18 Y OTROS-AR	1(16.66)	0	0	1(33.33)	0	0	
VPH 16,18 Y OTROS-AR	0	0	0	0	0	0	



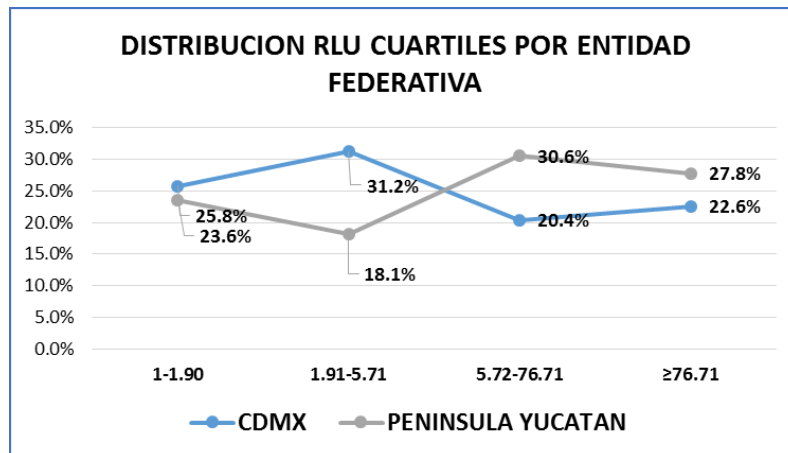
Grafica 8.-Frecuencia de tipos virales obtenidos con la prueba COBAS 4800® donde hay un mayor predominio de otros tipos de VPH-AR, seguido de VPH 16 .

6.7 RELACIÓN RLU MUESTRAS POSITIVAS A VPH-AR PRUEBA CH2®

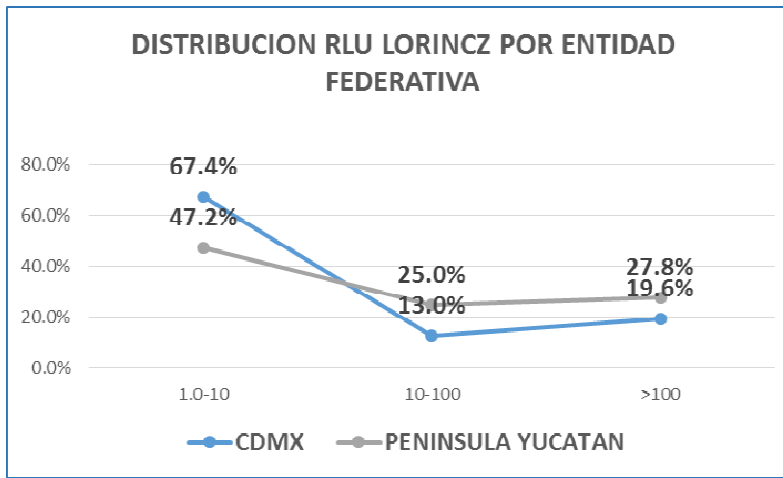
Debido a que el porcentaje de detección de VPH-AR fue estadísticamente significativo mayor en las muestras totales y seleccionadas (Gráfica 3 y Tabla 9) con la prueba Captura de Híbridos® que con COBAS4800® decidimos analizar la asociación de la carga viral con las muestras positivas a VPH-AR con la prueba Captura de Híbridos® expresada en rangos de RLU.

Se determinaron cuatro rangos de RLU obtenidos en base a la distribución por cuartiles, los cuales fueron 1-1.90, 1.91-5.71, 5.72-76.71 y ≥ 76.71 ; además de comparar los propuestos por Lorincz en el 2002 1-10, 10-100 y >100 , considerados como baja, intermedia y alta carga viral respectivamente. Estos rangos de RLU se analizaron por entidad federativa y datos clínicos.

De las 164 muestras positivas a Captura de Híbridos® y relacionándolas con el RLU de éstas se determinó que en la CDMX hay una mayor frecuencia de casos (31.2%) con RLU de 1.91-5.71 y en la península de Yucatán con 30.6% en RLU de 5.72-26.71 (Gráfica 9), sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los valores de RLU y las poblaciones ($p > 0.005$) (Tabla 18). En la Gráfica 10 observamos que según la distribución propuesta por Lorincz un mayor porcentaje de mujeres 67.4% y 47.2% en la CDMX y en la península de Yucatán respectivamente tienen una carga viral baja. Por otro lado, se observa que la península tiene un mayor porcentaje (21.8) de carga viral alta que la CDMX (19.6%). Se observaron diferencias significativas entre la carga viral y las poblaciones ($p \leq 0.005$) (Tabla 19).



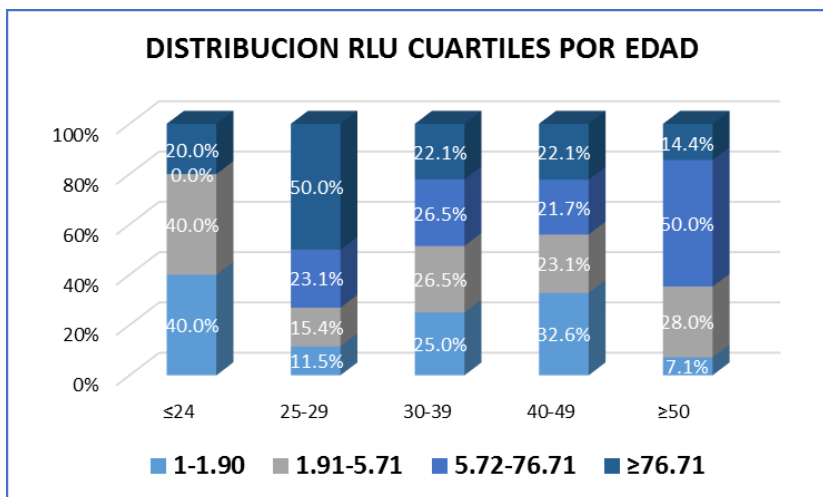
Gráfica 9.- Relación de resultados de RLU por cuartiles de la prueba CH2®. siendo más frecuente la presencia de RLU menores a 5.7 en la CDMX y que en la Península de Yucatán.



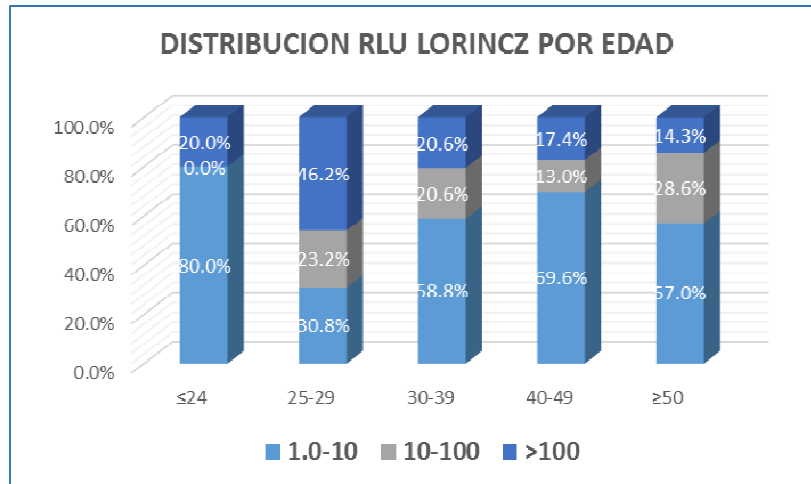
Gráfica 10.- Relación de resultados de RLU según Lorincz con la prueba CH2®. Donde hay mayor frecuencia de RLU con carga viral baja, sin embargo en la Península de Yucatan hay mayor porcentaje de carga viral alta que en la CDMX.

Con respecto a la relación RLU/edad (Gráfica 11) observamos que en mujeres menores o igual a 24 años los valores mayormente registrados son entre 1-5.71, en mujeres de 30 a 49 años los valores de RLU se distribuyen equitativamente y en mujeres mayores de 50 años predominan los valores de 5.72-76.71. Se encontraron diferencias significativas entre los valores de RLU y la edad (Tabla 18).

