



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y ABORTO
ESPONTÁNEO INCOMPLETO EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

PRESENTA:

DRA. TANIA KARINA ROLDÁN VENCES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. LUIS EDMUNDO HERNÁNDEZ VIVAR

ASESOR METODOLÓGICO:

MC. JUAN CARLOS BRAVATA ALCÁNTARA

CIUDAD DE MÉXICO

2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

El presente trabajo titulado: "Asociación entre el virus del papiloma humano (VPH) y aborto espontáneo incompleto en pacientes del Hospital Juárez de México". fue aprobado por el comité de investigación del Hospital Juárez de México con el registro

Número de registro: HJM 109/22-R.



Dra. Tania Karina Roldán Vences
Tesisista



Dr. Luis Edmundo Hernández Vivar
Director de tesis



MC. Juan Carlos Bravata Alcántara
Asesor Metodológico



Dra. Erika Gómez Zamora
Subdirectora de Enseñanza
Hospital Juárez de México



Dr. Erik Efraín Sosa Durán
Jefe de Posgrado
Hospital Juárez de México

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis representa la culminación de una de mis metas a nivel profesional: Ser Subespecialista.

A Dios por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía.

A mamá, mi motor en la vida, mi apoyo y motivación en este camino académico. Tú fortaleza y perseverancia son un ejemplo constante de lo que significa luchar por nuestros sueños. gracias por creer en mí y ser increíble, este logro es sin duda, gracias a ti. Te amo

A mis tíos Andrea y Charly, ustedes son mi lugar feliz, con una sonrisa alegran mis días.

A los tres ángeles que me cuidan desde el cielo y alumbran mi camino, siempre los tengo presentes.

Al Dr. Hernández Vivar por su confianza, colaboración, dirección y enseñanza; lo que permitió el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Valle Molina, por fomentarme el gusto por la investigación y por cada una de sus aportaciones

Al MC. Bravata Alcántara y a la MC Iliana Cortés por su apoyo y contribución lo que favoreció el avance de este trabajo.

A cada una de mis pacientes, ustedes son mi mayor aprendizaje.

Índice

Capítulo	Página
1. Resumen	1
Summary	2
2. Introducción	3
3. Marco Teórico	4
4. Antecedentes	10
5. Planteamiento del Problema	11
6. Justificación	11
7. Hipótesis	11
8. Objetivos	12
9. Material y Métodos	
9.1 Tipo de estudio	13
9.2 Universo del estudio	13
9.3 Población del desarrollo	13
9.4 Tamaño de la muestra	13
9.5 Criterios de selección	14
9.6 Variables del estudio	15
9.7 Técnica, instrumento de recolección de datos	17
9.8 Plan de análisis estadístico	18
9.9 Recursos, financiamiento y factibilidad	19
9.10 Consideraciones éticas	21
9.11 Bioseguridad	23
10. Resultados	24
11. Discusión	28
12. Conclusión	29
13. Referencias	30
14. Anexos	35

Resumen

Asociación entre el virus del papiloma humano (VPH) y aborto espontáneo incompleto en pacientes del Hospital Juárez de México

Introducción: El aborto se ha considerado un problema de salud, ya que se estima que cada año se producen 23 millones de abortos espontáneos, traduciendo 44 pérdidas por minuto, implicando consecuencias psicológicas, así mismo se ha encontrado que uno de los factores de riesgo son las infecciones de transmisión sexual,, la más prevalente en nuestro país el Virus del Papiloma Humano el cual puede condicionar una alteración en la invasión del trofoblasto, ocasionando abortos espontáneos, por lo que al ser dos entidades de alta prevalencia en nuestro país, se buscará la relación que existe entre estas, para fomentar el tamizaje oportuno.

Objetivo: Conocer la asociación entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y aborto espontáneo

Material y Métodos: Estudio observacional, prospectivo, descriptivo, abierto en pacientes con aborto espontáneo que acudieron al Hospital Juárez México, realizando prueba de PCR por medio de biopsia de tejido obtenida por legrado uterino instrumentado y aspiración manual endouterina para observar la asociación entre estos.

Análisis estadístico: A las pacientes que cursaron con diagnóstico de aborto espontáneo que cumplieron con los criterios de inclusión se tomó biopsia de tejido por medio de legrado uterino instrumentado o aspiración manual endouterina, dónde se analizaron los datos con prueba de Chi cuadrada

Resultados: Se estudiaron 30 pacientes encontrando una media de edad fue 29.8 años, IMC 24.8, no se encontró asociación entre el Virus del Papiloma Humano y abortos espontáneos incompletos $p = 0.9$, sin embargo, se observaron que los serotipos más frecuentes fueron: 39, 42, 45, 54 en un 22.2% respectivamente,

Conclusión: No fue posible identificar la asociación entre el Virus del Papiloma Humano y los abortos espontáneos incompletos, sin embargo, se observó una prevalencia del 30%

Palabras clave: aborto espontáneo, virus del papiloma humano (VPH), serotipo, factor de riesgo.

Summary

Relationship between Human Papilloma Virus (HPV) and spontaneous abortion in patients at the Juárez Hospital in Mexico

Introduction: Abortion has been considered a health problem, since it is estimated that 23 million spontaneous abortions occur every year, translating 44 losses per minute, implying psychological consequences, likewise it has been found that one of the risk factors are sexually transmitted infections, the most prevalent in our country is the Human Papilloma Virus, which can condition an alteration in the invasion of the trophoblast, causing spontaneous abortions, so that since they are two highly prevalent entities in our country, it will be sought the relationship between them, to encourage timely screening

Objective: To know the relationship between the Human Papilloma Virus (HPV) and spontaneous abortion

Material and Methods: Observational, prospective, descriptive, open study in patients with spontaneous abortion who attended Hospital Juárez México, performing PCR test by means of tissue biopsy obtained by instrumented uterine curettage and manual uterine aspiration to observe the association between these.

Statistical analysis: A tissue biopsy was taken by means of instrumented uterine curettage or manual uterine aspiration from the patients who had a diagnosis of spontaneous abortion who met the inclusion criteria, where the data were analyzed with the Chi-square test.

Results: 30 patients were studied, finding a mean age of 29.8 years, BMI 24.8, no association was found between the Human Papilloma Virus and incomplete spontaneous abortions, however, it was observed that the most frequent serotypes were: 39, 42, 45, 54 by 22.2% respectively

Conclusion: It was not possible to identify the association between Human Papilloma Virus and incomplete spontaneous abortions, however, a prevalence of 30% was observed.

Keywords: spontaneous abortion, human papillomavirus (HPV), serotype, risk factor.

Introducción

El tema de investigación de esta tesis se enfoca en encontrar la asociación que existe entre el Virus de Papiloma Humano y abortos espontáneos incompletos, dicho estudio se realizó en pacientes del Hospital Juárez de México quienes acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia. Una de las motivaciones para la realización de este estudio es que se encuentra un alto índice de abortos, encontrando que en el mundo entre el 8 y 12% de los embarazos culminan en aborto, así mismo, se ha reportado que en México se encuentra dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna, siendo en el 2021 la quinta causa de morbilidad materna; además presenta implicaciones sociales, ya que algunas pacientes pueden cursar posterior a éste evento cuadros de depresión y ansiedad, y ser factor de riesgo para cursar en próximos eventos obstétricos restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino, aumentando los costos del Sistema de Salud. ^{1,2,3}

Así mismo se ha encontrado que las Infecciones de Transmisión sexual son de alta prevalencia en nuestro país, siendo el número uno infección a primer mundial el Virus del Papiloma Humano, lo cual puede presentar manifestaciones clínicas evidentes como la presencia de condilomas, sin embargo también puede encontrar de forma latente las cuáles se ha encontrado que puede afectar la implantación del trofoblasto, ocasionando abortos espontáneos. ^{4,5}

Por lo que al ser dos entidades frecuentes en nuestra población se decidió realizar este estudio.

