



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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO-
OBSTETRICIA NO.3 "DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES
SANCHEZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

Prevalencia de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres que acuden al programa de tamizaje y clínica de displasias en el Centro Médico Nacional La Raza

Este trabajo es parte del proyecto global

**NUEVAS ESTRATEGIAS MOLECULARES PARA EL TAMIZAJE DEL CÁNCER
CÉRVICOUTERINO: IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN Y PARTICIPACIÓN DE
LAS COINFECCIONES EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER**

R-2016-785-028

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

Dra. Mariana Galván Loera

ASESORA

Dra. Patricia Piña Sánchez

CO ASESORAS

**Dra. Perla Cruz Aguilar
Dra. Ortencia Solórzano Bárcenas**

Ciudad de México, marzo 2023



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.

Prevalencia de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres que acuden al programa de tamizaje y clínica de displasias en el Centro Médico Nacional La Raza

Número de registro: R-2016-785-028

Firmas de autorización

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HGO 3 CMN "LA RAZA"

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HGO 3 CMN "LA RAZA"

DR. JUAN ANTONIO GARCIA BELLO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HGO 3 CMN "LA RAZA"

DRA. PATRICIA PIÑA SÁNCHEZ
ASESORA DE TESIS

Dictamen de aprobado

SIRELCIS

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_cnrc_dictamen_secretario?idProyecto=...

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



11 de abril del 2016

Ref. 09-B5-61-2800/201600/ **1040**

Dr. Piña Sánchez Patricia
U INVEST MED EN ENF ONCOLOGICAS S XXI
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **NUEVAS ESTRATEGIAS MOLECULARES PARA EL TAMIZAJE DEL CÁNCER CÉRVICOUTERINO: IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN Y PARTICIPACIÓN DE LAS COINFECCIONES EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2016-785-028.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. Fabio Salazar García
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

JMMA/iah. F-CNIC-2016-32

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 comis@cis.gob.mx



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Enmienda de cambio de alumnos "Aprobada"

Ciudad de México, a 24 de enero de 2022

Dr. Patricia Piña Sánchez
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, CMN SXXI
Presente

En relación al protocolo con título "NUEVAS ESTRATEGIAS MOLECULARES PARA EL TAMIZAJE DEL CÁNCER CÉRVICOUTERINO: IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN Y PARTICIPACIÓN DE LAS COINFECCIONES EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER" con folio F-CNIC-2016-32 y registro R-2016-785-028, el Comité de Ética en Investigación CONBIOÉTICA09CEI-00920160601 y el Comité de Investigación COFEPRIS 17 CI 09 015 006, revisaron esta solicitud y "Aprobaron" la enmienda relativa al cambio de alumnos del proyecto, saliendo la Dra. Diana Rubí Ocampo Sandoval y entrando la Dra. Mariana Galván Loera

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité de Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro COFEPRIS CI: 17 CI 09 015 006

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro CONBIOÉTICA: 09 CEI 00920160601

RBB / SNN / F-CNIC-2016-032



Enmienda de Inclusión de Centros "Aprobada"

Ciudad de México, a 13 de octubre de 2021

Dra. Patricia Piña Sánchez
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas
UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI
Presente

En relación al protocolo con título "NUEVAS ESTRATEGIAS MOLECULARES PARA EL TAMIZAJE DEL CÁNCER CÉRVICOUTERINO: IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN Y PARTICIPACIÓN DE LAS COINFECCIONES EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER" con folio F-CNIC-2016-032 y registro no. R-2016-785-028, el Comité de Ética en Investigación CONBIOÉTICA 09 CEI-00920160601 y el Comité de Investigación COFEPRIS 17 CI 09 015 006, revisaron y aprobaron la enmienda relativa a la inclusión del siguiente hospital para aumentar el número de participantes en el protocolo:

- Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia # 3, del CMN La Raza del IMSS, a cargo de las doctoras Perla Cruz y Ortencia Solórzano, quienes participarán en el estudio recolectando muestras de la clínica de displasias, las cuales se analizarán en el Laboratorio de Oncología Molecular para la detección de Virus de Papiloma Humano. Cabe señalar que la Dra. Rosa María Arce Herrera, Directora General de la UMAE, manifestó la no inconveniencia en cuanto a la participación de las doctoras y de la unidad médica. El estudio no requiere ningún cambio metodológico adicional.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité de Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro COFEPRIS CI: 17 CI 09 015 006

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro CONBIOÉTICA: 09 CEI 00920160601

SNN/
F-CNIC-2016-032

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas y la institución de la que soy orgullosamente egresada.

En primer lugar, a la Doctora Patricia Piña Sánchez por su labor como tutor durante la que ha demostrado no solo un gran conocimiento, sino también una comprensión y empatía sin las que el trabajo no hubiera sido posible.

A las Doctoras Perla Cruz Aguilar y Ortencia Solórzano Bárcenas mis coasesoras de este trabajo.

Agradezco también a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” por permitirme el uso de sus instalaciones, que ha posibilitado que se completara la elaboración de este trabajo.

Agradecemos a Qiagen México S. de R.L. de C.V el apoyo recibido por la donación de pruebas de CH2™ a través de la Fundación IMSS A.C. para la realización de este trabajo.

A mis padres por su apoyo incondicional y que gracias a ellos soy todo lo que soy ahora.

A todos aquellos que durante este tiempo han ayudado a que esta tesis sea hoy una realidad.

DEDICATORIA

Le dedico el resultado de este trabajo a toda mi familia por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de mi vida.

Principalmente, a mis padres Guadalupe y Mario quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades que me apoyaron y contuvieron los momentos malos y en los menos malos.

Me han enseñado a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia y mi empeño.

Espero algún día poder devolverles todo lo que han hecho por mí.

Índice

I. Resumen	1
II. Marco Teórico	4
III. Planteamiento del problema.....	11
IV. Pregunta de investigación.....	11
V. Justificación	12
VI. Hipótesis	13
VII. Objetivos	13
VIII. Materiales y Métodos.....	14
IX. Aspectos éticos.....	21
X. Resultados.....	23
XI. Discusión	28
XII. Conclusiones	33
XIII. Anexos.....	34
XIV. Referencias bibliográficas.....	39

I. Resumen

Prevalencia de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres que acuden al programa de tamizaje y clínica de displasias en el Centro Médico Nacional La Raza

Piña-Sánchez P¹, Cruz-Aguilar P², Solórzano-Bárceñas O², Galván-Loera M³

1. *Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, UMAE del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI*
2. *Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia; Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza.*
3. *Médico residente en Ginecología y Obstetricia; Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza.*

Introducción: El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el principal factor etiológico en el desarrollo del cáncer cérvico-uterino (CaCu) y sus lesiones precursoras. El valor clínico de la detección de genotipos de alto riesgo está bien establecido; por ello, se han desarrollado pruebas moleculares para la detección de VPH de alto riesgo, las cuales han sido implementadas como parte de las estrategias de tamizaje del CaCu; sin embargo, en nuestra institución aún no han sido incorporadas este tipo de pruebas.

Objetivo General: Identificar la prevalencia de VPH de alto riesgo en las pacientes derechohabientes del CMN La Raza

Material y métodos: Estudio con diseño observacional, descriptivo, transversal, prospectivo, en pacientes que acudieron a tamizaje de cáncer cervicouterino y a la clínica de displasias del Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 y en el SPPSTIMSS del Centro Médico Nacional La Raza. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de cualquier edad, que se realizan Papanicolaou por cualquier indicación y que aceptaron participar en el proyecto. Se tomaron muestras cervicovaginales y se enviarán al laboratorio de Oncología Molecular donde se procesarán para identificar un pool de 13 genotipos de VPH de alto riesgo mediante la prueba de Captura de Híbridos 2 (CH2™). Realizamos estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se analizaron 150 muestras de citología cervical, 101 fueron de tamizaje y 49 de clínica de displasia. Se encontraron 60 pacientes positivas para genotipos de alto riesgo, 33.3% (n=34) en tamizaje y 53% (n=26) en displasias. La mayor frecuencia de VPH de alto riesgo se encontró en mujeres menores de 29 años en el grupo de tamizaje (44%) y en mujeres entre 50 a 59 años (62%) en el grupo de displasias. La carga viral alta se encontró con mayor frecuencia en mujeres del grupo de tamizaje entre 30 y 39 años, y en el grupo de displasias entre 50 y 59 años.

Conclusiones: La prevalencia de VPH-AR es alta en nuestra población tamizada y representa un área de oportunidad para la detección oportuna y prevención del cáncer

cervicouterino. Solo la mitad de las pacientes referidas a displasias son positivas a VPH de alto riesgo. El estudio destaca la importancia de la detección y el seguimiento regular del VPH-AR.

Palabras clave: Cáncer cervicouterino; Genotipos de alto riesgo; Virus del Papiloma Humano, Prevención.

Datos del alumno	
Apellido paterno	Galván
Apellido materno	Loera
Nombre	Mariana
Teléfono	5527170095
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera/especialidad	Ginecología y obstetricia
Número de cuenta	307030542
Correo electrónico	anayram7j.mg@gmail.com
Datos del tutor	
Asesora principal	Dra. Patricia Piña Sánchez. Laboratorio de Oncología Molecular UIMEO, CMN Siglo XXI, 3° piso. Teléfono: 5556276900 Extensión 22710. Correo electrónico: patricia_1307@yahoo.com.mx
Co- asesora	Dra. Perla Cruz Aguilar, especialista en ginecología y obstetricia. Adscrita a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza. Teléfono: 5579249493. Correo electrónico: perscruz73@gmail.com
Co- asesora	Dra. Ortencia Solórzano Bárcenas, especialista en ginecología y obstetricia. Adscrita a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza. Teléfono: 5531470450. Correo electrónico: Solorzanofer1@hotmail.com
Datos de la tesis	
Título	Prevalencia de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres que acuden al programa de tamizaje y clínica de displasias en el Centro Médico Nacional La Raza
Numero de paginas	52 páginas
Año	2023
Número de registro	R-2016-785-028

Prevalencia de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres que acuden al programa de tamizaje y clínica de displasias en el Centro Médico Nacional La Raza

II. Marco Teórico

El virus papiloma humano (VPH) es un virus de tamaño pequeño, no encapsulado, con una estructura icosaédrica y una doble cadena de ADN circular de 7.500 a 8.000 pares de bases. Este virus pertenece a la familia *Papillomaviridae*, incluida en el género *Papillomavirus*¹. Los VPH infectan tejidos epiteliales cutáneos y mucosos del tracto anogenital, las manos o los pies. Un subconjunto de los tipos de VPH son los agentes causantes del cáncer cervical, ya que el 99% de los tumores son positivos para el ADN del VPH². Los VPH, en función de su oncogenicidad y tropismo se clasifican en dos categorías: alto y bajo riesgo. Los tipos de alto riesgo mucosotrópicos (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) están asociados con el desarrollo de cánceres anogenitales, incluidos los del cuello uterino (CaCu), vulvar, vaginal, pene y ano; los VPH de bajo riesgo inducen verrugas genitales asociadas principalmente a los VPH 6 y 11³.

