



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SUBDIVISION MEDICINA FAMILIAR
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA+MEDICINA FAMILIAR NO.1
LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR.

RELACION ENTRE EL DIAGNOSTICO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON PCR
CONTRA LA TECNICA DE PAPANICOLAU PARA CANCER CERVICOUTERINO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:
DRA. ANA RUTH COTA PEREZ

TUTOR O TUTORES:
DRA. ANDREA SOCORRO ALVAREZ VILLASEÑOR
HOSPITAL GENERAL DE ZONA+MEDICINA FAMILIAR NUM. 1
LA PAZ, B.C.S.

LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR , 22 DE OCTUBRE DEL 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

La Paz Baja California Sur, 2019

**RELACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON
PCR CONTRA LA TÉCNICA DE PAPANICOLAU PARA CÁNCER CERVICOUTERINO**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DR. ANA RUTH COTA PÉREZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE MEDICINA FAMILIAR

A U T O R I Z A C I O N E S:

DR(A). RUTH GARCÍA VALDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES EN
HGZ + MF N° 1, LA PAZ BAJA CALIFORNIA SUR

D. EN C. ANDREA S. ÁLVAREZ VILLASEÑOR.
ASESOR DE TESIS
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DELEGACIÓN BAJA CALIFORNIA SUR
LA PAZ BAJA CALIFORNIA SUR, 2019

DR. (A). RUTH GARCÍA VALDEZ
ASESOR DE TESIS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES EN
HGZ+MF N° 1, LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR

DR. (A) GABRIELA ACOSTA KELLY
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HGZ + MF N° 1, LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR

D. EN C. ANDREA S. ÁLVAREZ VILLASEÑOR.
COORDINADORA AUXILIAR MÉDICA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DELEGACIÓN BAJA CALIFORNIA SUR

DR. RICARDO ALCALÁ EZQUEDA
COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS
DELEGACIÓN BAJA CALIFORNIA SUR

LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR, 2019.

**RELACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON
PCR CONTRA LA TECNICA DE PAPANICOLAU PARA CANCER CERVICOUTERINO**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

COTA PEREZ ANA RUTH

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. JUAN JOSÉ MAZÓN RAMÍREZ

JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

DR. GEOVANI LÓPEZ ORTIZ

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES

COORDINADOR DE DOCENCIA DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

INDICE:

1. Título.	
2. Índice general	5
3. Marco teórico	10
4. Planteamiento del problema	17
5. Justificación	17
6. Objetivos	
a. General	18
b. Específicos.	18
7. Hipótesis	18
8. Metodología	
a. Tipo de estudio.	18
b. Población, lugar y tiempo de estudio	19
c. Tipo de muestra y tamaño de la muestra	19
d. Criterios de inclusión, exclusión y de eliminación	20
e. Información a recolectar (variables a recolectar)	21
f. Método o procedimiento para captar la información.	22
g. Consideraciones éticas	24
9. Resultados	
a. Descripción (análisis estadístico) de los resultados	25
b. Tablas (cuadros) y gráficas	25
10. Discusión (interpretación analítica) de los resultados encontrados	30
11. Conclusiones	32
12. Referencias bibliográficas.	33
13. Anexos	38

DEDICATORIA.

Esta tesis está dedicada hacia todas las personas que estuvieron junto a mí ayudando a que este camino tan bello pero a la vez tan difícil, haya sido tan llevadero, en especial a Dios que como señor y creador supo encaminarme para servirle ya que es él, el creador de todo lo que existe y es a él a quien nos debemos, dedico todo este esfuerzo a nuestro Señor Dios, que durante largas noches y días interminables estuvo guiándome a ayudar a otro ser humano. A mi madre que con todo su amor estuvo siempre apoyándome, orientándome a seguir siendo un gran ser humano, a mi esposo que con su amor a sido paciente en este camino hacia mi futuro como médico, y sobre todo a mis grandes amores, mis 2 hijos, quienes tuvieron la paciencia al estar esperando a que llegara a casa, y pudiera escuchar sus aventuras del día. A mi tutora que dedicó días enteros en nuestra preparación para que llegara a nuestra meta final, el poder ser un MEDICO FAMILIAR, con grandes capacidades para ayudar al prójimo.

AGRADECIMIENTO.

A MI ESPOSO.

A él le agradezco su gran paciencia y amor, ya que, sin su apoyo, no estaría hoy, realizando mi gran sueño, el poder ser medico familiar, ya que, con sus sabias palabras, y su orientación en momentos difíciles, sabia como sobrellevar la situación, y ayudarme a que diera lo mejor de mí, y lo mejor como pareja que somos, juntos hemos logrado nuestro gran sueño de crecer como pareja y profesionistas

A MI MADRE:

Que, con su apoyo desde el inicio de esta etapa de ser médico, a estado conmigo, levantándome cuando veía que ya no podía, con sus palabras me decía: hija, tu eres un gran ser, y puedes salir adelante, esto no es nada, tan solo un granito en este camino de la vida; Gracias madre por secar mis lágrimas en momento de desesperación y por tu apoyo incondicional, te amo.

A MIS HIJOS.

Por tenerme la paciencia y el apoyo que me daban por las tardes, al estar estudiando; A mi hijo pequeño que me decía: mamá me voy a sentar contigo a estudiar, para que no estés sola y yo sea como tú, una Doctora buena que alivia a los niños y abuelitos; a mi hija, que a pesar de no estar en ocasiones en sus momentos importantes, me brindaba su apoyo y gran amor, refiriendo que entendía que estaba estudiando para superarme.

ADSCRITOS,

No hay forma de agradecer a mi Coordinadora la Dra. Ruth García Valdez que nos llevo de la mano durante este proceso, que nos guio y preparo para ser mejores, trabajo en cada uno de nosotros, puliendo nuestras virtudes, sacrificando tiempo de su familiar, por estar con cada uno de nosotros, guiándonos en este camino de sabiduría; así como a cada uno de nuestros médicos adscritos en cada área, en lo que fue nuestra casa en este camino IMSS, que estuvieron aportando de su conocimiento para que día a día aprendiéramos lo mejor de cada uno de ellos, gracias de nuevo por todo su apoyo incondicional y su paciencia; a nuestra UNAM con su área de Posgrado, que nos dio su gran conocimiento en el área de salud.

FAMILIA DELGADO OLGUIN.

Familia importante en este proceso, que estuvieron apoyándome cada día, semana, mes. Gracias Familia Delgado Olguin, por todo y cada uno de sus momentos dedicados a mi y mi familia, gracias, por no dejarme vencer en momentos difíciles.

RESUMEN.

El VPH (Virus de papiloma humano) es el único virus asociado directamente con el desarrollo de verrugas o tumores epiteliales. Una citología normal no excluye la posibilidad que exista una infección por el VPH. Por censo local IMSS CaCu, hay 288 mujeres diagnosticadas en el año 2016, dando una prevalencia de 0.030.

Objetivo General: Identificar la relación entre el diagnóstico del virus de papiloma humano con PCR contra la citología tradicional en mujeres de 20 a 59 años para CaCu.

