



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**CASOS DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO
CONFIRMADOS POR COLPOSCOPIA Y BIOPSIA EN LA
C.M.F.E.Q. XALOSTOC EN EL AÑO 2017 A 2018**

TESIS

Para obtener el título de:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Dra. Rosa Mejía Rodríguez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Armando López Portillo

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 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

- *A las pacientes*, porque cada una son un reto y una gran responsabilidad lo cual me motiva para continuar superándome.
- *Al Dr. José Ángel Cortes Reyna*, por su pasión para la enseñanza, apoyo y por ser un gran ser humano.
- *A la Dra. Marie Elizabeth Raymonde Cajuste Bontemps*, por estar presente en mi vida. Gracias por tu amistad.
- *Dr. Armando López Portillo*, por su gran interés en la investigación, en la enseñanza y por la colaboración para realizar éste proyecto.
- *Al comité organizador del 2º Congreso Interinstitucional de Investigación en Salud*, por haber distinguido mi estudio con el “Primer lugar en investigación epidemiológica” en la sesión de carteles del evento celebrado el 29 de agosto de 2019 en el Hospital Regional del ISSEMYM Toluca, Estado de México.

Dedicatorias

A Don Juanito, mi padre, porque siempre que escucho la palabra superación me acuerdo de ti.

A Lolita, mi madre, por haberme dado tanto amor

A Osvaldo, mi hijo por existir y por tu valiosa ayuda y compañía en esta aventura de titulación. Te amo.

A María de la Luz, mi hermana, eres mi mejor amiga, también te amo

A Juan, Gloria, Carlos y Arturo, por sus enseñanzas, su ayuda y cariño.

Índice

1.	Resumen	5
2.	Definición del problema	6
3.	Marco teórico (marco de referencia o antecedentes)	7
4.	Planteamiento del problema	17
5.	Justificación	18
6.	Hipótesis	19
7.	Objetivos	19
8.	Metodología	20
	Diseño de estudio	
	Población, lugar y tiempo de estudio	
	Tipo de muestra y tamaño de la muestra	
	Criterios de inclusión, exclusión y de eliminación	
9.	Definición de variables	21
10.	Método o procedimiento para captar la información	22
11.	Descripción (análisis estadístico) de los resultados	23
12.	Aspectos éticos	23
13.	Recursos y financiamiento	31
14.	Resultados	32
15.	Discusión	40
16.	Conclusiones	42
17.	Referencias bibliográficas	43
18.	Anexo	45

1. Resumen.

Introducción. Se desconoce el índice de confirmación de casos sospechosos de IVPH por citología y PCR VPH en el programa de tamizaje.

Objetivo. Determinar el índice de confirmación de casos de IVPH por colposcopia y biopsia en el periodo 2017 a 2018 y reportar la utilidad de las pruebas usadas en términos de sensibilidad y especificidad.

Método. Diseño observacional, retrospectivo, transversal, analítico. Universo de 4904 resultados de citología cervical y 2014 de PCR-VPH, una muestra final de 214 reportes de colposcopia y biopsia en la CMFEQ Xalostoc del ISSSTE, de enero 2017 a diciembre de 2018. Se obtuvieron los índices de sospecha de las pruebas tamiz y el índice de confirmación de las pruebas diagnósticas, se calcularon la sensibilidad (Se), especificidad (Es) y el índice de concordancia (Kappa) entre las pruebas diagnósticas.

Resultados. Índice de sospecha en citología 2% y PCR-VPH 12%. La colposcopia confirmó IVPH-LEIEBG en 78% y LEIEAG-Ca 10% de los casos; el estudio histopatológico confirmó IVPH-LEIEBG en 73% y LEIEAG-Ca en 4%. Colposcopia vs biopsia dio Kappa bajo no significativo, Se= 89% y Es= 17%, la colposcopia sobreestimó la gravedad en 28% y la subestimó en 11%. Citología vs colposcopia: Kappa=0.36, $p<0.0001$, Se=67% y Es=84%. Citología vs biopsia: Se=62% y Es=42%. PCR VPH vs colposcopia: Se=47% y Es=16%. PCR VPH vs biopsia: Se=51% y Es=48%.

Conclusión. La colposcopia confirmó 88% y la biopsia 77% casos sospechosos, su baja concordancia es trivial cuando la colposcopia sobreestima un diagnóstico más grave que el real, pero la probabilidad de error al subestimar obliga al uso excesivo de biopsias. Comparadas contra biopsia, la utilidad de la citología es superior que la de PCR VPH para detectar verdaderos positivos (Se), la colposcopia alcanza buena (Se) pero baja (Es). Citología vs colposcopia alcanza buena concordancia y especificidad. El diagnóstico precoz de lesiones precancerosas y su tratamiento oportuno detienen el curso natural de la enfermedad y disminuyen la tasa de complicaciones y muerte.

2. Definición del problema.

La IVPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo, los reportes epidemiológicos señalan que se presenta en 99.7% de los casos de cáncer cervicouterino. A pesar de ser prevenible y existir estrategias de salud pública para mejorar la salud de la mujer, en nuestro país es la segunda causa de muerte en mujeres mayores de 25 años, ya que en países en desarrollo como el nuestro, el diagnóstico se realiza tardíamente, principalmente en poblaciones de bajos recursos económicos, ignorancia y difícil acceso a los servicios de salud.

En este estudio se determinó el índice de sospecha en las pesquisas por citología y PCRVPH, así como la frecuencia de casos de infección por virus papiloma humano confirmados por colposcopia y biopsia en un periodo de dos años en la Clínica de colposcopia de la CMFEQ Xalostoc, para conocer la velocidad con la que ocurre este fenómeno en nuestra población, parámetro que sienta precedente local y puede servir de comparación en otras unidades que se dedican al segundo nivel de prevención con diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de lesiones pre cancerosas; también se calculó el índice de concordancia entre las pruebas de tamizaje y confirmatorias, además su utilidad en términos de sensibilidad y especificidad; en un futuro, a mediano plazo, se podrá valorar la utilidad de las actividades del primer nivel de prevención como resultado de las vacunas que se han aplicado en la CMFEQ Xalostoc desde el 2011.

3. Antecedentes.

El cáncer cervico uterino (CaCu) es un tumor maligno, originado por la pérdida de control del crecimiento de las células, que puede invadir estructuras adyacentes o propagarse a sitios alejados y tener como resultado la muerte. El CaCu es el segundo cáncer más frecuente en la mujer, con una estimación de 530 232 casos nuevos al año, de los cuales aproximadamente 86% se presenta en países en desarrollo de acuerdo con estimaciones de la OMS en 2008; la tasa estandarizada a nivel mundial es de 15.2 por 100,000 mujeres, solo por debajo del cáncer de mama (38.9 por 100,000 mujeres). Las tasas de mayor incidencia por CaCu se presentan en las regiones de África, Sureste de Asia y América Latina, los países más desarrollados muestran tendencias importantes hacia la disminución en la incidencia de casos. Por ejemplo, Dinamarca que tenía una tasa de 22.5 por 100 mil en 1975, disminuyó 20 puntos para una tasa reportada de 2.5 por 100 mil mujeres en el 2008. ^{1,2}

En México la tasa de mortalidad disminuyó aproximadamente 2.5% por año en la década de los 90 y aproximadamente 5% por año en la última década reportándose una tasa de 13.3 defunciones por 100,000 mujeres en el año 2000 y de 5.3 por 100,000 en el año 2011. ²

De acuerdo con la historia natural del CaCu, se ha mostrado que esta precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio cervical: éstas lesiones, consideradas como pre invasoras, son denominadas como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) o Lesiones escamosas Intraepiteliales (LEI) de acuerdo al sistema Bethesda. Desde el punto de vista histológico la clasificación de LEI depende del grado de lesión celular dentro del epitelio; y ésta clasificación está diseñada para estandarizar el sistema de reporte para la prueba de Papanicolaou. Se basa en la descripción morfológica de las lesiones, lo cual permite identificar datos que sugieren infección por VPH y las alteraciones celulares relacionadas con el desarrollo del CaCu, las cuales fueron identificadas como atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) y LEI de bajo y alto grado. En estudios prospectivos se ha reportado que las LEI de bajo grado pueden llegar a presentar tasas de regresión espontanea sin tratamiento en más de 60% de los casos en una mediana de seguimiento de 12 a 18 meses, y también pueden llegar a alcanzar tasas de 91% a los tres años de seguimiento. Mientras que el

riesgo de desarrollar LEIAG o NIC3 en estas mujeres fue de 3 a 5%. En un estudio de meta análisis, de un total de 28 mil pacientes, la tasa de progresión reportada en quienes fueron detectadas con LEIAG a un cáncer invasor posterior a un seguimiento de dos años fue de 1.44%. Algunos autores afirman que transcurrieron alrededor de 10 años en promedio a partir de detectarse alteraciones de bajo grado para que llegue a presentar un cáncer. Según la edad, el pico de incidencia para NIC 3 se ha reportado de 27 hasta 35 años de edad promedio, mientras que para el cáncer invasor se presenta diez años más tarde, con una media de 48 años, lo que hace evidente la progresión de la enfermedad con la edad.³

Entre los factores de riesgo se reconoce al Virus del Papiloma Humano (VPH), es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo, misma que puede ser asintomática por largos periodos de tiempo. Los reportes epidemiológicos señalan que el VPH se presenta en un 99.7% de los casos positivos de CaCu y en estudios nacionales se ha reportado que la presencia de VPH de alto riesgo aumenta 78 veces la probabilidad de presentar CaCu. Los primeros estudios mostraron una relación muy estrecha entre factores sexuales y reproductivos con la presencia de CaCu. La metaplasia escamosa temprana que sucede en la zona de transformación cervical es el evento crítico en definir el riesgo potencial de la transformación celular y para el desarrollo de precursores de cáncer cervical. En las fases iniciales de la metaplasia escamosa, las células epiteliales inmaduras activadas tienen propiedades fagocitarias, son capaces de fagocitar materias que se encuentran en la vagina y que incluyen restos celulares, espermias y parásitos. Esta actividad tiene corta duración, pero si existe un mutágeno como el VPH, en éste tiempo crítico, puede ocurrir la transformación de un epitelio inestable hacia cambios premalignos.^{3,4}