En relación de la carga viral propuesta de Lorincz con la edad se identificaron diferencias significativas ($p \leq 0.05$) (Tabla 19). Observamos en la Gráfica 12 que en mujeres menores de 24 años hay un mayor porcentaje de carga viral baja y en mujeres entre 25 y 29 años de edad existe un mayor porcentaje de carga viral alta.



Gráfica 11.- Distribución de RLU en cuartiles por rango de edad. La presencia de RLU menores a 5.7 es más frecuente en mujeres menores de 24 años.



Gráfica 12.- Distribución de RLU propuesta por Lorincz con respecto a la edad. Los valores de carga viral alta aumentan en mujeres de 25 a 29 años de edad.

TABLA 18.-ANÁLISIS DE RLU POR CUARTILES DE LAS MUESTRAS POSITIVAS A VPH-AR CON LA PRUEBA CH2 ®						VALOR DE p	
ENTIDAD FEDERATIVA	n	CDMX	PENINSULA YUCATAN				
	164	93(56.4)	72(43.6)			0.181	
1-1.90	40(24.4)	23(25)	17(23.6)				
1.91-5.71	42(25.6)	29(31.5)	13(18.1)				
5.72-76.71	41(25)	19(20.7)	22(30.6)				
≥76.71	41(25)	21(22.8)	20(27.8)				
EDAD	n	≤24	25-29	30-39	40-49	≥50	*0.037
	164	10(6.1)	26(15.9)	68(41.5)	46(28)	14(8.5)	
1-1.90	40(24.6)	4(40)	3(11.5)	17(25)	15(32.6)	1(7.1)	
1.91-5.71	42(25.6)	4(40)	4(15.4)	18(26.5)	12(26.1)	4(28)	
5.72-76.71	41(25)	0(0)	6(23.1)	18(26.5)	10(21.7)	7(50)	
≥76.71	41(25)	20(20)	13(50)	15(22.1)	15(22.1)	2(14.39)	

TABLA 19.-ANÁLISIS DE RLU LORINCZ DE LAS MUESTRAS POSITIVAS A VPH-AR CON LA PRUEBA CH2 ®							
						VALOR DE p	
ENTIDAD FEDERATIVA	n	CDMX	PENINSULA YUCATAN				
	164	92(56.4)	72(43.6)			*0.028	
1.0-10	96(58.5)	62(67.4)	34(47.2)				
10-100	30(18.3)	12(4.13)	18(25)				
>100	38(23.2)	18(19.6)	20(27.8)				
EDAD	n	≤24	25-29	30-39	40-49	≥50	*0.043
	164	10(6.1)	26(15.9)	68(41.5)	46(28)	14(8.5)	
1.0-10	40(24.6)	8(80)	8(30.8)	40(58.8)	32(69.6)	8(57)	
10-100	42(25.6)	0	6(23.1)	14(20.6)	6(13)	4(28.6)	
>100	41(25)	2(20)	12(46.2)	14(20.6)	8(17.4)	2(14.3)	

7. DISCUSIÓN

7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Este estudio se centró en la implementación y evaluación de dos pruebas moleculares para la detección de VPH-AR como estrategia de tamizaje de CaCu en pacientes que representan dos poblaciones mexicanas afiliadas al IMSS. Actualmente, estas pruebas se recomiendan a mujeres a partir de los 30 años de edad, ya que éstas tienen mayor probabilidad de presentar infecciones persistentes en comparación con las mujeres más jóvenes donde aproximadamente el 80% de los casos desaparecen actividad del sistema inmune (Zur Hausen, 2002). Sin embargo, estudios recientes sugieren la prueba de VPH-AR como prueba secundaria para mujeres 21-29 años con diagnóstico de ASC-US. En el presente estudio observamos que el rango de edad donde principalmente acuden a los programas de tamizaje es entre 30-39 años de edad. Sin embargo, en la península de Yucatán es mayor el porcentaje (18.68%) de mujeres de entre 25-29 años de edad que acude a tamizaje en comparación con la CDMX (8%). Esto puede estar relacionado al inicio de vida sexual a edad temprana, ya que en la península de Yucatán es tres veces mayor la proporción de mujeres que inician su vida sexual a los 16 años o menos. Reportes previos indican que el inicio de vida sexual a edad temprana es un factor de riesgo para el desarrollo de CaCu (Castellsague, 2002, Piña 2006; Plummer, 2012). En este estudio observamos que 53% de la población estudiada tiene un inicio de vida sexual ≤ 18 años, siendo más común en población de la península de Yucatán. En estudios previos de población mexicana sólo 30% de las mujeres con citología negativa eran menores de 18 años. Otro de los factores es el número de embarazos, pues estudios iniciales de la IARC reportaron que 7 embarazos a término incrementaban en cuatro veces el riesgo de CaCu (Muñoz, 2002). Sin embargo, estudios en México mostraron que este factor tiene un impacto mayor, ya que cinco embarazos a término se asociaron con un riesgo de 5 y 14 veces más para lesiones de alto grado y CaCu respectivamente (Piña-Sánchez, 2006). Afortunadamente, existe una tendencia de disminución en la tasa de natalidad y por consiguiente de la disminución del riesgo por este factor, ya que la CONAPO reportó tasas brutas de natalidad de 23.51, 19.6 y 16.8 en los años 2000, 2010 y para el año 2020, respectivamente. (www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Mapa_Ind_Dem18/index_2.html).

Respecto a otros factores como el tabaquismo y consumo de alcohol, observamos que en la CDMX es mayor respecto a la Península de Yucatán.

Estos datos muestran que los factores de riesgos asociados al riesgo de desarrollo de CaCu han cambiado respecto al tiempo, ya que mientras que unos tienden a disminuir como el número de embarazos, otros incrementan como el inicio de vida sexual a temprana edad, además identificamos que dichos factores son diferentes de acuerdo a la población.

7.2 DETECCIÓN DE VPH-AR

La prevalencia de VPH-AR en el total de las muestras colectadas en este estudio fue 25%. En contraste, diversos estudios realizados en diversas poblaciones de México, muestran rangos muy amplios de positividad a VPH-AR, que van del 4% (Sánchez, 2003) al 40% (Illades, 2010). Sin embargo, no podemos definir si dichas diferencias son efectivamente una diferencia poblacional, o es una cuestión de sensibilidad de los métodos empleados en cada estudio. Por ello, en nuestro estudio comparamos la prevalencia en dos poblaciones: CDMX y península de Yucatán; y con dos métodos clínicamente validados: Captura de Híbridos 2CH2® y COBAS 4800®.

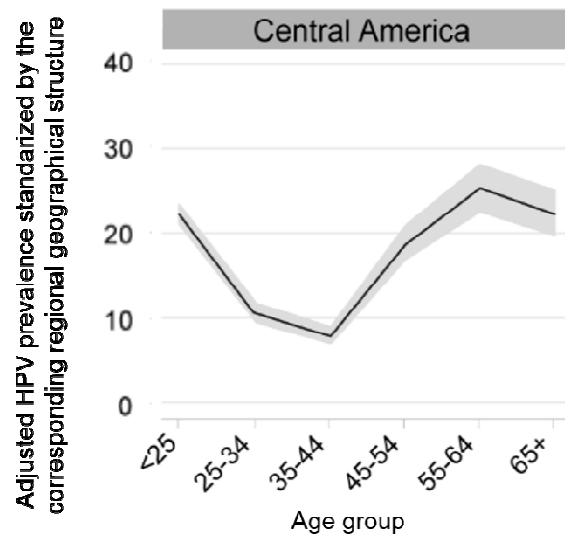
Identificamos mayor porcentaje de positividad a VPH-AR mediante la prueba CH2® (28%) mientras que COBAS 4800® con 19%. Al respecto se ha reportado en diversos estudios que la prueba CH2® posee mayor sensibilidad, además de tener posibles falsos positivos debido a reactividad cruzada con diferentes genotipos, esto debido a que la prueba utiliza sondas del genoma completo y la posible homología en ciertas regiones del genoma de los distintos genotipos.

Respecto a la prevalencia de VPH por rangos de edad, identificamos 44.10% de positividad a VPH en el grupo menor de 24 años (Gráfica 3) con la tendencia a disminuir conforme avanzaba la edad hasta un 16% en mujeres mayores de 50 años.