Material y métodos:

Estudio observacional, descriptivo, en expedientes de pacientes diagnosticadas con CaCu, en mujeres de 20 a 59 años, durante campaña realizada en Octubre del 2016. Se midió la relación entre citología tradicional contra PCR, para el diagnóstico de VPH, variables demográficas y factores asociados a CaCu. El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS V.21, iniciando con estadística descriptiva, porcentaje, media, moda para asociación de variables se utilizó Ji². Se respetaron principios éticos de Belmont, confidencialidad de los sujetos, riesgo menor al mínimo, se someterá al CLIEIS 301 para evaluación y registro.

Resultados: se obtuvo una sensibilidad del 100% así como una especificidad del 95.2% de los resultados obtenidos con pruebas realizadas, dentro de los cuales, indicó que efectivamente hay un VPP del 14.3% que presentan alteración en el PCR aun con citologías negativas.

Conclusiones. En el estudio se revisaron expedientes de pacientes con resultados, donde se observó que aun con citología cervical negativa, el PCR, esta positivo para VPH.

Palabras claves: VPH, Cáncer cervicouterino, citología cervical, PCR

SUMMARY.

HPV (Human Papilloma Virus) is the only virus directly associated with the development of warts or epithelial tumors. A normal cytology does not exclude the possibility that there is an HPV infection. By local census IMSS CaCu, there are 288 women diagnosed in 2016, giving a prevalence of 0.030.

General Objective: To identify the relationship between the diagnosis of human papilloma virus with PCR against traditional cytology in women aged 20 to 59 years for CaCu.

Material and methods:

Observational, descriptive study in files of patients diagnosed with CaCu, in women from 20 to 59 years old, during a campaign carried out in October 2016. The relationship between traditional cytology against CRP, for the diagnosis of HPV, demographic variables and associated factors was measured to CaCu. The analysis was performed in the statistical package SPSS V.21, starting with descriptive statistics, percentage, mean, mode for association of variables Ji2 was used. Belmont ethical principles were respected, confidentiality of the subjects, risk less than minimum, will be submitted to the CLIEIS 301 for evaluation and registration.

Results: a sensitivity of 100% was obtained as well as a specificity of 95.2% of the results obtained with tests performed, among which, it was indicated that there is indeed a PPV of 14.3% that present alteration in the PCR even with negative cytologies.

Conclusions In the study, records of patients with results were reviewed, where it was observed that even with negative cervical cytology, CRP is positive for HPV.

Keywords: HPV, Cervical cancer, cervical cytology, PCR

Marco teórico.

El VPH es el único virus asociado directamente con el desarrollo de cáncer en el tracto anogenital, señalándose como el agente etiológico del mismo. El VPH infecta las mucosas y las superficies cutáneas, provocando la aparición de verrugas o tumores epiteliales, que de acuerdo al riesgo de transformación maligna, se conocen los siguientes tipos: a) bajo riesgo: 6,11,32,42,43,44,54 y 81; b) alto riesgo: 16,18,31,33,34,35,39,45,56,59,66,68 y 70. Estos virus atacan a las células de la capa basal de la epidermis o la mucosa en donde se establece un reservorio viral y se multiplican en el núcleo de las células y algunas variedades se integran en el ADN del huésped, lo que puede ocasionar la transformación maligna de la célula.¹⁻⁶

Estos son los tipos virales más comunes en lesiones cervicales y han sido utilizados como sondas para el diagnóstico molecular. Se identifican de alto riesgo oncogénico principalmente 16 y 18, los cuales son los responsables del 70% de los cánceres de cuello uterino, vagina, ano y de 30-40% de los cánceres de vulva; también se ha relacionado con el cáncer de pene y orofaringe. Otros factores de riesgo y probables de progresión son el uso prolongado de anticonceptivos orales, la co-infección por Chlamydia Trachomatis, el consumo de tabaco, alcohol, drogas y el déficit nutricional, frecuente en adolescentes (dietas deficientes en frutas y verduras). De acuerdo con un estudio reciente del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) la infección por virus del papiloma humano es la más frecuente, con una prevalencia de 18%.⁵⁻¹¹

Los grupos de adolescentes más afectados fueron las afro-americanas 48% seguido de las blancas 20%. Otro estudio realizado por la National Health and Nutrition Examination Survey con 838 adolescentes entre 14-19 años, reportó una prevalencia de infecciones de transmisión sexual de 40% y la de virus del papiloma humano representó 13% de los casos, una de cada cinco mujeres tenía un tipo viral de alto riesgo.^{11,12}

El impacto del Ca de cuello uterino podría ser disminuido en la población femenina mediante un diagnóstico certero y precoz de los factores predisponentes e iniciadores de la patología. Entre estos factores se encuentra el virus del papiloma humano (VPH), el cual se transmite sexualmente y cuyos genotipos más importantes, 16 y 18, están distribuidos con una frecuencia mediana de 25.7% y un alta de 51.8% en las lesiones de bajo y alto grado de cérvix, respectivamente.¹³

El Cáncer Cervicouterino (CaCu) es causado por la infección persistente de Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo. Estudios sobre prevalencia de VPH oncogénico han reportado un patrón concordante de prevalencia de VPH con disminución de la edad, eliminación viral y reducción de exposición a nuevos tipos de VPH. La prevalencia viral es el producto de la incidencia (adquisición de nuevas infecciones) y la duración (persistencia).¹³

En la actualidad la neoplasia cervicouterina es una de las enfermedades más frecuentes en la mujer y se indica lo importante que es establecer un diagnóstico temprano y oportuno para disminuir la morbimortalidad por dicha entidad. Factores de riesgo aparte del clarísimo rol del VPH, tenemos a la edad, hábito de fumar, déficit nutricional, promiscuidad, como los más importantes.¹⁴

La infección por VPH es altamente prevalente en las poblaciones jóvenes y sexualmente activas, con una incidencia de hasta el 20% la infección es casi pasajera, con una duración media de unos ocho meses en los serotipos VPH de bajo riesgo y de 13 meses en los serotipos carcinógenos de VPH. En las pacientes infectadas, los tipos carcinógenos de VPH se vuelven persistentes y predisponen a las mujeres al cáncer 10 a 40 años más tarde. Se ha demostrado un pico máximo de presentación en mujeres menores de 25 años, reportando una prevalencia de 16.7% de ADN-VPH en este grupo de edad y en mujeres menores de 35 años la prevalencia de VPH fue de 12.8% y de 7.1 entre los 35 y 54 años.¹⁵

Cuando se compara a México con diferentes países del mundo, se demuestra un patrón similar considerándose a las adolescentes un grupo de riesgo. En adolescentes sexualmente activas con infección subclínica detectada por PCR, la frecuencia encontrada es de 20%, con un incremento del riesgo a 50-60% cuando tienen o han tenido varias parejas sexuales. Muñoz y colaboradores examinaron la incidencia en mujeres que inicialmente tenían citología normal y virus del papiloma humano negativo; esta incidencia fue mayor en adolescentes entre los 15-19 años, con una incidencia acumulada de 17% al año y de 35.7 a los 3 años.¹⁶⁻¹⁸

La infección por VPH es un factor predisponente, pero no suficiente, de cáncer de cérvix. Existen factores exógenos y endógenos que conjuntamente con el VPH influyen en el riesgo de progresión de la infección cervical a cáncer de cérvix.³ El genotipo viral se considera el factor de riesgo más importante (además del número de parejas sexuales, edad de inicio de las relaciones sexuales, antecedente de embarazo antes de los 17 años de edad y zona de transformación amplia e inmadura).