Se recolectó por medio de biopsia obtenido por legrado uterino instrumentado o aspiración manual endouterina en pacientes que cursaron con aborto espontáneo, las cuales cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, dichos resultados posteriormente fueron recolectados en una base de datos la cual se codificó para su estudio estadístico.

Marco teórico

El aborto espontáneo se define como la pérdida de un embarazo antes de la viabilidad (antes de las 22 semanas o antes de que el peso del feto alcance los 500 gr), se estima que cada año se producen 23 millones de abortos espontáneos en todo el mundo, lo que traduce en 44 pérdidas de embarazo por minuto. El riesgo combinado de aborto espontáneo es del 15.3 %. La prevalencia en la población de mujeres que ha tenido un aborto espontáneo es del 10.8% y dos abortos espontáneos es del 1.9%. Casi el 80% de los abortos espontáneos ocurren en el primer trimestre del embarazo (primeras 12 semanas), mientras que el 30% de los embarazos se pierden entre la implantación y la sexta semana.^{1,2,3}

- Epidemiología

En México, el aborto representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna. Hasta la semana epidemiológica 18 del 2021, el aborto ocupó el quinto lugar de las causas de morbilidad materna extremadamente grave. Entre 1990 y 2016, de las 32,284 muertes maternas que se registraron, 2408 (7.5%) fueron por causas relacionadas con el aborto; 305 mujeres adolescentes de entre 15 y 19 años y 13 niñas de 10 a 14 años murieron por esta causa. Las complicaciones y muertes por aborto se consideran evitables, porque no debieron suceder o pudieron ser prevenidas por la tecnología médica existente.⁴

- Clasificación

Existen diversas clasificaciones de aborto, una de ellas es de acuerdo a las semanas de término del embarazo: aborto precoz (previo a las 12 semanas) y tardío (posterior a las 12 semanas).⁵

Actualmente se cuenta con una clasificación de aborto espontáneo de acuerdo con el Lineamiento Técnico para la atención del Aborto Seguro en México, la cual se describe a continuación:⁴

Clasificación	Definición
Incompleto	Expulsión parcial de tejidos fetales, placentarios o líquido amniótico a través del cuello con modificaciones y sangrado variable.
Completo	Es la expulsión total del producto de la concepción y que no requiere evacuación complementaria
En evolución	Presencia de Hemorragia genital persistente, actividad uterina reconocible clínicamente y modificaciones cervicales (borramiento y dilatación)
Inevitable	Aumento progresivo del dolor, contracciones o de la hemorragia, con modificaciones cervicales o ruptura de membranas
Diferido	Aborto caracterizado por la retención en la cavidad uterina de un embrión con ausencia de frecuencia cardíaca

- Manifestaciones clínicas

La sintomatología más frecuente en un aborto es el sangrado vaginal y dolor, así mismo las manifestaciones clínicas dependerá del tipo de aborto.

Aborto inevitable El sangrado y dolor aumentan, además de presentar modificaciones cervicales, se pueden observar restos ovulares a través del orificio cervical o en vagina si la expulsión del producto ya se ha iniciado además de presentar ruptura de membranas.⁵

Aborto incompleto: El cuadro clínico se caracteriza por la expulsión parcial de los productos de la concepción por lo que el orificio cervical se encuentra abierto, donde se puede visualizar tejido gestacional en vagina o en cérvix, con un tamaño uterino menor al esperado por edad gestacional.⁵

Aborto completo: Clínicamente hay desaparición del dolor y del sangrado activo, con útero de tamaño previo a la gestación y bien contraído con cérvix cerrado.⁵

Aborto diferido: El útero se encuentra más pequeño de acuerdo a edad gestacional, sin modificaciones cervicales o presencia de sangrado, la ultrasonografía es fundamental en este tipo de aborto.⁵

Aborto en evolución: Presenta modificaciones cervicales, con presencia de sangrado, actividad uterina.⁵

- Diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente contando con una prueba positiva de embarazo previa, historia clínica, exploración física y hallazgos en el examen pélvico digital.⁶

Las pacientes que se tiene como sospecha diagnóstica aborto espontáneo incompleto, se considera que el ultrasonido transvaginal es un método diagnóstico el cual cuenta con un valor predictivo 98%.⁶

La ecografía transvaginal se ha convertido en el estándar aceptado para examinar a las mujeres con sospecha de complicaciones del embarazo temprano. La clasificación ecográfica del aborto espontáneo se basa únicamente en las apariencias morfológicas del embarazo y no tiene en cuenta la cantidad de sangrado vaginal ni los hallazgos del cuello uterino⁶

Los signos ecográficos los cuales nos pueden ayudan a determinar el diagnóstico de aborto es:

-Longitud cráneo caudal de 7 mm sin evidencia de latido cardíaco⁷

-Diámetro del saco medio mayor o igual de 25 mm sin evidencia de embrión⁷

-Ausencia de embrión o frecuencia cardíaca dos semanas o más después de la evidencia de saco gestacional sin evidencia de saco de yolk⁷

-Ausencia de embrión con frecuencia cardíaca 11 días posteriores a la visualización de saco de yolk.⁷

-El diagnóstico ecográfico de aborto incompleto se encuentra cuando existe un grosor de la línea endometrial mayor o igual de 15 mm medida con sonda vaginal de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica y de acuerdo al Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia de 30 mm.^{6,7}

- Etiología

Existen diferentes factores de riesgo, los cuales incluyen: edad materna (menor de 20 años y mayor de 35 años, edad paterna (mayor de 40 años), Índice de Masa Corporal muy bajo o muy alto, origen étnico negro, abortos espontáneos previos, tabaquismo, alcohol, turnos nocturnos. También se cuentan con otros factores: factores genéticos, endocrinos, inmunológicos y anatómico. El papel de las infecciones genitales es todavía en gran parte desconocido e inexplorado. Actualmente, los datos disponibles sugieren que los agentes infecciosos genitales los agentes virales se encuentran entre las causas del aborto espontáneo.^{2,9}

- Infecciones de Transmisión Sexual

Así mismo se ha considerado que las infecciones de transmisión sexual (ITS) puede afectar diferentes tejidos a lo largo del tracto genital tanto en hombres como en mujeres y provocar alteraciones funcionales. Esto puede resultar en fertilidad reducida o incluso infertilidad. Es ampliamente aceptado que las infecciones bacterianas como: *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y *Chlamydia trachomatis* pueden conducir a alteraciones de la fertilidad. El impacto en la alteración de la reproducción se sugiere, pero no se comprende bien, en el caso de algunas ITS virales, incluidos los virus del herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, virus del dengue, zika, adenovirus, pueden infectar potencialmente la placenta, el trofoblasto y/o los citotrofoblastos después de una viremia o una infección ascendente. Se sabe que el citomegalovirus y los virus del herpes simple pueden atravesar la barrera placentaria, lo que puede provocar eventos de abortos espontáneos o defectos congénitos graves, como la microcefalia. Investigaciones recientes sobre la asociación entre abortos espontáneos poliomavirus (PyV), como JC (JCPyV), BK (BKPyV), poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), así como el Virus del Papiloma Humano.^{2,3,8}