El VPH al carecer de ARN y ADN polimerasas, necesita de maquinaria intracelular huésped para poder replicarse. Fisiológicamente, en condiciones de supresión inmunológica y tras un periodo prolongado de persistencia de la infección, la forma episomal de las partículas de ADN que se encuentren, pasarán por un proceso de integración con el genoma de la célula huésped, debido a las proteínas E6 y E7 bloquean a las proteínas p53 y Retinoblastoma (Rb) respectivamente. Estas proteínas tienen como función el control del crecimiento normal y la diferenciación epitelial del cérvix, dando como consecuencia la clastogénesis (una acumulación de errores genéticos) que terminan en transformación celular gracias a diversos mecanismos tales como hiperplasia y ausencia de apoptosis⁴.

En condiciones normales, el sistema inmune sería capaz de controlar la infección por medio de la inmunidad innata, el desarrollo de anticuerpos dirigidos a L1 y L2 y

la activación de la respuesta celular, pero la genética del HLA (antígeno leucocitario humano) es lo que generalmente influye en la susceptibilidad propia del individuo a la infección o la misma capacidad para eliminar el VPH del sistema y así evitar la persistencia prolongada del virus. Sin embargo, los VPH 16 y 18 persisten por más tiempo que otros tipos de alto riesgo, lo que puede contribuir a su mayor riesgo de cáncer en los sitios estratificados y glandulares del cérvix⁵.

Se ha encontrado que los genotipos de alto riesgo codifican la proteína E5. Se ha observado que la proteína E5 del VPH16 posee la capacidad de unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico, lo que inhibe su degradación dando como resultado un incremento en su expresión⁶. Dado que su actividad transformante es débil, E5 es eliminada en el momento en que se integra el ADN viral al ADN huésped, por lo que no participa en los eventos tardíos de carcinogénesis. Sin embargo, en un estudio reciente se identificó que es fundamental la E5 VPH 18 para la inmortalización en las células blanco. Adicionalmente, esta misma proteína se ve implicada en la evasión del sistema inmune, ya que al unirse al aparato de Golgi, logra inhibir el Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (MHC I) de la membrana celular, y logra evadir la respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos⁷.

Adicionalmente, las proteínas ya mencionadas, E6 y E7 de los genotipos de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se diferencian con los genotipos de bajo riesgo en la capacidad de impulsar la entrada del ciclo celular en las capas epiteliales superiores, además de estimular la proliferación celular en las capas basales y parabasales. En el caso del genotipo VPH16 y 18, su proteína E7, sumado a los mecanismos mencionados, inhibe el Interferón alfa, encargado de la eliminación efectiva del virus y de los queratinocitos infectados, además de anular el punto de control G1/S del ciclo celular, lo que lleva a la expresión continua de proteínas de replicación del ADN⁸⁻¹⁰. El mecanismo de acción de los VPH de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical, se explica principalmente por la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7.

Estas tienen la capacidad de inmortalizar y transformar queratinocitos, confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica. Se considera que el proceso de integración del genoma del VPH al genoma de la célula hospedera es el evento fundamental en la progresión a cáncer, debido a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 por la pérdida de E2, proteína implicada en su regulación¹¹.

Para el tamizaje del CaCu existen varias alternativas, la más conocida es la citología cervical tradicional, la cual se realiza a partir de un extendido de la muestra del cérvix para su observación directa. La citología convencional como método de detección tiene una sensibilidad que varía entre 50% y 70% según la mayoría de las series, su especificidad es del 95%. Existe otra alternativa como la citología en base líquida donde el material se transfiere al líquido fijador o preservante, que incrementa la detección citológica de lesiones escamosas intraepiteliales y reducen el número de extendidos insatisfactorios¹².

Esta técnica utiliza el mismo proceso que la convencional para la toma de la muestra de las células del cérvix, pero a diferencia de esta, la muestra se introduce en un recipiente con un medio conservador, a partir del cual se preparan las láminas para el análisis microscópico. Esto resuelve algunos de los problemas de la técnica convencional de Papanicolaou, tales como la captura deficiente de la totalidad de la muestra, fijación insuficiente, distribución aleatoria de células anómalas, existencia de elementos perturbadores y mala calidad del frotis. La citología base líquida como método de detección tiene una sensibilidad que varía entre 70% y 90%, su especificidad es del 95%. Finalmente, esta técnica permite realizar de manera conjunta y usando la misma muestra, pruebas moleculares para la detección de VPH e inmunohistoquímica¹²⁻¹³.

De acuerdo con los mecanismos moleculares impulsados por el VPH que permiten el desarrollo de las lesiones cervicales, se han identificado una serie de biomarcadores potenciales para el uso diagnóstico y pronóstico en el tratamiento clínico de las mujeres con esta enfermedad. Adicionalmente, el VPH no se puede

propagar en el cultivo de tejidos y, por lo tanto, en la mayoría de los casos, su identificación precisa se basa en técnicas de biología molecular, que permiten su detección y tipificación precisa, trayendo mayores beneficios que los proporcionados por los métodos de diagnóstico convencional¹⁴.

En ese sentido, las técnicas de hibridación molecular se basan en el estudio de secuencias específicas de ADN o ARN, tanto para su identificación, como su eventual cuantificación. Inicialmente fue por medio de estas técnicas que se adquirió información sobre el VPH, aunque estas técnicas generaron información de alta calidad, las desventajas de estos enfoques de sonda directa incluyen baja sensibilidad, la necesidad de cantidades relativamente grandes de ADN purificado y procedimientos que requieren mucho tiempo¹⁵.

Por otro lado, existen los métodos de amplificación de señal, como la captura de híbridos, el cual es un método de amplificación de la señal, basado en la hibridación del ADN del VPH con sondas de ARN marcadas. Los híbridos ADN-ARN se detectan con un anticuerpo monoclonal específico y un sustrato quimioluminiscente, lo que proporciona una medida cuantitativa del ADN del VPH. Esta es la prueba más antigua utilizada en tamizaje y ha sido validada clínicamente en múltiples estudios. Esta prueba permite la detección de VPH-AR por medio de la utilización de un coctel de sondas de ARN para los 13 VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), permitiendo la formación de un híbrido ADN viral - ARN. Una prueba positiva significa que la mujer ha sido infectada por alguno de los 13 tipos de VPH-AR. Esta prueba no permite identificar cuál de ellos es y tampoco si la paciente tiene uno o varios de estos tipos¹⁶⁻¹⁷.

Además existen otras técnicas como las basadas en PCR que son altamente sensibles, específicas y ampliamente utilizadas. En una PCR convencional, la ADN polimerasa termoestable reconoce y extiende un par de cebadores oligonucleótidos que flanquean la región de interés. En el proceso final, la PCR puede generar mil millones de copias de una sola molécula de ADN de doble cadena después de 30 ciclos de amplificación, los protocolos de HPV-PCR utilizan

cebadores de consenso como PGMY09 / PGMY1 y GP5 + / GP6 +, que permiten la amplificación de una gran cantidad de genotipos de HPV en una sola reacción. Dentro de los métodos aprobados y empleados para el diagnóstico de VPH basados en PCR encontramos: COBAS 4800, prueba cualitativa in vitro que detecta 14 tipos de VPH-AR y que ha sido validada clínicamente. Puede detectar 12 genotipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), y reporta específicamente los genotipos de alto riesgo 16 y 18. Otro método es Linear Array, prueba cualitativa in vitro para la detección del VPH en muestras clínicas, detecta treinta y siete genotipos de ADN del VPH anogenital tanto de alto como bajo riesgo, mediante la amplificación de las regiones genómicas detectadas con conjuntos de cebos de L1¹⁸⁻²¹.

El CaCu, ocupa el segundo lugar entre los tipos más comunes de cáncer que afectan a mujeres, según la última actualización de la OMS (Globocan), se estimó un número de 4335 muertes y unos 9439 nuevos casos en 2020²². La prevalencia máxima se alcanza en hombres de edades comprendidas entre 25 y 29 años, mientras que en las mujeres la prevalencia máxima está en las edades de 20 a 24 años²³. Aunque la prevalencia de infección varía en las distintas zonas geográficas del mundo, se considera que cerca del 80% de las mujeres se habrán infectado por al menos un tipo de VPH a lo largo de su vida. La carga más alta de infección por VPH fue detectada en los países de África y América Latina, y la más baja, en el sur de Europa y sudeste de Asia²⁴.

La prevalencia y los tipos de VPH circulantes varían ampliamente tanto entre las diferentes poblaciones como entre los grupos de edad dentro de las poblaciones²⁵. A nivel mundial se ha visto que, del total de casos de CaCu, el genotipo 16 representa aproximadamente el 50% de los casos y el genotipo 18 representa aproximadamente el 20%²⁶⁻²⁷. La prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres con citología cervical normal varía según la región geográfica. Por ejemplo, en países africanos, como Kenia y Guinea, y países del Caribe, como Cuba y Honduras, la prevalencia es superior al 33%. Por el contrario, en América del

Norte es del 5%, en el oeste de Asia es del 2% y en el norte de África y el norte de Europa es de alrededor del 10%²⁸.