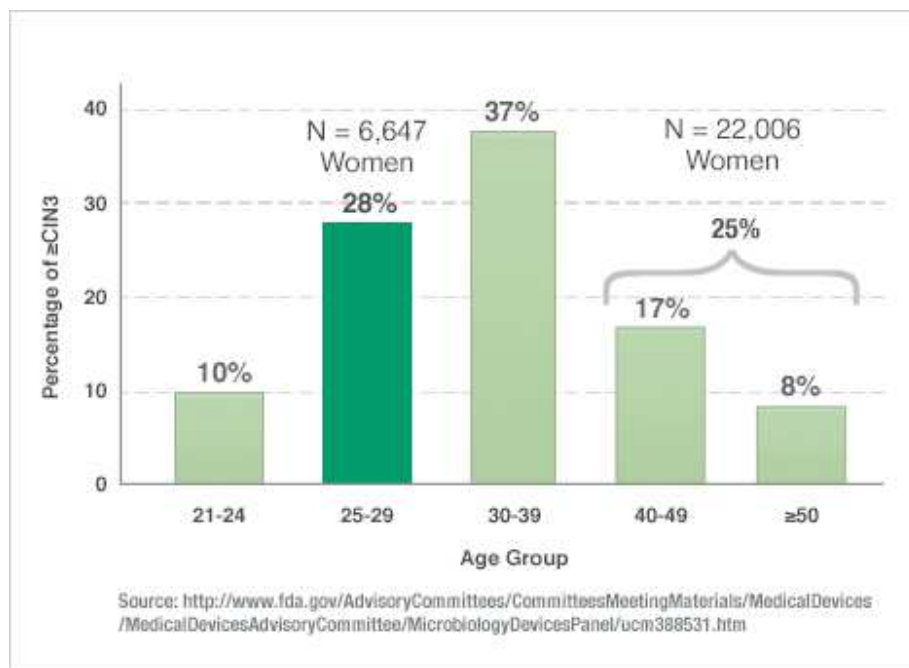
La prevalencia de VPH en función de la edad se ha estimado en distintos estudios mundiales. En 2010, Bruni reportó que en América Central en el periodo de 1995-

2009 el primer pico de casos positivos en mujeres < de 25 años, la prevalencia disminuye conforme avanza la edad y posteriormente identifica otro pico en mujeres >45 (Gráfica 12). Esta tendencia también se reportó en población del estado de Morelos en 2001 (Lazcano, 2001), así como en el estudio FRIDA del estado de Tlaxcala también se mostró una distribución bimodal (Rudolph, 2016). Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con datos del mismo estudio de Bruni (2010) en otras regiones geográficas, con mayor prevalencia de VPH en mujeres jóvenes con tendencia a disminuir conforme avanza la edad, esto en mujeres sin alteraciones neoplásicas, este mismo comportamiento se observó en el estudio ATHENA (Wright, 2012). Dicha tendencia puede deberse a que aproximadamente 80% de las infecciones por VPH son eliminadas por el sistema inmune del huésped dentro de los dos años posteriores a la infección (Zur Hausen 2002).

En nuestro estudio identificamos que las mujeres entre 25 y 29 años positivas a VPH-AR con ambas pruebas fue 34%, y específicamente con la prueba COBAS 4800® 26.7%, mientras que el estudio ATHENA identificó 21% de casos positivos en el mismo grupo de edad (Wright, 2012). En dicho grupo identificaron que 28% presentaron NICIII (Gráfica 13). Por ello, posteriormente el grupo del estudio ATHENA, recomendó el tamizaje a partir de los 25 años para la detección de lesiones precursoras y su tratamiento.



Gráfica 12.-Meta análisis realizado por Bruni en el 2010 donde reporta un pico de prevalencia de VPH es en mujeres menores de 25 años y el segundo en mujeres entre 45 y 54 años de edad. Tomado de Bruni *et al.* 2010.



Gráfica 13.- Relación de la edad con la frecuencia de casos NICIII donde se observa que en mujeres entre 25 y 29 años de edad presentan un alto porcentaje (28%) de casos de NICIII.

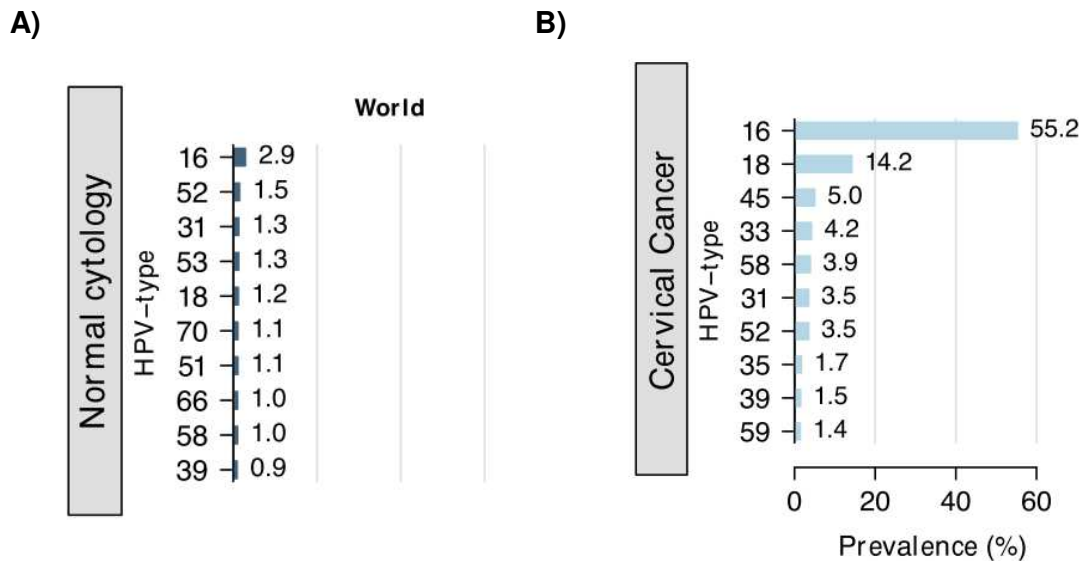
Como se mencionó anteriormente, existen datos de distribuciones muy variadas en la prevalencia de VPH en distintos trabajos y regiones de México. Sin embargo, no queda del todo claro si el efecto poblacional o por la sensibilidad de la prueba de detección empleada en cada estudio. Por lo que evaluamos la prevalencia de VPH-AR por tipo de prueba y encontramos con CH2® 35% y 26.7% ($p=0.0021^*$) de los casos positivos en la CDMX y Península de Yucatán, respectivamente. Mientras que con la prueba COBAS 4800® encontramos 18% en la CDMX, y 22% en la Península de Yucatán ($p=0.22$). Al respecto, diversos estudios han demostrado que existe una relación entre la prevalencia de VPH-AR y la región geográfica debido a la dinámica de las poblaciones, esta es determinada por factores como cambios en el estilo de vida debido a influencias extranjeras, dieta y hábitos que son relevante para el cuidado de la salud (Orozco-Colin *et al.* 2010). Lo que identificamos es que con la prueba CH2® sí existen diferencias significativas en las poblaciones, no así cuando se realiza con la prueba COBAS 4800®. Esta diferencia planteó un análisis posterior, por lo que decidimos realizar una comparación de un subgrupo homogéneo y seleccionamos al azar 538 muestras de cada población, con 50% de los casos con la prueba CH2® y 50% con el método COBAS 4800®.

Adicional a que la proporción de muestras analizadas con la prueba CH2® fue mayor en la península de Yucatán (75%) y con la prueba COBAS 4800® el 70% de

las muestras fueron provenientes de la CDMX, por lo que fue necesario realizar un sub análisis con el grupo seleccionado al azar.

Una vez seleccionado el subgrupo, identificamos la misma tendencia en cuanto a positividad de VPH-AR en mujeres más jóvenes y disminución conforme avanza la edad, así como mayor detección de VPH con la prueba CH2®. Tenemos más casos positivos con CH2® de manera general y en particular en la CDMX, posiblemente debido a que en la CDMX son más frecuentes las cargas virales bajas que en la península de Yucatán, a pesar que la población es más joven en la península de Yucatán (media CH2®= 39.73 COBAS 4800®= 39.68) (Gráficas 9 y 10).