El 15 % de los abortos espontáneos tempranos y el 66 % de los abortos espontáneos tardíos se han atribuido a infecciones.⁸

- Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma Humano (VPH) es un adenovirus de ADN sin envoltura de doble cadena, el cual pertenece a una gran familia de más de 200 genotipos. El genoma del virus se puede dividir en tres dominios principales: una región reguladora no codificante de 1 kb de tamaño; una región temprana con seis genes: E6, E7, E1, E2, E4 y E5 y una región tardía con dos genes, L1 (proteína de la cápside principal) y L2 (proteína de la cápside menor).¹⁰

El VPH puede inducir infecciones crónicas sin ningún síntoma sistémico, lo que permite que el huésped elimine periódicamente grandes cantidades de virus transmisibles, siendo que la evasión del sistema inmunitario por parte del VPH depende principalmente de la diferenciación de las capas celulares en el epitelio mucocutáneo.¹⁰

La evasión del sistema inmunitario por parte del VPH depende de la diferenciación de las capas celulares en el epitelio mucocutáneo, ya que después de los microtraumatismos o abrasiones del epitelio, la capa de las células basales queda expuesta y es vulnerable a la infección por VPH en cantidades bajas, produciendo una replicación del ADN viral lo que aumenta el número de copias del genoma entre 50 y 100, además de regular la expresión de proteínas E6 y E7.^{10,11}

En las capas superficiales del epitelio, las proteínas L1 y L2 se expresan y se ensamblan y eliminan miles de copias de partículas virales infecciosas, completándose en 2-3 semanas, así mismo el periodo de incubación varía de 3 semanas a 8 meses. Aproximadamente del 10% al 30% de las mujeres tienen regresión espontánea de la infección a los 3 meses; el 90% a los 2 años, dependiendo de la inmunidad mediada por células, acompañada por la seroconversión y anticuerpo con la principal proteína de la cápside L1, un 10% al 15% no genera respuesta por lo que permanece infectadas de forma permanente, las cuáles continúan en riesgo de desarrollar la enfermedad de alto riesgo y posiblemente cáncer.¹⁰

- Virus del Papiloma Humano e implicaciones perinatales

La infección por VPH es la infección viral más común del tracto reproductivo, teniendo como riesgo general de infección a lo largo de la vida del 80%, el comportamiento sexual incluida la edad de la primera relación sexual y el número de parejas sexuales es el principal factor de riesgo para infección por VPH, en particular es más frecuente en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas de la misma edad, lo que se debe a una regulación positiva de la producción de glucocorticoides y un deterioro de la respuesta inmune mediada por células T tipo 1 durante el embarazo, lo que a su vez resulta en una disminución de la supresión de la replicación del VPH.^{11,12}

Durante el embarazo, hay proliferación de capas basales y parabasales del epitelio escamoso estratificado del cuello uterino, aumento de las secreciones de moco en las glándulas cervicales y activación de la metaplasia epitelial cervical. Además, el epitelio cilíndrico se mueve más hacia el lado vaginal del cuello uterino y está más expuesto y sensible a diferentes factores, incluidas las infecciones. Algunas infecciones virales que persisten en la vagina o el cuello uterino, se manifiestan con mayor frecuencia durante el embarazo.¹²

Los estudios in vitro han demostrado que el VPH tiene un efecto adverso sobre el trofoblasto. Tú et al. demostraron que las células trofoblásticas previamente cultivadas con HPV 16, 18, 11 y 31 tenían una expresión genómica viral activa (tanto genes tempranos como tardíos) con una reducción significativa tanto en los recuentos de células trofoblásticas como en la adhesión de células trofoblásticas y endometriales una semana después de la exposición a HPV- 31, oncogenes E6 y E7 del VPH-16.¹²

Se han discutido varias teorías inmunológicas para explicar la posibilidad de embarazo y la supervivencia del feto "semialogénico". Las teorías incluyen el privilegio inmunológico en el útero, la inmadurez antigénica del feto y la inmunosupresión materna durante el embarazo.¹³

Las teorías incluyen el privilegio inmunológico en el útero, la inmadurez antigénica del feto y la inmunosupresión materna durante el embarazo, por lo que los virus adoptan estrategias para evitar la detección inmune que las células trofoblásticas. También hay evidencia de que los niveles elevados de hormonas esteroides durante el embarazo influyen en el aumento de la replicación del virus del VPH al interactuar con elementos de respuesta hormonal en el genoma viral, lo que brinda otra posible explicación de la mayor incidencia de infección por VPH durante el embarazo.¹³

El VPH se ha relacionado con aborto espontáneo, ruptura prematura de membranas, parto prematuro espontáneo y una tasa potencialmente mayor de pérdida temprana del embarazo y muerte fetal.¹⁴

Las infecciones por VPH pueden inducir dos vías diferentes: una vía productora de viriones infecciosos y una vía productora de cáncer no infeccioso, siendo la primera una de las posibles formas que causan infertilidad.

Los estudios in vitro demostraron que el VPH puede llevar todo su ciclo de vida dentro de los trofoblastos. El VPH inhibe el crecimiento del trofoblasto placentario, disminuye la viabilidad celular e induce la muerte celular. Se ha observado que el VPH podría interrumpir la regulación del ciclo celular de éstas células y/o inducir alteraciones genómicas.¹⁵

La falla del trofoblasto puede desempeñar un papel importante en el aborto espontáneo, así mismo la infección transvellosa del VPH produce apoptosis y reduce la viabilidad de estas células, además los trofoblastos infectados exhibieron una menor invasión a través de una matriz extracelular, causando disfunción placentaria, vilitis linfocítica y se ha asociado con corioamnionitis.^{14,16}

Los tipos y la prevalencia de la infección por VPH difieren entre la población infértil y la población general. Zhang et al (2010) detectaron una prevalencia de VPH en mujeres infértiles menores de 25 años 5.4 %, 25-29 años 36.8%, 30-34 años 40.3% y mayores de 35 años 17.5%.^{15,16}

También se ha observado que Zhou y Huang (2015) informaron prevalencia de VPH indiscriminada de 17.9% en 391 en mujeres infértiles. VPH 52 es el genotipo más infeccioso en la población infértil, seguido de VPH 58 y 16, mientras que el VPH 16 es el genotipo más infeccioso en población general.¹⁵

Smith et al., mostró que la prevalencia entre las mujeres embarazadas aumentó con la edad gestacional de 8,0% en el primer trimestre a 16,7% en el segundo y 23,1% en el tercer trimestre, lo que sugiere que la infección por VPH puede activarse por efectos hormonales o de otro tipo del embarazo.¹⁵

Estudio in vitro de Gómez et al., demostró que los trofoblastos infectados con plásmidos que albergan el genoma de HPV16 experimentan apoptosis a tasas de tres a seis veces más altas que los trofoblastos infectados con plásmidos vacíos. Esta apoptosis podría ser responsable de disfunciones en la placenta, reducción de la capacidad del embrión para invadir la pared uterina y, finalmente, provocar abortos espontáneos en las primeras etapas del embarazo o ruptura prematura de membranas.¹⁵