En México, en un estudio del 2016 realizado en Nuevo León, se identificó una prevalencia total de VPH del 20% en población tamizada, y los tipos de infección por VPH registrados con mayor frecuencia fueron VPH-59, VPH-52, VPH-16 y VPH-56. De los pacientes con infecciones por VPH en el tamizaje inicial, el 10% tenía infecciones que persistían después de 3 años²⁹. Otro estudio en el Estado de Morelos en el centro de México; reportó una prevalencia de VPH de 14%, y VPH-16, VPH-53, VPH-31 y VPH-18 fueron los tipos más prevalentes³⁰. Lo que muestra diferencias en prevalencia y genotipos identificados.

En un estudio similar realizado en Guerrero y Michoacán, suroeste de México, la prevalencia de VPH en muestras de cuello uterino fue de 43% y VPH-16, VPH-18, VPH-58, VPH-11, VPH-53 y VPH-35 fueron los tipos de VPH más comunes. Estos estudios, informan tasas de prevalencia del VPH que oscilan entre el 14% y el 44%. Estas tasas de prevalencia concuerdan con las reportadas en un gran metanálisis que incluyó a 35,895 mujeres en América Latina; este estudio informó que la prevalencia del VPH era del 45% y demostró que la detección del VPH se correlacionó con la gravedad de las lesiones citológicas³¹.

En el área metropolitana del valle de México la prevalencia de VPH detectada por PCR fue de 9%³². Sin embargo, diversos estudios efectuados en México señalan que los genotipos con mayor prevalencia son el 31, 33, 35, 52 y 58, que escapan de los métodos preventivos, como la vacuna^{29,32,33}. Las guías sobre este tema sugieren que el CACU se centra solo en dos genotipos: el 16 y 18. En Latinoamérica, las campañas de vacunación se enfocan en estos genotipos, sin tomar en cuenta la epidemiología de la región. Muñoz y colaboradores describieron los diferentes genotipos asociados con el cáncer cervicouterino en diferentes países y determinaron que, independientemente de los genotipos 16 y

18, los de alta prevalencia en los casos registrados fueron: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82³⁴.

Aguilar-Lemmarroy y colaboradores, en un estudio en México mostraron que además de los tipos de VPH 16 y 18, los tipos 45, 52, 58, 39, 33 y 71 también son significativos en mujeres mexicanas con CaCu. El método de diagnóstico utilizado en ese estudio permitió detectar una mayor prevalencia de algunos tipos de VPH a la reportada previamente en pacientes mexicanas, como los tipos 62, 66, 70, 71, 84 y CP610³⁵. Salcedo y colaboradores, en otro estudio en México, concluyen que el comportamiento de HPV16 y HVP18 en México, si bien es similar a los datos mundiales, difiere en términos de porcentajes de prevalencia. El papel de los VPH-31, -33, -45, -52 y -58 también representan un factor importante dentro de la población Mexicana³⁶.

Por otro lado, Piña-Sánchez reportó en una revisión que, a nivel mundial, la prevalencia del VPH en células cervicales negativas para neoplasias malignas neoplásicas es de alrededor del 12%. VPH 16 es el genotipo más frecuente en cáncer cervical invasivo, seguido por VPH 18, contribuyendo al 70% de los casos de cáncer cervical invasivo. Además, el VPH16 es el genotipo viral más frecuente en otros tipos de cáncer. Su potencial oncogénico se asocia con infección persistente, alta carga viral y variantes con distintas capacidades carcinogénicas²⁸. Los datos epidemiológicos actuales sobre los genotipos del VPH son relevantes para evaluar el impacto de la introducción de la vacuna y las futuras estrategias de prevención del cáncer. Por lo tanto, se podría requerir una vacuna personalizada contra el VPH para la prevención y tratamiento de lesiones cervicales en mujeres mexicanas. La importancia de establecer con claridad la epidemiología y los genotipos más prevalentes de VPH se asocia con la efectividad de prevenir el contagio del virus³⁷⁻³⁸.

III. Planteamiento del problema

Actualmente, la enfermedad de transmisión sexual que se presenta con mayor frecuencia a nivel mundial es la infección por el VPH. La última estimación de la prevalencia mundial aproximada es de 630 millones de casos, registrándose en América Latina y el Caribe la segunda prevalencia más alta con una cifra de 16.1%. A la fecha, se ha evidenciado que la infección se presenta de forma más frecuente en mujeres que en hombres y que la probabilidad de que una mujer sexualmente activa se infecte al menos una vez en su vida se encuentra entre el 50% y el 80%. De igual forma, se evidencia que la prevalencia puntual estimada en muestras genitales, la presencia de VPH, varía del 11% al 62%, siendo estos valores más altos conforme aumenta la edad^{9,13}. Las lesiones cervicales pueden estar asociadas con infecciones por genotipos de VPH de bajo grado de malignidad y otras podrían ser ocasionadas por genotipos de VPH de alto grado de malignidad.

La detección molecular de VPH es un método de diagnóstico usado para determinar la presencia de infección por VPH, que consiste en realizar un análisis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o mediante detección de híbridos para determinar la presencia de VPH presente en citologías exfoliativas cervicovaginales³⁰. La sensibilidad de la prueba VPH como estrategia de tamizaje es mayor que el de citología para detectar lesiones precursoras, ya que es el factor etiológico del CaCu. Además, la detección de VPH puede ser de utilidad en situaciones distintas al tamizaje, por ejemplo, en los casos de ASCUS o en el seguimiento después de tratamiento de lesiones precursoras. El principal problema que encontramos es desconocer la prevalencia de VPH y los genotipos en nuestra población ya que el instituto actualmente no dispone de esta herramienta para el tamizaje.

IV. Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de VPH de alto riesgo en derechohabientes que acuden al programa de tamizaje y clínica de displasias de la UMAE del CMN la Raza?

V. Justificación

El diagnóstico del VPH es un tema muy importante en todo el mundo ya que permite tener un control sobre el virus y disminuir la morbi-mortalidad de la población por CaCu, razón por la cual es relevante conocer paso a paso el proceso de infección del virus, sus características genéticas, la respuesta inmune del paciente, los factores de riesgo, prevención y las vacunas disponibles para evitar la infección. Con los avances de la ciencia, la biología molecular y la secuenciación de una gran diversidad de tipos del virus, se han desarrollado métodos que permiten una detección confiable y una identificación específica sobre el genotipo responsable de la infección, lo que permite conocer la capacidad infectiva de cada uno, el posible tratamiento y pronóstico de la enfermedad²⁹⁻³¹.

Actualmente en nuestro hospital, todos los días se realizan estudios citológicos como parte del diagnóstico oportuno de CaCu; sin embargo, no existen estudios sobre la detección viral con técnicas diagnósticas como PCR o captura de híbridos, y por lo tanto, no se conoce la prevalencia de VPH de alto riesgo en pacientes del Centro Médico Nacional La Raza. Con base a lo anterior, el presente trabajo busca determinar la prevalencia de VPH de alto riesgo y los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones precursoras o pre malignas del cérvix.

VI. Hipótesis

No se requiere hipótesis al ser un estudio descriptivo.

VII. Objetivos

Objetivo General

Identificar la prevalencia de VPH de alto riesgo en las pacientes derechohabientes del CMN La Raza.

Objetivos específicos

1. Identificar la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres del programa de tamizaje y clínica de displasias
2. Identificar rango de edad que presenta mayor frecuencia de infección por VPH.
3. Identificar los factores clínicos asociados a la presencia de VPH de alto riesgo
4. Describir la carga viral de las pacientes con VPH y su relación con la edad.

VIII. Materiales y Métodos

Características del lugar donde se llevará a cabo el estudio:

El presente estudio se llevará a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza y en el Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México

Tipo de estudio: Transversal descriptivo.

Diseño: observacional, descriptivo, transversal, prospectivo.

1. De acuerdo con su grado de control de variables es observacional.
2. De acuerdo con su objetivo es descriptivo.
3. De acuerdo con el número de veces en las que se mide la variable es transversal.
4. De acuerdo al momento de obtención de la información es prospectivo.

Tipo de investigación: Epidemiológica.

Mediciones a realizar: edad, UMF de adscripción, lugar de residencia, ocupación, familiar con cáncer, tipo y parentesco del familiar, menarca, IVSA, número de parejas sexuales, gestas, vacunación contra VPH, infecciones de transmisión sexual, comorbilidades, tabaquismo, alcoholismo, PAP previo, numero de PAPs previos, Edad del primer PAP, resultado del ultimo PAP, método de planificación familiar, colposcopia previa, numero de colposcopias previas, biopsia de cérvix previa, resultado del tamizaje, carga viral.

Periodo de seguimiento: Solo una medición de cada variable en un solo momento.

Población de estudio: Pacientes que acudieron al programa de tamizaje para CaCu y pacientes referidas a la clínica de displasias.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores a 18 años.
2. Que acudieron al programa de tamizaje de cáncer cervicouterino en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del CMN La Raza y a SPPTIMSS del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de marzo a diciembre de 2021
3. Pacientes referidas a la clínica de displasias

Criterios de exclusión

1. No se contemplaron, ya que éticamente no había motivo de exclusión.

Criterios de eliminación

1. Información incompleta.

Tamaño de la muestra

El objetivo principal del estudio fue determinar la frecuencia de genotipos de VPH de las pacientes, por lo que la fórmula de tamaño de muestra que se utilizó es para estudios descriptivos de una proporción.

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

Fórmula 1. Tamaño de muestra para una proporción. Población infinita.

N = Tamaño de la muestra que se requiere.

p = Proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio. En este caso se utilizó 9% (**0.09**) según lo reportado por Heredia-Caballero en un estudio realizado en 2017 en el valle de México donde encontraron una prevalencia de 9% de VPH³².

q = 1 – p (complementario, sujetos que no tienen la variable en estudio). (1-0.09=**0.91**)

δ = Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar. Se utilizará una precisión de $\pm 5\%$ (**0.05**).

$Z\alpha$ = Distancia de la media del valor de significación propuesto. Con un nivel de confianza de 95% ($\alpha = 0.05$, $Z\alpha = 1.96$)

Despeje de la fórmula:

$$N = \frac{(1.96)^2(0.09)(0.91)}{(0.05)^2} = N = \frac{(3.8416)(0.09)(0.91)}{0.0025} = N = \frac{0.31462}{0.0025} = 126$$

N = 126 pacientes

Tamaño de la muestra = 126 + 20% por pérdidas de datos = 152 pacientes

Tipo de muestreo: No probabilístico: por casos consecutivos

Análisis de datos

Los datos obtenidos se integraron a las hojas de recolección de datos y se analizaron mediante el programa SPSS versión 25 en español. Realizamos estadística descriptiva; para variables cualitativas utilizamos frecuencias y porcentajes; para variables cuantitativas, media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.