Como se ha reportado, los genotipos de VPH-AR encontrados con mayor frecuencia en citologías normales son VPH-AR 16 y 52 y en CaCu VPH16 y 18 (Bruni, 2018). En el presente estudio identificamos 20.5% de VPH 16 y 13.4% de VPH 18, lo cual es superior a reportes previos (Figura 14).



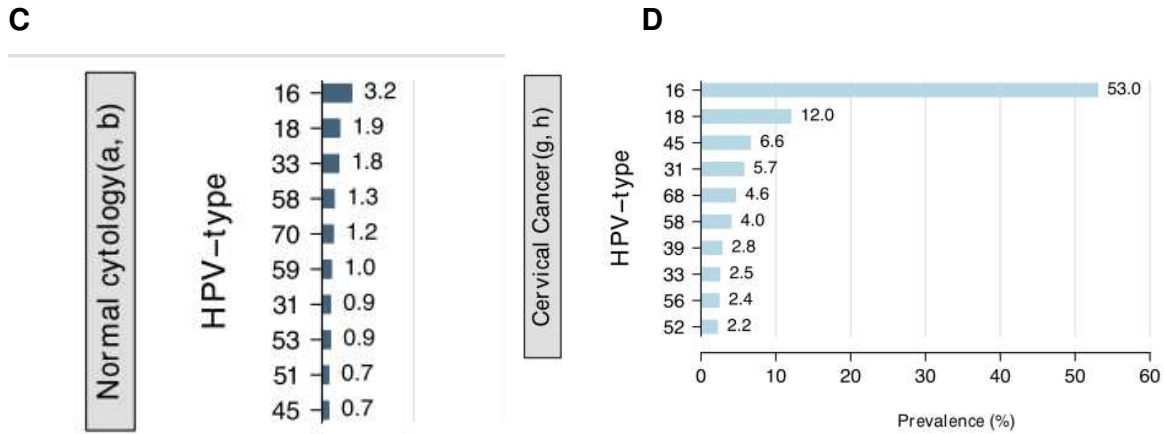


Figura 14. Genotipos más frecuentes a nivel mundial y en México. A) Muestras citológicas libre de alteraciones neoplásicas a nivel mundial. B) Genotipos en Cáncer cervicouterino reportados mundialmente) Genotipos reportados en México en muestras sin alteraciones neoplásicas. D) Genotipos reportados en México en muestras con CaCu. Datos tomados del reporte del Centro de Información Internacional de VPH 2018 y 2019. Tomado de ICO/IARC, 2018.

Un dato importante es que en la península de Yucatán el genotipo 18 tiene la misma frecuencia que el genotipo 16 (4.0%). Hasta donde tenemos conocimiento, ningún estudio en México había identificado este hallazgo, aunque en la Península de Yucatán este es el primer reporte sobre genotipos en citologías sin anomalías. Un reporte de González (2004) identificó 13% de VPH 18 en mujeres con lesiones de bajo grado provenientes de Yucatán, lo cual es muy superior al promedio reportado en diversos estudios en México, que es de 3.4% (Bruni, 2018). Esta diferencia podría explicarse por la dinámica de las poblaciones definido por la influencia extranjera ya que en el mundo se ha determinado que el genotipo 18 es uno de los más prevalentes (Orozco-Collin *et al.* 2010).

Se han encontrado coinfecciones con más de un genotipo en 11.4% de las mujeres infectadas con VPH-AR (Chaturvedi *et al.* 2005). En nuestro estudio encontramos un porcentaje menor (8.92%) de coinfecciones. Se ha observado con mayor frecuencia las coinfecciones en mujeres jóvenes (Trottier *et al.* 2006). En nuestro estudio identificamos que las coinfecciones son más frecuentes en mujeres entre 30-39 años de edad, siendo VPH-AR 16 con otros genotipos o VPH-AR 18 con otros genotipos de alto riesgo. No encontramos coinfecciones entre VPH-AR 16 y VPH-

AR 18. En la península de Yucatán a pesar que es más frecuente VPH18, el 90% de los casos se encuentra detectado como infección única. Nuestros datos indican que deben tomarse en cuenta debido a la asociación de VPH-AR 18 en el desarrollo de adenocarcinoma.

La alta carga viral del VPH-AR está relacionada con el riesgo de tener lesiones precursoras de CaCu, las cargas virales bajas están asociadas a lesiones de bajo grado y las altas asocian con lesiones precursoras y CaCu (Basu *et al.* 2016). Observamos que en la península de Yucatán hay mayor porcentaje de mujeres VPH-AR positivas con carga viral alta que en la CDMX, lo que sugiere mayor riesgo de que tengan una lesión precursora en la Península de Yucatán, respecto a la CDMX.

Respecto al medio de preservación Cell Solutions® utilizado para CH2, observamos que es posible realizar citología de base líquida, sin necesidad de una nueva toma de muestra. Además, la cantidad de células recuperada en el medio CellSolutions podría ser mayor que en el vial PreserCyt, debido a que el cabezal del cepillo permanece en el vial, mientras que en el PreserCyt no es posible dejar el cepillo, debido a que intervendría con el proceso de la muestra, el cual es automatizado, por lo que el cepillo con la muestra sólo se enjuaga en el medio de preservación y se desecha.

8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

- Se implementaron dos pruebas moleculares validadas por la FDA para el tamizaje del CaCu.
- Los factores de riesgo como el número de embarazos y el inicio de vida sexual en la población mexicana se han modificado, con respecto a estudios anteriores en México.
- Los factores de riesgo como la edad de inicio de vida sexual son distintos en las dos poblaciones estudiadas.
- La preservación en el medio Cell Solutions® para CH2®, optimiza el uso de la muestra ya que es posible realizar citología de base líquida con la misma toma, incluso es posible realizar otras pruebas celulares y moleculares a diferencia del medio de transporte habitual (SMT®).
- Existe una distribución genotípica distinta en las poblaciones estudiadas, al menos para VPH-AR 18, ya que es más frecuente en la Península de Yucatán. Es necesario realizar más estudios en muestras provenientes de lesiones precursoras y cáncer para concluir esta observación .
- Debido al alto porcentaje de VPH en mujeres jóvenes, es necesario conocer las que están en persistencia y riesgo de desarrollar lesiones precursoras para su tratamiento oportuno.
- La prueba COBAS 4800® genotipifica VPH-AR 16 y VPH-AR 18 que son los de mayor riesgo y la prueba CH2® la carga viral.
- Es necesario llevar a cabo estudios costo-efectividad para la determinación de la implementación de técnicas adecuadas a las necesidades de la población que atiende el IMSS.
- La prueba CH2® identifica más casos positivos, posiblemente por la sensibilidad de la prueba. Es necesario valorar si el punto de corte de detección para los casos positivos debe modificarse debido al medio de preservación y transporte utilizado en la prueba (Cell Solutions®).
- El presente estudio en conjunto con otros reportes aporta elementos para el mejoramiento de los programas de tamizaje del CaCu en México, en base al conocimiento de los factores de riesgo en distintas regiones del país en conjunto con la implementación de pruebas como COBAS y CH2, las cuáles permiten identificar de manera más efectiva a la población en riesgo.