Se sabe por la experiencia colposcópica, que la metaplasia escamosa ocurre en forma más activa en la vida fetal, puberal y adolescencia temprana y durante el primer embarazo. La fase más riesgosa es el periodo de la metaplasia escamosa en la pubertad y adolescencia temprana.⁴ Cuando una mujer joven comienza a tener relaciones sexuales, la posibilidad de desarrollar neoplasia cervical es mayor que cuando empieza a mayor edad cuando el epitelio columnar expuesto al medio vaginal

ya ha sufrido la transformación metaplasica. La siguiente fase importante es el primer embarazo, el impacto hormonal del embarazo causa hipertrofia del cérvix. El epitelio columnar del endocervix se evierte hacia el exocervix, siendo nuevamente expuesto al medio ambiente vaginal ácido y comienza una metaplasia escamosa. La exposición del epitelio columnar al medio ácido es mucho menor en los embarazos siguientes. Si la mujer ha pasado la pubertad, la adolescencia temprana y su primer embarazo, sin desarrollar una lesión, entonces el riesgo de desarrollar neoplasia escamosa en el futuro es mínimo. Los primeros estudios mostraron una relación muy estrecha entre factores sexuales y reproductivos con la presencia de CaCu invasor y lesiones precancerosas. Consistente con la etiología infecciosa, un importante efecto ha sido observado en mujeres que refirieron tener múltiples parejas sexuales y mostraron que tenían un exceso de riesgo dos y hasta 10 veces mayor cuando se identificaba un mayor número de parejas (más de 10 parejas), ya que esto refleja la probabilidad de una mujer susceptible que tiene contacto con un hombre que está infectado y a su vez es infeccioso y promiscuo. El inicio de la vida sexual antes de los 18 años se asocia con un aumento de riesgo que es entre 1.5 y cinco veces mayor; de manera correlacionada, el primer embarazo en menores de esa edad presenta un impacto similar en el riesgo. Así mismo, los embarazos múltiples elevan significativamente el riesgo.^{3,5}

Las coinfecciones del VPH con otros agentes infecciosos de transmisión sexual, como la Chlamydia trachomatis, el Virus Herpes simple tipo 2 (HVS-2) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) posiblemente condicionen un efecto sinérgico que aumente las posibilidades de alteraciones celulares que conducen al desarrollo de una neoplasia. La infección por Chlamydia trachomatis y el HVS-2 favorecen la entrada y persistencia de múltiples tipos de VPH, lo cual conduce a integración viral, inhibición de apoptosis, sobreexpresión de oncogenes E6/E7 y transformación celular. En mujeres infectadas con HIV la frecuencia de infección por VPH es de alrededor de 50% y llega hasta el 75% en edades de 25 a 34 años, casi cuatro veces mayor a la reportada en población sin riesgo. En éste grupo de mujeres se observa una mayor frecuencia de infección relacionada con un menor conteo de células CD4 y mayor severidad de lesiones cervicales. Entre mujeres usuarias de anticonceptivos orales, el riesgo de CaCu aumenta con el incremento en la duración de uso (riesgo relativo para cinco años o

más) comparado con no usuarias, el riesgo disminuye al mismo nivel de las no usuarias después de 10 años, de suspender el uso. En un estudio se observó que las mujeres usuarias de hormonas sexuales esteroideas tienen un efecto interactivo de un polimorfismo de la haptoglobina, una proteína que actúa en la modulación de la respuesta inmune local en epitelios. Se observó que en las portadoras del Alelo 1 de la haptoglobina y usuarias de hormonales esteroideos el riesgo relativo aumento seis veces en relación con las no portadoras y las no usuarias. En relación al tabaquismo, existe un aumento en la evidencia epidemiológica que implica al cigarrillo como un factor de alto riesgo significativo para el desarrollo de la neoplasia cervical. Muchos estudios han observado que el fumar se correlaciona con los dos hechos sexuales más importantes (edad temprana del primer coito y gran número de compañeros sexuales). Estos estudios muestran claramente un aumento de dos veces en el riesgo para pre cáncer y cáncer cervical en fumadoras comparado con las no fumadoras. El riesgo es acumulativo con la exposición prolongada y persiste en las exfumadoras. Un estudio australiano demuestra que las fumadoras tienen 4.5 veces más el riesgo de NIC III comparadas con las no fumadoras. La detección de nicotina, fenoles, hidrocarburos y alquitrán en el moco cervical de las fumadoras hace ésta asociación biológica posible. Hay una evidencia clara de que la respuesta inmunológica local se ve afectada, en particular la densidad y función de las células de Langerhans que se encuentran disminuidas en relación entre el número de cigarrillos fumados por día y el efecto en el conteo celular.^{5,6}

Virus del papiloma humano hace referencia a un grupo de virus que se encuentra a su vez en un grupo mayor denominado comúnmente papailomavirus, y que se ubica taxonómicamente en la familia Papillomaviridae. Son virus pequeños que miden 52 y 55 nm de diámetro, icosaedricos, no envueltos con genoma de ADN de doble cadena, la capsida está constituida por 72 capsomeros pentaméricos de la proteína más (L1) y tienen af, afinidad por el tejido epitelial. Los virus son resistentes a tratamientos con éter, ácidos y calor (50 grados por una hora), en los viriones no se han encontrado componentes de naturaleza lipídica ni glicosida.⁷ El área en donde ocurre la introducción viral, es el epitelio metaplásico de la zona de transformación cervical. El periodo de incubación medio es de tres meses, pero su longitud varia grandemente y

puede ser extremadamente largo en muchos casos. Mujeres que han sido expuestas veinte años atrás pueden desarrollar lesiones asociadas al VPH en el tracto genital, en edad madura, reflejando así, quizás la alteración de la inmunidad epitelial con el paso de los años. Aún más habitualmente es imposible el determinar cuando recibió la infección. La exposición puede ser tan reciente como unas semanas ó tan larga como muchos años. Durante la relación sexual con un compañero infectado, la inoculación del virus ocurre en sitios de microtraumas, se considera que el virus se transmite en las células descamadas que existen en el sitio del microtrauma; las partículas de VPH son liberadas y penetran en la capa basal, los viriones se desprenden de la capa de proteínas superficial y permiten que el genoma viral cruce la membrana celular; el genoma viral es transportado al núcleo celular donde se establece en una infección episomal, es decir el ADN del VPH existe como un plásmido extra-cromosómico que se replica así mismo. La historia natural de la enfermedad representa una interrelación compleja entre tipos de VPH específicos, sitio genital e inmunidad epitelial. La infección del VPH se manifiesta en forma clínica, subclínica y latente. La infección clínica se define como cualquier lesión visible en el epitelio ó que causa síntomas. La infección subclínica no causa síntomas y puede diagnosticarse sólo con ayuda del colposcopio, mientras que la infección latente no se asocia con anormalidades del epitelio cervical y puede ser detectada sólo por PCR.^{3,7}

La tasa de infección en población femenina se estima en 40% para mujeres de 20 a 29 años de edad y en la población general independiente de la edad se reportan cifras del 13 à 15%, las cuales exceden por mucho, el número de casos de cáncer invasor. Por otro lado, más del 98% de los casos de cáncer invasor están asociados a algún tipo de VPH. Por ésta razón se ha establecido que la infección por VPH es una causa necesaria pero no suficiente para desarrolla Cáncer Invasor. Se necesita de los otros factores de riesgo mencionados. A la fecha se han identificado alrededor de 200 genotipos de VPH; sin embargo, se ha reportado que aproximadamente 40 infectan al tracto ano-genital y que los tipos de VPH 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58 y 59 clasificados como oncogénicos tipo 1, debido a la prevalencia y a los tipos virales encontrados en el epitelio del cérvix normal y con cáncer. Otro tipo viral VPH-68 clasificado como un probablemente carcinogénico (grupo 2A) y los tipos 26-30-34-53-

66-67-69-70-73-82-85-97, clasificados como probablemente carcinogénicos (grupo 2B). A nivel mundial los tipos más frecuentes asociados a tumores malignos de cérvix son 16-18 y 45. Sin embargo algunos tipos virales son encontrados con mayor frecuencia que otros, dependiendo de la región geográfica, por ejemplo, los VPH 31 y 33 son más prevalentes en Europa y Estados Unidos, mientras los tipos 35-45 son más frecuentes en África y los tipos 52-58 en Asia. En la población mexicana se ha reportado que los genotipos de VPH 16-18-31-45 y 58 son los de mayor prevalencia en muestras de cérvix.⁷ Los VPH tipo 6 y 11 son fundamentalmente responsables de los tipos de enfermedad: 1.- condiloma acuminado exofítico del tracto genital, benigno en ambos sexos, particularmente en los genitales, en el tercio inferior de la vagina la región perianal y el canal anal. Y 2.- papilomas del tracto respiratorio superior- Los VPH 6 y 11 también se detectan en lesiones menores de la zona de transformación.^{3,8}

Entre los estudios de tamizaje, la citología-cervicovaginal fue introducida como un programa masivo de detección en los años cincuenta y mantiene su vigencia y validez y a su vez es mundialmente aceptado y ayuda a la prevención del cáncer cervicouterino es comúnmente conocida como Papanicolaou, en la cual mediante la exfoliación de las células del cérvix y observadas al microscopio, son diagnosticadas por el sistema Bethesda: clasifica a las lesiones en pre neoplásicas en bajo y alto grado de malignidad a literatura reporta un alto porcentaje de falsos negativos. La posibilidad de que un estudio de Papanicolaou dé como resultado un falso negativo está dado por diversos factores: toma inadecuada de la muestra, uso de material inadecuado. mal procesamiento, en algunos casos por una incorrecta lectura de la muestra.^{10,11} La PCR fue inventada por Kary B. Mullis a principios de la década de 1980. La reacción en cadena de la polimerasa nació como una herramienta de biología molecular y poco a poco ha ido ampliando. Sus indicaciones, siendo clave en la identificación de virus y retrovirus. Esta técnica ha tenido tanta influencia en el desarrollo de la biología y en la medicina, como el descubrimiento de la estructura de doble hélice del material genético (ADN); consiste en amplificar mínimas cantidades de ADN de manera específica lo cual ha propiciado su aplicación en la detección de microorganismos difíciles de cultivar, infecciones recientes, polimorfismos que causan enfermedades y marcadores de cáncer, entre otras muchas aplicaciones explotando la función original de las

polimerasas-enzimas cuya actividad es copiar secuencias de ADN, ésta técnica nos permite realizar un fotocopiado molecular de una parte de material genético. Por ello la presencia de ínfimas cantidades de una secuencia específica, como por ejemplo la secuencia que caracteriza a un virus, se puede amplificar hasta hacerla visible y, por lo tanto, detectable. La amplificación de una porción del material genético perteneciente a un microorganismo o a un virus nos informa solamente de la presencia o no de ésta infección.^{9,12}