Descripción General del Estudio

Previa autorización del Comité Nacional de Investigación en Salud y del Comité de Ética, así como las respectivas enmiendas, se realizó un estudio en el Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los reyes Sánchez" Centro Médico Nacional La Raza y en SPPSTIMSS del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se llevó a cabo un estudio transversal, descriptivo, observacional, prospectivo, este estudio se realizó operativamente en el periodo de marzo a diciembre 2021. La información recabada fue de las pacientes que acudieron a tamizaje de cáncer cervicouterino. Se incluyeron 152

pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de selección descritos previamente.

Dentro de las variables a recolectar se encontró la edad, la cual se expresó en años; la UMF de adscripción fue recabada del expediente; el lugar de residencia, ocupación, familiar con cáncer, tipo y parentesco del familiar se preguntaron directamente a la paciente; la menarca, IVSA, número de parejas sexuales, gestas, vacunación contra VPH, infecciones de transmisión sexual, comorbilidades, consumo de tabaco, consumo de alcohol, PAP previo, número de PAPs previos, edad del primer PAP, resultado del último PAP, método de planificación familiar, colposcopia previa, número de colposcopias previas y biopsia de cérvix previa, se recabaron por entrevista directa y con verificación en el expediente médico.

Se recolectaron muestras cervicovaginales, las cuales fueron preservadas y fijadas (Preservcyt). Se recolectaron muestras de mujeres que acuden al programa de detección oportuna del cáncer (tamizaje), se realizó la prueba de Papanicolaou (PAP) aquellas con reporte de PAP negativo formarán el grupo control.

Operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Años cumplidos expresados por el paciente al momento de la recolección de datos	Cuantitativa continua	Años
Lugar de residencia	Se refiere a la zona geográfica que habita como domicilio principal	Se considera al estado donde vive actualmente la paciente	Cualitativa nominal politómica	CDMX Otros
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Se verificará la presencia de alguna patología adicional en la paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Gestas	Estado de la mujer que lleva en el útero un embrión o feto producto	Número de embarazos de la participante al	Cuantitativa discreta	Número de embarazos

	de la fecundación del óvulo por el espermatozoide	momento de la recolección de los datos		
Método de planificación familiar	Uso de métodos para el control de natalidad, los cuales tratan de evitar la ovulación y así evitar que la mujer en etapa reproductiva y con vida sexual activa presente embarazo.	Se obtendrá esta variable al preguntar a la paciente su MPF	Cualitativa nominal politómica	Pastillas anticonceptivas Hormonal inyectable Parches anticonceptivos Dispositivo de cobre Dispositivo intrauterino Hormonal oral Implante subdérmico Condón Ninguno
Antecedentes familiares de cáncer	Antecedente de cáncer en familiares de primer grado	Antecedente de cáncer de cualquier tipo confirmado en familiares de primer grado	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Tipo de cáncer en familiares	Tipo de cáncer en familiares de primer grado	Tipo de cáncer confirmado en familiares de primer grado	Cualitativa nominal politómica	Cáncer de mama Cáncer de cérvix Cáncer de próstata Cáncer de pulmón Cáncer de colon Otros
Número de parejas sexuales	Número de personas con las cuales la paciente ha tenido relaciones sexuales	Número de parejas sexuales desde su inicio de vida sexual	Cuantitativa discreta	Número de parejas
Edad de inicio de vida sexual activa	Edad en la cual la persona inició a tener relaciones sexuales	Edad de inicio de la vida sexual	Cuantitativa discreta	Años
Ocupación	Empleo, facultad y oficio que cada uno tiene y ejerce públicamente	Estado civil de la paciente a través de pregunta directa	Cualitativa nominal dicotómica	Trabajadora Ama de casa
Menarca	Edad de inicio del periodo menstrual	Edad en la cual inició con su periodo menstrual	Cuantitativa discreta	Años
Vacuna contra VPH	Vacuna para prevención de la infección por VPH	Antecedente de vacunación contra el VPH	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Infección de transmisión sexual	Se refiere a infecciones adquiridas por relaciones sexuales	Antecedente de ITS de cualquier tipo expresada por la paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Consumo de	Se refiere al consumo	Consumo de	Cualitativa	Si

Tabaco	continuo de cualquier derivado del tabaco en cualquiera de sus formas como forma de adicción	cualquier producto que contenga tabaco	nominal dicotómica	No
Consumo de Alcohol	Se refiere al consumo continuo de cualquier bebida con alcohol en cualquiera de sus formas como forma de adicción	Consumo de cualquier tipo de alcohol de forma continua	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Citología cervical previa (PAP)	Técnica de citología que consiste en recolectar células del cuello uterino para su visualización en microscopio	Antecedente de realización de Papanicolaou	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Número de PAPs previos	Número de PAPs previos realizados a la paciente	Cantidad de pruebas de citología realizadas a la paciente en años previos	Cuantitativa discreta	Numero de PAPs
Edad del primer PAP	Edad en la que se realizó el primer PAP	Edad en la cual se realizó la primer citología cervical la paciente	Cuantitativa discreta	Años
Resultado de su último PAP	Hallazgos encontrados en el último PAP realizado	Resultados encontramos en el último PAP que se haya realizado la paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Normal Alterado
Colposcopia	Exploración o examen visual del conducto vaginal y del cuello del útero mediante un aparato óptico que amplifica las imágenes	Antecedente de la realización de colposcopia en la paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Número de colposcopias previas	Numero de estudios colposcópicos realizados a la pacientes	Número de estudios de colposcopia realizados a la paciente hasta la fecha actual	Cuantitativa discreta	Número de estudios
Biopsia de cérvix previa	Una biopsia es un procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para ser examinada	Antecedente de realización de biopsia cervical por cualquier motivo	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Resultado del tamizaje de VPH	Hallazgo de VPH en la muestra de PAP analizada	Muestra positiva para VPH de alto riesgo identificado mediante Captura de Híbridos 2	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo

Carga viral del VPH	Cuantificación de la infección por VPH que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en el cérvix	Estratificación de la carga viral (URL) basado en los criterios de Lorincz	Cualitativa ordinal	Alta Media Baja
---------------------	--	--	---------------------	-----------------------

IX. Aspectos éticos

El estudio tiene clasificación II, con riesgo mínimo según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo anterior debido a que fue un estudio que emplean procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se considera una recolección de muestra de citología cervical. En ese sentido, cabe mencionar que el estudio implicó realizar un procedimiento que ya se realiza de rutina en las pacientes (citología cervical), el cual puede ocasionar molestia en ocasiones. El protocolo respetó los principios de la bioética como la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, ya que se respetó en todo momento la confidencialidad del paciente al no mostrar nombres, solamente folios de cada paciente según su ingreso al estudio, se requirió consentimiento informado para ingresar al estudio y no se le hizo ningún daño, ya que el procedimiento utilizado se realizan como acciones rutinarias en este hospital y están destinadas a resolver un problema de salud al obtener un diagnóstico o tratamiento oportuno. El presente estudio es valioso ya que caracteriza la prevalencia de VPH de alto riesgo y características clínicas de pacientes con VPH, la información de este estudio puede conducir a mejoras en la salud y en los servicios de salud. Los pacientes fueron seleccionados de forma no probabilística por casos consecutivos en el servicio de tamizaje y clínicas de displasia.

Se realizó con apego a la Declaración de Helsinki con respecto a la actualización del año 2013 realizada en Brasil; al artículo 98 de la Ley general de salud en relación a la investigación en seres humanos, conforme a los lineamientos de los proyectos de investigación en salud del IMSS; y fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación con el número de registro R-2016-785-028, por lo que el estudio no inició hasta que fue aprobado y tenía número de registro, además contó con la autorización del director de la UMAE en cuestión. La confidencialidad del paciente se respetó en todo momento al no mostrar nombres ni datos personales dentro de la investigación. El diseño de la investigación se apega a la evidencia

científica actual y contempla los sesgos potenciales por lo que tiene validez científica.

X. Resultados

Se analizaron un total de 150 muestras de pacientes que acudieron a realizarse citología cervical, 101 fueron de tamizaje y 49 de la clínica de displasia. La edad media fue de 41.1 ± 10.5 años. En cuanto al lugar de residencia, la mayoría vive en Ciudad de México (59%), seguido del Estado de México (39%), Hidalgo (1%) y Guerrero (1%). La ocupación más frecuente fue profesionista (46%), hogar (15%), técnica (14%), obrera (8%) y estudiante (5%). Dentro de los antecedentes de cáncer, el 56% tenía familiares directos; los tipos de cáncer más comunes entre los familiares fueron: cáncer de mama (14%), cáncer cervicouterino (9%), gástrico (9%), próstata (5%), linfoma (5%) y pulmón (4%). El antecedente de vacunación para VPH se encontró en 27 pacientes (18%). El antecedente de ITS fue positivo en el 6% de la población.

La edad promedio de menarca fue 12.3 ± 1.7 años; el inicio de vida sexual activa promedio fue a los 18.6 ± 2.6 años; el número promedio de parejas sexuales fue 3.1 ± 2.4 . El número de embarazos promedio fue 1.9 ± 1.6 . El método de planificación familiar más utilizado fue oclusión tubárica bilateral (47%), dispositivo intrauterino (21%), preservativo (17%) y hormonal (6%). En las comorbilidades, el 34% padecía al menos una. El consumo de tabaco fue positivo en el 38% de las pacientes, mientras que el consumo de alcohol se encontró en 17%. La realización de citología cervical previa fue del 97%, los últimos resultados se distribuyeron de la siguiente forma: normal (49%), ASCUS (18%), LIEAG (12%), no satisfactoria (11%), LIEBG (5%) y CaCu (2%). El número promedio de citologías cervicales realizadas en la población fue 6.7 ± 6.1 y la edad promedio de la primera citología fue 24.4 ± 7.2 años.