• 9. BIBLIOGRAFÍA

- Abreu, A., Souza, R., Gimenes, F., & Consolaro, M. (2012). A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virología Jornal*, 9(1), 1–9. <http://doi.org/10.1186/1743-422X-9-262>.
- Alam, S., M. J. Conway, H. S. Chen, & C. Meyers. (2008). The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J. Virol.* 82:1053–1058.
- Alazawi W, Pett M, Arch B, Scott L, Freeman T, Stanley MA & Coleman N. (2002). Changes in cervical keratinocyte gene expression associated with integration of human papillomavirus 16. *Cancer Res*;62:6959-65
- American Cancer Society (ACS) (2016). Prueba de VPH ADN. Last medical review: November 20, 2016. Disponible en : https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/prevencion-y-deteccion-temprana/prueba-de-vph.html#escrito_por
- Arundhati, R., Young, S., Erlich, H., Boyle, S., Krevolin, M., Sun, R., ... & Behrens, C. (2013). Development and characterization of the cobas human papillomavirus test. *Journal of clinical microbiology*, 51(12), 4288-4288.
- Ashford, L., & Collymore, Y. (2005). *La prevención del cáncer cervical a nivel mundial*. Population Reference Bureau.
- Baltussen, R. M., Adam, T., Tan-Torres Edejer, T., Hutubessy, R. C., Acharya, A., Evans, D. B., ... & World Health Organization. (2003). Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis.
- Basu, P., Muwonge, R., Mittal, S., Banerjee, D., Ghosh, I., Panda, C., ... & Sankaranarayanan, R. (2016). Implications of semi-quantitative HPV viral load estimation by Hybrid capture 2 in colposcopy practice. *Journal of medical screening*, 23(2), 104-110.
- Beal, C. M., Salmerón, J., Flores, Y. N., Torres, L., Granados-García, V., Dugan, E., & Lazcano-Ponce, E. (2014). Cost analysis of different cervical cancer screening strategies in Mexico. *salud pública de méxico*, 56, 429-501.
- Bernard, H. U., Burk, R. D., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., & de Villiers, E. M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70-79.
- Bernard HU, Burk RD, de Villiers EM, zur Hausen H. (2011). Family - Papillomaviridae. *Virus Taxonomy*. San Diego: Elsevier; 2011. p. 235-48.
- Bosch, F. X., & De Sanjosé, S. (2003). Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *JNCI monographs*, 2003(31), 3-13.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.

- Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Mexico. Summary Report 10 December 2018.
- Burd, E. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*, 16(1), 1–17. <http://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1>
- Bzhalava, D., Eklund, C., & Dillner, J. (2015). International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*, 476, 341–344. <http://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>.
- Cancer Genome Atlas Research Network. (2017). Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*, 543(7645), 378.
- Carreon, J. D., Sherman, M. E., Guillén, D., Solomon, D., Herrero, R., Jerónimo, J. & Burk, R. D. (2007). CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *International Journal of Gynecological Pathology*, 26(4), 441-446.
- Casillas-Vega, N., Flores-Aréchiga, A., Lozano-Quintanilla, S., Pérez-Chávez, F., & Llaca-Díaz, J. (2017). P3. 35 Frequency of human papillomavirus and genotypes in population attending a womens clinic in monterrey, mexico.
- Castellsague, X., and N. Munoz. (2003). Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003:20–28.
- Castle, P. E., S. Wacholder, A. T. Lorincz, D. R. Scott, M. E. Sherman, A. G. Glass, B. B. Rush, J. E. Schussler, and M. Schiffman.(2002). A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirusinfected women. *J. Natl. Cancer Inst.* 94:1406–1414.
- Castle, P. E., Stoler, M. H., Wright Jr, T. C., Sharma, A., Wright, T. L., & Behrens, C. M. (2011). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *The lancet oncology*, 12(9), 880-890.
- Castle, P. E., & Maza, M. (2016). Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiology & Infection*, 144(3), 449-468.
- Chaturvedi, AK, Myers, L., Hammons, AF, Clark, RA, Dunlap, K., Kissinger, PJ, y Hagensee, ME (2005). Prevalencia y patrones de agrupamiento de genotipos del virus del papiloma humano en infecciones múltiples. *Biomarcadores Epidemiología y Prevención del Cáncer*, 14 (10), 2439-2445.
- Chen, Z., Schiffman, M., Herrero, R., DeSalle, R., Anastos, K., Segondy, M., ... & Burk, R. D. (2018). Classification and evolution of human papillomavirus

- genome variants: Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) and Alpha-3 (HPV61). *Virology*, 516, 86-101.
- Chute, D. J., Covell, J., Pambuccian, S. E., & Stelow, E. B. (2006). Cytologic–histologic correlation of screening and diagnostic Papanicolaou tests. *Diagnostic cytopathology*, 34(7), 503-506.
 - Cobas® 4800 (2016) . HPV Test CE package insert. Rev. 9.0. Consultado 11 abril 2019 en <https://spanish.hpv16and18.com/hcp/estudio-clinico-athena-vph/fundamentacion-y-diseno-del-estudio.html>
 - Cook, D. A., Mei, W., Smith, L. W., van Niekerk, D. J., Ceballos, K., Franco, E. L., ... & Kraiden, M. (2015). Comparison of the Roche cobas® 4800 and Digene Hybrid Capture® 2 HPV tests for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *BMC cancer*, 15(1), 968.
 - Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, *et al.* (1999).A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess*;3:1-196.
 - Cuzick, J., Clavel, C., Petry, K. U., Meijer, C. J., Hoyer, H., Ratnam, S., ... & Iftner, T. (2006). Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International journal of cancer*, 119(5), 1095-1101.
 - Cuzick, J., Cadman, L., Mesher, D., Austin, J., Ashdown-Barr, L., Ho, L., ... Szarewski, a. (2013). Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*, 108(October 2012), 908–13. <http://doi.org/10.1038/bjc.2013.22>.
 - Darragh, T. M., Colgan, T. J., Cox, J. T., Heller, D. S., Henry, M. R., Luff, R. D. & Wilkinson, E. J. (2012). The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 136(10), 1266-1297.
 - Deodhar, KK.(2012). Screening for cervical cáncer and human papillomavirus:Indian context.Clin Lab Med;32:193-205.
 - De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 7(7), 453-459..
 - De Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., ... & Vallejos, C. S. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*, 11(11), 1048-1056.
 - De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., & Zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17–27. <http://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>.

- De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. (2013). 445(1-2):2-10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023. Epub 2013 May 16.
- Domínguez Bauta, S. R., Trujillo Perdomo, T., Aguilar Fabr e, K., & Hernández Menéndez, M. (2018). Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 44(1), 1-13.
- Elbasha E, Dasbach E, Insigna R. (2007). Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Disease*;13:1
- Eurocytology(2014). Citologia en base liquida. Disponible en : <https://www.eurocytology.eu/es/course/819> Accesado:07 febrero 2019.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ... & Bray, F. (2013). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. International Agency for Research on Cancer, France.
- Brotherton, JM, Gertig, DM, May, C., Chappell, G., y Saville, M. (2016). El impacto de la vacuna contra el VPH en las mujeres australianas: listo para un programa de detección basado en el VPH. *The Medical Journal of Australia* , 204 (5), 184.
- Flores-Miramontes, M. G., Torres-Reyes, L. A., Aguilar-Lemarroy, A., Vallejo-Ruíz, V., Piña-Sánchez, P., Cortés-Gutiérrez, E., ... & Jave-Suárez, L. F. (2015). Prevalencia de genotipos de VPH en México y en el mundo detectados mediante Linear Array. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(S2), 122-130.
- Garnett G, Kim J, French K, Goldie S. (2006).Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines of cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*;24(S3):178-186
- Garza Salazar, J. G., & Juárez Sánchez, P. (2013). *El cáncer*(No. 8). Universidad Autónoma de Nuevo León
- GLOBOCAN 2018.http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=
- Goldie SJ. Chapter 15: (2003).Public health policy and cost-effectiveness analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr*;31:102-10.
- González-Losa, M., Rosado-Lopez, I., Valdez-González, N., & Puerto-Solís, M. (2004). High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients. *Journal of Clinical Virology*, 29(3), 203-206.