Por lo que el VPH puede estar asociado a i) la apoptosis en los espermatozoides; ii) alteraciones de la calidad del semen a través de la disminución del recuento de células, reducción de la amplitud del desplazamiento lateral de la cabeza, reducción de la movilidad y aumento del nivel de anticuerpos antiespermatozoides; iii) apoptosis en células embrionarias; iv) abortos espontáneos o ruptura prematura de membranas.¹⁶

- Diagnóstico para detección del virus del VPH

La detección del ADN del VPH con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es el método de detección estándar, permite la identificación de una amplia gama de tipos de VPH y puede apuntar a secuencias de ADN viral específicas del tipo que permiten la genotipificación del VPH. Los métodos de detección de VPH basados en PCR tienen una sensibilidad muy alta y pueden detectar VPH muy por debajo de una copia del genoma viral por célula. En ausencia de sondas inmunohistoquímicas confiables para las oncoproteínas virales, las proteínas E6 y E7, la detección del ARN mensajero (ARNm) de E6/E7 es el estándar de oro actual para el VPH clínicamente relevante y el punto de referencia mediante el cual se miden las sensibilidades y especificidades de todos los demás ensayos de detección.¹²

La hibridación in situ del ADN (ISH) es una técnica de amplificación de la señal que utiliza sondas de ADN marcadas complementarias a las secuencias de ADN viral objetivo de tipos específicos de VPH. ISH se ha optimizado para tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina, mientras que la amplificación por PCR es más eficaz cuando las muestras clínicas están disponibles como tejido fresco congelado. El desarrollo reciente de sondas de hibridación in situ de ARN complementarias al ARNm de E6/E7 ahora permite la visualización directa de transcritos virales en tejidos procesados de forma rutinaria. Su sensibilidad coincide con la de la tinción inmunohistoquímica de p16 y supera la del ADN del VPH in situ. hibridación. Es técnicamente factible y fácilmente transferible al laboratorio de patología diagnóstica.¹²

La tinción inmunohistoquímica de P16 como marcador sustituto del VPH tiene una capacidad excelente para detectar el VPH (96,8 %; especificidad, 83,8 %) en comparación con la hibridación in situ de VPH16 (sensibilidad, 88,0 %; especificidad, 94,7 %). La naturaleza simple de la inmunohistoquímica P16, su bajo costo y su alta sensibilidad han llevado a que se considere que reemplace los métodos más intensivos basados en ISH y PCR como una prueba de VPH independiente.¹²

Antecedentes

Varias infecciones se han relacionado con abortos espontáneos (Benedetto et al., 2004) y con otros resultados adversos, como mortinatos (Goldenberg y Thompson, 2003) y partos prematuros (Garland et al., 2002). Específicamente, el 15 % de los abortos espontáneos tempranos y el 66 % de los abortos espontáneos tardíos se han atribuido a infecciones (Srinivas et al. 2006; Baud et al., 2008).⁵

Hermonat et al, 1997 informó la presencia de ADN del VPH en 15/25 muestras de aborto espontáneo temprano en comparación con 3/15 muestras de aborto electivo en el primer trimestre.⁵

Cho et al. 2013, demostró que el evento infeccioso podría ser responsable de disfunciones en la capacidad del trofoblasto intermedio basal para invadir la pared uterina, un paso esencial para establecer la circulación materno-placentaria de alto flujo y baja resistencia necesaria para irrigar la placenta y el feto. Una invasión fallida de las células del trofoblasto extraveloso podría conducir a una disfunción placentaria y a resultados obstétricos adversos, que incluyen restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, ruptura prematura de membranas a término y parto prematuro espontáneo⁶

Estudio in vitro de Gómez et al., demostró que los trofoblastos infectados con plásmidos que albergan el genoma de HPV16 experimentan apoptosis a tasas de tres a seis veces más altas que los trofoblastos infectados con plásmidos vacíos. Esta apoptosis podría ser responsable de disfunciones en la placenta, reducción de la capacidad del embrión para invadir la pared uterina y, finalmente, provocar abortos espontáneos en las primeras etapas del embarazo o ruptura prematura de membranas.¹²

Tú et al. demostraron que las células trofoblásticas previamente cultivadas con HPV 16, 18, 11 y 31 tenían una expresión genómica viral activa (tanto genes tempranos como tardíos) con una reducción significativa tanto en los recuentos de células trofoblásticas como en la adhesión de células trofoblásticas y endometriales una semana después de la exposición a HPV- 31, oncogenes E6 y E7 del VPH-16.¹²

También se ha observado que Zhou y Huang (2015) informaron prevalencia de VPH indiscriminada de 17.9% en 391 en mujeres infértiles. VPH 52 es el genotipo más infeccioso en la población infértil, seguido de VPH 58 y 16, mientras que el VPH 16 es el genotipo más infeccioso en población general.¹²

Planteamiento del problema

El aborto se ha considerado un problema de salud, ya que se estima que cada año se producen 23 millones de abortos espontáneos, traduciendo 44 pérdidas por minuto, implicando consecuencias psicológicas: aumento de la ansiedad, depresión, además de tener repercusiones obstétricas a largo plazo como restricción del crecimiento, parto prematuro ocasionando un aumento de costos de forma personal, familiar y al Sistema de Salud. Actualmente se conoce diversos factores de riesgo uno de ellos son las infecciones de transmisión sexual, la más prevalente en nuestro país el Virus del Papiloma Humano, el cual puede condicionar una alteración en la invasión del trofoblasto, ocasionando abortos espontáneos, por lo que al ser dos entidades de alta prevalencia en nuestro país, se buscó la relación que existe entre estas, para fomentar el tamizaje oportuno.

Justificación

El tamizaje para la detección del Virus del Papiloma Humano de forma oportuna permitirá evitar complicaciones obstétricas, lo cual repercutirá en la salud de la paciente; así mismo reducir el alto costo que representa al Sistema de Salud en México.

Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre la presencia del Virus del Papiloma Humano y la pérdida gestacional espontánea en mujeres de un Hospital de Tercer nivel?

Hipótesis del trabajo

La presencia del Virus del Papiloma Humano en mujeres gestantes es causante de abortos espontáneos incompletos en el Hospital Juárez de México

Objetivos

Objetivo general:

Conocer la asociación entre el Virus del Papiloma Humano con la presencia de aborto espontáneo incompleto en muestras de pacientes del Hospital Juárez de México.

Objetivos específicos:

Establecer el cuadro clínico y las características ultrasonográficas del aborto espontáneo incompleto

Detección del Virus del Papiloma Humano en biopsias obtenidas por medio de legrado uterino instrumentado o aspiración manual endouterina en pacientes con aborto espontáneo incompleto

Determinar la relación entre: edad, escolaridad, embarazos previos, ocupación, IMC, comorbilidades y aborto espontáneo incompleto con la presencia del Virus del Papiloma Humano.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Observacional, transversal, prospectivo

Universo

Toda paciente que ingrese al servicio de Ginecología y Obstetricia en Unidad Toco Quirúrgica con diagnóstico de aborto espontáneo del Hospital Juárez de México

Población de estudio

Serán objeto de estudio las pacientes que ingresen a la Unidad Toco Quirúrgica con diagnóstico de aborto espontáneo que desearon participar en el presente estudio mediante la firma del consentimiento informado y que integraron de forma satisfactoria los instrumentos de evaluación

Tamaño de la muestra

El muestreo será no probabilístico a conveniencia, en el periodo de tiempo: 01 de Enero 2023 al 31 de Mayo 2023

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes en edad reproductiva con diagnóstico de aborto del primer o segundo trimestre en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con aborto secundario a producto con malformaciones ya conocidas.
- Pacientes con diagnóstico de aborto completo.
- Pacientes con diagnóstico de aborto inducido.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no acepten entrar al protocolo.