El colposcopio es un dispositivo óptico tipo microscopio con iluminación que permite visualizar el cuello uterino y resto del tracto genital inferior y ano de la mujer, con un aumento de 20 y 40 veces su tamaño, la colposcopia permite detectar imágenes pre malignas, aplicando distintas sustancias como solución fisiológica, ácido acético diluido, yodo lugol, con fines de orientación diagnóstica.^{7,10} El examen colposcópico describirá las lesiones y el diagnóstico se notificará como sigue: 1.-Sin alteraciones, 2.-Alteraciones inflamatorias inespecíficas, 3.-Lesión intraepitelial de bajo grado, 4.- Lesión intraepitelial de alto grado, 5.-Lesión sugestiva de invasión, 6.- Cáncer invasor, 7.-Otros (ectropión, pólipo, atrofia etc.).¹ El ácido acético se utiliza a una dilución de 3-5% y hace reaccionar al epitelio columnar y epitelio patológico produciendo cambio de color y edema de las células, después de su aplicación, el epitelio se pone blanco (epitelio acetoblanco) y se acentúan los contornos celulares; al pasar la reacción del ácido acético, el patrón vascular se agudiza visualizando líneas rojas lo que hace que se vean Petequias finas (punteado ó mosaico) lo cual habla de la severidad de la lesión. Con la aplicación de lugol (prueba de Shiller) se ve la integración del yodo y el glicógeno en el tejido exocervical normal maduro y el epitelio escamoso original vaginal, de las mujeres post puberales y se tiñe uniformemente de color caoba después de la aplicación de lugol, el epitelio cervical pre maligno es des-diferenciado; a mayor severidad de la neoplasia intraepitelial menor maduración. Este epitelio menos maduro contiene menos glicógeno- Es así como el NIC produce un rango de tinciones con el yodo que va desde un café castaño similar al del epitelio normal para una lesión de bajo grado, hasta un amarillo mostaza en lesiones de alto grado, debido al no tomar el yodo. La colposcopia es un procedimiento que generalmente aclara la naturaleza de las anomalías, como método único de diagnóstico, tienen una sensibilidad 95% y una especificidad de 98%

ya que es posible realizar una valoración sistemática del cuello del útero y la toma de biopsia bajo visión directa de las áreas sospechosas de malignidad. Sin embargo el estudio histopatológico sigue siendo el estándar de oro en el diagnóstico oportuno del CACU. ¹⁰⁻¹³ (Vacunas contra VPH: Las vacunas son preparaciones biológicas destinadas a generar inmunidad contra una enfermedad, para eliminar, prevenir o controlar estados patológicos. En México hay dos tipos de vacuna: bivalente y tetravalente la vacuna contra el virus del papiloma humano que contiene cuatro serotipos es una vacuna recombinante elaborada sintéticamente con material genético incorporado a *Saccharomyces Cerevisiac* que replica las proteínas de la capsida, para posteriormente ser purificadas y reensambladas en partículas con estructura similar al virus. La vacuna contra el VPH, que contiene dos serotipos es una vacuna recombinante producida mediante la inserción de material genético a *Baculovirus* que replica en células del insecto *Trichoplusia* , produce las proteínas de la capsida L1, que posteriormente son purificadas y reensambladas en partículas con estructura similar al virus.

La vacuna tetravalente tiene la siguiente presentación: Suspensión, cada dosis de 0.5ml contiene:

- Proteína L1 tipo 620 microgramos
- Proteína L1 tipo11.....40 microgramos
- Proteína L1 tipo l6.....40 microgramos
- Proteína L1 tipo l820 microgramos.

La eficacia de la vacuna tetravalente en mujeres sin evidencia de infección previa fue:

- 87% contra adenocarcinoma in situ
- 95% contra cualquier grado de neoplasia intracervical
- 99% para verrugas genitales

La presentación de la vacuna bivalente: Suspensión, cada dosis de 0.5ml contiene:

- Proteína L1 tipo 1620 microgramos
- Proteína L1 tipo1820 microgramos

Eficacia de la vacuna bivalente:

- 93% contra neoplasia intracervical de alto grado y contra adenocarcinoma in situ.

Historia de la vacuna del VPH

- En el 2006 se autoriza la primera vacuna contra el VPH
- En el 2008 inicia la vacunación contra VPH en adolescentes de 12 a 16 años en municipios con menor índice de desarrollo humano. En éste mismo año se modifica la edad de aplicación de la vacuna a niñas y adolescentes de 9 a 12 años de edad.
- En el 2009 se aprueba la vacunación en 3 dosis.
- En el 2012 vacunación universal contra VPH, para niñas de 5º grado de primaria y 11 años de edad no escolarizadas, durante la 2ª y 3ª semanas Nacionales de Salud, tres dosis con intervalo 0-6-60 meses.
- En el 2014 se Aprueba el esquema de vacunación con dos dosis con intervalo de 6 meses cada una (0.-6) de vacuna anti VPH de acuerdo a la evidencia internacional.

La vacuna deberá aplicarse idealmente antes del inicio de la vida sexual activa.

Las mujeres con VIH Positivo, con o sin síntomas, en edades entre 11 o 49 años de edad, el esquema de vacunación consta de 3 dosis, con intervalos de 0-1-6 meses (vacuna bivalente) O 0-2-6 (vacuna tetravalente).

Precauciones

- Enfermedad aguda, moderada o' grave con o' sin fiebre, aplazar la vacunación.
- Mujeres gestantes: posterior al inicio del esquema con vacuna contra VPH, las dosis faltantes se deben de completar hasta después del embarazo, la vacuna no se administra durante el mismo.

Efectos secundarios de las vacunas VPH

Los efectos secundarios descritos posterior a la vacunación contra el VPH son leves y benignos pero también se han descrito efectos muy poco frecuentes pero de evolución grave y que requieren atención médica de urgencia.

Los eventos más frecuentes se presentan en el sitio de aplicación, ocurren entre el primero y el quinto día después de la vacunación, duran 2 à 3 días y se resuelven en forma espontánea, se encuentran el dolor, la inflamación y el enrojecimiento. Los porcentajes de presentación varían dependiendo del tipo de vacuna.

Efectos Secundarios Adversos Raros

En uno de cada 10 000 vacunados se puede presentar:

- Erupción cutánea con prurito.

Efectos Secundarios Adversos muy Raros

Se presentan en menos de un caso por 10 000 vacunados

- Dificultad para respirar por broncoespasmo.

Efectos Secundarios Adversos muy Raros pero Descritos:

- Hematomas
- Síntomas de resfriado
- Desmayo ò pérdida breve de la conciencia
- Mareo
- Sensación general de malestar
- Dolor muscular
- Dolor en articulaciones
- Linfadenopatía
- Convulsiones
- Cansancio.

Eventos Adversos Graves:

Se presentan en 3 de cada 100 000 vacunados; notificados al sistema de reacciones adversas a vacunas de Estados Unidos

- SX de Guillain-Barrè
- Tromboembolismo venoso
- Reacción anafiláctica

Una reacción grave a la vacunación es una emergencia médica. El paciente debe ser trasladado al hospital más cercano.

Personas que no deben de recibir estas vacunas

- Cualquiera que haya tenido una reacción alérgica a una dosis de la vacuna contra VPH
- Cualquier persona que tiene una alergia grave que amena la vida
- No se recomienda a mujeres embarazadas

Por tratarse de una vacuna relativamente de reciente uso, periódicamente contamos con nuevos estudios que modifican la información de ambas vacunas.¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

4. Planteamiento del problema.

A través de múltiples estudios científicos y epidemiológicos mundiales, se sabe que el agente causal del Cáncer Cervicouterino es el Virus del Papiloma Humano. En México, el Ca CU es la segunda causa de muerte por cánceres en mujeres mayores de 25 años, por lo cual es de primordial importancia el diagnóstico oportuno de la IVPH, es decir, cuando hay lesiones cervicales precancerosas, para detener el curso natural de la enfermedad y dar el tratamiento oportuno y así disminuir la tasa de mortalidad.

Esta Clínica de Medicina Familiar, Especialidades y Quirófano Xalostoc, pertenece a la Delegación Estado de México; por sus características, varias clínicas de su área de influencia le refieren casos, así que, la población usuaria puede provenir de zonas urbanas y suburbanas del área Metropolitana del Valle de México. La clínica de colposcopia funciona desde hace dos décadas, los estudios de tamizaje son la citología

cervico vaginal y la detección de genotipos virales de alto riesgo a través del estudio de reacción en cadena de polimerasa (PCR), los estudios confirmatorios son la colposcopia y el estudio histopatológico, en ocasiones es subrogado y los resultados suelen tardar hasta tres meses.

En esta clínica de colposcopia no se tiene antecedente de algún estudio formal relacionado con el índice de sospecha en los tamizajes, ni del índice de confirmación de la IVPH asociada a lesiones precancerosas y cancerosas por colposcopia y biopsia, por lo cual es necesario determinar la frecuencia de confirmación de la IVPH, y evaluar la utilidad de las pruebas en términos de sensibilidad y especificidad. A partir del año 2011 se han aplicado las vacunas bivalentes y tetravalentes cada vez con mejores coberturas, lo que permitirá evaluar su efectividad en la prevención del CaCu, si en el futuro se observa disminución en la frecuencia de IVPH.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de casos de infección por virus papiloma humano confirmados por colposcopia y biopsia el periodo 2017 a 2018?

5. Justificación.

El papel del Virus de Papiloma Humano como el principal factor de riesgo y causal del CaCU está totalmente reconocido, por ello, es relevante investigar el la frecuencia de casos sospechosos de IVPH asociada a lesiones precancerosas en los tamizajes con citología y PCR VPH, que son confirmados por colposcopia y biopsia, como la principal estrategia para reducir complicaciones y mortalidad. El estudio es factible, pues desde la incorporación de la colposcopia e histopatología en el año 2000 en el programa de prevención de cáncer cervicouterino de esta Unidad de Medicina Familiar Especialidades y Quirófano Xalostoc, se reciben pacientes sospechosas en la citología, y luego en 2013 se además los casos positivos en las pruebas de biología molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de genotipos virales de alto riesgo, pero no se había llevado el conteo de confirmados por colposcopia y

estudio histopatológico lo cual hace interesante el estudio. El estudio es novedoso a nivel local, pero seguramente ayudará a quienes se dedican a las mismas actividades de prevención a comparar con sus propios resultados. El estudio es ético, pues no afecta la integridad de las pacientes ni afecta su estado emocional, más allá de garantizar la eficacia y efectividad en la detección de esta enfermedad e informarle que se harán los procedimientos necesarios para su diagnóstico y tratamiento oportuno, con lo cual. Reducirán las tasas de mortalidad por CaCu, ya que a pesar de los esfuerzos institucionales, continúa siendo un problema de salud, en los países en desarrollo y por supuesto en México.

6. Hipótesis.

La frecuencia de infección por virus papiloma humano confirmada por colposcopia y biopsia en el periodo 2017 a 2018 supera el 66% (dos tercios de los sospechosos).

7. Objetivo general.

- Determinar la frecuencia de infección por virus papiloma humano confirmada por colposcopia y biopsia en el periodo 2017 a 2018 en la C.M.F.E.Q. Xalostoc.

Objetivos específicos

- Reportar el índice de sospecha en las pruebas de tamizaje (citología y PCRVPV).
- Indagar el índice de confirmación de las pruebas diagnósticas (colposcopia y biopsia).
- Determinar la frecuencia de lesiones asociados a IVPV en la colposcopia y estudio histopatológico (lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado o CaCu invasor).
- Calcular el índice de concordancia entre pruebas.
- Reportar la sensibilidad y especificidad de la citología y PCRVPV vs colposcopia.

- Reportar la sensibilidad y especificidad de la citología, PCR VPH y colposcopia vs el estudio histopatológico.

8. Metodología de la investigación.

Diseño y tipo de estudio. - observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

Universo de estudio. - 214 registros en expedientes clínicos de pacientes referidas a la clínica de colposcopia, enviadas con sospecha de IVPH por citología cervical ó PCR-VPH de alto riesgo.

Lugar. - CMFEQ Xalostoc, del ISSSTE, en Ecatepec de Morelos, Delegación Estado de México.

Tiempo. - en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

Características de la Unidad. - Es un híbrido con especialidades de segundo nivel de operación y servicios de primer nivel de atención, con funciones diagnósticas y de cirugía ambulatoria. La población femenina de 20 a 69 años usuaria de la CMFEQ Xalostoc es de 26800, aunque el CECIS Xalostoc recibe pacientes de 5 CMF, las medidas de ocurrencia se calcularon solo con las usuarias de Xalostoc.

Muestra:

En el periodo de estudio se practicaron 4,904 citologías cervicales y 2014 PCR VPH, y se logró recabar un total de 214 pacientes sospechosas con colposcopia y biopsia con los siguientes criterios de selección.

Criterios de inclusión.

Registros y expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Mayores de 25 de edad.
- Derechohabientes al servicio médico del ISSSTE (cualquier unidad de referencia a la Clínica de Colposcopia Xalostoc).
- Que cuenten con reporte de colposcopia y biopsia.

- Pacientes con citología CV y ó PCR VPH positiva para genotipos de riesgo.
- Pacientes que acudieron a consulta a clínica de colposcopia en el periodo indicado

Criterios de exclusión.

- Colposcopías no satisfactorias
- Biopsia con reporte no concluyente

Criterios de eliminación.

- Pacientes con protocolo incompleto por falta de reporte de alguna de las pruebas:
- Papanicolaou
- PCR-VPH
- Colposcopia
- Biopsia.

9. Definición de Variables:

Variable independiente: Resultado de la prueba de tamizaje

Definición conceptual.- de libro, que es el tamizaje o detección con pap o PCR

Definición operacional.- Es el resultado de la citología, procedente del departamento de cito tecnología del H. 1° de Octubre, bajo la clasificación de Bethesda, y/ó el reporte de la PCR VPH con el genotipo de riesgo, procedente de la Unidad de Diagnóstico San Rafael.

Tipo de variable.- Cualitativa

Escala de medición.- Ordinal

Indicador: Citología: 1. Negativo, 2. ASCUS, 3. LEIEBG, 4. LEIEAG, 5 Carcinoma

PCRVPH: 1. Negativo, 2. POOL, 2. Gen 16, 4. Gen 18, 5. Mixtos

Variable dependiente: Resultado de la prueba diagnóstica

Definición conceptual.- de libro, que es colposcopia y estudio histopatológico

Definición operacional.- Es el resultado de la colposcopia, procedente de la Clínica de Colposcopia de la CMFEQ Xalostoc, bajo la clasificación de Bethesda, y/o el reporte histopatológico, procedente de patología Institucional, subrogado o particular.

Tipo de variable.- Cualitativa

Escala de medición.- Ordinal

Indicador: Colposcopia: 1. Alteración inflamatorias, 2. LEIBG, 3. LEIAG, 4. CaCu in-situ, 5. CaCu invasor.

Histopatología: 1. Cervicovaginitis, 2. LEIBG, 3. LEIAG 16, 4. CaCu in-situ, 5. CaCu invasor.

10. Procedimiento de recolección de información.

Se solicitó autorización de las autoridades y del comité de bioética de la Unidad, a quienes se planteó el propósito y los beneficios del estudio. Al obtener el permiso, se revisaron los expedientes clínicos de todas las pacientes quienes fueron sometidas a colposcopia en el periodo de estudio y se buscó su reporte histopatológico. Se elaboró una hoja de recolección de datos por individuo (anexo 1), y se elaboró una base de datos en EXCEL. No se requiere carta de consentimiento informado, puesto que se trabajó con expedientes y registros en libretas. El análisis se llevó a cabo en SPSS 15E. En la redacción de los resultados y discusión participaron el asesor y el investigador. Se solicitó la opinión a un experto ajeno al estudio y sus consideraciones se tomaron en

cuenta en la versión final del escrito. Para la difusión de resultados, el trabajo se presentó en el 2º Congreso Interinstitucional de Investigación en Salud, en Toluca, Estado de México, en la modalidad cartel y se planea la redacción del artículo para enviar al comité editorial de la Revista Salud Materna.

11. Análisis estadístico.

Una vez obtenida la información, se asignó un número de identificación a cada participante y se elaboró una base de datos en EXCEL, se realizó el análisis exploratorio de datos para detectar y corregir errores de captura. Se calcularon los índices de sospecha y de confirmación. Posteriormente, se recodificó la categoría de los reportes de citología, PCR-VPH, colposcopia y biopsia, a fin de cruzar las categorías de severidad de los hallazgos para calcular el índice de concordancia, así como para los análisis de sensibilidad y especificidad entre las pruebas, esta parte se realizó en el programa estadístico SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences).

12. Aspectos éticos.

Se investigaron antecedentes del marco ético y la importancia de la ética de la investigación, como una de las ramas de la Bioética, surge en respuesta a la necesidad de proteger a las personas que participan en el desarrollo de la ciencia como sujetos en investigación. Fueron numerosos los casos de mala praxis científica que se presentaron a largo del siglo XX, ejemplo de esto son: 1. Estudio Tuskegee (1932-1972): patrocinado por el departamento de Salud de los EE.UU, investigó los efectos de la sífilis no tratada en 400 hombres afroamericanos. Los investigadores no proporcionaron el tratamiento de la sífilis, los sujetos no fueron informados de que formaban parte de un estudio experimental; 2. Experimento Willowbrook (1956-1980): se realizaron experimentos de hepatitis en niños mentalmente discapacitados en la escuela Willowbrook, infectaron intencionalmente a los participantes y observaron su progresión natural. Los experimentos fueron aprobados por el Departamento de Salud de Nueva

York; 3. Experimento Milgram (1961-1962). Stanley Milgram realizó sus experimentos de obediencia, que demostraron que muchas personas están dispuestas a hacer cosas que consideran éticamente incorrectas cuando siguen las órdenes de una autoridad y 4. El artículo Beecher (1962): Henry Beecher publicó un artículo en N. Eng. J. Med. En donde denuncia 22 estudios no éticos en biomedicina, incluyendo el estudio de Tuskegee y Willowbrook (Resnik, niehs. Nih.gov). Con estos casos podemos entender que no todo lo científicamente posible es éticamente correcto.

Si bien es innegable que la investigación con seres humanos contribuye al desarrollo tecnológico y bienestar social, los hechos antes mencionados son ejemplos de que las reflexiones éticas son importantes para favorecer la protección de los sujetos y que no sean considerados meramente como un medio para tal fin. Por lo anterior, son consideradas investigaciones, no éticas, y en consecuencia inaceptables (Koepsell & Ruiz de Chávez 2015, 13-29).

Es incuestionable el beneficio de la investigación con seres humanos en el progreso de la medicina, sin embargo, al ser una actividad que conlleva riesgos, en muchos casos imprevisibles, resulta necesario brindar a los investigadores un marco de actuación para asegurar la protección a los sujetos de estudio y garantizar condiciones éticamente aceptables en la producción de conocimientos, y desarrollo de la investigación (Emanuel, Grady & Crouch 2008). Al respecto, la bioética, sin ser un código de preceptos inamovibles, integra la actividad analítica y se fundamenta en principios filosóficos y criterios científicos para encauzar el desarrollo científico hacia el bien común.

Toda investigación que involucre seres humanos debe llevarse a cabo de acuerdo con normas éticas universalmente reconocidas (Emanuel, Grady & Crouch 2008) con el fin de reducir al mínimo la posibilidad de causar daño y reflejadas en las guías y lineamientos nacionales e internacionales.

Consecuentemente, en toda investigación en la que ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar (Reglamento de Investigación, artículo 13).

Documentos internacionales relevantes para la investigación con seres humanos:

Existen en el marco ético internacional declaraciones, pautas, guías o recomendaciones en materia de ética en investigación que constituyen criterios para guiar las investigaciones que involucran seres humanos conforme a los principios éticos aceptados internacionalmente. Estos documentos enfatizan que toda investigación que involucra seres humanos debe ser evaluada por un Comité de Ética en Investigación (CEI).

Al respecto se enlista los siguientes:

- Código de Nüremberg, 20 de agosto de 1947.
- Declaración Universal de Derechos Humanos, ONU, 1948.
- Declaración de Helsinki, AMM, 1964. Última enmienda octubre 2013.
- Informe Belmont, Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y de Conducta. NIH USA, 18 de abril de 1979.
- Declaración sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales para con las Generaciones Futuras. UNESCO, 1997.
- Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y de la Dignidad del Ser Humano con respecto a las Aplicaciones de la Biología y la Medicina "Convención de Ovideo", consejo de Europa, 1997.
- Guías operacionales para Comités de Ética que evalúan investigación biomédica. OMS. 2000.
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud con Seres Humanos, CIOMS 2002. Última enmienda 2016.
- Declaración Internacional sobre los datos Genéticos Humanos, UNESCO, 2003.
- Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO, 2005.
- Handbook for Good Clinical Research Practice, WHO, 2005.

- Guía No. 1 Creación de Comités de Bioética, UNESCO, 2005.
- Guía No. 2 Funcionamiento de los comités de Bioética: procedimientos y política. UNESCO. 2006.
- Pautas Éticas Internacionales para Estudios Epidemiológicos, CIOMS, 2009.
- Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos. OMS, 2011. Traducida al español por OPS, 2012.
- Guía para los miembros de los Comités de ética de investigación. Comité Director de la Bioética del Consejo de Europa, enero 2012.

Además de estos documentos de carácter internacional, también es importante mencionar el pacto internacional de Derechos Civiles y Políticos (PIDCP), adaptado por la Asamblea General de la Naciones Unidas mediante Resolución 2200 A (XXI), el 16 de diciembre de 1966, el cual establece la prohibición, de someter a alguna persona sin su consentimiento a experimentos médicos o científicos. Llama poderosamente la atención que esta disposición se encuentre dentro del mismo artículo 7 que prohíbe la tortura, las penas o los tratos crueles, inhumanos o degradantes, cuando en el imaginario colectivo, décadas después de la segunda guerra mundial, se ha logrado desvincular a la tortura de la investigación científica. Esto debe recordarnos como humanidad, que la investigación científica degradante no puede volverse nunca a justificar en aras de un mal entendido “progreso científico” (Saruwatari 2015).

Por lo anterior, la revisión ética de los proyectos de investigación por parte de un CEI se ha constituido en el ámbito nacional y en el internacional, como una norma obligatoria, cuya finalidad consiste en garantizar mayor grado de protección posible a los sujetos que participan en la investigación.

Normatividad en México

“La investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para

incrementar su productividad" (Reglamento de investigación), conforme a las bases establecidas en la Ley general de salud, así como en su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud. El desarrollo de la investigación para la salud debe atender aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a la investigación.

Toda investigación para la salud que involucre la participación de seres humanos debe contar con la evaluación y, en su caso, aprobación de un Comité de Ética en Investigación; el requerimiento es de cumplimiento obligatorio tanto en el ámbito nacional como internacional.

El artículo 41 Bis fracción II de la Ley General de Salud, establece la obligación de contar con comités de ética de investigación, en los establecimientos para la atención médica del sector público, social o privado del sistema nacional de salud, los cuales se sujetaran a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética . En este sentido, la Comisión Nacional promueve la integración y funcionamiento de los CEI, con las facultades que les otorguen las disposiciones jurídicas aplicables, así como el apoyo a la capacitación de los integrantes de estos comités.

Ésta tesis está apegado al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Se actuará en interés de los participantes en la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en consideración la regulación nacional e internacional en materia de ética en la investigación.

En esta investigación se cumplirán cabalmente los principios Bioéticos citados en el Reporte Belmont:

Respeto a la autonomía: Debido a que se trabajó con registros y expedientes, más que con pacientes, la explicación de la finalidad y los objetivos de la investigación, así como los posibles riesgos y beneficios que obtenidos por participar en el estudio, y el alcance de la investigación, se le dio únicamente a las autoridades y comité de bioética de la Unidad, este principio se materializó a través de la firma de autorización del protocolo.

Beneficencia y no maleficencia: Se minimizaron los posibles daños o riesgos hacia el individuo. Para esto se procuró siempre el beneficio a través del apoyo pertinente para disminuir la respuesta emocional negativa al informar los resultados de las pruebas y ofrecer opciones de tratamiento.

Justicia: Se incluyeron a todas las pacientes que resultaron con alguna alteración en las pesquisas o pruebas diagnósticas.

La Asociación Médica Mundial ha promulgado la declaración de Helsinki en su 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos. Con base a estos principios se resguarda la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal. Las personas que participaron en este estudio están protegidas pues no se usaron sus nombres ni identificación en los reportes concentrados. Cada participante recibió información adecuada acerca de los resultados de sus estudios, riesgos previsibles e incomodidades derivadas de la entrega de resultados. Así como del derecho de someterse a más estudios o tratamiento y de retirarse en cualquier momento, sin que esto haya alterado el curso de la investigación ni la atención recibida por parte de la clínica de colposcopia. Después de que el individuo ha comprendió la información, se entregó una hoja de consentimiento informado por escrito para la realización de estudios o tratamientos, se pidió de forma amable y respetuosa que leyera cuidadosamente cada apartado resolviendo cualquier duda, posteriormente se obtuvo el consentimiento voluntario de la persona. La negativa del paciente a realizarse los procedimientos o su decisión de retirarse no afectó de manera adversa la relación médico-paciente. Los resultados de las pruebas son estrictamente para el logro del objetivo y reservado exclusivamente para conclusión del presente estudio. A cada una se le dio información y se explicaron los resultados de manera general y particular a cada participante en forma confidencial. Se dieron a conocer los resultados de manera global, sin especificar la identidad de cada participante, por lo que se utilizó solo un número de registro.

De acuerdo al Código de Núremberg publicado el 20 de agosto de 1947, antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto de investigación se explicó la naturaleza,

duración, propósito, el método y todos los inconvenientes y riesgos que pudieron presentarse en la investigación.

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, Título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos se actuó en apegado a los siguientes artículos:

Artículo 17. Se trata de una investigación con riesgo mínimo. Porque se realizaron pruebas diagnósticas cuyo resultado puede afectar la esfera psicológica y subjetiva, con la presencia probable de tristeza, angustia, preocupación y enojo, que se les explicó antes de la realización de las pruebas de colposcopia y biopsia.

Artículo 18. Se debe suspender la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, cuando el sujeto de investigación así lo manifieste. Sin embargo en este estudio el riesgo fue mínimo.

Artículo 19. Se mantuvo a la expectativa la atención médica al sujeto que manifestara alguna afección relacionada con la investigación.

Artículo 20. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autorizó su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos sometidos, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

NOM-012-SSA3-2012: Que Establece los Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos.

Se garantizó la no exposición al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles. En caso de que el riesgo hubiese sido mayor que el beneficio el investigador principal hubiese retirado al sujeto de investigación para dejar de participar en ella. O en cualquier momento que así lo haya solicitado el sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tiene el derecho de retirar, su consentimiento para dejar de participar en dicha investigación

Riesgos para la paciente

Se aclaró que el presente estudio presenta riesgo mínimo, especialmente cuando la entrega de resultados genera conflictos con la pareja al tratarse de una infección de transmisión sexual, que causa incomodidad o hieren susceptibilidades, ya que están relacionadas con la vida privada, la salud física y emocional, así como con la familia y con sus iguales. Se les explicó a las participantes de forma detallada los aspectos que afecta el resultado y las posibles reacciones emocionales.

Beneficios para el paciente

Al aceptar participar en este estudio se les proporcionó información y orientación, se resolvieron sus dudas por la médico ginecóloga responsable de la investigación con el objetivo de ampliar el panorama sobre la infección por virus papiloma humano y las lesiones precancerosas asociadas, la manera más factible de cómo identificarla para solicitar atención oportuna, así como los beneficios y riesgos del uso de la crioterapia o electroterapia. Ese mismo día se les dio a conocer de manera confidencial los resultados de la colposcopia y biopsia y la necesidad de tratamiento

Alcance

El presente estudio es una oportunidad para la investigadora de identificar la frecuencia de casos sospechosos por prueba de tamizaje y la proporción de estas que son confirmadas por colposcopia y biopsia, así mismo conocer la sensibilidad y especificidad de cada prueba ante el Gold estándar que es el reporte histopatológico, la probabilidad de sobreestimar o subestimar un diagnóstico y las posibles repercusiones. A las pacientes las opciones de tratamiento y la necesidad de realizar modificaciones en el estilo de vida y factores de riesgo asociados que incrementen la probabilidad de lesiones precursoras de cáncer cérvico uterino.

Contribuciones

Esta investigación aporta nuevos conocimientos acerca de la prevalencia de infecciones por virus papiloma humano, y la necesidad de seguimiento con estudios diagnósticos como la colposcopia y biopsia para definir el tratamiento oportuno necesario. Para las pacientes, la importancia de realizarse sus detecciones y llevar seguimiento hasta su curación.

9. Recursos y financiamiento.

Recursos humanos:

Investigador responsable: Dr. Rosa Mejía Rodríguez, médico especialista en ginecología, adscrita a la CMFEQ Xalostoc del ISSSTE.

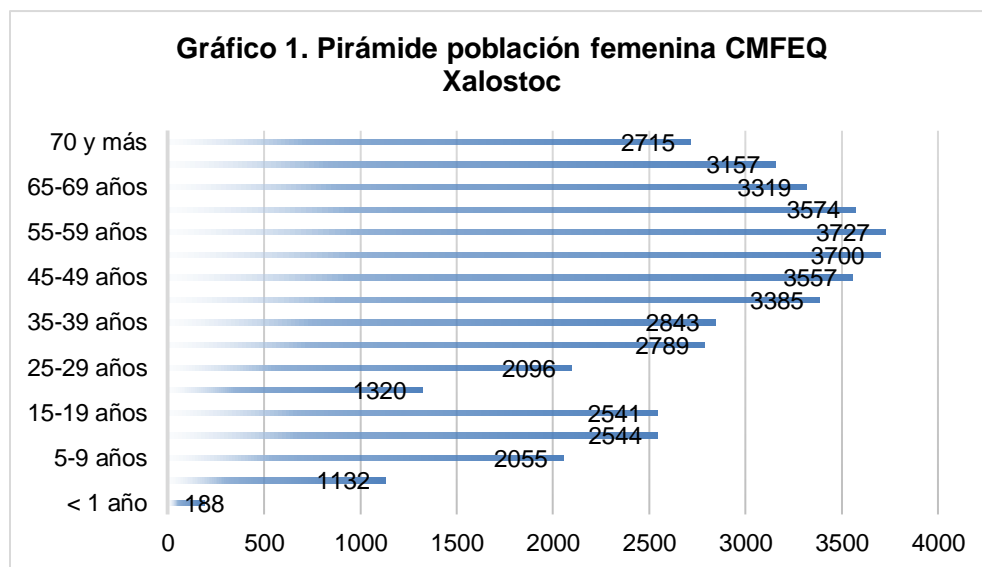
Asesor: Dr. Armando López Portillo, médico especialista en epidemiología, adscrito a la CMFEQ Xalostoc del ISSSTE.

Recursos físicos: Se usaron las instalaciones y equipos de la CMFEQ Xalostoc, con los reactivos, materiales y transporte de muestras ya fuera al departamento de citotecnología del H. 1° de Octubre o a la Clínica de Diagnóstico San Rafael, el colposcopio ubicado en el CECIS y el equipo necesario para toma de biopsia, con estudio histopatológico en medio institucional, subrogado o privado.

Recursos financieros: Los propios del servicio y pago de honorarios de los especialistas participantes dentro de su horario laboral.

13. Resultados.

De acuerdo a la pirámide poblacional de la Unidad, en el grupo de 20 a 69 años se encuentran 30310 mujeres, como se ve en el gráfico 1.

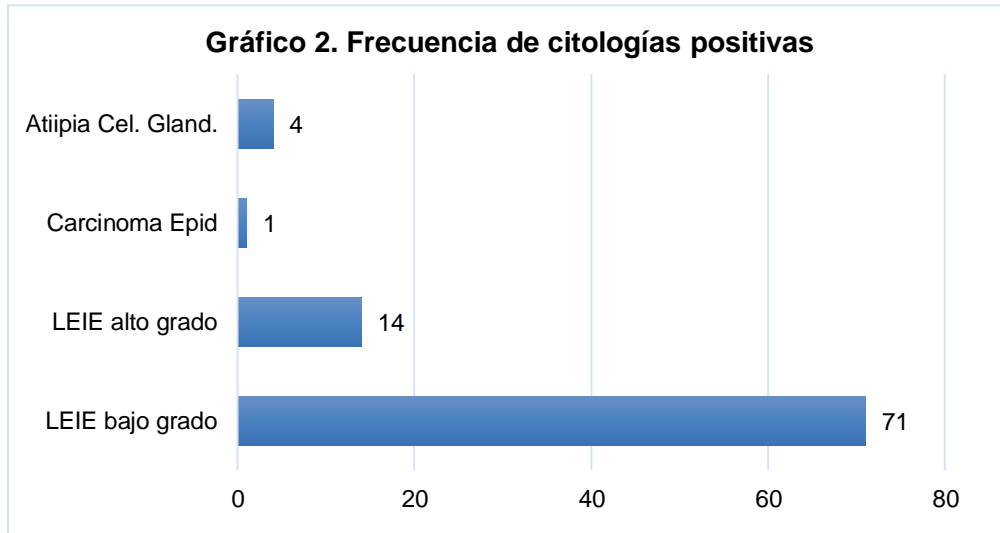


En el periodo de estudio, en la CMFEQ Xalostoc se tomaron 4904 citologías; de éstas, fueron de primera vez 899 (18%) y subsecuentes 4015 (82%); debido al desfase entre la toma y el reporte, solo se cuenta con los resultados de 4000 citologías, 82% del total de las que se solicitaron en el periodo de estudio (tabla 1).

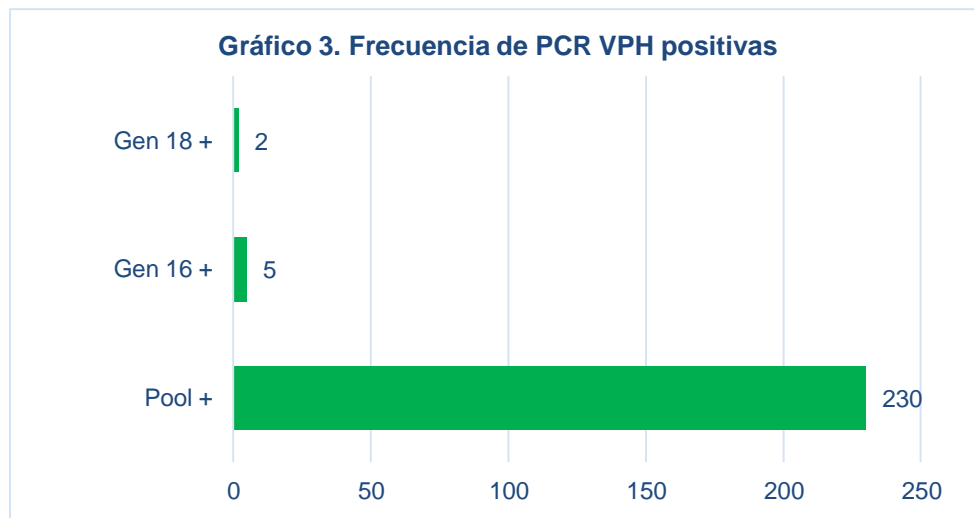
Tabla 1 Hallazgos en citología cervical y PCR VPH de 2015 a 2018

	2017	2018	Total
<i>Citologías de primera vez</i>	473	426	899
<i>Citologías subsecuentes</i>	2074	1941	4015
<i>Total</i>	2537	2367	4904
<i>Resultado negativo</i>	1935	1975	3910
<i>Resultado positivo</i>	41	49	90
<i>PCR negativo</i>	1047	730	1777
<i>PCR VPH positivo</i>	150	87	237
<i>Total</i>	1197	817	2014
<i>Colposcopia negativa</i>	46	49	95
<i>Colposcopia positiva</i>	162	173	335
<i>Total</i>	208	222	430

De este total, 3910 fueron negativas (97%) y con hallazgo de alguna lesión 90, lo que da un índice de sospecha de 3%: Lesión escamosa intra epitelial de bajo grado - NIC1 fueron 71 (79%), LEI alto grado - NIC 2 y NIC 3 resultaron 14 (15%), carcinoma epidermoide invasor solo 1 (1%) y atipia de células glandulares fueron 4 (5%).



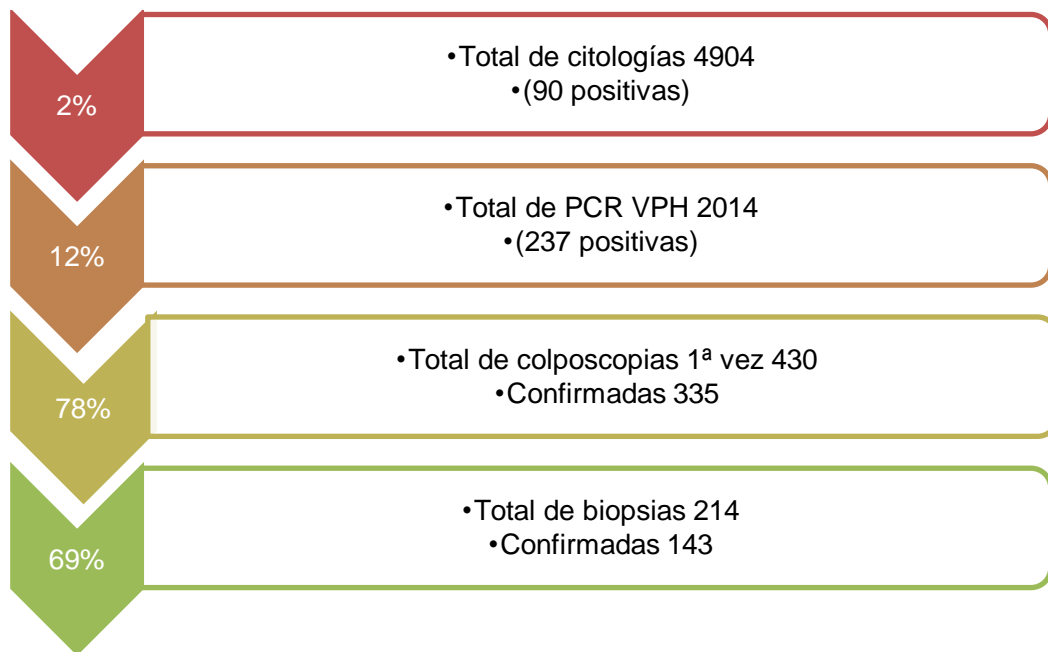
De estas mismas mujeres, también se enviaron 2014 muestras para PCR VPH, 1777 resultaron negativas (88%) y 237 positivas lo que da un índice de sospecha de 12%: de estas, la mayoría fueron positivas a pool 230 (97%), Gen 16 fueron 5 (2%) y Gen 18 solo 2 (1%).



Idealmente todas las muestras que resultaron con alguna alteración debieron acudir a valoración, en el periodo de estudio, el servicio de colposcopia recibió 430 envíos de primera vez, a todos estos casos sospechosos se les practicó colposcopia, 78% del

total resultó con alguna alteración, pero únicamente en 214 pacientes se recuperó el resultado de la biopsia, 69% fueron positivas a IVPH como se muestra en el gráfico 4.

Gráfico 4. Índices de sospecha y confirmación



De estos 214 casos sospechosos en alguna de las dos o en ambas pruebas de tamizaje, la colposcopia descartó en 25 (12%), confirmó IVPH-LEIEBG en 167 (78%) y LEIEAG-Ca en 22 (10%) de los casos; pero el estudio histopatológico descartó en 50 (23%), confirmó IVPH-LEIEBG en 155 (73%) y LEIEAG -Ca en 9 (4%). Para facilitar el análisis de concordancias, se unieron atrofia e inflamatoria en una sola categoría, IVPH y LEIEBG en otra, LEIEAG y Cáncer en otra. Con este arreglo los pares concordantes entre colposcopia y biopsia marcados en verde suman 131 (61%), el índice de Kappa resultó bajo y no significativo, pues en 28 (11%) marcados con rojo, la colposcopia subestimó con una categoría menos grave que la real y en 72 casos (28%) dio una categoría más grave que la real (tabla 2).

Tabla 2. Pares concordantes colposcopia y biopsia tabulación cruzada

		biopsia			Total
		Neg /Inflamat	LEIEBG / VPH	LEIEAG / Ca	
Colposcopia	Atrofia / Inflamat	8	17	0	25
		3.90%	8.10%	0.00%	12.00%
	LEIEBG / VPH	41	120	6	167
		19.00%	56.20%	2.70%	77.90%
	LEIEAG / Ca	1	18	3	22
		0.40%	8.50%	1.20%	10.10%
Total		50	155	9	214
		23.30%	72.90%	3.90%	100.00 %

Medidas simétricas

	Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo Kappa	.032	.054	.679	.497
N de casos válidos	258			

A. No se supone la hipótesis nula. B. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Para evaluar la utilidad de las pruebas, se dejó el estudio histopatológico como estándar de oro y se unieron los casos positivos en una categoría, de los 189 casos probables por colposcopia, la biopsia confirmó 147 (78%) verdaderos positivos, sensibilidad = 89% y de los 25 que dio negativo, la biopsia solo descartó 8, especificidad = 16%.

Tabla 3. Se y Es Colposcopia vs Biopsia

		Biopsia		Total
		Positivo	Negativo	
Colposcopia	Positivo	147 78.00%	42 22.00%	189 100.00%
	Negativo	17 67.70%	8 32.30%	25 100.00%
Total		164 76.70%	50 23.30%	214 100.00%

La citología y la colposcopia tienen 140 (65.2%) pares concordantes, Kappa 0.36, $p < 0.0001$ (tabla 4).

Tabla 4. Pares concordantes entre citología vs colposcopia

		Colposcopia			Total
		Neg Inflamat	LEIEBG IVPH	LEIEAG Ca	
Citología	Negativo	22 10.28%	57 26.64%	1 0.47%	80 37.38%
	LEIEBG IVPH	4 1.87%	101 47.20%	4 1.87%	110 51.40%
	LEIEAG Ca	0 0.00%	7 3.27%	17 7.94%	24 11.21%
Total		26 12.15%	165 77.10%	22 10.28%	214 100.00%

	Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo Kappa	.360	.049	8.983	.000
N de casos válidos	258			

A. No se supone la hipótesis nula.

B. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

De los 131 casos sospechosos por citología, la colposcopia confirmó 127 (96.8%) verdaderos positivos, sensibilidad = 67% y de los 83 que descartó, la biopsia solo descartó 22, Especificidad = 83%.

Tabla 5. Se y Es citología vs Colposcopia

		Colposcopia		Total
		Positivo	Negativo	
Citología	Positivo	127 96.80%	4 3.20%	131 100.00%
	Negativo	61 74.00%	22 26.00%	83 100.00%
Total		188 88.00%	26 12.00%	214 100.00%

De los 131 casos sospechosos por citología, la biopsia confirmó 102 (77.8%) verdaderos positivos, sensibilidad = 62% y de los 83 negativos, la biopsia solo descartó 21, Especificidad = 42%.

Tabla 6. Se y Es Citología vs Biopsia

		Biopsia sensibilidad		Total
		Positivo	Negativo	
Citología Se	Positivo	102 77.80%	29 22.20%	131 100.00%
	Negativo	62 75.00%	21 25.00%	83 100.00%
Total		164 76.70%	50 23.30%	214 100.00%

De 109 casos sospechosos por PCR VPH, la colposcopia confirmó 88 (80.3%) verdaderos positivos, sensibilidad = 47% y de los 105 negativos, la biopsia solo descartó 4, Especificidad = 16%.

Tabla 7. Se y Es PCR VPH vs Colposcopia

		Colposcopia		Total
		Positivo	Negativo	
PCR VPH	Positivo	88 80.30%	21 19.70%	109 100.00%
	Negativo	101 96.00%	4 4.00%	105 100.00%
Total		189 88.00%	25 12.00%	214 100.00%

De 109 casos sospechosos por PCR VPH, la biopsia confirmó 83 (76.5%) verdaderos positivos, sensibilidad = 51% y de los 105 negativos, la biopsia descartó 24, Especificidad = 48% (Tabla 8).

Tabla 8. Se y Es PCR VPH vs Biopsia

		Biopsia		Total
		Positivo	Negativo	
PCR VPH	Positivo	83 76.50%	26 23.50%	109 100.00%
	Negativo	81 77.00%	24 23.00%	105 100.00%
Total		164 76.70%	50 23.30%	214 100.00%

En este tipo de muestra, que consistió en un grupo de pacientes que resultaron sospechosas por tamizaje, la mejor sensibilidad se dio entre colposcopia y biopsia, lo cual nos indica la alta capacidad de la colposcopia para detectar a los verdaderos positivos. La citología tiene una Se intermedia si se compara con colposcopia o biopsia como estándar de oro, pero la PCR VPH tiene baja sensibilidad y aunque es un buen tamizaje, frecuentemente se descarta en las pruebas diagnósticas, lo cual no significa más que se encuentra en periodo de latencia de la enfermedad, cuando no se puede hacer ningún manejo. La especificidad más alta la tiene la citología cuando el referente es la colposcopia, alta capacidad para detectar a los verdaderos negativos, dicho de otra forma, cuando la citología es negativa es muy probable que la colposcopia descartará problema (Tabla 9).

Tabla 9. Cuadro resumen de Se y Es por pruebas

Se	Colposcopia	Biopsia	Es	Colposcopia	Biopsia
Citología	67%	62%	Citología	83%	42%
PCR VPH	47%	51%	PCR VPH	16%	48%
Colposcopia		89%	Colposcopia		16%

El valor predictivo positivo (PV+) es la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo, todas las pruebas dan valores aceptables, pero el mejor es citología vs colposcopia. El valor predictivo negativo (PV-) es probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo, todos los valores son malos, recordemos que en la muestra todas las pacientes ya pasaron por un tamizaje.

Tabla 9. Cuadro resumen de VPP y VPN por pruebas

Se	Colposcopia	Biopsia	Es	Colposcopia	Biopsia
Citología	97%	78%	Citología	27%	25%
PCR VPH	81%	76%	PCR VPH	4%	23%
Colposcopia		78%	Colposcopia		32%

14. Discusión.

Aunque con la introducción de la PCR VPH y la posibilidad de realizar colposcopias se han logrado avances importantes en el programa preventivo detección oportuna de cáncer cervicouterino, debemos reconocer baja cobertura, ya que, de las 30310 mujeres en edad de riesgo, solo 4904 (16%) acudieron a solicitar su citología, pero de estas, más de tres cuartas partes son subsecuentes lo cual disminuye la cobertura bianual real; nuestra población de mujeres, médicos y enfermeras tienen fija la idea de hacer el Papanicolaou anual y hasta cada 6 meses, sin respetar la indicación trianual que marca el programa nacional y se consigna en la cartilla de salud y citas médicas. Tampoco hay adherencia al algoritmo para la determinación PCR-VPH, que es más específico en su realización trianual después de una prueba negativa. En el trabajo cotidiano encontramos mujeres que ya cuentan con el tamizaje pero que exigen repetirlo incluso por indicación médica, y las enfermeras acceden a la toma haciendo un gasto de recursos innecesario; por el contrario, hay muchas mujeres que no tienen su detección y no son identificadas por falta de apego a las actividades de PREVENISSSTE, es preocupante que por los bajos alcances en cobertura muchas mujeres que están en riesgo no sean detectadas en las etapas iniciales de la IVPH. La mayor carga de caos sospechosos se encuentra en LEIEBG y PCR VPH positivo a

Pool, los casos más graves donde se requiere acelerar el proceso diagnóstico son pocos, menos de 10%. El índice de sospecha por PCR VPH de 12% es mucho más alto que el índice de sospecha por citología de 3%, pero debido a las características de la prueba, puede resultar positiva sin representar enfermedad, pues ni la citología ni la colposcopia logran detectar afección, algunos casos se hacen negativos en plazo de meses sin ningún manejo. El índice de confirmación por colposcopia supera al de biopsia, lo cual nos indica que en alrededor de 29% de los casos, la colposcopia sobreestima la gravedad del diagnóstico, situación que no es crítica pues solo se corrigen las acciones iniciadas, el problema es con aquellos casos donde la colposcopia subestima 11% y pudieran retrasarse las acciones terapéuticas. Al usar la biopsia como estándar de oro, la utilidad de la citología es superior que la de PCR VPH para detectar verdaderos positivos (Se) e inferior para reconocer verdaderos negativos (Es). Citología vs colposcopia alcanza buenas concordancia y especificidad. Colposcopia vs biopsia tiene buena sensibilidad, pero baja especificidad, la probabilidad de subestimar con un diagnóstico colposcópico obliga al uso excesivo de biopsias. La infección por VPH está muy estudiada en todo el mundo, hay mejoras en las pruebas de tamizaje y en los estudios diagnósticos confirmatorios, pero estos avances tienen limitaciones, las lesiones precancerosas y cancerosas pueden ser sobre diagnosticadas o sub diagnosticadas, esto ocasiona sobreutilización de biopsias y en ocasiones sobre tratamiento, lo que consume recursos económicos y humanos en el sector salud que se podrían ocupar en otros rubros. Las pacientes sub diagnosticadas por colposcopia quedan en riesgo de que la lesión de bajo grado siga progresando hacia una lesión de alto grado o carcinoma. Al incluir solo casos que contaban con resultado histopatológico fue posible detectar la falta de concordancia entre pruebas y los posibles errores diagnósticos en la colposcopia, particularmente, lesiones de alto grado confirmadas por biopsia que fueron diagnosticadas de bajo grado por colposcopia, que afortunadamente fueron captadas y enviadas a otro nivel para confirmar el diagnóstico y recibir el tratamiento necesario. Esto obliga a reflexionar sobre la necesidad de actualizar al personal involucrado, con cursos de educación continua para el personal médico que debe indicar el tamizaje, enfermeras que toma las citologías, citotecnólogos, colposcopistas y patólogos. También nos reafirma la

importancia de gestionar los insumos y material necesarios para mejorar el diagnóstico colposcópico en las unidades que cuentan con clínica de colposcopia y displasias. Se requiere una mesa de exploración colposcópica s confortable, no una en la que se dificulta ajustar las piñeras metálicas, muy frías en época invernal; se requiere una cámara fotográfica y modernizar el equipo de colposcopia para reducir errores. Con estas limitaciones, nuestra área de influencia es afortunada de contar con este equipamiento básico, pero se requiere mayor voluntad de las autoridades para mejorar. La mortalidad asociada a cáncer cervico uterino es mayor en áreas rurales por difícil acceso a los servicios médicos ó porque las mujeres no acuden por ignorancia o problemas socioculturales.

15. Conclusión.

La colposcopia confirmó 88% y la biopsia 77% casos sospechosos, su baja concordancia es trivial cuando la colposcopia sobreestima un diagnóstico más grave que el real, pero la probabilidad de error al subestimar obliga al uso excesivo de biopsias. Comparadas contra biopsia, la utilidad de la citología es superior que la de PCR VPH para detectar verdaderos positivos (Se), la colposcopia alcanza buena (Se) pero baja (Es). Citología vs colposcopia alcanza buena concordancia y especificidad. El diagnóstico precoz de lesiones precancerosas y su tratamiento oportuno detienen el curso natural de la enfermedad y disminuyen la tasa de complicaciones y muerte.


16. Referencias bibliográficas.

17. Norma Oficial Mexicana, modificación de la NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control del Cáncer del Cuello Uterino y mamario en la atención primaria. Para quedar como: NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del Cáncer Cervicouterino.
18. Hernández-Hernández, Dulce M; Apresa-García, Teresa; Panorama Epidemiológico del Cancer-Cervicouterino, Revista Médica del instituto Mexicano del Seguro Social, 53, (2):S154-S161, 2015.
19. Michael J. Champion y cols. Colposcopia Moderna, un Enfoque Práctico, 1ª. Edición en Español 1995. Library of Congress Catalog Card, number 91-77131: 11-141.
20. V. Cecil Wright and Gordon M. Lickrish, Basic and Advanced Colposcopy, Biomedical Communications, Incorporated of Canada, 261 p.
21. E. Russell Alexander, MD y cols. Clinicas de ginecología y obstetricia, temas actuales- Papilomavirus Humanos, vol2 1987, Interamericana- Mc Graw-Hill p227-417.
22. Baca- Mazur, Jorge, Rol de la colposcopia en el diagnóstico de lesiones Malignas del cuello uterino, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 51 (1):10-14, Enero - Marzo, 2005.
23. Santos-López Gerardo, et al. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y replicación del VPH, Rev. Med. Del IMSS, 53 supl. 2, S166-71, 2015.
24. Flores-Miramontes, María G; Torres Reyes, Luis A. Prevalencia de genotipos del Virus de Papiloma Humano en México y en el Mundo detectados mediante Linear Array, Revista del IMSS; 53 (2): S122-S130.
25. Carlos García – Perlaza, M.D., Prevalencia de Lesión Escamosa Intraepitelial de Cervix en Pacientes con diagnóstico Citológico de ASCUS, Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia, 58, (2): 124-128, 2007.
26. Vargas-Hernández, Víctor Manuel; Acosta-Altamirano, Gustavo; Nuevas Directrices en la detección oportuna del Cancer-cervicouterino; Cirugía y Cirujanos, 82 (4): 453-459; Julio-Agosto, 2014.

27. Yelda A. Herrera; Patricia Piña Sánchez; Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino, Revista Médica del IMSS, 53 (6):670-7, 2015.
28. Eduardo López Collazo ¿Qué es la PCR? Unidad de Investigación del Hospital Universitario, La Paz Madrid, Diario Médico Sept. 2006.
29. Torres-Poveda, Kirvis; Madrid-Marina, Vicente, El Virus del Papiloma Humano y el cáncer cervicouterino en México: Una Lucha Continua; Revista Médica del IMSS; 53 (2): S118-S120, 2015.
30. Alex Ferenezzy, Jean Ritter, Ponga a Prueba sus conocimientos de Colposcopia-2004 biovision Quebec, Canada. 100 casos.
31. Castro-Vázquez MC, Arellano-Gálvez MC. Acceso a la información de Mujeres con VPH, Displasias y Cáncer Cervical in Situ, Salud Pública Mex. 52: 207-212, 2010.
32. Reina JC. Et al – Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano; Colombia Medica, 45 (3): Julio- Septiembre 2014.
33. Verónica Carrión Falcón, Cesar Masiel Gómez; Manual de Vacunación; Secretaría de Salud, Comité Editorial: Centro CENASI: 195-200, 2017.
34. Carlos Muñoz Retana VPH, Cáncer y la vacuna contra VPH, American Cancer Society, Nov 2018.

35. Anexos

Anexo 1.

 ISSSTE <small>INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO</small>		ISSSSTE ESTADO DE MEXICO SERVICIO DE COLPOSCOPIA Protocolo de investigación CASOS SOSPECHOSOS DE IVPH CONFIRMADOS POR COLPOSCOPIA Y BIOPSIA			
		FORMATO DE RECOLECCION DE INFORMACION			
Folio:	<input type="text"/>	Fecha de revisión:	<input type="text"/>	Consultorio:	<input type="text"/>
IDENTIFICACION DEL CASO					
Nombre:	<input type="text"/>	Iniciales:	<input type="text"/>	Número de Afiliación:	<input type="text"/>
Edad:	<input type="text"/>	Edo. civil:	<input type="text"/>	Escolaridad:	<input type="text"/>
Ocupación:	<input type="text"/>		Embarazada <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Menopausia <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> Gx HTA
ANTECEDENTES GINECOLOGICOS					
Menarca:	<input type="text"/>	Ritmo:	<input type="text"/>	Inicio VSA:	<input type="text"/>
Para:	<input type="text"/>	Cesáreas:	<input type="text"/>	Abortos:	<input type="text"/>
No.parejas sexuales último año:	<input type="text"/>	No.parejas en toda la vida:	<input type="text"/>	Uso constante condón (si) (no)	<input type="checkbox"/> Inconstante
Métodos anticonceptivos en el último año:	<input type="checkbox"/> Ninguno		<input type="checkbox"/> OTB	<input type="checkbox"/> Vasectomía	<input type="checkbox"/> Inconstante
<input type="checkbox"/> Ritmo	<input type="checkbox"/> Preservativo	<input type="checkbox"/> HO	<input type="checkbox"/> HI	<input type="checkbox"/> Parches	<input type="checkbox"/> Implante
				<input type="checkbox"/> DIU Mirena	<input type="checkbox"/> DIU T Cu
Usa terapia de remplazo hormonal para menopausia?	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no				
ALORACION GINECOLOGICA CON LA DRA. ROSA MEJIA CONS. 15: [] / [] / [] HORA []					
RESULTADOS DE PEZQUISA					
Fecha de último Papanicolaou:	<input type="text"/>	Resultado del Papanicolaou:	<input type="text"/>	Resultado PCR	(16) (18) (POOL)
Fecha del anterior Papanicolaou:	<input type="text"/>	Resultado del Papanicolaou:	<input type="text"/>	Resultado PCR	(16) (18) (POOL)
Peso:	<input type="text"/>	Talla:	<input type="text"/>	IMC	<input type="text"/>
EXPLORACION COLPOSCOPICA					
Año	<input type="text"/>				
Perine	<input type="text"/>				
Región vulvar:	<input type="text"/>				
Vagina:	<input type="text"/>				
Cervix	<input type="text"/>				
REPORTE HISTOPATOLOGICO					
Fecha de biopsia:	<input type="text"/>	Resultado del biopsia:	<input type="text"/>		
Observaciones:	<input type="text"/>				
Tratamiento:	<input type="text"/>				

Anexo 2.

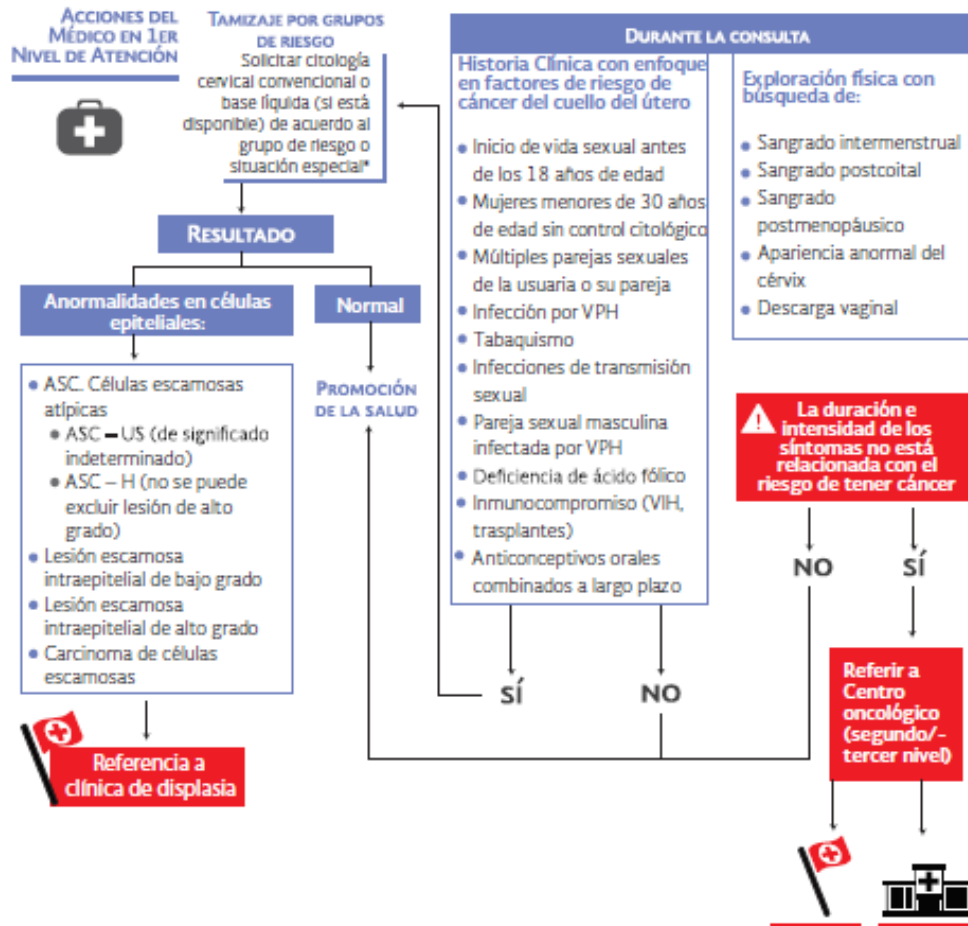


Cáncer del Cuello del Útero

población femenina en general


PROMOCIÓN DE LA SALUD

- Realizar actividad física y evitar tabaquismo
- Educar a la población adolescente sobre sexo seguro, anticoncepción y enfermedades de transmisión sexual
- Promover del uso de preservativos
- Educar específicamente sobre cáncer del cuello del útero: factores de riesgo, prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno
- Aplicar la vacuna contra VPH a niñas de quinto grado de educación primaria y niñas de 11 años de edad no escolarizadas
- Fomento del tamizaje




Anexo 3.

Cartel presentado en el 2° Congreso Interinstitucional de investigación en salud del hospital regional Toluca ISSEMYM, agosto de 2019



Casos de infección por virus papiloma humano confirmados por colposcopia y biopsia en la C.M.F.E.O. Xalostoc en el periodo 2017 a 2019
Mejía Rodríguez Rosa, López Portillo Armando



Introducción:
Se desconoce el índice de confirmación de casos sospechosos de IVPH en el programa de tamizaje.


Objetivo:

- Determinar el índice de confirmación de casos de infección por virus papiloma humano por colposcopia y biopsia en el periodo 2017 a 2018.
- Reportar la utilidad de las pruebas usadas en términos de sensibilidad y especificidad.

Método:
Diseño observacional, retrospectivo, transversal, analítico. Universo 214 reportes de colposcopia y biopsia en la CMFEQ Xalostoc del ISSSTE, de enero 2017 a diciembre de 2018. Se obtuvieron los índices de sospecha de las pruebas tamiz y el índice de confirmación de las pruebas diagnósticas, se calcularon la sensibilidad (Se), especificidad (Es) y el índice de concordancia (Kappa).

Índices de sospecha y confirmación

- 2% • Total de citologías 4904 • (90 positivas)
- 12% • Total de PCR VPH 2014 • (237 positivas)
- 78% • Total de colposcopias 1ª vez 430 • Confirmadas 335
- 69% • Total de biopsias 214 • Confirmadas 143



Pares concordantes colposcopia y biopsia

		biopsia			Total
		Neg /Inflamat	LEIEBG / VPH	LEIEAG / Ca	
colposcopia	Atrofia	8	17	0	25
	/	3.9%	8.1%	0.0%	12.0%
	LEIEBG / VPH	41	120	6	167
		19.0%	56.2%	2.7%	77.9%
	LEIEAG / Ca	1	18	3	22
		0.4%	8.5%	1.2%	10.1%
Total		50	155	9	214
		23.3%	72.9%	3.9%	100.0%

Resultados

Índices de sospecha en citología 2% y PCR-VPH 12%. La colposcopia descartó IVPH en 12%, confirmó IVPH-LEIEBG en 78% y LEIEAG-Ca 10% de los casos; el estudio histopatológico descartó 23%, confirmó IVPH-LEIEBG en 73% y LEIEAG-Ca en 4%. Colposcopia vs biopsia dio 61% de pares concordantes, Kappa bajo no significativo, Se= 89% y Es= 17%, la colposcopia subestimó la gravedad en 11% y sobreestimó en 28%. Citología vs colposcopia: Kappa=0.36, p<0.0001, Se=67% y Es=84%. Citología vs biopsia: Se=62% y Es=42%. PCR VPH vs colposcopia: Se=47% y Es=16%. PCR VPH vs biopsia: Se=51% y Es=48%

Conclusiones:
El índice de sospecha por PCR VPH es mucho mas alto que el de citología. El índice de confirmación por biopsia supera al de colposcopia. Al usar la biopsia como estándar de oro, la utilidad de la citología es superior que la de PCR VPH para detectar verdaderos positivos (Se) e inferior para reconocer verdaderos negativos (Es). Citología vs colposcopia alcanza buenas concordancia y especificidad. Colposcopia vs biopsia tiene buena sensibilidad pero baja especificidad, la probabilidad de subestimar con un diagnostico colposcópico obliga al uso excesivo de biopsias.

Anexo 4.

Constancia por haber obtenido el 1er. Lugar en la modalidad de Investigación Epidemiológica



Anexo 5.


AUTORIZACIONES
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"
ISSSTE



DRA. DENISSE AÑORVE BAILON
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DRA. JENIFFER RIVERA SANCHEZ
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. JOSE ANGEL CORTÉS REYNA
TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. ARMANDO LOPEZ PORTILLO
ASESOR DE TESIS