19-20

Tradicionalmente se ha recomendado iniciar la citología convencional un año después de haber iniciado relaciones sexuales y cada dos años si la citología es en base líquida; sin embargo, a pesar de la alta frecuencia de infecciones por virus del papiloma humano y del incremento de la neoplasia intraepitelial cervical en los últimos años en mujeres adolescentes sanas con sistema inmune intacto.

17

La infección por virus del papiloma humano y las lesiones de bajo grado tienen una tasa de resolución espontánea hasta de 80% de los casos durante el primer o segundo año. En la actualidad y de acuerdo con evidencias (ATLS TRIAGE STUDY ASCUS/LSIL) y recomendaciones de la Sociedad Americana de Cáncer (American Cancer Society) se recomienda iniciar las pruebas de escrutinio tres años después de la primera relación sexual.¹⁹

Puesto que el VPH se considera el agente etiológico del cáncer cervical, surge la necesidad de disponer de ensayos que permitan el diagnóstico temprano de la infección por VPH. Actualmente, se utilizan ensayos moleculares para el diagnóstico y tipificación de VPH: la reacción en cadena de polimerasa (PCR). La PCR es una técnica molecular poderosa, muy específica y sensible, capaz de detectar entre 10 y 200 copias de genoma viral por muestra, aunque es muy laboriosa y relativamente costosa, comparada con citología tradicional.²⁰⁻²²

La estrategia de la Secretaría de Salud a través del Centro nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva es que en mujeres menores de 25 años se debe realizar sólo citología y ser conservador con los resultados y dejar como primer paso la detección de ADN-VPH en mujeres mayores de 30 años. Si es positiva a virus de alto riesgo se realizará citología cervical, de ser anormal se realizará colposcopia. La tendencia actual del tratamiento de pacientes con lesiones por virus del papiloma humano sin displasia es más conservadora y opta por la observación con citología cervical cada seis meses.²⁰

La citología cervical es la herramienta más usada para el cribado del cáncer cervical, sin embargo, dada la importancia de la infección por VPH como factor etiológico de esta tumoración, se ha propuesto la detección viral en los programas de cribado de cáncer cervical en algunos países y es una técnica aprobada en fecha reciente por la OMS para la tamización primaria del cáncer de cuello uterino.²³

La posibilidad de reducir el porcentaje de falsos negativos de citología en el primer cribado de la población y la incorporación de una prueba molecular de VPH son algunas de las razones para evaluar estas pruebas. Se han realizado estudios, en donde los casos reportados con citología cervical normal, el 45.8% resulto positivo por PCR, de estos 12.5% presentó infección por un subtipo de alto riesgo. La sensibilidad de la citología para determinar la infección por VPH comparada con el diagnóstico por PCR como prueba de oro, fue de 685 y su especificidad fue de 43.9% con un valor predictivo positivo de 57%.^{24,25}

La prevalencia máxima de HPV cervical estudiada por técnica de PCR se presenta entre los 20-25 años de edad, 10-20% de mujeres VPH positivas en cérvix presentan alteraciones citológicas; 20% de las mujeres jóvenes sin actividad sexual presentan HPV en cérvix y el 60% de las mujeres sexualmente activas, las mujeres con citología cervical negativo presentan una prevalencia de VPH variable entre 3.7-47.9% según método y población estudiada. De acuerdo a técnica de PCR, en el cáncer cervical se ha detectado DNA de los tipos de alto riesgo en un 93-99%.²⁴⁻²⁶

No hay duda, de que una citología normal no excluye la posibilidad que exista una infección por el VPH. Resulta obvio, que lo ideal sería trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad, como las técnicas de biología molecular, pero esto, lamentablemente no siempre es posible por el alto costo de las mismas. A pesar de que la prueba de Papanicolau ha probado ser una herramienta valiosa en la prevención del cáncer de cuello uterino, el análisis de los frotis cervicales es un proceso dispendioso con un alto costo por la mano de obra que puede ser llevado a cabo únicamente por citotecnólogos altamente calificados.^{28,30}

Más aún, la interpretación de los frotis es un proceso subjetivo y sujeto a error diagnóstico. Una prueba objetiva basada en la detección del ADN del VPH de alto riesgo parecería ser una alternativa práctica. Aunque a pesar de que la prueba de VPH es un método sensible en la detección de lesiones NIC del cuello uterino, esta prueba no es lo suficientemente específica para ser un método práctico de exploración primario del cáncer de cuello uterino.^{28,29}

La mayor prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico tipos 16,18,31,33,45,51,52,58,59, se encuentran en África y América Latina. El VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto Indonesia y Argelia donde VPH 18 es el más común. VPH 45 presenta alta frecuencia en África Occidental. Los tipos 33,39 y 59 se encuentran en Centroamérica y Sudamérica. De acuerdo a registros, se presentaron casos de mortalidad por cáncer Cérvicouterino a nivel nacional, en un 11.9% en el 2014, en el estado de Baja California Sur, 12.1 % tasas por cada 100,000 mujeres de 25 años y más.²⁴⁻³⁰

Para el cribado del cáncer cervical se ha utilizado tradicionalmente la citología o prueba del Papanicolaou, sin embargo, su sensibilidad para detectar lesiones es baja, aproximadamente 55.4%. En comparación, la prueba de detección del ADN de los genotipos VPH-AR en muestras cervicales tiene una sensibilidad hasta del 96.6% para detectar lesiones precancerosas, aunque es menos específica que la citología. Sin embargo, el verdadero valor de la prueba de detección del ADN de los VPH-AR es su altísimo valor predictivo negativo cercano al 100% que permite espaciar los cribados con la seguridad de no desarrollar NIC 3 en por lo menos tres años y algunos autores aseguran que hasta 5 años.^{31,32}

La aplicación extensa del cribado por citología cervical ha reducido dramáticamente la incidencia y las muertes por cáncer cérvico-uterino en la mayoría de los países desarrollados. Ya que la infección aparece muchos años antes que la neoplasia, la prueba de detección de ADN del VPH ofrece la posibilidad de reducir mucho más la incidencia del cáncer si se aplica razonable y extensamente.^{32,33,34}

Mediante una hoja de recolección de datos se investigaron los siguientes datos: edad, practica de tabaquismo, edad de la menarca, edad a la que iniciaron vida sexual activa, número de parejas

sexuales, número de embarazos, partos, cesáreas y abortos, método de planificación familiar, resultado de citología, resultado de PCR y hallazgos colposcópicos.³⁵

La infección causada por el VPH se ha incrementado en los últimos 20 años y las tasas de mayor prevalencia son en adolescentes y mujeres jóvenes. Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y clínico, incluyendo a 84 pacientes de 25 a 34 años de edad, con un resultado de citología anormal a las cuales se les practico genotipificación de 14 genotipos del Virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncológico mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) con sistema COBAS 4800, en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.³⁵

Resultados. El estudio citológico reporto a 15 (17.85%), mujeres con Atipia escamosa cervical (ASC-US), 64 (76.35%) con Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LEIBG), cuatro (4.7%) con Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LEIAG) y una (1.1%) con Células Glandulares Atípicas (AGC).

En cuanto a los resultados de genotipificación, se obtuvo lo siguiente: 66 casos (78.5%) fueron positivos para el panel o “pool” de alto riesgo (12 genotipos de alto riesgo), seis fueron positivos para el VPH-16 (7.14%), cinco positivos para el panel de Alto Riesgo (AR) más VPH-16 (5.95%), tres fueron positivos al VPH -18 (3.5%) y cuatro casos fueron negativos (4.76%).³⁵

Al correlacionar las alteraciones citológicas con el tipo de VPH, se encontró que de los 15 ASC-US, 13 fueron positivas al panel de AR y 2 fueron negativas. De las 64 LIEBG: 51 fueron positivas al panel AR, 6 positivas al VPH-16, 3 positivas al VPH 18, 2 positivas al pool de AR más VPH-16 y 2 negativas. De las 4 LIEAG, 1 fue positiva al pool de AR y 3 positivas al pool AR más VPH-16. La paciente que presento AGC fue positiva al panel de AR.

Conclusiones. La prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico es alta (95%) en las mujeres jóvenes con resultados anormales de citología. Este estudio muestra que la infección por varios tipos de VPH (“pool” de 12 genotipos) se encontró en 78.57% de los casos, mientras que los genotipos 16 y 18 sólo se encontraron en el 16.66% de las citologías anormales.³⁵

Técnicas de detección temprana y genotipificación molecular del VPH como la reacción en cadena de la polimerasa convencional (Polimerase Chain Reaction, PCR), PCR en tiempo real (Real Time-PCR) e hibridación con sondas, se están convirtiendo en importantes herramientas de los protocolos de prevención y manejo del cáncer cervical in situ. Es así por ejemplo que la PCR convencional

posee una sensibilidad del 89.3% y especificidad cercana al 94% para la detección del VPH, de manera que reduce los falsos negativos de las técnicas convencionales (citología, colposcopia, inmuno-histoquímica, etc).^{36,37}

La comparación del método de lavado con el convencional para la toma de muestra de fluido exo-endocervical, con el propósito de determinar presencia de VPH, representa el primer reporte realizado en Venezuela. Globalmente, existen estudios que comparan la toma de muestra de fluido cérvico vaginal para realizar la prueba citológica de la forma convencional, en la cual las células son extendidas directamente sobre una lámina, con respecto a la transferencia de las células a un medio líquido. En este caso no se trata de lavado vaginal sino de dispersión de células atrapadas en el hisopo o cepillo antes de aplicar la prueba de Papanicolaou; dicha dispersión no evita resultados contradictorios.³⁷

Adicionalmente, esta comparación de ambos métodos de toma de muestra se realizó en una misma paciente de forma secuencial, lo cual presenta la ventaja de uniformidad en cuanto al tiempo de colecta, el personal médico, los materiales y reactivos utilizados y los laboratorios involucrados, entre otros factores. En conclusiones, utilizando el método de lavado exo-endocervical para la obtención de muestras, se obtiene mayor cantidad y calidad de ADN lo cual permite una mayor precisión en el diagnóstico de VPH y por lo tanto, en la prevención y diagnóstico, en sus primeras etapas, del cáncer cervicouterino.³⁸

Por tal motivo, considero relevante, la importancia de la realización de este estudio de investigación, el cual es para mejorar la calidad de atención hacia las mujeres con respecto a la detección temprana de factores de riesgo para cáncer cervicouterino, como lo es el VPH, que conlleva a la evolución de displasia, por lo que se estaría a futuro controlando la evolución del mismo, se realizó en el Puerto de Loreto de Baja California Sur, con los resultados de citologías cervicales y pruebas PCR, que se obtuvieron en la campaña en el mes de Octubre del 2016.

Planteamiento del problema.

De acuerdo a últimos reportes de mujeres que han acudido a realización de PCR de manera particular, en recientes campañas interinstitucionales, han presentado resultados positivos para diferentes tipos de VPH, de los cuales predominan los de alta malignidad, observando que en conjunto presentan resultados de citología cervical negativa, sin datos de presencia de VPH, donde mujeres menores de 20 años, sin poder realizarse citologías de control, a pesar de haber iniciado vida sexual activa, antes de los 20 años, han sido pacientes que su PCR ha sido positiva, y en algunos casos, han evolucionado hacia algún tipo de displasia; considero relevante, insistir en paciente menores de 20 años, acudan a realización de PCR y citología cervical, en conjunto con la atención médica, para detectar oportunamente los cambios a nivel cervical, secundario a VPH. Por tal motivo, surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es la relación entre el diagnóstico de VPH, con PCR contra la citología tradicional en mujeres de 20 a 59 años para Cáncer Cervicouterino?

Justificación.

En la UMF 11 en el Puerto de Loreto, B.C.S, se cuenta con un total de 1704 mujeres adscritas entre 20 y 59 años de edad, de una población total de 5942 derechohabientes, se atendieron un total de 1904 consultas en mujeres de 20 años y más, dentro de las cuales, 170 mujeres acudieron a medicina preventiva y a la campaña de detección de CaCu durante el mes de Octubre del 2016 para realización de acciones preventivas como: realización de citología cervical y PCR. Se ha detectado en los últimos años, que ha descendido la tasa de mortalidad, por cáncer cervicouterino, de un 19% a un 11.9%, y a nivel del Estado de Baja California Sur, ha descendido del 19.8 a un 12.1 %, de acuerdo al reporte establecido de la SSA/DGED/INEGI, en mujeres de 25 años y más. Se ha obtenido resultados en pacientes menores de 20 años, con vida sexual activa, PCR positivas a tipos de alto riesgo: 16,18; y casos de mujeres mayores de 20 años de edad, con PCR positiva a diferentes tipos de VPH, y con citología cervical negativa, por lo cual considero relevante, hacer hincapié, que se debería de hacer PCR en mujeres con factores de riesgo relevantes, para un pronto diagnóstico, evitando complicaciones sin opciones de tratamientos. Estableciendo con esto, la importancia, de continuar informando sobre los cuidados al contacto sexual, con utilización de método de barrera: preservativo; y la pronta atención y realización de detección oportuna de VPH, para evitar el desarrollo hacia displasia cervical. Es de suma importancia disminuir los factores de riesgos modificables y no modificables, tratando que la identificación de lesiones sea lo más tempranamente posible.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Identificar la relación entre el diagnóstico de VPH con PCR y la citología tradicional en mujeres de 20 a 59 años para Cáncer Cervicouterino.

Objetivos específicos:

- Identificar factores de riesgo más comunes en esta población (edad, inicio de vida sexual activa, número de parejas)
- Comparar resultados de PCR positivo y citología cervical negativa en mujeres con inicio de vida sexual activa antes de los 20 años, con mujeres con inicio de vida sexual activa después de los 20 años.
- Identificar número de parejas sexuales en mujeres con PCR positivo
- Identificar a mujeres que acuden a consulta con PCR +

Hipótesis:

No hay relación entre el diagnóstico de VPH con PCR positiva contra la citología cervical negativo en mujeres de 20 a 59 años.

Hipótesis alternativa:

Si hay relación entre los resultados de prueba PCR positivo para detección de VPH en mujeres con citología cervical negativa.

Metodología:

- a. **Diseño del estudio:** Observacional descriptivo.
- b. **Población, lugar y tiempo de estudio.**

Universo.

Mujeres en el rango de 20 a 59 años que han presentado PCR positiva para VPH realizadas en mujeres derechohabientes de UMF 11 de la comunidad de Loreto B.C.S; y pacientes con resultados de citología cervical negativa en un rango de 20 a 59 años.

Población de estudio:

Total de expedientes de mujeres derechohabientes de 20 a 59 años que tuvieron resultados de PCR (+) o (-) con citología cervical negativa.

c. **Tipo de muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.

c. **Tamaño de la muestra:** De una sola proporción.

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (P)(q)}{\delta^2}$$

En donde:

- N: Tamaño de muestra que se requiere.
- *P: proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio.
- q: 1-p (complementario, sujetos que no tienen la variable en estudio)
- δ : precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar.
- $Z\alpha$: Distancia de la media del valor de significación propuesto. Se obtiene de tablas de distribución normal de probabilidades y habitualmente se utiliza un valor α de 0.03, al que le corresponde un valor Z de 1.96.

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.030)(0.97)}{(0.03)^2}$$

$$N = \frac{(3.8416) (0.0291)}{(0.03)^2}$$

$$N = \frac{0.1117}{0.0009}$$

$$N = 124.1$$

$$\underline{\underline{N=125}}$$

Con un poder del 95% se calcula el tamaño de la muestra proporcional, quedando a razón de 125 pacientes por reposición por pérdidas.*p: prevalencia local 2016. (IMSSCaCu).

d. Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Mujeres de 20 a 59 años de edad que acudieron a detección de VPH por medio de la prueba PCR, campaña realizada en el mes de octubre 2016, derechohabiente de la UMF 11.
- Mujeres con resultados de prueba de PCR (+) para serotipos de VPH, en el rango de edades de 20 a 59 años, con vida sexual activa, derechohabientes de UMF 11.
- Mujeres con resultado de prueba de PCR (+), y citología cervical negativa en los rangos de 20 a 59 años, que pertenecen a la UMF 11.
- Mujeres derechohabientes que acudieron a la campaña interinstitucional en el mes de octubre del 2016.

TABLA 1. TABLA DE VARIABLES						
NOMBRE	TIPO	NATURALEZA	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TECNICA	UNIDAD
Edad	Independiente	Cuantitativa Discreta	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Años cumplidos al momento del diagnostico	Revisión expediente	años
Inicio de vida sexual activa	Independiente	Cuantitativa	Edad a la que inicia su relación sexual	Años cumplidos al momento de su primera relación sexual	Revisión de expediente	años
Citología cervical	Independiente	Cualitativa discreta	Toma de muestra de las células del endocérnix y exocérnix. Es uno de los métodos para detectar en etapas tempranas el CaCu	Resultado de prueba realizada a la fecha del estudio	Revisión de expediente	negativa positiva
PCR	Dependiente	Cualitativa	Técnica de laboratorio que permite amplificar pequeños fragmentos de ADN para identificar gérmenes microscópicos que causan enfermedades.	Resultado de la prueba realizada a la fecha del estudio	Revisión de expediente	Negativa positiva
Cervicovaginitis	independiente	cuantitativa	Proceso infeccioso e inflamatorio localizado en útero, cérvix, vagina con presencia de flujo, el cual varía dependiendo del agente causal	Número de veces que acudió a consulta por sintomatología de cervicovaginitis	Revisión de expediente	numérica
Número de parejas sexuales.	independiente	cuantitativa	Total de parejas con las cuales se mantuvo algún tipo de relación sexual.	Número de parejas sexuales referido al momento del estudio.	Revisión de expediente clínico.	numérica

Descripción general del estudio.

Previa autorización del CLIES 301, se realizó un estudio observacional descriptivo, durante el periodo del 1 de Marzo a 30 de Junio del 2018, con revisión de expedientes en mujeres del grupo blanco definido como todas las pacientes del grupo determinado, y que además se realizó la citología cervical de acuerdo a la NOM citología cervical de acuerdo técnica establecida en NOM-14-SSA2-1994 y que además se realizó la técnica de PCR.

- Mujeres con citologías negativas.
- Mujeres con citologías negativas y prueba de PCR (+)
- Mujeres dentro del rango de edad de 25 a 59 años.
- Mujeres que pertenecen a la UMF 11, en Loreto, B.C.S.

La fuente primaria de información que se utilizó fue: expediente con resultados de prueba PCR y citología cervical.

Procesamiento de los datos y análisis estadísticos.

Se realizó estadística descriptiva como promedios frecuencia, porcentaje, media, moda, desviaciones estándar para asociación de variables se utilizará χ^2 .

Se hizo un análisis inferencial de la información se utilizó la prueba t de Student para las variables numéricas y de razón en caso de que la población tenga normalidad, para el caso de variables evaluadas mediante frecuencias se utilizó la Chi cuadrada de Pearson. Un valor de P igual o menor de 0.05 es considerado como significativo.

TABLA 2. Recursos financieros y factibilidad.		
Presupuesto por Tipo de Gasto		
Gasto de Inversión		
1	Equipo de cómputo.	20,000
2	Herramientas y accesorios.	15,000
Subtotal Gastos de Inversión		35,000
Gasto Corriente		
1	Artículos, materiales y útiles diversos.	10,000
2	Gastos de trabajo de campo	20,000
3	Pago por servicios externos.	20,000
4	Viáticos, pasajes y gastos de transportación.	15,000
Subtotal Gasto Corriente		65,000
TOTAL		100,000

Recursos humanos:

Investigador principal: Ana Ruth Cota Pérez.

Asesor metodológico: Dra. Ruth García Valdez/ Dra. Andrea Álvarez Villaseñor.

Asesor estadístico: ARIMAC.

Otro personal: ARIMAC: Área de Informática Médica y Archivo Clínico, medicina preventiva

Recursos físicos:

- **Área física:** se realizará en área de medicina preventiva de UMF 11 y en unidad donde se realizó la campaña para la prueba de PCR para detección de VPH, en el puerto de Loreto BCS.
- **Formato de recolección de información:** copia de los resultados de PCR y citologías cervicales de las mujeres de 20 a 59 años que acudieron a la campaña de realización de citología tradicional y PCR.
- **Papelería:** computadora personal, hojas blancas, carpetas de aro, folders, clips, corrector: liquid paper, borrador, lápiz, plumas, bicolor, copias.

Financieros:

Serán proporcionados por el investigador.

Aspectos éticos.

Tal como se cita en los principios básicos de Belmont para la investigación, se ha considerado el respeto a las personas, beneficencia y justicia, este estudio primero es para beneficio de la paciente se le toma a la paciente en cuenta y ella decidirá si quiere participar o no, otorgándole una carta de consentimiento informado, donde se le describe cómo va a participar y con qué propósito.

Con relación a la declaración de Helsinki, este estudio dentro de los principios generales, párrafo 10 que considera las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación; Apartado de Riesgos, costos y beneficios, párrafo 17 es de riesgo mínimo, dentro del apartado de Consentimiento Informado en el párrafo 32 requiere consentimiento informado por escrito, y dentro del apartado Privacidad y Confidencialidad del párrafo 24 se considera la confiabilidad de su información personal, resguardando la intimidad de la persona.

Ajustándose a las normas éticas y legales, de la Ley general de Salud, del Título Quinto, Capítulo Único, Artículos: 96 apartado I – II, artículo 100 apartado I, II, III, V y VI.

Este protocolo se someterá al comité local de investigación y ética en investigación (CLIEIS 301) para su evaluación y registro.

RESULTADOS.

Descripción de los resultados estadísticos.

Se realiza estudio descriptivo y observacional en 125 pacientes a las cuales se les realizó citología cervical y PCR, para detección de VPH, se tomaron en cuenta algunos factores de riesgo como inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales e infecciones vaginales.

De acuerdo al tamaño de muestra para el estudio realizado, se obtuvo de acuerdo a nuestras variables; una media en edad 42.06, IVSA 18.42, número de parejas sexuales 1.18. **TABLA 3.**

Tabla no. 3. Variables cuantitativas n=125			
	Edad	IVSA	Número parejas sexuales
Media	42.06	18.42	1.18
Mediana	39.00	18.00	1.00
Desv. típ.	12.408	3.178	.422

Se visualiza el impacto en el porcentaje en un 18.4%, que de acuerdo a la edad de inicio de vida sexual, y el predominio es de 18 años, seguido del 9.6% a los 15 años, esto re que el promedio de inicio de vida sexual, está entre los 15 y 18 años, impactando en la cuestión, del aumento de presentar infecciones de transmisión sexual, ya que a esta edad, no se presenta la educación sobre estas patologías, y de mayor relevancia hacia el VPH. **TABLA 4**

TABLA Núm. 4. Inicio de vida sexual activa (IVSA) n=125		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad (Años)		
12	1	0.8
13	1	0.8
14	9	7.2
15	12	9.6
16	10	8.0
17	20	16
18	23	18.4
19	8	6.4
20	15	12
21	6	4.8
22	5	4
23	2	1.6
24	7	5,6
25	4	3.2
27	1	0.8
29	1	0.8
TOTAL	125	100

Las infecciones vaginales, se incrementan al iniciar vida sexual activa, lo cual se observa al realizar las citologías cervicales, ya que es uno de los métodos que se utiliza para la detección de Cáncer cervicouterino, en donde también nos proporciona la detección de infecciones vaginales, de las cuales se obtuvo un total de 29 pacientes con resultados de procesos infecciosos región vaginal, de los cuales, la mayor frecuencia fue de 10 casos con un 8% en Cervicitis bacteriana por flora cocoide, seguida de vaginosis por gardenella con una frecuencia de 9 casos y un porcentaje de 8%. **TABLA 5.**

TABLA Núm. 5. Distribución por frecuencia de las infecciones vaginales n= 125

	Frecuencia	Porcentaje
Vaginosis por Gardenella	9	7.2
Cervicitis bacteriana por flora cocoide	10	8
Cervicitis por tricomoniasis	1	0.8
Vaginosis bacteriana cocoide	7	5.6
Candidiasis vaginal	1	0.8
Cervicitis por actinomyces	1	0.8
Sin infección.	96	76.8
Total	125	100.0

Al observar los resultados obtenidos, donde se realiza la asociación entre los resultados de PCR y citología cervical, se obtiene chi cuadrada, de 0.000, donde encontramos PCR positivo con citología cervical positiva, y 6 negativos; y a su vez, PCR negativo con citología cervical negativo de 118 casos. **TABLA 6, 7.**

Tabla Núm. 6. citología cervical n=125		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Citología cervical positiva	1	0.8
Citología cervical negativa	124	99.2

Tabla Núm. 7. Reacción en cadena de polimerasa (PCR) n=125		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
PCR positivo	7	5.6
PCR negativo	118	94.4
Total	125	100.0

Por último, para corroborar la sensibilidad y especificidad de la prueba, en esta serie de pacientes, se encontró una sensibilidad del 100% (porcentaje de pacientes que detecta el test como afectados entre los que efectivamente presentan la alteración o enfermedad para la que está diseñado el test). Una especificidad del 95.2% (porcentaje de pacientes que el test identifica como sanos entre los que no presentan la alteración). VPN 100%, (porcentaje de pacientes que efectivamente no presentan la alteración o enfermedad entre todos los que dan resultado negativo al test). VPP 14.3% (valor predictivo positivo es el porcentaje de pacientes que efectivamente presentan la alteración o enfermedad entre todos los que dan resultado positivo al test). **TABLA 8**

Tabla no. 8. Asociación de Reacción en Cadena de Polimerasa y citología cervical n=125			
	Citología Cervical		Valor de P (IC 95%)
	Positivo	Negativo	
Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) Positiva	1	6	0.000 (0.633-1.160)
	14.3%	85.7%	
	0	118	
Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) Negativo	0.0%	100 %	

*Chi cuadrada(Intervalo de confianza al 95%)

DISCUSION.

En base al estudio realizado de tipo descriptivo y observacional de 125 pacientes derechohabientes IMSS, derivados de la campaña que se realizó en el mes de Octubre del 2016, se observo que en base a los resultados de las muestras realizadas de PCR y citología cervical, aunado a algunos factores de riesgo como la edad de inicio de vida sexual, que a menor edad sea su inicio, presenta mayor numero de parejas sexuales, y a su vez, aumenta el riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual, donde el de mayor relevancia es el VPH, siendo algunos serotipos predictores para cáncer cérvico uterino, en comparación con otros estudios realizados, obtenemos que la neoplasia cervicouterina es una de las enfermedades más frecuentes en la mujer por lo tanto es de suma importancia establecer un diagnóstico temprano y oportuno para disminuir la morbimortalidad por dicha entidad.¹⁵

Las Técnicas de detección temprana y genotipificación molecular del VPH como la reacción en cadena de la polimerasa convencional (polimerase chain reaction, PCR), PCR en tiempo real (Real Time-PCR) e hibridación con sondas, se están convirtiendo en importantes herramientas de los protocolos de prevención y manejo del cáncer cervical in situ. Es así por ejemplo que la PCR convencional posee una sensibilidad del 89.3% y especificidad cercana al 94% para la detección del VPH, de manera que reduce los falsos negativos de las técnicas convencionales (citología, colposcopia, inmuno-histoquímica, etc).^{36,37}

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud del año 2008, 645 000 mujeres padecieron de cáncer de útero, 389.000 de ellas murieron por esta causa.³⁷

En relación con el inicio de vida sexual activa, se refleja que la edad promedio se encuentra entre los 18 años, al comparar con otros estudios arrojó que la edad promedio de las pacientes el rango fue de 37 años con una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 55 años. Se recomiendan para screening primario de cáncer de cuello uterino en mujeres mayores de 30 años, ya que su uso en adolescentes es controversial debido a que esta población manifiesta infecciones nuevas y transitorias, pero no una patología maligna debido al largo período de latencia entre la infección y el desarrollo del carcinoma, por lo que se puede rotular a mujeres de estar en alto riesgo cuando la infección esté destinada a resolverse.³⁹

Además, se realiza asociación sobre los resultados de PCR y citología cervical, que nos refleja que, aun presentando citología cervical negativa, la PCR esta positiva para VPH (p: 0.000).

Es de suma importancia, conocer el tiempo de respuesta de cada uno de los test utilizados que se toman para la detección oportuna para cáncer cervicouterino, el tiempo estimado para la obtención de resultados de la citología cervical, desde que se realiza hasta que llega al laboratorio y se devuelve al personal responsable, conlleva 30 días, de los cuales, si se obtiene un resultado positivo a VPH o alguna lesión intraepitelial, se avisa al derechohabiente en menor tiempo, esto se realiza directamente con el personal responsable del área; con respecto a los resultados de PCR, en la unidad de Loreto, no se cuenta con laboratorio para la pronta respuesta de los resultados del mismo, motivo por el cual, los resultados se obtuvieron hasta los 2 meses, desde que se realizo la toma y se entregaron al área encargada, a diferencia de la citología cervical, no se informa de manera inmediata al personal, sino hasta que se obtiene el resultado por escrito, se informa al derechohabiente.

CONCLUSION.

Acorde al análisis de investigación realizado, se concluye que el cáncer cervicouterino se sigue detectando en etapas tardías, ya que a pesar de realizarse el cribado en las mujeres con vida sexual activa, no se está haciendo énfasis sobre la importancia de la detección oportuna, ya mencionado en investigaciones previas, que la citología cervical sigue siendo el estándar de oro para nuestra detección de VPH e infecciones en cavidad vaginal, se ha iniciado la realización de detección de VPH mediante la prueba de PCR, que logra detectar la presencia de VPH aun teniendo la citología cervical negativa para el mismo.

Ante la presencia de factores de riesgo, como el inicio a temprana edad de vida sexual activa, incrementa el riesgo de adquisición del VPH, y sobre todo al no contar con una educación sexual y de medidas preventivas sobre todo durante la etapa de la adolescencia.

Por lo que considero, debemos de realizar mayor énfasis en promoción a la salud, métodos de planificación familiar priorizando el uso de preservativo, VPH y su detección oportuna de cáncer cérvico uterina con la realización de citología cervical, PCR o colposcopia.

En base a los resultados obtenidos de los test utilizados para detección de VPH, se observo que PCR tiene mayor especificidad y sensibilidad sobre la citología cervical, se está utilizando a toda mujer con antecedente de vida sexual activa, en comparación con la citología cervical, la cual se realiza con un rango de edad de los 25 años en adelante, siendo esto significativo al momento de la detección, ya que podemos encontrar casos ya con lesiones en cérvix, secundario al VPH.

De acuerdo al rol tan importante que juega el médico familiar, podemos decir que es de suma importancia integrar y sumar los esfuerzos del equipo multidisciplinario de las unidades de medicina familiar a fin de llevar a cabo acciones específicas y sistematizadas para lograr un diagnóstico temprano y la referencia oportuna, contribuyendo a disminuir las cifras tan elevadas de morbimortalidad y el saldo social, del cual no podemos ver cifras pero podemos inferir que la orfandad y la desintegración familiar forman parte del lastre de estas patologías, que lejos de disminuir van a la alza con un marcado predominio en los países en vías de desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Zür Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc assoc am physicians*. 3a ed. pp.:581-587. 1996.
2. Ferenczy A, Franco E. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia. *Lancet oncol*. 2002. pp.:11-16.
3. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin microbial rev* 2003; 16(s1):1-17.
4. Baker T, Newcomb W, Olson N, Cowsett I, Olson C, Brown J. Structure of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys. J*. 1991; 60:1445-1446.
5. Volkow P., Rubí S., Lizano M., Carrillo A; High Prevalence of Oncogenic Human Papillomavirus in the genital tract of women with human immunodeficiency virus. *Gynecol oncol* 2001; 82:27-31.
6. Jastreboff Et T: role of human papilloma a virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Rev postgrad med j* 2002; 78:225-228.
7. Schiffman M, Castle PE. Human Papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:930-934.
8. Emans S, Laufer M, Goldstein D, *Pediatric and Adolescent Gynecology*. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2002; 13:388-406.
9. Tatti, S. *Colposcopia y Patologías del tracto genital en la era de la vacunación*. Buenos Aires: medica Panamericana, 2008 p368.
10. Dell D., Chen H., Ahmad F., Stewart D., Knowledge about human papillomavirus among adolescents. *Obstet gynecology* 2000; 96:653-656.
11. Kristin M, Jessica A: human papillomavirus and adolescent girls. *Current women's health* 2002; 2:468-475.
12. Moscicky AB human papilloma virus infection in adolescents. *Pediatric clinic north am* 1999; 46:783-807.
13. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/xWx.pdf>

14. Castellsagué x et al . Chapter 3. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003.
15. Franco EL, et al . Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005.
16. Sánchez-Alemán MA. Prevalencia y factores asociados a la infección por *Treponema Pallidum*, virus del herpes simple tipo 2 y virus del papiloma humano en estudiantes universitarios (tesis de maestría). Cuernavaca: Escuela de Salud Pública de México/Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
17. Muñoz N. Mendez F, Posso H. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190:2077.
18. Lazcano-Ponce E., epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int. J. Cancer*: 2001; 91:412-420.
19. Wright JD, Davila RM, pinto KR, Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet. Gynecol* 2005; 106:115-120.
20. Alan M. Direct medical cost for surgical and medical treatment of condylomata accuminata. *Arch Dermatol* 2001; 137:337-341.
21. Gayon VE, Hernandez OH, Sam SS. Lombardo AE. Efectividad del preservativo para prevenir el contagio de las infecciones de transmisión sexual. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76:88-96.
22. Manhart >LE, kourstsky LA. Docondoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A metanalysis. *Sex Trans. Dis.* 2002; 29:725-35.
23. Walboomers IMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-19.
24. Wieland U, Pfister H; Papillomavirus in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role, Chapter 1 En: Gross G Barraso R. Human Papilloma virus infection. Alemania editorial Ullstein Mosby 1997 pp:1-16.
25. Muñoz N. Human papillomavirus and Cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19: 1-5.

26. Jastreboff A, Cymet T. Role of human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Rev postgrad med J* 2002; 78:225-228.
27. Ley C, Reingold A, Schiffman M. Determinants of Genital Human Papillomavirus Infection in young women. *N Natl Cancer Inst* 1991; 83: 997-1003.
28. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Cancer. In: Molecular Biology of the Cells. 3a Edición. New York and London: Garland Publishing. 1994; p.1255.*
29. Wright TC, Schiffman M, Som D, Cox JT, García F. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology screening. *Am J Obst Gynecol.* 2004; 103:304-9.
30. CONAPO. *Proyecciones de la Población de México, Estados, Municiones y localidades. México. 2000-2030.*
31. Sam-Soto S, Ortiz de la Peña-Carranza A, Lira Plascencia J. Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecología y obstetricia México* 2011; 79(4); 214-224.
32. Lazcano-Ponce E. Epidemiology of HPV infection among mexican women with normal cervical cytology. *Int. J Cancer:* 2001; 91:412-420.
33. Twiggs LB, Hopkins M. High-Risgk HPV DNA testing an HPV-16/18 Genotyping: what is te clinical application? *J Low Genit Tract Dis,* 2011; 15:224-230.
34. Mateos ML, Chacón de Antonio J, Rodríguez-Domínguez M, et al. 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 Microbiología Clínica* 2011; 29(6): 411-414.
35. Concepción Amador Pérez, José Luis López Velázquez, Joel Herrera Cintora, Esperanza Tamariz Herrera, Fernando E. De la Torre Rendón, Fanny Barriga Araujo, Luz Danae Mendoza Larios. Genotipificación del virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) mediante PCR en pacientes de 25 a 34 años de edad con resultados de citología anormal. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior,* 2013;9 (s7) p:7
36. Garcia-Closa S R. et al The role of diet and nutrition in cervical carcinogénesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005.
37. Herzog TJ, et al. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2007.

38. Dr. Henry Aguiar, Lcdo. Fernando González, Lcdo. César Pacheco, Dr. Heriberto Correia, Dra. Nancy Moreno, Dra. Flor Herrera..Comparación de dos métodos para toma de muestra de fluido exo-endocervical para detección molecular del virus de papiloma humano. Rev Obstet Ginecol Venez 2017;77(4):271- 275
39. Nacl er P, Ryd W. Human Papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N ENGL J MED 2007; 357:16:1589-1597.

ANEXOS

Anexo 1.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AVANCE	2017				2018					2019							2020	
	MAR	ABR	JUL	SEP	MAR	MAY	JUN	OCT	DIC	ENE	MAR	MAY	JUL	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE
Pregunta de investigación Marco Teórico																		
Planteamiento del problema, objetivos, justificación, hipótesis y Bibliografía y anexos Registro en SIRELCIS y envío al CLIEIS																		
Protocolo autorizado por CLIEIS																		
Recopilación de datos (30%)																		
Recopilación de datos (70%)																		
Recopilación de datos (100%)																		
Elaboración de base de datos																		
análisis estadístico																		
Interpretación de Resultados y Conclusiones																		
Redacción de tesis (25%)																		
Redacción de tesis (75%)																		
Redacción de tesis (100%)																		
Envío Tesis al CES																		
Envío Tesis a la UNAM																		
Realización de modificaciones																		
Envío de Tesis modificada a la UNAM																		
Aceptación por la Universidad																		

Anexo 3.

TABLA DE RECOLECCION DE DATOS:

1	nombre	núm. afiliación	agregado	edad	IVSA	citología cervical	PCR	Núm. de parejas sexuales	Cervicovaginitis
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									

Anexo 4.

Técnica para toma de PCR:

- Atender los siguientes pasos para la toma de la prueba:
- Explicar el procedimiento a realizar a la paciente solicitando su consentimiento.
- Estar acompañado de la enfermera en caso de personal médico, en todos los casos, para la

Toma de la prueba.

- Preparar el equipo necesario: guantes estériles de látex, espejo vaginal estéril, brocha cervical,
- laminillas, lápiz de diamante, fijador y medios de transporte (PreservCyt),
- Rotular laminilla y el medio de transporte (PreservCyt) con los siguientes datos nombre, RFC y

Fecha.

- Solicitar a la paciente que pase al vestidor para que se coloque la bata con abertura hacia atrás y se descubra de la cintura hacia abajo.
 - Lavarse las manos.
 - Colocar a la paciente en posición ginecológica.
 - Llevar a cabo la exploración de genitales externos con el fin de detectar alguna alteración evaluando: el aspecto de la piel de los muslos, las ingles y la vulva buscando intencionalmente zonas eritematosas, huellas de rascado, manchas discrómicas, lesiones exofíticas, tumores o evidencia de prolapso uterino.
 - Introducir el espejo vaginal, localizar el cérvix y verificar lesiones tanto en vagina como cérvix.
 - Obtener la muestra del cérvix con la brocha cervical. Inserte las cerdas centrales en el cérvix lo suficiente como para permitir que las más cortas entren en contacto con el cérvix. Presione suavemente y rote la brocha en ambas direcciones 1 a 2 veces.
 - Extender la muestra obtenida con la brocha en la laminilla de un solo lado en sentido longitudinal, monocapa y uniforme. Y fije inmediatamente la muestra con el cytospray a una distancia de 25 cm en una sola aplicación.
 - Enjuagar la brocha rápidamente en el frasco con medio de transporte (PreservCyt), presionando la brocha en el fondo del frasco 20 veces, haciendo que las cerdas se separen.
- Como paso

final, agitar la brocha vigorosamente para liberar el material que pueda quedar adherido escurra la brocha en las paredes del frasco, y tire la brocha, no debe dejarse en el medio de transporte.

- Cierre el medio de transporte (PreservCyt hasta el toque, use como indicador la señal colocada en el costado de la tapa la cual debe sobrepasar a la señal encontrada en el vial.
- Identifique el vial con los datos de la paciente (nombre y fecha de toma).

Anexo 5.

CITOLOGIA CERVICAL DE ACUERDO TECNICA ESTABLECIDA EN NOM-14-SSA2-1994:

Generalidades de la Norma.

3.7 Citología cervical: Es la toma de muestra de las células del endocérvix y exocérvix. Es uno de los métodos para detectar en etapas tempranas el cáncer cérvico uterino. También conocida como Papanicolaou.

6.3.1 El estudio de citología cervical es el método de elección para la detección oportuna del cáncer del cuello del útero.

6.3.2 La citología cervical se realizará cada tres años en aquellas mujeres con dos citologías previas anuales consecutivas, con resultado negativo a infección por Virus del Papiloma Humano, displasias o cáncer; las mujeres con los problemas anteriores serán objeto de un seguimiento en una clínica de displasias y, cuando sean dadas de alta, reiniciarán la periodicidad anual. Las mujeres con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos deberán continuar con exámenes anuales hasta que haya dos resultados consecutivos negativos. En las instituciones del Sector Público la citología deberá practicarse gratuitamente, sin exclusión de ninguna mujer solicitante por razones económicas o de edad, pudiéndose brindar el servicio a quien lo solicite con mayor periodicidad.

6.3.3 Para la toma satisfactoria de la citología cérvico vaginal es necesaria la observación directa del cuello uterino mediante el espejo vaginal, tomando una muestra suficiente del exocérvix y endocérvix previo consentimiento informado de la mujer, y que no esté menstruando, eliminándose otras barreras de los servicios y de las usuarias.