Variables

Dependientes:

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Aborto	Terminación espontánea o provocada de la gestación antes de la vigésima semana o expulsión del producto de la gestación con peso menor a 500 gramos.	Atributo determinado objetivamente	Cualitativa	-Incompleto -Diferido o anembriónico

Independientes:

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
PCR	Diagnóstico molecular del virus del papiloma humano por medio de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).	Método de detección molecular de un virus.	Cualitativa	-Positivo -Negativo

Otras variables:

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Edad	Vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Se estimó por medio de la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa	10 – 49 años
Escolaridad	El tiempo que dura la enseñanza	Grado académico	Cualitativa	-Primaria -Secundaria -Preparatoria

				-Posgrado
Embarazos Previos	Período que transcurre entre la concepción (fecundación de un óvulo por un espermatozoide) y el parto	Según registro de expediente	Cualitativa	-Aborto -Cesárea -Parto -Ectópico -Mola
Ocupación	Referencia a lo que ella se dedica	Según registro de expediente	Cualitativa	-Hogar -Obrero -Comerciante -Profesionista
IMC	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	Según registro de expediente	Cuantitativa	-Normal: 18.5-24.9 kg/m ² -Sobrepeso: 25-29.9 kg/m ² -Obesidad grado I: 30-34.9 kg/m ² -Obesidad grado II: 35-39.9 kg/m ² -Obesidad grado III: >40 kg/m ²
Comorbilidades	Trastornos o enfermedades que ocurren en una persona.		Cualitativa	-Diabetes Mellitus -Hipotiroidismo -Hipertensión Arterial crónica

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.

* El proyecto de investigación se elaborará en el Hospital Juárez de México en pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo incompleto en el servicio de Ginecología y Obstetricia.

* Se someterá a revisión por los comités de Ética e Investigación y al ser aprobado se continuará con este estudio.

* Se invitará a participar de forma voluntaria mediante la firma de consentimiento informado, explicando de forma amplia los objetivos de este estudio.

*En el proyecto de investigación se realizará cultivo para infección Virus del Papiloma Humano en pacientes con diagnóstico de aborto del primer y segundo trimestre.

*Pacientes que cuenten con criterios para aborto espontáneo incompleto que ingresen a Unidad Toco quirúrgica y sean sometidas a legrado uterino instrumentado se tomará prueba de detección para Virus del Papiloma Humano por medio de PCR de punto final tomando una muestra del tejido obtenido, mediante médico residente, se colocará en un vial con 1.5 ml de RNAlater el cual se almacenará en laboratorio de genética y diagnóstico molecular, posteriormente se retirará el RNAlater del tubo y el tejido se preservará a menos 70° C

*Posteriormente se llevará al laboratorio de Biología Molecular para la realización de extracción de ADN por medio de médico residente

*Protocolo de Extracción de Quick -DNA miniprep Plus Kit:

Se agregará 200 µL de buffer de lisis y muestra en un tubo de 1.5 mL. Dar vortex y Spin, posteriormente se agregara 200 µL de BioFluid and cell buffer (Red) y 20 µL de proteinasa K y se incubará a 55 °C durante 10 minutos, se agregará un volumen (440 µL) de Genomic Binding Buffer, dar Vortex y Spin, se transfiere la mezcla a una columna de Zymo-Spin y se centrifugará a 11,000 rpm durante un minuto y se agregar 400 µL de DNA pre-Wash Buffer, centrifugar a 11,000 rpm durante 1 minuto, también se agregará 700 µL de G-DNA Wash Buffer centrifugar a 14,000 rpm durante 3 minutos y se transferirá la columna Zymo Spin a un tubo de 1.5 ml, se agregará 70 µL de Elution Buffer y se inncubará 5 minutos a temperatura ambiente y se centrifugará a 10,000 rpm durante 2 minutos y se almacenará el eluido a -20 °C hasta su uso

*Protocolo para PCR de punto final mediante:

Realizando una mezcla en tubo Eppendorf con los siguientes reactivos (cantidades para 1 muestra): 1 µL de primer forward, 1 µL de primer reverse, 7.5 µL de H₂O grado biología molecular, 10 µL master mix. Se dará vortex y spin y colocar en un tubo de 200 µL 19.5 µL de la mezcla donde se añadirá 0.5 µL de muestra para obtener un volumen total de 20 µL, se dará vortex y spin y se colocará el tubo contenedor de la mezcla en el termociclador de punto final.

*Dichos resultados serán recolectados en una base de datos la cual será codificada para su estudio estadístico.

Plan de análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo: dónde se valoró el porcentaje y posteriormente fueron capturados los resultados recabados en una hoja de recolección electrónica (hoja de cálculo) de Excel de Microsoft Office 2019 para Windows para desarrollar una base de datos suficiente y precisa para efectuar una vez concluida el análisis estadístico utilizando la paquetería IBM SPSS Statistics 24 en español para evaluar su prevalencia, y se realizó prueba de Chi cuadrada

La presentación de los datos fue a través de tablas y gráficos de barras y pastel, a criterio del investigador, generadas por medio de la Excel de Microsoft Office 2019 para Windows.

Recursos

Recursos humanos

Los participantes en el desarrollo del trabajo y análisis de la información, como investigador responsable y asesores cuentan con experiencia necesaria para elaborar, desarrollar protocolos y publicaciones de artículos médicos

Recursos materiales

Para el estudio se requiere de material de papelería, cómputo, así como un espacio físico para realizar el estudio que serán cubiertos por el investigador y el centro en el que se desarrollará el presente.

Los recursos serán por parte del Hospital Juárez de México en el área de laboratorio de diagnóstico molecular.

Reactivos a utilizar:

- qPCR Master Mix.
- Oligonucleótidos específicos para detección del Virus del Papiloma Humano
- *Extracción de DNA Quick -DNA miniprep Plus Kit

Equipos:

- Cabina de flujo laminar Nivel II A/B3.
- Campana PCR con irradiación UV.
- Mini dry bath para tubos de 1.5 mL.
- Microcentrifuga con refrigeración mod. 1730R Espectrofotómetro EPOCH serie 130125D marca BioTekInstrument Inc. Mini Vortex V-1 plus.
- MS 3 Vortexer.
- Mini centrifuga modelo NG002G.
- Mini centrifuga para tira de tubos de qPCR marca DRAGONLAB Termociclador para PCR de punto final SEE AMPTM.

Recursos financieros

La totalidad del gasto generado para el desarrollo del estudio será cubierto con recursos que cuenta el hospital. No se requerirá de financiamiento externo o extra- institucional o de la paciente

Factibilidad

Para la realización del estudio se cuenta con un universo de estudio de las pacientes que acudieron a consulta del servicio de Ginecología y Obstetricia las cuales son suficientes para integrar la muestra estimada.

Conflicto de interés

No existen conflictos de interés en la realización del estudio, ni en el análisis e interpretación de los resultados obtenidos. La información obtenida de este estudio es puesta a disposición privilegiada de los investigadores y de los revisores involucrados en el desarrollo del mismo.

Aspectos éticos

Este estudio considerará los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.

Este estudio considerará también los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

Además la presente investigación se apegará a las pautas publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) ya que puede justificarse éticamente pues se realizará de manera tal que respeta y protege a los sujetos de esa investigación, justa para ellos y moralmente aceptable en nuestro medio.