- Gonzalez Pier, E., Barraza Lloréns, M., Gutiérrez Delgado, C., & Vargas Palacios, A. (2006). *Sistema de Protección Social en Salud. Elementos conceptuales, financieros y operativos*. FCE/Secretaría de Salud/Fundación Mexicana para la Salud/Instituto Nacional de Salud Pública.
- Hanahan, D., y Weinberg, RA (2000). Los distintivos del cáncer. *cellular*, 100 (1), 57-70.
- Hanahan, D., y Weinberg, RA (2011). Focos del cáncer: la próxima generación. *cell*, 144 (5), 646-674.
- Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López-Carrillo L, Rojas-Martínez R.(1994). Evaluación del programa de detección oportuna del cáncer del cuello uterino en la ciudad de México: un estudio epidemiológico de casos y controles con base poblacional. *Gac Med Mex*; 130:201-9
- Herrera, Y. A., & Piña-Sánchez, P. (2015). Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(6).
- Hiller T, Iftner T. (2004). The human papilloma virus. In: Prendiville W, Davies P, editors. *HPV Handbook*. London: Taylor and Francis, 12–27.
- Hoffmann, D., Brunnemann, K. D., Prokopczyk, B., & Djordjevic, M. V. (1994). Tobacco-specific N-nitrosamines and Areca-derived N-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 41(1), 1-52.
- Hoffmann D, Hoffmann I, Hansen HH. Tobacco consumption and lung cancer, *Lung cancer. Advances in basic and clinical research*, (1995) Boston Kluwer Academic Publ (pg. 1-42)
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, (2012). Biological agents. volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization. Int. Agency Res. Cancer 100, 1–441.
- ICO/IARC (2018). Mexico Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018. Disponible en: http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/MEX_FS.pdf Accesado: 07 febrero 2019.
- Jhingran A, Russel AH, Seiden MV, et al. Cancers of the cervix, vagina and vulva.(2008) In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. *Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa; Elsevier.1745-1765.
- Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ.(2002). Cost effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA*;287:2382-90
- Kurman, R. J., Davey, D. D., & Wilbur, D. C. (2004). *The Bethesda system for reporting cervical cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes*. Springer Science & Business Media.
- La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S and Tavani A (2001). Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf*. 24: 741- 754. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124100-00003>.
- Lazcano-Ponce, E., Herrero, R., Muñoz, N., Cruz, A., Shah, K. V., Alonso, P., ... & Hernández, M. (2001). Epidemiology of HPV infection among Mexican

women with normal cervical cytology. *International Journal of Cancer*, 91(3), 412-420.

- Lazcano-Ponce EC, Rascon-Pacheco RA, LozanoAscenci R, Velasco-Mondragón HE. (1997). Mortality from cervical carcinoma in Mexico: Impact of screening, 1980-1990. *Salud Publica Mex*; 39:266-73.
- Lazcano-Ponce, E., Stanley, M., Muñoz, N., Torres, L., Cruz-Valdez, A., Salmerón, J., ... & Hernández-Ávila, M. (2014). Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*, 32(6), 725-732.
- Legood R, Gray AM, Mahe C, Wolstenholme J, Jayant K, Nene BM, *et al.* (2005). Screening for cervical cancer in India: How much will it cost? A trial based analysis of the cost per case detected. *Int J Cancer*;117:981-7.
- Levi, A. W., Bernstein, J. I., Hui, P., Duch, K., Schofield, K., & Chhieng, D. C. (2016). A Comparison of the Roche Cobas HPV Test With the Hybrid Capture 2 Test for the Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes. *Arch Pathol Lab Med*, 140, 153–157. <http://doi.org/10.5858/>
- Longworth M, Laimins LA. (2004). Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*;68:362-72.
- López, A., & Lizano, M. (2006). Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. *Cancerología*, 1(1), 31-55.
- Lorincz, A. T., Castle, P. E., Sherman, M. E., Scott, D. R., Glass, A. G., Wacholder, S., ... & Schiffman, M. (2002). Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *The Lancet*, 360(9328), 228-229.
- Loustalot-Laclette, M., Espinoza-Romero, R., Bla-Rodriguez, I., Vite-Patiño, G., & Jerezano-de la Rosa, O. (2006). Manual de Procedimiento Para la Toma de la Muestra de Citología Cervical. Centro Nacional de Equidad de Genero y Salud Reproductiva. 33pp.
- Lundes, O. R., García, R. P., Godínez, G. E., & Hernández-Valencia, M. (2009). Estudio de la patología citológica del cérvix. *Perinatología y Reproducción Humana*, 23(1), 12-17.
- Lyon, France: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2013
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW, for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.
- McCann, M. F., Irwin, D. E., Walton, L. A., Hulka, B. S., Morton, J. L., & Axelrad, C. M. (1992). Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 1(2), 125-129.
- Mateos, M. L., de Antonio, J. C., Rodríguez-Domínguez, M., Sanz, I., & Rubio, M. D. (2011). Evaluación de un sistema de PCR a tiempo real (cobas

- 4800) para la detección separada de los genotipos 16 y 18 y otros genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(6), 411-414.
- Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J. S., ... & International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. (2002). Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*, 359(9312), 1093-1101.
 - Organización Mundial de la Salud (OMS), CDC, & OPS. (2016). *Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino*.
 - Organización Mundial de la Salud (2015) Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales – 2ª ed.
 - Organización Mundial de la Salud (OMS). (2018). Cáncer: Datos y cifras. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> el 29 de enero de 2019.
 - Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS). Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. (2014) Washington, DC: OPS, 2014.
 - Orozco-Colín, A., Carrillo-García, A., Mendez-Tenorio, A., Ponce-de-León, S., Mohar, A., Maldonado-Rodríguez, R., ... & Lizano, M. (2010). Geographical variation in human papillomavirus prevalence in Mexican women with normal cytology. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(12), e1082-e1087.
 - Papanicolaou G. (1942). A new procedure for staining vaginal smears. *Science*: 438-439.
 - Park, Y., Lee, E., Choi, J., Jeong, S., & Kim, H. S. (2012). Comparison of the Abbott RealTime High-Risk Human Papillomavirus (HPV), Roche Cobas HPV, and Hybrid Capture 2 assays to direct sequencing and genotyping of HPV DNA. *Journal of clinical microbiology*, 50(7), 2359-65.
 - Pathology and Genetics of tumours of the Breast and Female Genital Organs. International Agency for Research on Cancer (IARC).(2003) Edited by Fattaneh A. Tavassoli and Peter Devilee. IARC Press, Lyon.
 - PaVE: Papilloma virus genome database.(2018). [Pave.niaid.nih.gov](https://pave.niaid.nih.gov). Disponible en <https://pave.niaid.nih.gov/#about>. Accesado 31 de marzo del 2019.
 - Pérez-Cruz, E., Winkler, J. L., Velasco-Mondragón, E., Salmerón-Castro, J., García, F., Davis-Tsu, V., ... & Hernández-Avila, M. (2005). Detección y seguimiento con inspección visual del cérvix para la prevención del cáncer cervicouterino en las zonas rurales de México. *salud pública de méxico*, 47(1), 39-48.
 - Pett M, Herdman, MT, Palmer, RD, Yeo, GS, Shivji, MK, Stanley, MA, et al. (2006). Selection of cervical keratino- cytes containing integrated HPV16

- associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A* ;103:3822-7.
- Pina-Sanchez, P., Hernandez-Hernandez, D. M., Lopez-Romero, R., Vazquez-Ortiz, G., Perez-Plasencia, C., Lizano-Soberon, M., ... & Salcedo, M. (2006). Human papillomavirus–specific viral types are common in Mexican women affected by cervical lesions. *International Journal of Gynecological Cancer*, 16(3), 1041-1047.
 - Piqué, X. C., de Sanjosé Llongueras, S., & Jose, F. B. (2007). Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cuello de útero. Nuevas opciones preventivas.
 - Plummer, M., Peto, J., Franceschi, S., & International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. (2012). Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *International journal of cancer*, 130(11), 2638-2644.
 - Poljak, M., Kocjan, B. J., Oštrbenk, A., & Seme, K. (2016). Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *Journal of Clinical Virology*, 76, S3-S13.
 - Prat J, Franceschi S, Denny L, Lazcano Ponce E. (2014). Cancers of the female reproductive organs. En: Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report . First edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 465-81.
 - Prevención y detección oportuna del cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010
 - QIAGEN. (2015). Digene®HC2 High-Risk HPV DNA Test. QIAGEN®.
 - Ribeiro, A. A., Costa, M. C., Alves, R. R. F., Villa, L. L., Saddi, V. A., dos Santos Carneiro, M. A., ... & Rabelo-Santos, S. H. (2015). HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infectious agents and cancer*, 10(1), 16.
 - Richart RM, Lerch V, Barron BA (1967). A time-lapse Cinematographic study in vitro of mitosis in normal human cervical epithelium, dysplasia, and carcinoma in situ. *J natl cancer inst.* (3):571–577.
 - Roura, E., Iftner, T., Vidart, J. A., Kjaer, S. K., Bosch, F. X., Muñoz, N., ... & Torcel-Pagnon, L. (2012). Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC infectious diseases*, 12(1), 145.
 - Salcedo, M., Pina-Sanchez, P., Vallejo-Ruiz, V., Monroy-Garcia, A., Aguilar-Lemarroy, A., Cortes-Gutierrez, E. I.,... & Apresa-Garcia, T. (2014). Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican institute for social security. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 15(23), 10061-10066.
 - Salmeron J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernandez M, Hernandez P, Leyva A, et al.(2003). Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Can Caus Cont*;14(6):505-512