El antecedente de colposcopia previa se encontró en 125 pacientes (82%), los resultados de la última colposcopia fueron los siguientes: normal (33%), LIEBG (8%), LIEAG (5%), no satisfactoria (3%), VPH (2%), atrofia (1%) y CACU (1%). El número de colposcopias en promedio previas fue 2.4 ± 2.8 . Sesenta y seis

pacientes (43%) tenían biopsia de cérvix previa con los siguientes resultados: NIC 1 (12%), CACU (9%), normal (7%), inflamación inespecífica (6%), NIC 3 (3%), NIC 2 (1%) y condiloma (1%). En cuanto al resultado de la detección del VPH, se encontraron 60 participantes (39%) positivas para genotipos de alto riesgo. La carga viral fue alta en 14%, media 9% y baja 9%.

Característica (n= 150)	n (%)
Edad – años	41.1 (10.5) ^a
Población	
Tamizaje	101 (68)
Displasias	49 (32)
Lugar de residencia	
Ciudad de México	89 (59)
Estado de México	60 (39)
Otro	3 (2)
Ocupación	
Profesionista	70 (46)
Hogar	23 (15)
Otras	59 (39)
Antecedente familiar de cáncer	
Si	85 (56)
No	67 (44)
Tipo de cáncer familiar	
Cáncer de mama	22 (14)
Cáncer cervicouterino	8 (9)
Cáncer gástrico	8 (9)
Otros	47 (68)

n= frecuencia; %= porcentaje; a= media (desviación estándar).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de las participantes.

Característica (n= 150)	μ (DE)
Menarca – años	12.3 (1.7)
Inicio vida sexual - años	18.6 (2.6)
Parejas sexuales – no.	3.1 (2.4)
Embarazos – no.	1.9 (1.6)
Citologías previas – no.	6.7 (6.1)
Edad de primera citología – no.	24.4 (7.2)
	n (%)
Antecedente de vacunación VPH	21 (14)
Antecedente de ITS	9 (6)
Citología cervical previa	147 (97)
Colposcopia previa	81 (65)
Método de planificación familiar	
Oclusión tubárica	36 (24)
Dispositivo intrauterino	32 (21)
Hormonal	9 (6)
Otro	75 (49)

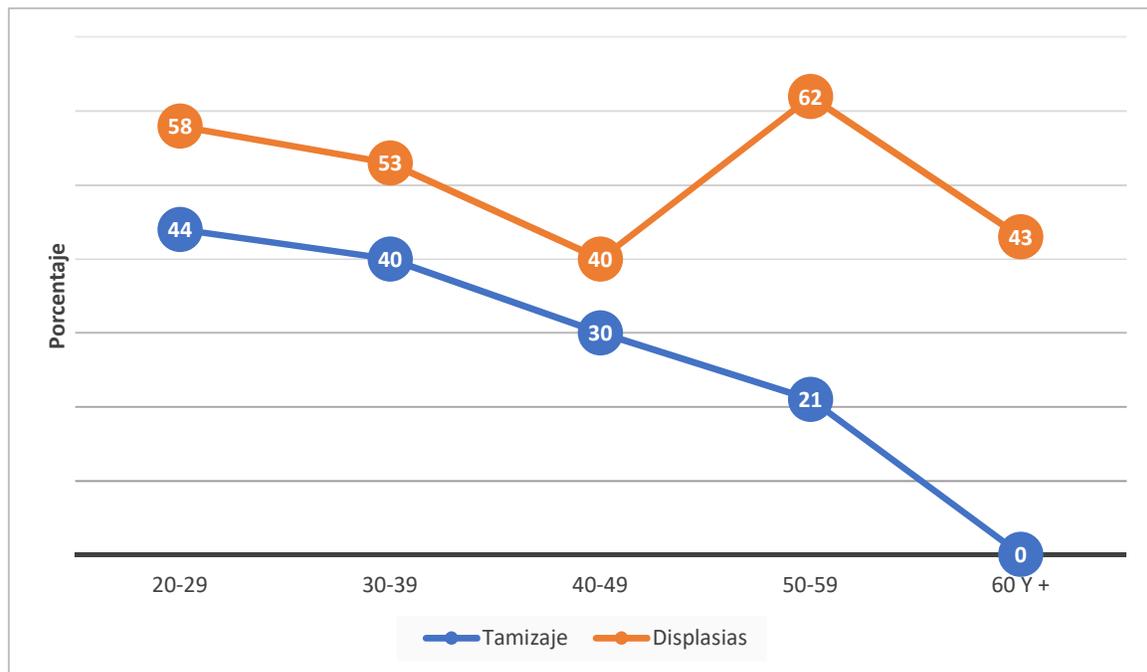
n= frecuencia; %= porcentaje; μ (DE)= media (desviación estándar); ITS= Infecciones de transmisión sexual

Tabla 2. Características ginecoobstétricas de las participantes.

Característica	Población total n= 150 (100%)	Tamizaje n= 101 (68%)	Displasias n= 49 (32%)
Genotipos de VPH alto riesgo			
Positivo	60 (40)	34 (33)	26 (53)
Negativo	90 (60)	67 (67)	23 (47)
Carga viral			
Alta	27 (18)	14 (14)	13 (27)
Media	17 (11)	9 (9)	8 (16)
Baja	16 (11)	11 (10)	5 (10)

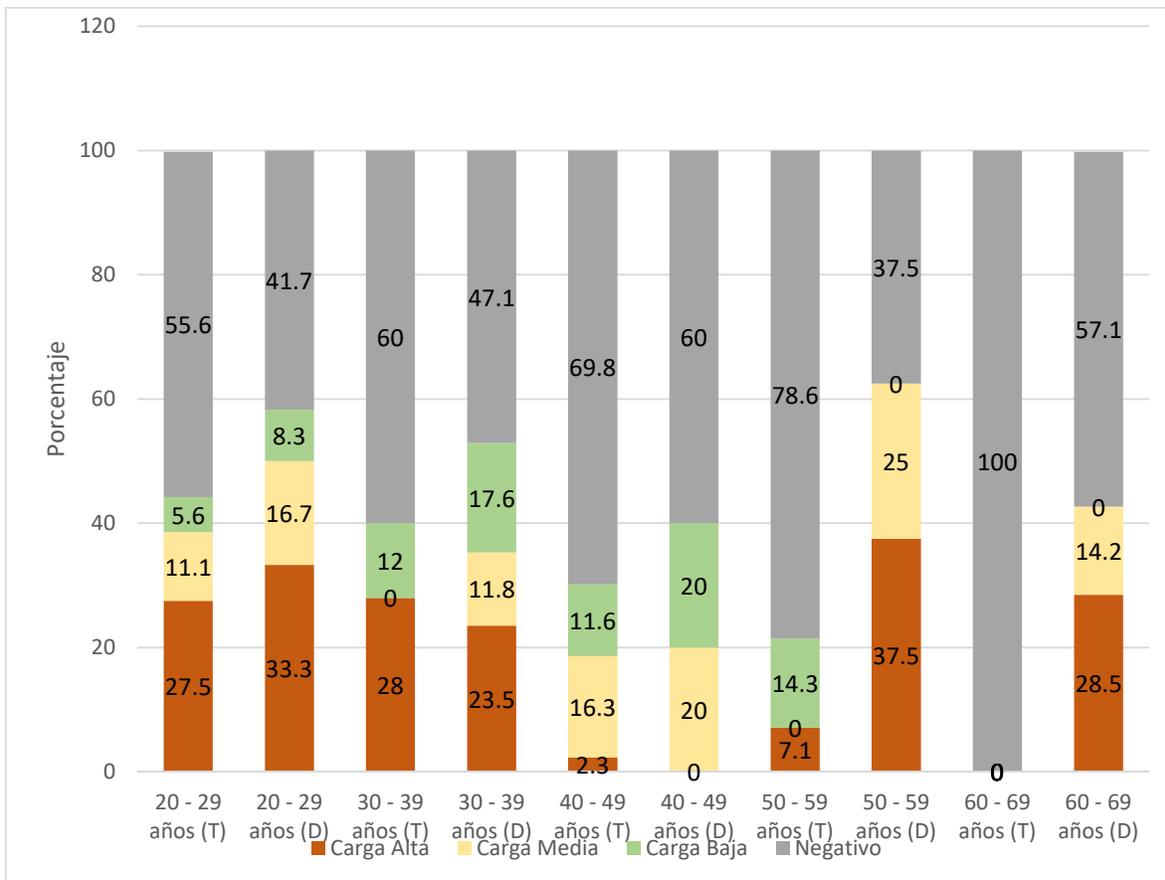
n= frecuencia; %= porcentaje.

Tabla 3. Prevalencia del VPH de alto riesgo y carga viral.



Grafica 1. Prevalencia de VPH-AR por grupo de edad y población

T= tamizaje; D= displasias.



Grafica 2. Carga viral y rangos de edad de acuerdo con el tipo de población estudiada.

XI. Discusión

El hallazgo más importante de nuestra investigación fue la alta prevalencia de genotipos de alto riesgo de VPH (VPH-AR) en las muestras de citología estudiadas, ya que hasta un 40% de toda la muestra fueron positivas a VPH-AR. La prevalencia más alta de VPH-AR fue en la población con displasia (53%), lo cual es un resultado esperado, ya que estos tipos de VPH son los causantes de las alteraciones cervicales de las pacientes. Además de lo anterior, pudimos encontrar una carga viral alta como la más frecuente entre las participantes.

Un estudio en población mexicana que examinó la prevalencia de VPH-AR en citología cervical normal, encontró una prevalencia del 13%³⁰. En nuestro estudio, la población de tamizaje mostró una prevalencia de 33%, el doble que lo reportado en el estudio anterior. Por otro lado, otros estudios de VPH en México utilizando una población abierta de mujeres con citología cervical normal informaron una incidencia de VPH-AR entre 4.8 y 43.6%. Una posible explicación de la diferencia en las prevalencias de VPH notificadas incluye variables relacionadas con la adquisición del VPH, como la edad, la edad de la primera relación sexual, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, el nivel socioeconómico, el nivel educativo, la paridad, el estado civil, el número de embarazos, el uso de anticonceptivos hormonales, tabaquismo y variación interregional^{31,39}. Además, en Zhejiang (China), un estudio encontró una prevalencia del 14% de VPH de alto riesgo en mujeres asintomáticas⁴⁰, estos resultados se mostraron inferiores a nuestro estudio.

A nivel mundial, la prevalencia de infección por VPH en mujeres sin anomalías en el cuello uterino es del 11-12%, mientras que la prevalencia en América Latina es del 16%⁴¹. La distribución del VPH específica por edad muestra un pico en edades jóvenes y un rebote en edades más avanzadas en las Américas y África⁴². Es importante destacar que dos estudios previos basados en grandes poblaciones en México han informado estimaciones de prevalencia específicas de VPH-AR entre 11% y 13%⁴³⁻⁴⁴. Otro estudio reciente determinó la presencia de VPH-AR en

mujeres mexicanas de 20 estados diferentes, estableciendo una prevalencia de 24.78% de VPH-AR en México, donde los tipos 16, 31, 51 y 18 fueron los más frecuentes con 4.13%, 4.12%, 3.3% y 1.7%, respectivamente⁴⁵.

Es importante tener en cuenta que la prevalencia de VPH varía según la región y la población estudiada. En México, un estudio encontró que el 20% de las pacientes tenía infecciones por VPH, siendo los tipos más comunes el HPV-59, HPV-52, HPV-16 y HPV-56²⁹. Este resultado es parecido al nuestro en población de tamizaje (25%). Incluso el estudio anterior menciona que después de 3 años, el 80% de las pacientes estaban libres de infecciones por VPH, el 10% tenía infecciones persistentes y el 9% tenía infecciones con diferentes tipos de VPH. Aunque en estos puntos no es posible la comparación con nuestra investigación, nos muestran puntos de partida para futuras líneas de investigación en nuestras pacientes.

En algunos estudios, la prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) en México varía del 14% al 45% en tejido normal, y los tipos más comunes son HPV-16, HPV-53, HPV-31 y HPV-18³⁶, estas variaciones son similares a lo encontrado en nuestra población, ya que nuestro rango fue de 25% (tamizaje) hasta 46% (displasias). La prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres con citología cervical normal es diferente según la región. En África, países como Kenia y Guinea, y países del Caribe, como Cuba y Honduras, la prevalencia es superior al 33%⁴⁶. Estos resultados son diferentes a nuestro estudio, ya que nuestra prevalencia en tamizaje fue de 25%. Por el contrario, la prevalencia de VPH-AR en América del Norte es del 5%, en el oeste de Asia es del 2% y en el norte de África y el norte de Europa es de alrededor del 10%²⁸, lo cual es diferente a nuestros resultados (25%).

En México, un estudio en Nuevo León (2016), reportó que, durante el primer cribado de citología cervical en mujeres, la prevalencia total de VPH-AR fue 20%, y que los tipos de infección por VPH registrados con mayor frecuencia fueron

VPH-59, VPH-52, VPH-16 y VPH-56²⁹. Este resultado es parecido a nuestra investigación, ya que, en la población de tamizaje, la prevalencia fue 25%. Resultados similares fueron reportados previamente en el Estado de Morelos; donde se reportó una prevalencia de VPH-AR de 14%, y VPH-16, VPH-53, VPH-31 y VPH-18 fueron los tipos más prevalentes³⁰, lo cual es inferior a la prevalencia de nuestros resultados. Otro estudio previo realizado en población mexicana han reportado un porcentaje de infección con VPH del 10 al 12% en mujeres sanas de la Ciudad de México, un 16.7% en el estado de Morelos y altos porcentajes (entre 35 y 40%) en mujeres del sur de México³⁰. Esta discrepancia puede deberse posiblemente a que son diferentes las áreas regionales analizadas o a la sensibilidad del método de diagnóstico utilizado en el estudio.

En Guerrero y Michoacán, la prevalencia de VPH en muestras de cuello uterino fue de 43% y VPH-16, VPH-18, VPH-58, VPH-11, VPH-53 y VPH-35 fueron los tipos más comunes. Estos estudios, informan tasas de prevalencia del VPH que oscilan entre el 14% y el 44%. Las cifras anteriores son parecidas a nuestro rango de prevalencia que fue desde el 25 al 46%³¹. Estas tasas de prevalencia concuerdan con las reportadas en un metanálisis que incluyó a 35,895 mujeres en América Latina; este estudio informó que la prevalencia del VPH-AR era del 45% y demostró que la detección del VPH se correlacionó con la gravedad de las lesiones citológicas⁴⁷.

Los estudios en otras regiones informaron una prevalencia general del VPH del 12% en Canadá⁴⁸, 34% en Perú⁴⁹, 10% en Irán⁵⁰ y 9% en Australia⁵¹. Por otro lado, Aoyama-Kikawa et al. informaron la presencia de infección por VPH en solo el 4% de las mujeres japonesas⁵². Los resultados anteriores difieren de nuestros hallazgos según la región, por lo que respaldan los hallazgos de Becker et al., quienes mostraron diferencias regionales y étnicas en la prevalencia del VPH⁵³. Por último, Piña-Sánchez reportó en una revisión que, a nivel mundial, la prevalencia del VPH en células cervicales negativas para neoplasias malignas es de alrededor del 12%. VPH 16 es el genotipo más frecuente en cáncer cervical

invasivo, seguido por VPH 18, contribuyendo al 70% de los casos de cáncer cervical invasivo²⁸.

En cuanto a factores ginecoobstétricos, diversos estudios en México refieren que cerca de la mitad de pacientes con VPH iniciaron la actividad sexual a los 18 años o antes. El 61% de ellas reportó haber tenido más de dos parejas sexuales y 91% refirió no usar condón durante sus relaciones sexuales^{32,54}. Los resultados anteriores concuerdan con nuestro estudio, al encontrar una media de 18 años en el inicio de vida sexual, más de tres parejas sexuales y poco uso de preservativo. Por otro lado, se considera que un mayor número de embarazos es factor de riesgo para VPH y cáncer cervicouterino²⁵. Nuestro estudio mostró que la población estudiada tenía una media de 1.9 embarazos y que el 63% tenía dos o más embarazos, sin embargo, al hacer asociación entre estas variables no encontramos relación de riesgo (RM 0.5, IC 95% 0.2-1.0, p 0.056).

Por último, debemos destacar las estrategias que se emplean en la actualidad para mejorar el tamizaje en el cáncer cervicouterino con la detección molecular de VPH, la cual ha reportado una alta efectividad, con un valor predictivo negativo cercano al 100 % y un valor predictivo para el desarrollo de lesiones cervicales superior al de la citología. Estos métodos moleculares ofrecen una detección más rápida, precisa y específica, cuyos procesos son automatizados con controles de calidad para garantizar su efectividad, por lo que no dependen de una observación subjetiva como ocurre en la citología o la colposcopia, cuyo resultado depende en gran medida de la capacidad del observador⁵⁵. El impacto en el tamizaje basado en pruebas moleculares ha sido tal que incluso en Estados Unidos ya ha sido aprobado por la FDA como prueba de tamizaje primario y la citología como parte del cribado. Si bien esto ha generado controversia, es claro que la incorporación de pruebas moleculares es una herramienta que aporta información en el tamizaje, por lo que el consenso a nivel internacional ha sido, desde hace varios años, la incorporación de estas pruebas moleculares⁵⁶.

Además, estudios recientes han proporcionado evidencia que respalda el uso de la detección molecular del VPH: como prueba de detección primaria, para el diagnóstico de citología limítrofe, para el seguimiento después de una prueba primaria positiva pero sin resultados anormales en histología, y como prueba para evaluar la recurrencia después del tratamiento o curación⁵⁷. La prueba de detección de ADN del VPH es clínicamente útil para la prevención secundaria de cáncer cervicouterino, en el diagnóstico de lesiones premalignas de cuello uterino de bajo grado y como prueba de seguimiento para evaluar la efectividad del tratamiento. El consenso internacional actualmente recomienda tres estrategias para el tamizaje primario: la técnica de inspección visual con ácido acético al 5% o yodo de Lugol, particularmente en áreas donde no se dispone de métodos de diagnóstico y tratamiento de alta tecnología, citología de base líquida o convencional; y prueba molecular VPH-AR, particularmente en países desarrollados con sistemas de tamizaje bien establecidos, debido a la alta especificidad de esta técnica y la experiencia e infraestructura existente en esas áreas⁵⁸.

XII. Conclusiones

La prevalencia de VPH-AR es alta en nuestra población y representan un área de oportunidad para la detección oportuna y prevención del cáncer cervicouterino. Encontramos prevalencias similares con algunas regiones del país, pero en general, la prevalencia del VPH-AR es muy variable. La infección por VPH de alto riesgo en el desarrollo del cáncer de cérvix indispensable para el desarrollo del cáncer de cérvix, y en los últimos años el VPH se ha convertido en una herramienta diagnóstica y pronóstica relevante. Teniendo en cuenta estos resultados, los datos regionales sobre la prevalencia y la distribución genotípica de los VPH en México, son esenciales para estimar el impacto de las vacunas en el cáncer de cuello uterino y los programas de detección, ya que actualmente estas áreas de oportunidad son relevantes para la prevención del cáncer cervicouterino. En general, nuestro estudio destaca la importancia de la detección y el seguimiento regular del VPH-AR para prevenir el cáncer cervical. Un hallazgo relevante es que sólo la mitad de las pacientes referidas a clínica de displasias presentan VPH de alto riesgo. El uso de biomarcadores moleculares junto con la detección de VPH-AR proporciona una herramienta diagnóstica con importantes implicaciones para el manejo clínico al detectar pacientes con alto riesgo de lesiones premalignas cervicales y cáncer.

XIII. Anexos

Anexo 1. Cronograma de Actividades

		ACTIVIDAD	PRODUCTO
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	Marzo 2020	<ul style="list-style-type: none"> Formulación de pregunta de investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> Tema de estudio
	Abril 2020	<ul style="list-style-type: none"> Recopilación de bibliografía Extracción de ideas principales Síntesis y unificación de ideas principales 	<ul style="list-style-type: none"> Banco de referencias Fichas de trabajo Conglomerado de ideas principales Marco teórico
	Mayo 2020	<ul style="list-style-type: none"> Elaboración del proyecto 	<ul style="list-style-type: none"> Planteamiento Justificación Objetivos
	Junio 2020	<ul style="list-style-type: none"> Elaboración del proyecto 	<ul style="list-style-type: none"> Hipótesis Material y métodos Criterios para el estudio Recurso humano-financiero
	Julio - diciembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> Revisión y ajuste del protocolo 	<ul style="list-style-type: none"> Afinar detalles del protocolo
	Enero 2021	<ul style="list-style-type: none"> Envió a SIRELCIS 	<ul style="list-style-type: none"> Dictamen de SIRELCIS
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	Marzo - diciembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> Planeación Operativa 	<ul style="list-style-type: none"> Inicio del protocolo
		<ul style="list-style-type: none"> Planeación Operativa 	<ul style="list-style-type: none"> Obtención de muestra de pacientes participantes
		<ul style="list-style-type: none"> Planeación operativa 	<ul style="list-style-type: none"> Recolección de información de los expedientes
		<ul style="list-style-type: none"> Planeación operativa 	<ul style="list-style-type: none"> Recolección y organización de los datos Captura de datos al paquete de datos estadísticos para las ciencias sociales (SPSS versión 25)
	Marzo 2023	<ul style="list-style-type: none"> Redacción del Trabajo final 	<ul style="list-style-type: none"> Resultados finales al comité

Anexo 2. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha _____

Número de registro R-2016-785-028

NOMBRE DEL ESTUDIO: NUEVAS ESTRATEGIAS MOLECULARES PARA EL TAMIZAJE DEL CÁNCER CÉRVICOUTERINO: IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN Y PARTICIPACIÓN DE LAS COINFECCIONES EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) es una infección de transmisión sexual muy común, que generalmente es transitoria y no causa síntomas, ya que tiende a desaparecer de manera espontánea. Diversos estudios han mostrado que 90% de las infecciones son resueltas de manera natural (sin intervención médica) y en 18 meses ya no son detectadas. Sin embargo, en algunos casos la infección puede ser persistente, es decir permanecer por años y puede causar alteraciones celulares que si no son diagnosticadas y tratadas a tiempo pueden evolucionar a cáncer. Actualmente se sabe que la infección por VPH es el principal factor etiológico en el desarrollo del Cáncer Cérvico Uterino (CaCu), pero que la infección por sí sola no es suficiente para su desarrollo. A la fecha se han identificado 200 tipos virales diferentes, pero sólo 15 de ellos se asocian al desarrollo del CaCu, por lo que son llamados VPH oncogénicos o de alto riesgo. Por ello, es importante identificar la presencia y tipo viral específico. La prueba de Papanicolaou, es un estudio para detectar alteraciones en las células del cérvix uterino y es la prueba rutinaria para la detección oportuna del CaCu. Actualmente, además de la prueba de Papanicolaou se sugiere la detección del VPH, para identificar a mujeres en riesgo de desarrollar alteraciones celulares relacionadas con la infección por los VPH oncogénicos. Adicionalmente, recientes estudios del IMSS, han mostrado que algunas pacientes pueden estar infectadas por más de un tipo viral de VPH (llamadas coinfecciones), incluso aquellas con resultados de Papanicolaou negativos (sin alteraciones), sin embargo, no se conoce con certeza el papel de las coinfecciones en el desarrollo del cáncer.

El **objetivo** de este estudio es identificar la presencia de VPH, los tipos virales y la presencia de coinfecciones en mujeres que acuden a realizarse su prueba rutinaria de Papanicolaou, así como en mujeres que acuden a las clínicas de displasias, en distintas regiones de México para conocer si la presencia de coinfecciones incrementa el riesgo de desarrollar lesiones en el cérvix uterino y cáncer. Por lo anterior, la invitamos a participar en este estudio de la siguiente manera:

PROCEDIMIENTO

Se tomará una muestra cervicovaginal de la misma manera que se hace para el estudio de Papanicolaou, el cual consiste en la inserción de un espejo vaginal y la obtención de células del cuello del cérvix con un cepillo o brocha cervical. El contenido de la brocha se depositará en una solución para conservarla, la cual será etiquetada y cerrada herméticamente. Se le realizarán un cuestionario de manera confidencial, para llenar una hoja de datos clínicos. La muestra y su hoja de datos serán transportadas al laboratorio de oncología molecular su proceso.

RIESGOS Y MOLESTIAS

La toma de la muestra implica el mismo procedimiento que para la prueba de Papanicolaou, por lo que representa un riesgo mínimo (es decir, no pone en riesgo la vida ni la función), puede presentar ligeras molestias y/o dolor en el área del vientre, los cuales son transitorios y no ponen en riesgo su salud.

BENEFICIOS

Conocerá si presenta infección por VPH de alto riesgo, aún antes de que presente alteraciones celulares que puedan ser identificadas en la prueba de Papanicolaou. Si presentará infección por VPH de alto riesgo se le tomará nuevamente una muestra a los 12, 24 y 36 meses para su vigilancia y tratamiento oportuno, en caso de identificar alguna lesión a lo largo del estudio, usted será remitida a la clínica de displasias, donde la atenderán según los procedimientos institucionales vigentes y continuará en vigilancia. La información sobre VPH servirá a su médico tratante para brindarle un seguimiento y tratamiento de manera oportuna. Además sus resultados junto con los de otras participantes se analizarán para conocer los tipos virales más prevalentes en distintas regiones de México y conocer más sobre el papel de las coinfecciones en el desarrollo de lesiones precursoras y CaCu. No habrá compensación económica por su participación, ni costo por la misma.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS

La Investigadora responsable a través de su médico tratante, se compromete a proporcionarle información sobre la presencia de VPH que se obtenga durante el estudio, así como a responder a cualquier duda acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO

Su participación es totalmente voluntaria, puede aceptar o no aceptar participar en el estudio, cualquiera que sea su decisión no afectará su proceso de atención. En caso de aceptar, su participación consistirá en permitir analizar su muestra de Papanicolaou y responder un cuestionario (ANEXO 2). Además de permitir que se obtenga la información de su expediente clínico (seguimiento clínico) para fines de esta investigación, toda la información será manejada de manera confidencial. Tiene derecho de retirarse o retirar su muestra biológica del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que reciba del Instituto.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Las muestras y datos serán tomadas en un ambiente de privacidad. No se identificará a las participantes en presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio, los datos relacionados con su privacidad serán manejados de forma estrictamente confidencial, su muestra será codificada mediante una clave donde no se identifiquen sus datos personales.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se me ha explicado qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Me han explicado que mi decisión es libre y autónoma para participar o no en el estudio. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas, a las cuales me han dado respuesta y todas mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

COLECCIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO

Autorizo se tome la muestra para participar en el presente estudio

Autorizo se tome la muestra para participar en futuros estudios

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de testigo

Nombre, firma y adscripción de quien obtiene el consentimiento

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

INVESTIGADOR RESPONSABLE DE LA SEDE: CD DE MEXICO UMAE HGO3 CMN LA RAZA

Dra. PERLA CRUZ AGUILAR 99364657, contacto: perscruz73@gmail.com. Clínica de displasias HGO3 CMN LA RAZA

Dra. ORTENCIA SOLORZANO BARCENAS 10706674. Solorzanofer1@hotmail.com. Clínica de displasias HGO3 CMN LA RAZA

INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO

Dra. Patricia Piña Sánchez, matrícula 10100032. Tel. 56276900 ext. 22710, lunes a viernes de 8:00 a 16:00 Laboratorio de Oncología Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología CMN S XXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Anexo 3. Hoja de recolección de datos



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

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

I. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Y UNIDAD DE ATENCIÓN								
Fecha de toma: Día: Mes: Año:2019		Lugar de colecta (sede)		Tipo de muestra Tamizaje <input type="checkbox"/> Displasias <input type="checkbox"/>		# toma 1º 2º 3º 4º		FOLIO
Nombre:					Fecha de nacimiento: Día: Mes: Año:			
Afilación:		UMF:			Tel. 1: Tel. 2:			
Lugar de residencia:		Entidad federativa:			Municipio/Del.:			
Edad:		Talla:		Peso:		IMC:		
Ocupación:								
Ama de casa <input type="checkbox"/> 1		Obrero <input type="checkbox"/> 2		Agricultor <input type="checkbox"/> 3		Estudiante <input type="checkbox"/> 4		Técnico <input type="checkbox"/> 5
Profesionista <input type="checkbox"/> 6		Otro <input type="checkbox"/> 7						
Exposición sustancias tóxicas SI				NO				
Tipo de sustancias tóxicas: _____								

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

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

IV. ESTUDIOS PREVIOS

Papanicolaou (PAP)									
Se ha realizado PAP:			Si <input type="checkbox"/> 1		No <input type="checkbox"/> 0		Cuantas veces se ha realizado el PAP:		
Edad del primer PAP:			Fecha de último PAP mes año			Lugar donde se realizó PAP			
Resultado <input type="checkbox"/> 0 de último Papanicolaou:									
Normal LIEBG N.S.		LIEAG <input type="checkbox"/> 1		ASCUS <input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 3		Inflamacion/infección <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	
Colposcopia									
Se ha realizado colposcopia:			Si <input type="checkbox"/> 1		No <input type="checkbox"/> 0		Cuantas colposcopias se ha realizado:		
Fecha de última colposcopia: MES AÑO			Lugar dónde se realizó			Resultado de última colposcopia:			
Biopsia									
Se ha realizado biopsia de cérvix Si <input type="checkbox"/> 1			No <input type="checkbox"/> 0		Tipo de procedimiento:		ASA <input type="checkbox"/> 1		CONO <input type="checkbox"/> 3
					HTA <input type="checkbox"/> 2		Otro <input type="checkbox"/> 4		
					Procedimiento con fines DX <input type="checkbox"/> 1		TX <input type="checkbox"/> 2		
Resultado de la biopsia:			Normal <input type="checkbox"/> 0		NIC1 <input type="checkbox"/> 1		NIC 2 <input type="checkbox"/> 2		NIC 3 <input type="checkbox"/> 3
					CACU <input type="checkbox"/> 4		No sabe <input type="checkbox"/> 9		

V. TABAQUISMO

¿A qué edad fumó por primera vez?					No <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
					Fumador actual	Exfumador	Probador	
¿Qué acostumbra o ha acostumbrado fumar?					<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
					cigarrillos	puro	pipa	Tabaco masticable
A qué edad comenzó a fumar _____								
En promedio, cuántos de los siguientes productos fuma o fumó cada día					Cigarrillos	Pipas	Puros	Tabaco masticable
Actualmente fuma					SI <input type="checkbox"/> 1	NO <input type="checkbox"/> 0	¿ Hace cuánto tiempo dejó de fumar?	
							Meses _____ Años _____	

XIV. Referencias bibliográficas

1. Concha M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev Chil Infect.* 2007; 24(3):209-214.
2. Longworth M, Laimins L. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004; 68(2):362-72.
3. Ochoa F. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014; 13(5):308-315.
4. Lizano AL. Infección por Virus Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología.* 2009; 4(1):205-216.
5. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015; 25 Suppl 1(Suppl 1):2-23.
6. Rincón LO. Virus del Papiloma Humano, respuesta inmune y cáncer cervical: Una relación compleja. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2007; 58(3):202-212.
7. López-Saavedra A, Lizano-Soberón M. Cáncer cérvico-uterino y el Virus del Papiloma Humano: La historia que no termina. *Cancerología.* 2006; 1:31-55.
8. Hernández Solís J. Cáncer de Laringe y virus del papiloma humano: descripción de casos atendidos en el Hospital México durante el periodo 2009 al 2013: Universidad de Costa Rica; 2016.
9. de Planell-Mas E, Martínez-Garriga B, Zalacain AJ, Vinuesa T, Viñas M. Human papillomaviruses genotyping in plantar warts. *J Med Virol.* 2017; 89(5):902–7.
10. Farahmand Z, Soleimanjahi H, Garshasbi M, Hasanzadeh M, Zafari E. Distribution of the most common types of HPV in Iranian women with and without cervical cancer. *Women Heal.* 2021; 61(1):73–82.
11. Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus infections: Warts or cancer? *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 5(7):1–18.

12. Gregory J, Tsongalis, Lawrence M. Molecular diagnostics: A historical perspective. *Clínica Chimica Acta*. 2006;369(2):188-192.
13. Abreu A, Souza R, Gimenes F, Consolaro M. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virologia*. 2012(9):262.
14. Farfán M. Molecular biology in clinical diagnosis. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015; 26(6):788-793.
15. Leonart M, Sánchez R, Martín-Duque P, Ramón y Cajal S. Técnicas de hibridación, clonación y secuenciación de ácidos nucleicos en el diagnóstico anatomopatológico. *REV ESP PAT*. 1997; 3(3):249-257.
16. Pannier-Stockman C, Segard C, Bennamar S, Gondry J, Boulanger JC, Sevestre H, et al. Prevalence of HPV genotypes determined by PCR and DNA sequencing in cervical specimens from French women with or without abnormalities. *J Clin Virol*. 2008; 42:353-360.
17. Garnica-Joven YF. Utilidad de la PCR para la detección del virus papiloma humano en pacientes con citología ASC-US; 2011.
18. Leabaneng T, Surbhi G, Mohan N, Sikhulile M, Simani G, Kasvosve, Giacomo Molecular detection of human papillomavirus (HPV) in highly fragmented DNA from cervical cancer biopsies using double-nested PCR. *Methods X*. 2018;(5):569-578.
19. Szostek S, Zawilińska B, Klimek M, Wójcik K, Kopynia M, Kosz-Vnenchak M. [Differentiation of an integrated and episomal HPV-16 DNA using real-time PCR in cervical specimens of women diagnosed with intraepithelial lesions and invasive cervical cancer]. *Ginekol Pol*. 2011; 82(6):441-5.
20. Camargo M, Soto-De León S, Sánchez R, Muñoz M, Vega E, Beltran M, et al. Detección por VPH del virus del papiloma humano en Colombia: comparación de GP5 + / 6 + y MY09 / 11 conjuntos de cebadores. *J Virología Métodos*. 2011; 78:68-74.
21. Biesecker L. Tecnología de microarrays. *National Human Genome*; 2019.
22. Organización Mundial de la Salud (OMS). The Global cancer observatory (Globocan): México; 2021.

23. Bravo IG, Felez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Heal.* 2017; 2017(1):32–51.
24. HPV Information Center. Regional reports of HPV disease. Available on: <https://hpvcentre.net/index.php>
25. Wendland EM, Villa LL, Unger ER, et al. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):4920.
26. Serrano, Brotons, Bosch, Bruni. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2018; 47:14-26.
27. Sanjose S, Quint W. Atribución del genotipo del virus del papiloma humano en el cáncer de cuello uterino invasivo: un estudio transversal mundial retrospectivo. *Lancet Oncol.* 2010; 40(11):125-133.
28. Piña-Sánchez P. Human Papillomavirus: Challenges and Opportunities for the Control of Cervical Cancer. *Arch Med Res.* 2022; 53(8):753-769.
29. Fajardo-Ramírez OR, Barboza-Cerda MC, Ortiz-López R. Prevalence and 3-year persistence of human papillomavirus serotypes in asymptomatic patients in Northern México. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 136(1):40-46.
30. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2001; 91:412–420.
31. Orozco-Colín A, Carrillo-García A, Mendez-Tenorio A, et al. Geographical variation in human papillomavirus prevalence in Mexican women with normal cytology. *Int J Infect Dis.* 2010; 14:e1082–e1087.
32. Heredia-Caballero AG, Palacios-López GG, Castillo-Hernández MC, Hernández-Bueno AI, Medina-Arizmendi FV. Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecol Obstet Méx.* 2017;85(12):3-10.
33. Gallegos-Bolaños J, Rivera-Domínguez JA, Presno-Bernal JM, Cervantes-Villagrana RD. High prevalence of co-infection between human

- papillomavirus (HPV) 51 and 52 in Mexican population. *BMC Cancer*. 2017; 17(1):531.
34. Muñoz N, Bosch F, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6):518-527.
 35. Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortés-Gutiérrez EI. Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: type-specific prevalence and HPV coinfections. *J Med Virol*. 2015; 87(5):871-884.
 36. Salcedo M, Pina-Sanchez P, Vallejo-Ruiz V. Human papillomavirus genotypes among females in México: a study from the Mexican institute for social security. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(23):10061-10066.
 37. Muñoz N. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.
 38. Soto-Fuenzalida GA, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez RC, Aguayo-Millán CD, Villela-Martínez LM, Espino-Rodríguez M, et al. Tipificación de serotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo. *Ginecol Obstet Mex*. 2020; 88 (10): 659-666.
 39. Sánchez-Anguiano LF, Alvarado-Esquivel C, Reyes-Romero MA, Carrera-Rodríguez M. Human papillomavirus infections in women seeking cervical Papanicolaou cytology of Durango, México: prevalence and genotypes. *BMC Infect Dis*. 2006; 6:27.
 40. Yan X, Shen L, Xiao Y, et al. Prevalence, characteristics, and distribution of HPV genotypes in women from Zhejiang Province, 2016–2020. *Virology* 2021; 18:208.
 41. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012; 30:F12-23.

42. Bruni L, Díaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010; 202:1789-99.
43. Rudolph SE, Lorincz A, Wheeler CM, Gravitt P, Lazcano-Ponce E, Torres-Ibarra L, et al. Population-based prevalence of cervical infection with human papillomavirus genotypes 16 and 18 and other high-risk types in Tlaxcala, México. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:461.
44. Torres-Poveda K, Ruiz-Fraga I, Madrid-Marina V, Chavez M, Richardson V. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. *BMC Cancer.* 2019; 19:1205.
45. Campos-Romero A, Anderson KS, Longatto-Filho A, Esparza MA, Moran-Portela DJ, Castro-Menéndez JA, et al. The burden of 14 hr-HPV genotypes in women attending routine cervical cancer screening in 20 states of México: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2019; 9:10094.
46. Bruni LAG, Serrano B, Mena M, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2021.
47. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012; 131:2349–2359.
48. Ogilvie GS, Cook DA, Taylor DL, Rank C, Kan L, Yu A, et al. Population-based evaluation of type-specific HPV prevalence among women in British Columbia, Canada. *Vaccine.* 2013; **31**(7):1129–1133.
49. Wasaki R, Galvez-Philpott F, Arias-Stella JJ, Arias-Stella J. Artículo original prevalencia del virus del papiloma humano de alto riesgo mediante la prueba cobas 4800 HPV en zonas urbanas de Perú. *Braz J Infect Dis.* 2014; **18** (5):469–472.

50. Jamdar F, Farzaneh F, Navidpour F, Younesi S, Balvayeh P. Prevalence of human papillomavirus infection among Iranian women using COBAS HPV DNA testing. 2018. pp. 4–8.
51. Brotherton JM, Hawkes D, Sultana F, Malloy MJ, Machalek DA, Smith MA, et al. Age-specific HPV prevalence among 116, 052 women in Australia's renewed cervical screening program: a new tool for monitoring vaccine impact. *Vaccine*. 2019; **37**(3):412–416.
52. Aoyama-Kikawa S, Fujita H, Hanley SJB. Comparison of human papillomavirus genotyping and cytology triage, COMPACT study: design, methods and baseline results in 14 642 women. *Cancer Sci*. 2018;**109**:2003–2012. doi: 10.1111/cas.13608.
53. Becker TM, Wheeler CM, MCGough NS, Parmenter CA, Jordan SW, Stidley CA, et al. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among southwestern Hispanic and non-Hispanic White women. *JAMA*. 1994; **271**(15):1181–1188.
54. Juárez-González K, Paredes-Cervantes V, Martínez-Salazar M, Gordillo-Rodríguez S, Vera-Arzave C, Martínez-Meraz M, et al. Prevalencia del virus del papiloma humano oncogénico en pacientes con lesión cervical. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020; **58**(3):243-249.
55. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel-Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*. 2012; **30**(Suppl 5):F107-16.
56. Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, Dillner J, Wheeler CM. EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer*. 2009; **125**(10):2246-55.
57. Ronco G, Rossi PG. Papel de las pruebas de ADN del VPH en la práctica ginecológica moderna. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; **47**:107-18.
58. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Practice bulletin No. 168: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol*. 2016; **128**:e111-30.