Considera también que deberá de obtenerse la aprobación o autorización por parte del Comité de ética en investigación en salud antes de realizarse la investigación, quedando siempre sujeta las revisiones adicionales que sean necesarias durante la investigación, incluyendo el seguimiento de su progreso.

Por lo tanto, se apegará de igual forma a la Pauta 4 del CIOMS, pues el investigador deberá obtener el consentimiento informado voluntario del potencial sujeto o, en el caso de un individuo incapaz de dar su consentimiento informado, la autorización de un representante legalmente calificado de acuerdo con el ordenamiento jurídico aplicable. Para el presente no se considerará en ningún momento aplicable la omisión del consentimiento informado.

Así mismo este estudio considerará los aspectos señalados en la Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, la presente sentará sus bases conforme a las cuales se deberá desarrollar la investigación en seres humanos; y sanciones correspondientes a las que se hará acreedor el grupo de investigadores realiza la presente investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en la antes citada Ley.

En este estudio se considerará además el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014): en lo que respecta al riesgo de la investigación, el presente estudio se clasifica en la siguiente categoría: Investigación con riesgo mínimo, pues se trata de un estudio prospectivo que obtendrá datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal, que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo, estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas, siendo el quién además, seleccionará a los investigadores asociados, así como al personal técnico y de apoyo, teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al

comité de investigación de la institución de atención a la salud un Informe técnico al menos, cada 6 meses, pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio.

Para el proceso de la obtención del consentimiento informado, a cada participante se le invitará a participar voluntariamente en el estudio, mediante la firma del consentimiento informado original y copia, donde se les explicará ampliamente los objetivos del estudio y en qué consistirá su participación en el mismo, de aceptar participar, los pacientes conservaran una copia del consentimiento informado, por lo que no se someterá a riesgo alguno a aquellos pacientes que decidan participar en el proyecto de investigación; hablando de los puntos tocados en el apartado de investigación médica combinada con asistencia profesional, se cumple con los 6 puntos de manera satisfactoria pues no se harán intervenciones, se le otorgará una copia de la carta de consentimiento informado a cada paciente.

Este será proporcionado por el investigador y/o responsable de la prueba dentro del consultorio del servicio de biología de la reproducción durante su consulta para que este se encuentre confiado, cómodo y tranquilo, evitando ser interrumpido durante la lectura, comprensión ya captación de la misma.

En el caso de población vulnerable (por ejemplo, adultos mayores) la invitación a participar será al familiar responsable o tutor, explicando ampliamente el proceso, beneficios e implicaciones de participar en la presente investigación y por tanto, no se requerirá de la entrega de carta de asentimiento.

Se explicará que si bien; los beneficios directos para el paciente de forma inmediata pudieran no existir, los resultados de este estudio brindarán información relevante y se incrementará el conocimiento científico sobre el tema de investigación, proporcionando beneficios sustanciales en los protocolos de atención de los pacientes con este diagnóstico.

Los resultados obtenidos solo serán empleados con fines científicos, con la seguridad que no será identificado ningún sujeto en las publicaciones que se desprendan de este estudio, resguardando la información obtenida a través del uso de una sola base de datos solo por el investigador Tesista que propone la presente investigación.

Se protegerá la información obtenida, utilizando para la identificación de los sujetos únicamente el folio de identificación evitando en todo momento datos sensibles del participante (nombre, iniciales, número de seguridad social o de expediente); todos los resultados serán utilizados cuando se requirieron y, en caso de publicar los resultados, no serán revelados los datos personales.

El presente protocolo se enviará a revisión al CLIS y CEI correspondiente para su dictaminación. La información de los derechohabientes contenida en los anexos 1 y 2 será manejada con confidencialidad y resguardada en las oficinas de la Dirección de Investigación y Enseñanza de la Unidad hasta por 5 años con la finalidad de cumplir en las potenciales supervisiones de COFEPRIS y CONBIOÉTICA.

Aspectos de bioseguridad

La obtención de la muestra será paralela, al momento de la realización del legrado uterino instrumentado, tomando muestras de tejido de este procedimiento sin modificar el riesgo al que se somete la paciente, considerándose de riesgo mínimo.

Durante la realización del procedimiento se utilizará: cubrebocas, guantes estériles, equipo para legrado uterino (pinza pozzi, valvas, legbras). El fragmento se depositará en un vial de 1.5 ml con RNAlater, el cual será etiquetado con el nombre de la paciente, número de expediente y será transportado a laboratorio de diagnóstico de biología molecular, para ser almacenada a menos de 70°C para su posterior procesamiento, los desechos serán colocados en bolsa amarilla, dichos insumos no tendrán costo para la paciente.

Se evitará todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental como lo dicta el código de Nuremberg vigente.

Resultados

Se efectuó un estudio observacional, transversal y prospectivo en el Hospital Juárez de México, dónde se captaron 30 pacientes para su estudio.

Se realizó prueba de Chi cuadrada y se encontró una p 0.91, sin encontrar asociación entre el Virus del Papiloma Humano y los abortos espontáneos incompletos. No se usó la prueba de U-Man Whitney ya que las variables fueron cualitativas dicotómicas

Dentro de las características generales de la población se observó que la edad promedio fue de 29.8 años con rango de 17 a 57 años, IMC con una media de 24.8 kg/m² con rango de 19 kg/m² a 32.4 kg/m², dónde se clasificó a las pacientes de acuerdo a su IMC obteniendo: IMC normal 53.3% (16 pacientes), sobrepeso 40% (12 pacientes), sobrepeso 3.3% (1 paciente) (**Tabla 1**).

Característica	Media (promedio)
Edad	29.8
IMC	24.8
Peso	61.9
Talla	1.57

Tabla 1. Fuente: Instrumento de recolección.

La escolaridad más frecuente fue preparatoria en un 46.6%, seguido de secundaria 26.6%, licenciatura 23.3% y primaria 3.3%. Así mismo se encontró la ocupación más frecuente fue hogar con un 76.6 %, estudiante 10%, comerciante 10% y empleado 3.3% (**Tabla 2**).

Característica	Indicador	Frecuencia	Promedio
Escolaridad	Licenciatura	7	23.3%
	Preparatoria	14	46.6%
	Secundaria	8	26.6%
	Primaria	1	3.3%
Ocupación	Hogar	23	76.6%
	Estudiante	3	10%
	Comerciante	3	10%
	Empleado	1	3.3%

Tabla 2. Fuente: Instrumento de recolección

Se evaluaron factores de riesgo, encontrando: Tabaquismo positivo 6.7% (2 pacientes), de las cuales 100% presentó resultado positivo para VPH; infección de vías urinarias 43.3% (13 pacientes) de las cuales 2 pacientes (15.3%) presentaron resultado positivo para VPH; miomatosis uterina 6.7% (2 pacientes) el cual no presentaron resultado positivo para VPH (**Tabla 3**)

Factor de riesgo	Frecuencia	Promedio	Resultado positivo de VPH (Biopsia y Exudado)	Serotipos identificados
Tabaquismo	2	6.7%	2(100%)	53,39,59
Infección de vías urinarias	13	43.3%	2(15.3%)	39,59,66
Miomatosis uterina	2	6.7%	0(0%)	NA

Tabla 3. Fuente: Instrumento de recolección

De las comorbilidades asociadas se registró: Diabetes Mellitus tipo 2 (3.3%), Hipotiroidismo (3.3%), toxicomanías (3.3%), hepatitis activa (3.3%), asma (3.3%) (**Tabla 4**).