- Sankaranarayanan, R., Basu, P., Wesley, RS., Mane, C., Keita, N. *et al.* (2004). Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer*, 110:907-13.
- Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz, V. (2015). Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(S2), 166-171.
- Sargent, A., Bailey, A., Turner, A., Almonte, M., Gilham, C., Baysson, H., ... & Mather, J. (2010). Optimal threshold for a positive hybrid capture 2 test for detection of human papillomavirus: data from the ARTISTIC trial. *Journal of clinical microbiology*, 48(2), 554-558.
- Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, Bosch FX, de Sanjose S. (2012) Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer.* ;7(1):38. doi: 10.1186/1750-9378-7-38.
- Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. (2003). Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*; 361(9364):1159-1167.
- Söderlund-Strand, A., Rymark, P., Andersson, P., Dillner, J., & Dillner, L. (2005). Comparison between the Hybrid Capture II test and a PCR-based human papillomavirus detection method for diagnosis and posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of clinical microbiology*, 43(7), 3260-3266.
- Spriggs, C., & Laimins, L. (2017). Human papillomavirus and the DNA damage response: Exploiting host repair pathways for viral replication. *Viruses*, 9(8), 232.
- Statistics, C. (2004). Método de detección viral comparado con la prueba citológica periódica para el tamizaje de mujeres. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 15(3), 203–204. <http://doi.org/10.1590/S1020-49892004000300013>.
- Torres-Ibarra, L., Lazcano-Ponce, E., Franco, E. L., Cuzick, J., Hernández-Ávila, M., Lorincz, A., & León-Maldonado, L. (2016). Triage strategies in cervical cancer detection in Mexico: methods of the FRIDA Study. *salud pública de méxico*, 58, 197-210.
- Trottier, H., Mahmud, S., Costa, MC, Sobrinho, JP, Duarte-Franco, E., Rohan, TE, ... y Franco, EL (2006). Infecciones del virus del papiloma humano con múltiples tipos y riesgo de neoplasia cervical. *Biomarcadores Epidemiología y Prevención del Cáncer* , 15 (7), 1274-1280.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/ajpmsuppl/harris1.htm> Accesado: 09 de Enero de 2019.
- Velázquez-Márquez, N., Paredes-Tello, M. A., Pérez-Terrón, H., Santos-López, G., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz, V. (2009). Prevalence of human

- papillomavirus genotypes in women from a rural region of Puebla, Mexico. *International Journal of Infectious Diseases*, 13(6), 690-695.
- Velázquez-Márquez, N., Jiménez-Aranda, L. J., Sánchez-Alonso, P., Santos-López, G., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz, V. (2010). Human papillomavirus infection in women from Tlaxcala, Mexico. *Brazilian Journal of Microbiology*, 41(3), 749-756.
 - Viens, L.J.; Henley, S.J.; Watson, M.; Markowitz, L.E.; Thomas, C.C.; Thompson, T.D.; Razzaghi, H.; Saraiya, M.(2016). Human papillomavirus-associated cancers-United States, 2008–2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly.* 65, 661–666.
 - World Health Organization. (2012). Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer*, 100(Pt B), 1-441.
 - World Health Organization (WHO).(2019). Screening and Early Detection of Cancer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/en>. Accesado: 09 de Enero de 2019.
 - World Health Organization. (2013). WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women.
 - Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A.(2000). HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*.283:81-6
 - Wright Jr, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Apple, R., Derion, T., & Wright, T. L. (2012). The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(1), 46-e1.
 - Yu, S., Kwon, M. J., Lee, E. H., Park, H., & Woo, H. Y. (2015). Comparison of clinical performances among Roche Cobas HPV, RFMP HPV PapilloTyper and Hybrid Capture 2 assays for detection of high-risk types of human papillomavirus. *Journal of medical virology*, 87(9), 1587-1593.
 - Zaldívar Lelo de Larrea, G., Martín Molina, F., Sosa Ferreyra, C. F., Ávila Morales, J., Lloret Rivas, M., Román Lara, M., & Vega Malagón, G. (2012). Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 77(4), 315-321.
 - Zur Hausen, H. (1996). Papillomavirus infections—a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1288(2), F55-F78.
 - Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews cancer*, 2(5), 342.
 - Zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology*, 384(2), 260-265.

ANEXO 1. HOJA DE DATOS CLINICOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS
LABORATORIO DE ONCOLOGÍA MOLECULAR

Nuevas estrategias moleculares para el tamizaje del cáncer cérvicouterino: importancia de la genotipificación y participación de las coinfecciones en la progresión del cáncer R-2016-785-028

I. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Y UNIDAD DE ATENCIÓN		
Fecha de colecta: Día: Mes: Año:	Muestra no.:	Folio: [Espacio para código de barras]
Nombre:		Fecha de nacimiento: Día: Mes: Año:
Edad:	Talla:	Peso: IMC:
Ocupación: Ama de casa <input type="checkbox"/> 1 Obrero <input type="checkbox"/> 2 Agricultor <input type="checkbox"/> 3 Estudiante <input type="checkbox"/> 4 Técnico <input type="checkbox"/> 6 Profesionista <input type="checkbox"/> 7 Exposición a sustancias tóxicas: Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 Tipo de sustancias tóxicas: _____		
Afiliación:	UMF:	Tel:
Lugar de residencia:	Entidad federativa:	Municipio/Del.:

II. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS Y CLÍNICOS						
Edad de menstruación:		Edad de inicio de vida sexual:		No. Parejas sexuales:		
No. Embarazos:		No. Abortos :		No. Partos:		No. Cesáreas:
Fecha de última menstruación: Día: Mes: Año:			Ha recibido vacuna de VPH: Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 Desconocido <input type="checkbox"/> 9			
Fecha de menopausia: Mes: Año:			Otras ITS:			
No <input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1	Cardiovascular <input type="checkbox"/> 11	Metabólica <input type="checkbox"/> 12	Oncológica <input type="checkbox"/> 13	EPOC <input type="checkbox"/> 14	Reumática <input type="checkbox"/> 15	Alérgica <input type="checkbox"/> 16
Comorbilidad			Métodos anticonceptivos Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 Desconocido <input type="checkbox"/> 9			
Hormonal <input type="checkbox"/> 1		DIU <input type="checkbox"/> 2		Preservativo <input type="checkbox"/> 3		Salpingoclasia <input type="checkbox"/> 4 Otro _____
Tabaquismo: si la respuesta es sí pase a la sección V Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 Desconocido <input type="checkbox"/> 9			Alcoholismo: Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 Desconocido <input type="checkbox"/> 9			

III. ESTUDIOS PREVIOS	
Papanicolaou	
Se ha realizado Papanicolaou: Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0	Cuántas veces se ha realizado el Papanicolaou:
Edad del primer Papanicolaou:	Fecha de último Papanicolaou: Día: Mes: Año:
Resultado de último Papanicolaou:	
Colposcopia	
Se ha realizado colposcopia: Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0	Cuántas colposcopias se ha realizado:
Fecha de última colposcopia: Día: Mes: Año:	Resultado de última colposcopia:

Biopsia	
Se ha realizado biopsia	Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0
Fecha: Día: Mes: Año:	Tipo de procedimiento: Bordes libres de enfermedad: Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0
Resultado de Biopsia: NIC1 <input type="checkbox"/> 1 NIC2 <input type="checkbox"/> 2 NIC3 <input type="checkbox"/> 3 CACU <input type="checkbox"/> 4	
Otros especifique:	
Tratamiento:	

IV. ANTECEDENTES FAMILIARES	
Algún familiar tuvo o tiene cáncer: Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0	
Tipo de cáncer:	Parentesco:
Tipo de cáncer:	Parentesco:
Tipo de cáncer:	Parentesco:
Línea familiar a la que pertenece: Paterna <input type="checkbox"/> 1 Materna <input type="checkbox"/> 2 Ambos <input type="checkbox"/> 3	

V. TABAQUISMO				
¿Usted ha fumado o fuma productos de tabaco (incluidos cigarrillos, puros, pipas, tabaco masticable, rapé)?	No <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1 Fumador actual	<input type="checkbox"/> 2 Exfumador	<input type="checkbox"/> 3 Probador
Ha fumado más de 100 cigarrillos u otros productos de tabaco durante toda su vida?	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0		
Cuál es el principal producto de tabaco que usted consume o consumió (en caso de ex fumadores) cada día	<input type="checkbox"/> 0 cigarrillos	<input type="checkbox"/> 1 puro	<input type="checkbox"/> 2 pipa	<input type="checkbox"/> 3 Tabaco masticable
Nota: Si el encuestado dice que realiza la actividad pero consume menos de un cigarrillo al día, especifique en el espacio cuantas veces a la semana o al mes. Si el encuestado informa sobre el consumo en cajetillas o cartones, averigüe cuántas unidades hay en cada uno para calcular el total.				
Si usted es ex fumador ¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar? anote el número en solo una de las medidas	Años _____	meses _____	Semanas _____	Días _____
Nota: Solo interesa la fecha en que el encuestado dejó de fumar con regularidad. No incluya casos esporádicos en que el encuestado ha fumado productos de tabaco.				
En promedio, cuánto tiempo fumó o cuánto tiempo ha fumado hasta el momento? Marque solo una de las medias y anote el número	Años _____	Meses _____	Semanas _____	Días _____

**ANEXO 2.- TABLA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS
DE PACIENTES MEXICANAS TAMIZADAS CON LA PRUEBA CH2®**

TABLA.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS TAMIZADAS CON LA PRUEBA CH2®					
CH2®		DISTRIBUCION MUJERES TAMIZADAS	CDMX	PENÍNSULA YUCATAN	Valor de p
GRUPO DE EIDADES(AÑOS)		1725(%)	328(19)	1397(81)	
	≤24 n (%)	62(3.6)	13(4)	49(3.5)	0.000
	25-29 n (%)	275(15.9)	23(7)	252(18)	
	30-39 n (%)	551(31.9)	117(35.7)	434(31.1)	
	40-49 n (%)	509(29.5)	128(39)	381(20.1)	
	≥50 n (%)	328(19)	47(14.3)	281(20.1)	
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL		1694(%)	317(18.6)	1377(81.3)	
	≤16 n (%)	429(25.3)	51(16.1)	378(27.5)	0.000
	17-18 n (%)	514(30.3)	103(32.5)	411(29.8)	
	≥19 n (%)	751(44.3)	163(51.4)	588(42.7)	
Nº PAREJAS SEXUALES		1687(%)	317(18.8)	1370(81.2)	
	1 n (%)	633(37.5)	64(20.2)	569(41.5)	0.000
	2-3 n (%)	752(44.6)	165(52.1)	587(42.8)	
	≥4 n (%)	302(17.9)	88(27.8)	214(15.6)	
Nº EMBARAZOS		1701(%)	321(18.9)	1380(81.1)	
	0 n (%)	194(11.4)	47(14.6)	147(10.7)	0.001
	1 n (%)	251(14.8)	62(19.3)	189(13.7)	
	2 n (%)	473(27.8)	93(19.7)	380(27.5)	
	≥3 n (%)	783(46)	119(37.1)	664(48.1)	
Nº PARTOS		1695(%)	319(18.8)	1376(81.2)	
	0 n (%)	686(40.6)	181(56.7)	505(36.7)	0.000
	1-2 n (%)	606(25.8)	111(34.8)	495(36)	
	3 n (%)	403(23.8)	27(8.5)	376(27.3)	
Nº CESAREAS		1696(%)	320(18.9)	1376(81.1)	
	0 n (%)	974(57.4)	151(47.2)	823(59.89)	0.000
	1-2 n (%)	636(37.5)	157(49.1)	479(34.8)	
	3 n (%)	86(5.1)	12(3.8)	74(5.4)	
USO DE		1063(%)	210(19.8)	853(80.2)	

ANTICONCEPTIVOS					
	HORMONAL n (%)	111(10.4)	18(8.6)	93(10.9)	0.000
	PRESERVATIVO n (%)	128(12)	46(21.9)	82(9.6)	
	OTRO n (%)	824(77.5)	146(69.5)	678(79.5)	
TABAQUISMO		1624(%)	320(19.7)	1305(80.3)	
	SI n (%)	277(17)	71(22.2)	2016(15.8)	0.022
	NO n (%)	1347(83)	249(77.8)	1098(85)	
ALCOHOLISMO		1376(%)	303(22)	1073(78)	
	SI n (%)	346(25.1)	111(36.6)	235(21.9)	0.000
	NO n (%)	1027(74.6)	192(63.4)	835(78.1)	

ANEXO 3.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS TAMIZADAS CON LA PRUEBA COBAS 4800®

TABLA 8.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES MEXICANAS TAMIZADAS CON LA PRUEBA COBAS 4800®					
	DISTRIBUCION MUJERES TAMIZADAS				VALOR DE P
		CDMX	PENÍNSULA YUCATAN		
GRUPO DE EDADES(AÑOS)	970(%)	702(72.4)	268(27.6)		0.000
≤24 n (%)	57(5.9)	47(6.8)	10(3.7)		
25-29 n (%)	120(12.4)	61(8.7)	59(22)		
30-39 n (%)	307(31.6)	218(31.1)	89(33.2)		
40-49 n (%)	287(29.6)	213(30.3)	74(27.6)		
≥50 n (%)	199(20.5)	163(23.7)	36(13.4)		
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL	916(%)	654(71.4)	262(28.6)		0.000
≤16 n (%)	174(19)	34(14.4)	80(30.5)		
17-18 n (%)	285(31.1)	2016(31.5)	79(30.2)		
≥19 n (%)	457(49.9)	354(54.1)	103(39.3)		
Nº PAREJAS SEXUALES	908(%)	649(71.5)	259(28.5)		0.000
1 n (%)	278(30.6)	173(26.7)	105(40.5)		
2-3 n (%)	417(45.9)	307(47.3)	110(42.5)		
≥4 n (%)	213(23.5)	169(26)	44(17)		
Nº EMBARAZOS	898(%)	650(72.4)	248(27.6)		0.000
0 n (%)	140(15.6)	124(19.1)	16(6.5)		

	1 n (%)	172(19.2)	135(20.8)	37(14.9)	
	2 n (%)	253(28.2)	179(27.5)	74(29.8)	
	≥3 n (%)	333(37.1)	212(32.6)	121(48.8)	
N° PARTOS					
		892(%)	646(72.4)	246(27.6)	0.000
	0 n (%)	430(48.2)	341(52.8)	89(36.2)	
	1-2 n (%)	317(35.5)	227(35.1)	90(36.6)	
	3 n (%)	145(16.3)	78(12.1)	67(27.6)	
N° CESAREAS					
		891(%)	645(72.4)	246(27.6)	0.000
	0 n (%)	516(57.9)	376(58.3)	140(56.9)	
	1-2 n (%)	340(38.2)	245(38)	95(38.6)	
	3 n (%)	35(3.9)	24(3.7)	11(4.5)	
USO DE ANTICONCEPTIVOS					
		622(%)	461(74.1)	161(25.9)	0.000
	HORMONAL n (%)	103(16.6)	80(17.4)	23(14.3)	
	PRESERVATIVO n (%)	130(20.9)	105(22.8)	25(15.5)	
	OTRO n (%)	389(62.5)	276(59.9)	113(70.2)	
TABAQUISMO					
		865(%)	263(30.4)	82(60.6)	0.000
	SI n (%)	209(24.2)	154(25.6)	55(20.9)	
	NO n (%)	656(75.8)	448(74.4)	208(78.8)	
ALCOHOLISMO					
		789(%)	557(70.6)	232(29.4)	0.000
	SI n (%)	241(30.5)	185(33.2)	56(24.1)	
	NO n (%)	548(69.3)	372(66.8)	176(84.8)	