Comorbilidad	Frecuencia	Promedio	Resultado positivo de VPH (Biopsia y Exudado)	Serotipos identificados
DM2	1	3.3%	1(100%)	53
Hipotiroidismo	1	3.3%	0%	NA
Toxicomanías	1	3.3%	1(100%)	53
Hepatitis activa	1	3.3%	1(100%)	26

Tabla 4. Fuente: Instrumento de recolección

La media de número de embarazos en las pacientes fue de 2.7 embarazos, con antecedente de abortos previos en un 33.3% (10 pacientes), de los cuales uno fue interrupción legal del embarazo 3.3% (1 paciente), abortos espontáneos 20% (6 pacientes), anembrionario 3.3% (1 paciente), diferido (6.7%).

Se integró diagnóstico de pérdida gestacional recurrente 30% (9 pacientes), de los cuales uno fue positivo para VPH (16.6%) siendo el serotipo 66 (**Tabla 5**).

Diagnostico integrado	Frecuencia	Promedio	Resultado positivo de VPH (Biopsia y Exudado)	Serotipos identificados
Pérdida gestacional recurrente	9	30%	1(16.6%)	66

Tabla 5. Fuente: Instrumento de recolección

Se encontraron: Abortos del primer trimestre 76.6% (23 pacientes) y de segundo trimestre 16.6% (5 pacientes), dos pacientes desconocían semanas de embarazo (6.6%), ya que no contaban con fecha de última menstruación ni ultrasonido, el diagnóstico se realizó por medio de prueba de embarazo cualitativa.

En la **Tabla 7** se describen los pacientes con aborto de acuerdo a trimestre de embarazo y resultado positivo para VPH de biopsia y exudado.

Aborto	Frecuencia	Promedio	Resultado positivo de VPH (Biopsia)	Serotipos identificados (Biopsia)	Resultado positivo de VPH (Exudado)	Serotipos identificados (Exudado)
Primer trimestre	23	76.6%	8(34.7%)	26,39,40,42,45, 52,53,54,59,66	7(30.4%)	26,39,40,42,52,66,
Segundo trimestre	5	16.6%	1(20%)	53	1(20%)	53
Desconoce	2	6.6%	0(0%)	NA	0(0%)	NA

Tabla 7. Fuente: Instrumento de recolección

De las pacientes ingresadas tenían contaban con diagnóstico de embarazo por medio de prueba cualitativa 40% (12 pacientes), cuantitativa 30% (9 pacientes), ultrasonido 23.3% (7 pacientes). de las cuales a 93.3% se les realizó Aspiración manual endouterina (28 pacientes) y 6.7 legrado uterino instrumentado (6.7%).

Se encontró positivo para Virus del Papiloma Humano en 30 % (9 pacientes) por medio de biopsia de cavidad endouterina, siendo los serotipos más frecuentes: 45 en dos pacientes (22.2%), 53 en dos pacientes (22.2%), 39 en dos pacientes (22.2%), así mismo en tres pacientes (33%) se encontraron más de un serotipo, siendo uno con el mayor de cuatro serotipos asociados. Se obtuvo 8 pacientes (26.6%) con resultado positivo para Virus del Papiloma Humano en exudado vaginal,

	Frecuencia	Promedio	Serotipos identificados		Pacientes con más de un serotipo identificado	Número máximo de serotipos identificados por paciente
			Serotipo	Promedio		
Resultado positivo VPH (Biopsia)	9	30%	39	2(22.2%)	33.3%	4
			42	2(22.2%)		
			45	2(22.2%)		
			53	2(22.2%)		
			26	1(11.1%)		
			40	1(11.1%)		
			52	1(11.1%)		
			54	1(11.1%)		
			59	1(11.1%)		
			66	1(11.1%)		
Resultado positivo VPH (Exudado)	8	26.6%	42	2(25%)	12.5%	2
			66	2(25%)		
			26	1(12.5%)		
			39	1(12.5%)		
			40	1(12.5%)		
			52	1(12.5%)		
			53	1(12.5%)		

Tabla 8. Fuente: Instrumento de recolección

De las 30 pacientes estudiadas 30% (9 pacientes) presentaron resultado positivo para VPH en biopsia, las cuales coincidieron en un 88.8% (8 pacientes) con resultado positivo para VPH exudado, dónde presentaron en 87.5% (7 pacientes) los mismos serotipos tanto en Biopsia de tejido y Exudado vaginal, sin embargo, en 37.5% (3 pacientes) contaban con otros serotipos asociados (**Tabla 9**).

Paciente con resultado positivo	Serotipos de VPH identificados (Biopsia)	Serotipos VPH identificados (Exudado)
Paciente A	45	/
Paciente B	53	53
Paciente C	39,59	39
Paciente D	45	66
Paciente E	39,52,53,54	52
Paciente F	42	42
Paciente G	40,42	40,42
Paciente H	26	26
Paciente I	66	66

Tabla 9. Fuente: Instrumento de recolección

Discusión

En este estudio se evaluó la asociación entre el Virus del Papiloma Humano y los abortos espontáneos, sin encontrar asociación por medio de Chi cuadrada entre las mismas con una p 0.91, siendo no significativo. Así mismo no se contaron con datos suficientes para la realización de la prueba de U-Man Whitney, ya que las variables fueron cualitativas dicotómicas.

Se encontró que la media de edad fue 29.8 años, media de IMC normal, la principal ocupación fue hogar.

El diagnóstico se realizó por medio de la exploración física, prueba confirmatoria de embarazo y de forma ultrasonográfica de acuerdo a los criterios establecidos por medio de la Guía de Práctica Clínica de Aborto espontáneo y el Lineamiento Técnico del Aborto seguro en México.^{4,5}

En el estudio se encontró que los abortos eran del primer trimestre en su mayoría 76.6% comparado con segundo trimestre 16.6%, el cual coincide con la literatura donde reporta que los abortos ocurren hasta en un 80% durante el primer trimestre.^{1,2,3}

Se encontró presencia de infección de vías urinarias 43.3%, que de acuerdo a la literatura se ha asociado hasta un 66%, también se encontró antecedente de abortos previos 33.3%, tabaquismo 6.7%, hipotiroidismo 3.3%, DM2 3.3% siendo estos considerados factores de riesgo para presentar abortos, los cuáles si se presentaron en dicho estudio, otros que se han reportado en la literatura son edad durante los extremos de la vida e IMC muy bajo o muy alto, los cuales en dicho estudio se encontraron sin alteraciones.^{2,8,9}

En las pacientes que contaron con tabaquismo positivo, DM2 y toxicomanías el 100% presentó prueba positiva para VPH, siendo estos factores de predisponentes para presentar VPH así como su persistencia o recidiva de acuerdo a la literatura, encontrando que el principal factor contribuyente de su replicación es el tabaquismo.^{5,6}

El VPH se ha encontrado en pacientes con aborto espontáneo y con pérdida gestacional recurrente, en nuestra población se identificó un 30% con pérdida gestacional recurrente dónde se encontró 16.6% prueba positiva de VPH el cual en esta población no se observó de forma predominante.⁵

En las pacientes que contaron resultado positivo para VPH en biopsias de tejido, se encontraron que los serotipos más frecuentes fueron 39, 42, 45 y 53 en un 22.2 % cada uno, y los serotipos 26, 40, 52, 54, 59 y 66 en un 11.1% respectivamente, sin embargo, en la literatura de acuerdo a Zhou y Huang el serotipo más frecuente es el 52, el cual en nuestra población se presentó en un 11.1%, seguido del 58 y 16 los cuales no se encontraron en nuestra población.¹⁵

Conclusiones

En este estudio no se observó asociación entre el aborto espontáneo incompleto y la presencia de Virus del Papiloma Humano en biopsias de tejido de aborto.

Se encontró como cuadro clínico en pacientes con aborto espontáneo incompleto: sangrado transvaginal, dolor tipo cólico así como modificaciones cervicales, así mismo de acuerdo a las características ultrasonográficas para el diagnóstico de aborto espontáneo incompleto fue un grosor de la línea endometrial mayor o igual de 15 mm.

Se encontró que la media de edad fue 29.8 años, media de IMC normal, media de embarazos fue de 2.7, la principal ocupación fue hogar y las comorbilidades presentadas en las fueron DM2 e hipotiroidismo.

A pesar de no encontrar asociación entre el Virus del Papiloma Humano y aborto espontáneo incompleto, se encontró una prevalencia del 30%

Dentro de las áreas de oportunidad es que se realicen estudios prospectivos con un grupo poblacional más grande, así como poderlo relacionar en pacientes que cuentan con diagnóstico establecido de pérdida gestacional recurrente lo cual puede ser una causa de infertilidad, así mismo se podría relacionar en pacientes con infertilidad y toma de biopsia bajo histeroscopia para valorar la presencia del Virus del Papiloma Humano teniendo un grupo control y relacionarlo con él número de parejas sexuales, para determinar con mayor sustento científico, sin embargo, este estudio sirve como base en el Hospital Juárez de México ya que no se había realizado un seguimiento en nuestra población.

Bibliografía

1. Quenby Siobhan, Gallos Ioannis, Dhillon Rima, Podeseck Marcelina, Stephenson Mary, et al (2021). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss, *THE LANCET*, (397): 1658-1667.
2. Basonidis Alexandros, Liberis Anastasios, Daniilidis Angelos, Petousis Stamatias, Dinas Konstantinos (2020), Human papilloma virus infection and miscarriage: is there an association?. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. (59): 656-659.
3. Tognon auro, Tagliapietra Andrea, Magagnoli Federica, Mazziotta Chiara, Oton González Lucia, Lanzillotti Carmen, et al. (2020) Investigation on Spontaneous Abortion and Human Papillomavirus Infection. *MDPI*. (8): 473.
4. Secretaría de Salud. (2021) Lineamiento Técnico para la atención del Aborto Seguro en México, 1-111.
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2010). Aborto espontáneo. *PROSEGO*. 1-18
6. Instituto Mexicano del Seguro Social (2009). Diagnóstico y Tratamiento del Aborto Espontáneo y Manejo Inicial de Aborto Recurrente. 1-55
7. Prager Sarah, Dalton Vanessa, Allen Rebeca (2018). Early Pregnancy Loss. *The American Collage of Obstetrician and Gynecologist*. (150)
8. Giakoumelou Sevi, Wheelhouse, Cuschieri Kate, Entrican Gary, Howie Sarah, Home Andrew (2016). The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction update*. (22): 116-133
9. Freitas Luciana, Pereira Christiane, Mercon Pualo Roberto, Spano Liliana (2018). *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, (38): 1083-1087.
10. Pereira Nigel, Kucharczyk Katherine, Estes Jaclyn, Gerber Rachel, Lekovich Jovana, Elias Rony (2015), Human Papillomavirus Infection, Infertility and Assisted Reproductive Outcomes, *Journal of Pathogenes*, (2015).
11. Ticconi Carlos, Pietropolli Adalgisa, Fabri Guido, Capogna María Vittoria, Perno Federico Carlos, Piccione Emilio (2013). Recurrent Miscarriage and Cervical Human Papillomavirus Infection. *American Journal of Reproductive Immunology*, (70): 343-346.
12. Chilaka Victor, Navti Osric, Beloushi Mariam, Ahed Badredden, Konje Justin (2021), Human Papillomavirus (HPV) in pregnancy – An update, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. (264): 340-348.
13. Ambuhi Lea Maria, Baandrup Ulrik, Dybkaer Karen, Blaakaer Jan, Uldbjerg Niels (2016). Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*. (2016)
14. Niyibizi Joseph, Zanré Nadége, Mayrand Marie, Trottier Helen (2020). Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes:

Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases* (221): 1925-1937.

15. Yuan Shuang, Qiu Yichao, Xu Yuanyuan, Wang Hongjing (2020), Human papillomavirus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis, *ELSEVIER*. (40): 229-237.

16. Souho Tiatou, Benlemlih Mohamed, Bennani Bahia (2015). Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS One*. 10(5).

ANEXOS

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Nombre de la paciente:

Número de expediente:

Datos generales

Edad	
Peso	
Talla	
Tabaquismo	Si No
Gestas: Especificar tiempo y causa	Aborto: Cesárea: Parto: Mola: Ectópico:
Escolaridad:	
Ocupación:	
Comorbilidades	Diabetes Mellitus: Si No Hipotiroidismo: Si No Hipertensión Arterial Crónica: Si No Otra: Si No ¿Cuál?

Gesta actual

Diagnóstico actual:	
Semanas de embarazo:	
Infección de vías urinarias:	Si No
Usg actual:	

Resultado de PCR punto final:

Positivo:	
Negativo:	



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Investigación

Ciudad de México, a 20 de enero de 2023.

CI/024/2023

Asunto: Carta de Aceptación

DRA. TANIA KARINA ROLDÁN VENCES

Médico Residente

Presente

En relación al proyecto de tesis titulado **"ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y ABORTO ESPONTÁNEO INCOMPLETO EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO"**, con número de registro **HJM 109/22-R**, bajo la dirección del **Dr. Luis Edmundo Hernández Vivar**, fue evaluado por el Subcomité para Registro de Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:

"ACEPTADO"

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, quedando como fecha límite para la entrega de este, el 16 de enero del 2024.

Le informo también que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá ser costeado por usted, por lo tanto, será necesario contar con recursos para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. en C. Juan Manuel Bello López
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Juárez de México

JMBL/ JVV/MALM



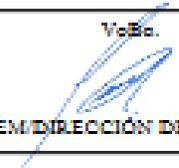
2023
Francisco
VILLA



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	02	agosto	2023
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	Si	X	No	Número de Registro IJM 109/22-R
Título del Proyecto ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DEL PAILOMA HUMANO (VPH) Y ABORTO ESPONTÁNEO INCOMPLETO EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO				
Nombre Residente	TANIA KARINA ROLDÁN VENCES			
Director de tesis	DR. LUIS EDMUNDO HERNÁNDEZ VIVAR			
Director de tesis metodológico	M. EN C. JUAN CARLOS BRAVATA ALCÁNTARA			
Ciclo escolar que pertenece	2021-2024	Especialidad	BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGIUS	PORCENTAJE	19%
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS		SI	X	NO
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS		SI	X	NO
CUENTA CON APARTADO DE RESULTADOS DE ACUERDO CON EL ANÁLISIS PLANTEADO EN EL PROYECTO ACEPTADO		SI	X	NO
CUENTA CON APARTADO DE DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS		SI	X	NO
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN		SI	X	NO
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN		SI	X	NO
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS		SI	NO	X
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
Si	X	Comentarios:		
No		Tesis validada para continuar el proceso de titulación en Enseñanza.		

Vc. Es.

SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN