

112404
3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

"ASOCIACION DE RIESGO GENETICO DE CANCER CERVICO
UTERINO CON INFECCION DE VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO".

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
**MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD
CON ESPECIALIDAD EN EPIDEMIOLOGIA**
P R E S E N T A :
J U A R E Z C E D I L L O T E R E S A

TUTOR: M. en C. DULCE MARIA HERNANDEZ HERNANDEZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

OCTUBRE 2003



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	
CÁNCER CERVICO-UTERINO	3
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICO UTERINO	4
FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER CERVICO UTERINO	5
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)	7
EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMAHUMANO.	9
CARACTERISTICAS MOLECULARES DEL VPH	11
DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VPH	
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	14
DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	15
DIAGNÓSTICO MOLECULAR	15
ASOCIACION GENÉTICA DE HLA Y CÁNCER DE CERVIX, SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCION POR VPH.	19
GENETICA Y CÁNCER CERVICO UTERINO	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
HIPÓTESIS	25
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	27

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO28
LUGARES DE ESTUDIO29
POBLACIÓN DE ESTUDIO30
SELECCIÓN DE LA POBLACION DE ESTUDIO31
TAMAÑO DE MUESTRA32
VARIABLES33
PRUEBA PILOTO33
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO34
RECOLECCIÓN DE MUESTRAS PARA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO35
DETERMINACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO35
ANÁLISIS38

RESULTADOS

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y REPRODUCTIVAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO39
FRECUENCIA DE INFECCION POR DNA-VPH DE ALTO RIESGO EN LA POBLACION DE ESTUDIO41
ASOCIACION DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y REPRODUCTIVAS CON INFECCION POR DNA-VPH DE ALTO RIESGO42
ANALISIS MULTIVARIADO EN LA ASOCIACION DE LOS FACTORES SOCIALES Y REPRODUCTIVOS CON LA INFECCIÓN POR VPH43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICO NO.1. DISTRIBUCIÓN DE POSITIVIDAD A VPH POR GRUPOS DE EDAD, DE ACUERDO A FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE MUJERES CON Y SIN CACU	*****44
TABLA 2. RESULTADOS DE VPH DE ALTO RIESGO EN LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE MUJERES CON Y SIN CACU	*****45
TABLA 3. RESULTADOS DE VPH DE ALTO RIESGO DE ACUERDO AL TIPO DE FAMILIAR DE PRIMER GRADO DE MUJERES CON Y SIN CACU	*****45
TABLA 4. ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LOS RESULTADOS DE VPH ALTO RIESGO DE ACUERDO AL TIPO DE FAMILIAR DE PRIMER GRADO DE MUJERES CON Y SIN CACU	*****46
TABLA 1A. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y REPRODUCTIVAS ENTRE LAS FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE MUJERES CON Y SIN CACU	*****47
TABLA 1B. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS ENTRE LAS FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE MUJERES CON Y SIN CACU	*****48
TABLA 2A. FRECUENCIAS COMPARATIVAS DE FACTORES SOCIALES Y REPRODUCTIVOS DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE INFECCIÓN POR VPH	*****9
TABLA 2B. FRECUENCIAS COMPARATIVAS DE FACTORES SOCIALES Y REPRODUCTIVOS DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE INFECCIÓN POR VPH	*****50

D

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA
DE LOS PRINCIPALES FACTORES
ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN POR VPH
DE ALTO RIESGO EN FAMILIARES
DE PRIMER GRADO DE MUJERES
CON Y SIN CACU

51
DISCUSIÓN DE RESULTADOS52
CONCLUSIÓN56
REFERENCIAS57
ANEXOS	
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO ORIGINAL66
DEFINICION DE VARIABLES68
CARTAS DE APROBACIÓN DEL PROYECTO POR LOS COMITES DE LOS HOSPITALES PARTICIPANTES72
CARTA DE ONCENTIMIETO INFORMADO Y CUESTIONARIO77

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS FUE REALIZADA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE LA SECRETARÍA DE SALUD, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y EN LAS UNIDADES DE PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN MÉDICA EN DONDE SE REALIZA ESTUDIO DE CITOLOGÍA CERVICAL TANTO DEL IMSS COMO DE LA SSA.

BAJO LA DIRECCIÓN DE

M en C. DULCE MARÍA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
INVESTIGADOR ASOCIADO C. DE LA UIMEO SMN SIGLO XXI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F

J U R A D O

PRESIDENTE:	DRA. HORTENSIA RYES ORALES
VOCAL:	DR. ANTONIO RAFAEL VILLA ROMERO
SECRETARIO:	DRA. DULCE MARÍA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
SUPLENTE:	DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
SUPLENTE:	DR. ALEJANDRO MANUEL GARCÍA CARRANCÁ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A *Dios* ese ser maravilloso que alimenta
mi alma y en todo momento me da la fuerza
para seguir adelante

A MIS PADRES

Aurora Cedillo Ayala
Valente Juárez Mendoza

Por su inmenso cariño y confianza
depositada en mí durante toda mi vida, por
permitirme tomar mis propias decisiones,
guiarme con sabiduría, paciencia y ser el más
grande aliciente en mi superación personal

A MIS HERMANOS

Judith, Enrique, Martha, Esther y Jorge.

Por su cariño y apoyo
incondicional mostrada durante la
realización de este trabajo

A UN GRAN SER

Fernando Molotla de la Rosa

Quien ha llenado de alegría e ilusión mis días
mi gratitud por su apoyo incondicional,
su comprensión generosa y su tolerancia infinita
a mis pretensiones intelectuales
muchas gracias por tanto amor

AMIS VERDADEROS AMIGOS

Por compartir conmigo los momentos
difíciles impulsándome con su amistad
a concluir el camino trazado

A MI TUTOR.

M en C. Dulce María Hernández Hernández
Por permitir que me integrara a su equipo
de trabajo y por compartir con migo de la manera
más humilde sus conocimientos.

A MI JURADO

Por su valiosa aportaciones par el
enriquecimiento del presente trabajo

AGRADEZCO DE MANERA MUY ESPECIAL A.

Mis amigos del laboratorio de biología molecular
del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Gilberto, Guadalupe, José Manuel y Nona.
Por su amistad sincera y su firme intención
de apoyarme en la culminación
del presente trabajo.

Dr. Gilberto Vargas Alarcón
Por la confianza, amistad y apoyo
incondicional, mostrado
en todo momento.

Teresa Apresa García
Por su paciencia y por compartir
con migo de manera desinteresada
sus conocimientos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
Por la oportunidad que me brindo de
culminar mi instrucción por que
en ella obtuve los conocimientos para ser
hoy un mejor profesionista



Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal
Por brindarme la oportunidad de continuar
con mi desarrollo profesional

Y a quien de una u otra forma contribuyo a la
realización del presente trabajo
GRACIAS.

5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN.

El presente trabajo está encaminado a contestar una pregunta específica derivada de una línea de investigación sobre el estudio de la búsqueda de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad que pudieran identificar susceptibilidad de la población mexicana a desarrollar Cáncer de Cervix.

Debido a que la infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH) es considerada como una causa necesaria para dar inicio al proceso oncológico, su determinación es básica. Así que por otro lado la pregunta siempre presente es si la posible susceptibilidad de la población sea a la infección por VPH, la cual puede ser diferente de acuerdo al tipo viral prevaleciente.

Los mas de 25 tipos virales que afectan la región ano-genital presentan diversidad en su potencial de oncogenicidad, explicada molecularmente en parte por cambios sutiles en la secuencia de aminoácidos que conforma el genoma viral. Por otro lado se ha identificado que ciertas variantes de VPH pueden prevalecer con mayor frecuencia en ciertas áreas geográficas. Por ejemplo en nuestro país el VPH 16 es el mas frecuentemente reportado, en la misma magnitud que en la mayoría de los países del mundo. Sin embargo una de sus variantes ha demostrado tener mayor capacidad oncogénica.

Es por ello que debido a que nuestro país presenta consistentemente y comparativamente la tasa mas elevada de incidencia a nivel mundial, una interrogante es saber si hay otras condiciones de susceptibilidad poblacional para adquirir, primero, la infección con tipos virales que puedan ser mas agresivos y segundo, mas bien explicado por la falta de un diagnóstico temprano, presentar cáncer invasor de cérvix. Para ello se ha iniciado un estudio de Casos y Controles para identificar la frecuencia de los alelos de HLA, que participan en la respuesta inmunológica para antígenos, entre los que se encuentran las partículas virales, y que pueden estar involucrados con la falta de respuesta hacia el VPH.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otro lado la percepción entre los médicos clínicos de encontrar con mayor frecuencia antecedentes familiares de cáncer cervical entre las pacientes atendidas, la consistencia de encontrar un exceso en la frecuencia de ésta condición entre casos de mujeres con lesiones precursoras de Cáncer cervical y algunos antecedentes en la literatura sobre la misma relación de observar hasta 2 veces mayor riesgo de ser un caso cuando hay el antecedente materno, nos condujo a la pregunta de este trabajo, la cual representa el inicio de un estudio de seguimiento para identificar si efectivamente los hallazgos observados hasta ahora en relación a los haplotipos de HLA identificados como protectores, se encuentren relacionados con la respuesta a la infección en mujeres que están en riesgo pero que no han presentado cáncer.

Para ello fue seleccionado un familiar de primer grado (hermana, hija, madre) de cada mujer con Cáncer de cérvix y de las mujeres sin cáncer, que fueron seleccionadas como grupo control en el estudio que dio origen al presente. La idea principal era saber si podría observarse diferencias de infección a VPH de alto riesgo entre las dos poblaciones, esperando encontrar una mayor frecuencia entre las familiares de mujeres con CaCu, en una primera medición.

Los resultados y metodología que leerán a continuación están enfocados a este primer acercamiento de la prevalencia diferencial de la infección.

ANTECEDENTES

CÁNCER CERVICO-UTERINO

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la falta de regulación de los factores de transcripción a nivel del DNA que conducen a inmortalidad celular. El desarrollo y la progresión del cáncer es conducida por una serie de cambios genéticos acumulados, los cuáles forman parte de una cascada de pasos múltiples con vías de regulación positivas y negativas, los que son requeridos tanto para invasión celular como el desarrollo de metástasis ^(1,2).

En el Cáncer cervico uterino (CaCu) se reconocen dos tipos histológicos: el epidermoide o de células escamosas y el adenocarcinoma. El primero se origina en el epitelio plano estratificado que recubre el ectocérvix y el segundo en el epitelio cilíndrico que tapiza el canal endocervical ⁽³⁾.

De acuerdo a la historia natural del CaCu se ha observado que ésta neoplasia se encuentra precedida por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio endocervical. Se consideran lesiones preinvasoras y son denominadas como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Desde el punto de vista histológico se clasifican en tres grupos NIC1, NIC2, y NIC3, de acuerdo al grado de lesión celular dentro del epitelio ⁽⁴⁾. Una clasificación diferente es la propuesta basada en una descripción morfológica que permitió identificar datos que sugieren infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) además de las alteraciones celulares relacionadas con el desarrollo de CaCu. Los cambios celulares fueron identificados como Lesiones Escamosas Intraepiteliales (LEI) de bajo grado, equivalente a NIC1 y LEI de alto grado equivalente a NIC2,3 ⁽⁵⁾. Actualmente no hay un acuerdo internacional sobre el uso de la nomenclatura, y cada lugar utiliza alguno de estos sistemas, considerando sus ventajas y limitaciones.

LEI de bajo grado, se refiere a los cambios tempranos en el tamaño, forma y número de células que forman el tercio externo del grosor del epitelio, las cuáles remiten en aproximadamente el 79.2%. El restante 20.8% se mantendrán, o bien, progresaran a lesiones de alto grado en un tiempo aproximado de 24 meses. Las lesiones precursoras de cáncer cervical se presentan en las pacientes con edades entre 25 y 35 años ^(6,7). La tasa de progresión a CaCu invasor reportada para las LEI de alto grado se encuentra alrededor de 1.5% (0-4.0%), sin embargo a pesar de la baja probabilidad de progresión, los marcadores biológicos o ambientales que indiquen con precisión la evolución progresiva no han sido determinados en la actualidad, motivo por el cual este grupo de lesiones son tratadas antes de conocer su evolución final ^(6,8,9). Algunos autores afirman que transcurre alrededor de diez años en promedio a partir de detectarse alteraciones de bajo grado para llegar a presentarse un cáncer in situ. De acuerdo a la edad, el pico de incidencia para NIC3 es de 35 a 38 años de edad, mientras que para el cáncer invasor es de 48 años, lo que hace evidente la progresión de la enfermedad con la edad. ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICO UTERINO

El cáncer apareció en México como la segunda causa de muerte desde 1989, año en el que se registraron 40,628 defunciones y tasa de 48.2 por 100,000 habitantes, siendo los tipos más frecuentes el de pulmón, estómago y cuello uterino con tasas de 6.1, 5.2 y 5.1 respectivamente. Desde entonces es este cáncer el responsable del 12.0 % de todas las defunciones que se registran en el país ⁽¹¹⁾.

El Cáncer cervico uterino (CaCu) es un problema de Salud Pública Mundial, corresponde a 9.9% de todas las neoplasias femeninas ⁽¹²⁾. Es el cáncer más frecuente después del cáncer de mama, a nivel mundial y el primero en América Latina, donde mueren más de 30,000 mujeres anualmente por esta patología ⁽¹³⁾. En EUA se estiman 19 500 casos nuevos de Cáncer invasor de Cervix y 5 000 muertes cada año ⁽¹⁴⁾.

En México el CaCu es la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer. En 1999 se registraron 4,590 defunciones con una tasa de 9.3 por 100,000 que significaron el 8.6 % de todas las muertes por neoplasias malignas y la tasa por 100,000 mujeres fue de 13.9. El segundo lugar lo ocupó el cáncer de mama con 3,425 casos y después el cáncer de estómago que registró 2,329 defunciones. Los grupos más afectados fueron los de 45 a 64 y 65 y más, con tasas de 31.9 y 65.5 por 100,000 mujeres de sus respectivos grupos de edad.

La mortalidad por cáncer cérvico uterino en el país va desde 7.9 hasta 22.6 y las entidades con los índices de mortalidad más bajos son: Zacatecas 7.9, Querétaro 9.7 y Nuevo León 9.8. Los estados de mayor mortalidad son: Yucatán 22.6, Oaxaca 19.0, Nayarit 18.5, Morelos 18.2 y Veracruz 18.1 ⁽¹⁵⁾.

De las 4,590 defunciones registradas en el país por cáncer cervico uterino, el 42.8 % fue notificado por la Secretaría de Salud y el 42.0 % por el Instituto Mexicano del Seguro Social; ambas instituciones acumularon el 84.8 % del total de los casos registrados. El ISSSTE informó 293 defunciones, que representaron el 6.4 %, mientras que en las Fuerzas Armadas ocurrieron 63 decesos, 1.4 % del total ⁽¹⁵⁾.

FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER CERVICO UTERINO

La gran cantidad de estudios epidemiológicos realizados en la búsqueda de asociaciones causales, han mostrado que existen numerosos factores de riesgo que influyen en el desarrollo del carcinoma cervical. Los primeros factores relacionados fueron los reproductivos y los involucrados con enfermedades de transmisión sexual ^(16,17).

Desde 1842 Rigoni-Stern ya había observado que existía mayor incidencia de cáncer cervico uterino en mujeres casadas que en las monjas. También se sabe que las mujeres con más de 10 parejas sexuales a lo largo de su vida han mostrado un riesgo diez veces mayor

para desarrollar la enfermedad con relación a las mujeres con una sola pareja. Se ha reportado que las mujeres que inician antes de los 16 años el contacto sexual duplican el riesgo de padecer la enfermedad ⁽¹⁶⁾. Otros estudios realizados en mujeres monogámicas indican un mayor riesgo de cáncer en quienes tienen una pareja con comportamiento sexual considerado de alto riesgo, entre las que se señalan el número de parejas sexuales, experiencias con prostitutas y antecedentes positivos de infección genital ^(16,18).

Otro factor que también ha sido reportado con el riesgo de desarrollar CaCu es el uso de duchas vaginales con riesgos de OR =3.5 (1.2-10.5) ^(17,)

El uso de anticonceptivos orales y antecedentes de multiparidad se ha relacionado con el riesgo elevado de CaCu, aunque ambos están relacionados con el comportamiento sexual, más bien se ha hipotetizado que es debido a la inducción de altos niveles hormonales que pueda tener un efecto inmunosupresor ^(18,19).

Se ha reportado que el riesgo de CaCu se incrementa en función de la cantidad y el tiempo de duración del hábito de fumar. El tabaquismo es un factor que se ha estudiado de manera importante en la asociación con el CaCu por efecto directo de sus cancerígenos en las células epiteliales del cérvix: por disminución de células de Langerhans y como facilitador de la acción neoplásica de agentes virales. Los reportes no han sido consistentes, ya que hay autores que encuentran riesgos dos a cuatro veces mayor en mujeres fumadoras respecto a las no fumadoras: una relación dosis respuesta, que sugiere un efecto acumulativo respecto al tiempo de tabaquismo. Sin embargo otros autores han desechado esta posibilidad de asociación por lo que sigue siendo un tema de controversia el papel del hábito tabáquico en las mujeres con Cáncer Cervical ⁽²⁰⁻²²⁾.

Agentes Infecciosos. Los principales agentes infecciosos involucrados con ésta neoplasia son los que se transmiten sexualmente, tales como Chlamydia tracomatis, Virus del papiloma Humano (VPH) y Herpes virus tipo 2 (HSV-2). Se piensa que la Chlamydia tracomatis al ser un patógeno de transmisión sexual que produce cervicitis crónica de tipo

folicular, puede actuar como un estímulo carcinogénico o bien intervenir en la progresión de NIC1 hacia lesiones más graves, aunque todavía continúa la controversia con respecto a su papel en la etiología de esta neoplasia ^(17,18). De estos agentes el HSV-2 ha mostrado alguna evidencia de interacción con VPH en la oncogénesis cervical, sin ser totalmente determinante⁴³. La relación del Virus de Herpes tipo 2 con lesiones precursoras y cáncer de cérvix se basan en estudios sero-epidemiológicos que demuestran elevación de títulos de anticuerpos contra Herpes Virus hasta en el 40% de las mujeres con estas patologías ^(23,24).

Sin embargo las evidencias que apoyan la participación del Virus del Papiloma Humano en la génesis del CaCu, son determinantes y se han basado en los resultados de fuertes asociaciones mostradas en poblaciones control. Estos hallazgos han sido consistentes para diversas poblaciones y con diferentes métodos que varían en su sensibilidad y especificidad, para medir la infección por VPH ⁽²⁵⁻²⁸⁾. Actualmente se considera al VPH como una causa necesaria para el desarrollo de CaCu, pero no suficiente, ya que se requiere de la presencia de otras características relacionadas tanto con el agente (persistencia) como con el hospedero (inmunidad) e incluso otros factores intervinientes (tabaquismo, multiparidad, etc) para el desarrollo de la enfermedad ⁽²⁹⁾.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

PATOGENIA:

Los Virus del Papiloma humano son virus formados por DNA con afinidad y capacidad de infectar cualquier tipo de epitelio. Desde el momento de la infección que sucede a partir de pequeñas soluciones de continuidad en la superficie cutáneomucosa, se establece un periodo de incubación variable entre 3 a 9 meses, aunque este aspecto no está totalmente aclarado, para que se manifiesten las lesiones de la infección. La célula blanco es el queratinocito, situado en la lámina basal. Estas células basales son las únicas con capacidad

de división por lo que su infección resulta obligada para que éstas sean persistentes y en ellas se produzca la transcripción de los genes tempranos del virus (Figura 1) ^(30,31).

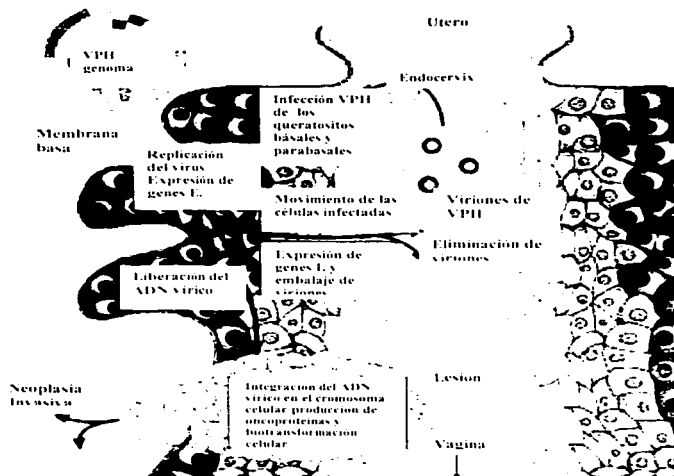


FIGURA 1 Dinámica de la infección por HPV en el cuello uterino (adaptado de Tindle, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 59-64))

Aunque se desconoce mucho de los apartados relacionados con la historia natural de esta infección fundamentalmente por la imposibilidad, hasta ahora, de disponer de sistemas de cultivo que reproduzcan, se sabe que el ciclo vital del VPH se desarrolla de manera coordinada con la diferenciación y división celular de los queratinocitos. La infección del epitelio escamoso del tracto genital por diferentes tipos de VPH se manifiesta en forma clínica, subclínica o latente ^(31,32).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMAHUMANO.

Las infecciones por VPH representan una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la mayoría de los países. Estimaciones recientes sugieren que, en las edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de infecciones subclínicas por VPH puede ser de hasta un 40% de la población femenina con tasas de infección de un 10-15% anual. En los grupos de edad de más de 30 años, la prevalencia se reduce a un 5-10%. La duración media de las infecciones por VPH se ha estimado en 8-10 meses ⁽³³⁾. Los casos en los que la detección de ADN viral es persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. Los determinantes conocidos de la progresión son: el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular ^(34,36).

La prevalencia de infección subclínica por VPH va a depender básicamente del tipo de población de estudio, de acuerdo a pertenecer o no a un grupo de mayor riesgo de infección y la edad. Sin embargo los hallazgos son consistentes al reportarse cifras alrededor del 13% (8-20%) en poblaciones control ^(27,37,38). Por otra parte, la mayoría de las infecciones por VPH regresan espontáneamente, sobre todo en mujeres jóvenes, y la duración media de la infección por VPH se sitúa entre 8 y 14 meses. Sin embargo, se considera que las mujeres

con citología normal e infección por VPH tienen un riesgo 116 veces mayor de desarrollar una lesión de alto grado, que las no infectadas ⁽³³⁾.

En la figura 2 se ejemplifica la patogénesis del carcinoma endocervical, los tipos de virus, junto con otros factores que influyen en la progresión neoplásica, así como la posible regresión del proceso ⁽³³⁾.

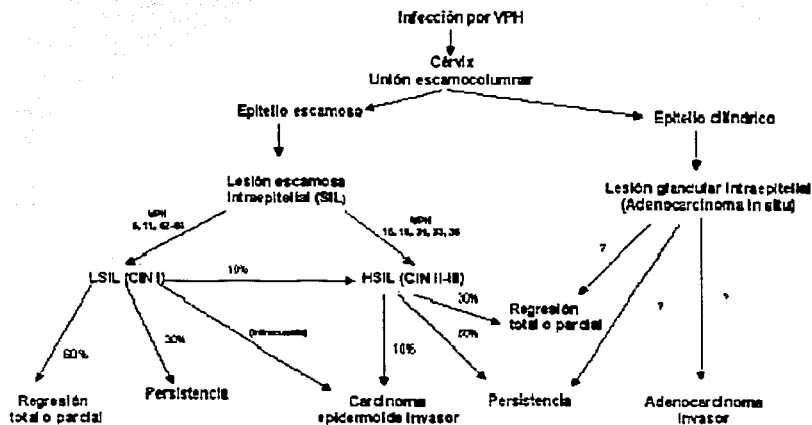


Figura 2 . Patogénesis del carcinoma endocervical.

Franco E. Villa L. Longitudinal Study of the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Brazil. Rev Panam Salud Pública 1999

CARACTERISTICAS MOLECULARES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH es un ADN virus pequeño (55-60 nm de diámetro), de doble cadena, de aproximadamente 7.900 pares de bases, incluido en la familia Papovaviridae. Se han descrito más de 150 tipos genéticos relacionados, de los cuales 85 han sido completamente secuenciados. El genoma está cubierto por una cápside icosaédrica de naturaleza proteica y no presenta membrana de envoltura (figura 3). La cápside presenta 72 subunidades o pentámeros formados por cinco unidades protéicas⁽³⁹⁾ (figura 4).

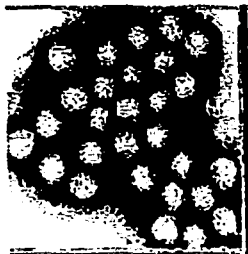


Figura 3 Viriones de HPV vistos por microscopía electrónica

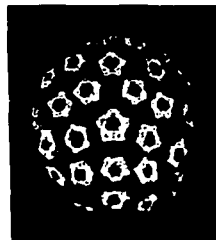


Figura 4 . Dibujo del aspecto de la cápside icosaédrica de un VPH, observándose las unidades pentaméricas

Galloway DA, Advances in Virus Research, Maramorosch K., Murphy FA, Shatkin AJ (eds.) New York, Academic Press, Inc. 1989.

Todos los genotipos tienen una organización funcional muy similar, existiendo una región de control de la replicación y de la transcripción, unos genes "tempranos" (E) ("early") que codifican proteínas para la replicación, regulación y modificación del funcionamiento vírico y celular y unos genes "tardíos" (L) ("late") que codifican las proteínas estructurales que forman la cápside vírica (figura 5).

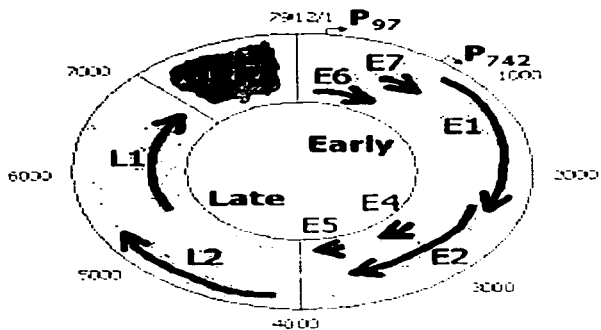


Figura 5 Esquema del genoma de VPH en su forma episómica

García A, Gariglio P. Aspectos moleculares de los papilomavirus humanos y su relación con el cáncer cérvico uterino. Rev Ins Clin 1993

La región reguladora (URR) contiene el punto de origen de la replicación del genoma, uno o dos promotores y facilitadores de la transcripción así como puntos de unión de proteínas represoras de la replicación. Está sujeta a complejas interacciones con proteínas reguladoras, tanto del virus como de la célula huésped. Todos los genes son transcritos de la misma cadena de ADN; sin embargo, la presencia de diversos promotores activos según el momento de la infección permite que algunas proteínas compartan secuencias comunes, como ocurre con E4 y E2^(39,40).

El ADN vírico se encuentra en los queratinocitos basales y parabasales de forma extracromosómica y circular, con un número bajo de copias (aproximadamente 20 episomas por célula), manteniendo una infección subclínica. Las infecciones productivas requieren una diferenciación celular del epitelio estratificado, que permita la expresión de los promotores víricos dependientes de la diferenciación celular.

En este "ambiente" el virus es capaz de expresar intensamente ciertos genes, replicar el ADN y ensamblar el virión, mediante la expresión de los genes L1 y L2, que codifican las proteínas mayor y menor de la cápside vírica. Finalmente el virus es eliminado con las capas superficiales del epitelio ^(40,41).

En resumen la expresión de los oncogenes víricos en las células infectadas conduce a una serie de efectos tales como los señalados en la tabla 1.

Gen	Función
E1	Iniciación de la replicación del ADN
E2	Regulación transcripcional y replicación del ADN
E4	Ruptura del citoesqueleto
E5	Proteína transformante que interactúa con receptores de factores de crecimiento
E6	Proteína transformante, se une a p53, e induce su degradación
E7	Proteína transformante, se une a p105RB y libera el factor de transcripción E2
L1	Proteína mayor de la cápside
L2	Proteína menor de la cápside

Tabla 1.- Funciones principales de las proteínas codificadas por los genes de VPH

García A, Gariglio P. Aspectos moleculares de los papilomavirus humanos y su relación con el cáncer cérvico uterino. Rev Inv Clin 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

El diagnóstico clínico de esta infección viral se basa en la inspección ocular directa, que permitirá identificar las lesiones clínicas, y en la visión magnificada mediante colposcopia.

El examen colposcópico tiene como objetivo detectar las lesiones subclínicas, que se expresan como epitelios blancos tras la aplicación de ácido acético al 5%. Deberá igualmente practicarse una exploración colposcópica integral del tracto genital inferior (TGI), siguiendo los siguientes tiempos ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ :

- 1.-Observación de las imágenes vasculares, que pueden orientar sobre una posible lesión intraepitelial acompañante.
2. Aplicación de ácido acético al 5%, que produce una vasoconstricción y una coagulación de las citoqueratinas celulares, aumentadas en los epitelios afectados, lo que permite evidenciar las lesiones subclínicas como epitelios blancos y las formas de expresión mínima como espículas blancas sobre una mucosa normal.
3. Test de Schiller, que consiste en la aplicación de una solución de lugol, a la que reaccionan las mucosas genitales, productoras de glucógeno, tiñéndose de color caoba, mientras que las lesiones VPH subclínicas aparecerán yodo negativas o con una captación parcial de límites netos.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO:

La citología rutinaria mediante triple toma (vaginal, exo-cervix y endo-cervix), a la que la mujer se somete periódicamente como procedimiento de screening del cáncer cervical, permite un diagnóstico de presunción de infección por VPH en presencia de cambios citopáticos en células superficiales, como coilocitosis, multinucleación, arrugamiento nuclear, disqueratosis y atipias leves, o ante un diagnóstico citológico de lesión intraepitelial, cuya relación etiopatogénica con la infección viral es universalmente reconocida ^(45,46). Estos diagnósticos citológicos demandan un examen colposcópico minucioso, el cual ha demostrado una sensibilidad mayor que la citología en el diagnóstico de la infección genital por el VPH, y sería aconsejable, si se dispone de medios, una determinación de ADN de VPHs de alto riesgo para identificar el tipo viral existente. En lesiones precursoras, todo epitelio acetoblanco de cualquier localización deberá ser biopsiado y en caso de multicentricidad de la infección por VPH, se deberá realizar un muestreo de las lesiones de mayor significancia clínica ^(47,48).

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA INFECCIÓN POR VPH.

En el momento actual se disponen de métodos con una sensibilidad y especificidad superiores a las técnicas histológicas clásicas, técnicas inmunohistoquímicas para detección del antígeno y la detección de la partículas víricas por microscopía electrónica (ME) que han sido utilizadas en la detección de la infección viral y que carecen de sensibilidad en la detección de infecciones subclínicas y latentes. Sólo los métodos moleculares permiten el diagnóstico de las infecciones latentes, la detección del ADN, incluso cuando está integrado, caracterizan el genotipo viral y detectan la presencia de infecciones mixtas y los más recientes permiten la cuantificación de la carga viral (Real-time PCR). En la tabla 2 se relacionan los métodos que permiten la detección y la genotipificación del VPH ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Técnicas de Tipificación

1. Hibridación *in situ*
2. Southern blot
3. Dot blot
4. Hibridación con mezcla de sondas de alto y bajo riesgo*
5. LIPA
6. Line blotting
7. Secuenciación
8. Real-time PCR

*Captura de híbridos de segunda generación (MC2)

Las técnicas de hibridación han sido las más utilizadas en estas se reportan sensibilidad del 98% con una especificidad del 85% cuando la muestra estaba asociada a citología convencional, hasta la aparición de las técnicas de amplificación de ADN, si bien tienen el inconveniente de necesitar mayor cantidad de ADN para su detección y tipificación. Independientemente del método utilizado emplean sondas de ADN o ARN específicas que permiten detectar secuencias características en los tejidos. La mayoría requieren extracción previa y purificación del ADN de la muestra clínica y por lo tanto no son aplicables "a priori" a muestras fijadas con formol o parafinadas. Las técnicas de hibridación "*in situ*" en sus distintas modalidades reportan sensibilidades que van de 98 al 99% con una especificidad del 86% no requieren extracción ni purificación de ADN y se pueden aplicar a muestras fijadas con formol o parafinadas. La eficacia de éstas técnicas varían dependiendo de la técnica y del procesamiento de la misma.

La elección del método depende de la información deseada y todas las técnicas tienen ventajas y desventajas, que se relacionan con el método, la experiencia del personal que la realiza y la necesidad de una rápida respuesta. No obstante, de todas ellas sólo la técnica de captura de híbridos (Digene Hybrid Capture Sytem) (figura 5), que permite la detección y tipificación del tipo de virus (Alto y bajo riesgo), esta aprobada por la FDA (U.S. Food and Drug Administration). El método de captura de híbridos (HC2-VPH test), es el único método comercializado, que permite en raspados de cérvix o en muestras de biopsias la detección cualitativa de un total de 13 tipos de virus, diferenciando aquéllos de alto riesgo (tipos 16, 18, 31, 33,35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) de los de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44). Utiliza sondas de ARN que reconocen las secuencias específicas de los diferentes tipos de VPH. Los híbridos de ADN-ARN que se forman en solución son capturadas por anticuerpos anti-híbridos inmovilizados en microplaca y reconocidos mediante amplificación de señal por quimioluminiscencia.

El procedimiento es fácilmente automatizable y más asequible que las técnicas de PCR. La sensibilidad y especificidad del ensayo de captura de híbridos depende del valor umbral establecido. Con 1 pg/ml se obtienen los mejores resultados y es por ello recomendado este valor umbral, aunque también se han utilizado otros valores de 0,5 a 5 pg/ml. ^(53,54)

Las principales ventajas del sistema podrían resumirse en:

- 1) Menor dependencia de la calidad de la muestra recogida.
- 2) Lectura objetiva y cuantitativa de resultados.
- 3) Facilidad de adaptación al laboratorio clínico.
- 4) Automatización del proceso.
- 5) Elevado rendimiento por unidad de persona/tiempo.
- 6) Alta reproducibilidad entre laboratorios.

Las limitaciones actuales del sistema son esencialmente de costo y las derivadas de la necesidad de identificar específicamente el tipo de VPH involucrado en la infección.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TECNOLOGÍA DE CAPTURA DE HÍBRIDO

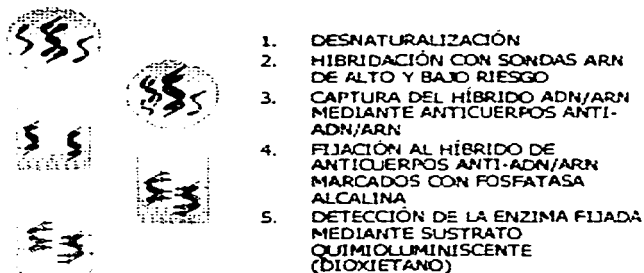


FIGURA 5. Técnica de captura de híbridos

Papillomavirus Report 1996

Se ha reportado una sensibilidad del 100% en la detección de SHI alto grado, con el sistema de Captura de Híbridos II, aunque con una especificidad del 87,6% cuando la muestra estaba asociada a citología convencional, y del 85,6% si había sido tratada con citología líquida, con valores predictivos positivos de 14,2% y 9,3% respectivamente. Si la prevalencia es muy elevada, la especificidad del método es tan baja que no resulta discriminativa su utilización. Por otra parte, si consideramos que el valor predicativo negativo de la captura de híbrido es del 100%, el test de VPH es muy adecuado para seleccionar las pacientes con ASCUS (células escamosas atípicas de significado incierto) e infección por VPH, que deben ser remitidas para colposcopia^(33,40).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASOCIACION GENÉTICA DE HLA Y CÁNCER DE CERVIX. SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCION POR VPH.

La susceptibilidad del huésped puede ser también un importante factor relacionado con el desarrollo de cáncer cervical, ya que la susceptibilidad a la enfermedad está asociada con ciertos haplotipos de antígenos de leucocitos humanos (HLA) ⁽⁵⁷⁾.

El complejo de HLA (Human Leukocyte Antigens) codifica para las moléculas antigénicas de clase I, II y III que funcionan como elementos que reconocen antígenos propios y extraños (virus, bacterias, hongos, etc.). Su principal función es la presentación de péptidos antigénicos a los Linfocitos T. Los fragmentos péptídicos (8-10 aa de longitud) se unen por fuerzas no covalentes a la superficie de las moléculas de HLA para ser transportadas a la superficie celular ^(58,59). Los diferentes agentes biológicos generan diferentes fragmentos antigénicos, así un mismo agente como sería el VPH, desencadenará diferente respuesta dependiendo de su capacidad antigénica para un tipo viral 16 o subtipo viral que genere la infección. Por otro lado se propone que las moléculas de HLA difieren en su eficiencia para unir secuencias particulares de aminoácidos de los fragmentos antigénicos, así que se esperaría que algunas moléculas de HLA sean mejores que otras para la presentación de antígenos al sistema inmune. Para ello los genes de HLA son altamente polimórficos lo que permite miles de posibles combinaciones que mejoran las posibilidades de adaptación al medio ambiente ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.

Durante una infección por VPH hay una cascada de expresión de genes de VPH que siguen a la diferenciación de las células blanco de la infección: los queratinocitos (células epiteliales); este proceso inicia en las células basales y culmina en la liberación de viriones de VPH de queratinocitos diferenciados que son exfoliados a la piel o a la superficie de la mucosa ⁽⁶²⁾. Los antígenos virales son reconocidos en la superficie de las células infectadas en la forma de cadenas cortas de péptidos unidas a las moléculas del sistema de HLA clase I o II ⁽⁶³⁾. El complejo formado de HLA y el antígeno peptídico viral migran a la superficie celular donde ocurre el reconocimiento por los Linfocitos T citotóxicos o los linfocitos T

cooperadores a través de los receptores de las células T (TCR), los cuales son altamente específicos para el reconocimiento de antígenos ⁽⁶⁴⁾. Las cadenas de péptidos virales son generadas por proteólisis de proteínas virales en el citoplasma y transportadas por complejos peptídicos codificados por los genes TAP-1 y TAP-2, al retículo endoplásmico donde se une a nuevas moléculas sintetizadas de HLA ⁽⁶⁵⁾. Las moléculas del sistema de HLA I son expresadas en la superficie de todas las células nucleadas, por lo tanto los CTLs anti-virales son un mecanismo efector poderoso para la eliminación de las células viralmente infectadas ⁽⁶⁶⁾. La activación de los CTLs requieren del reconocimiento de antígenos extraños realizado por las células "profesionales" presentadoras de antígenos (APCs), tales como los macrófagos, los linfocitos B y las células dendríticas (Fig. 6).

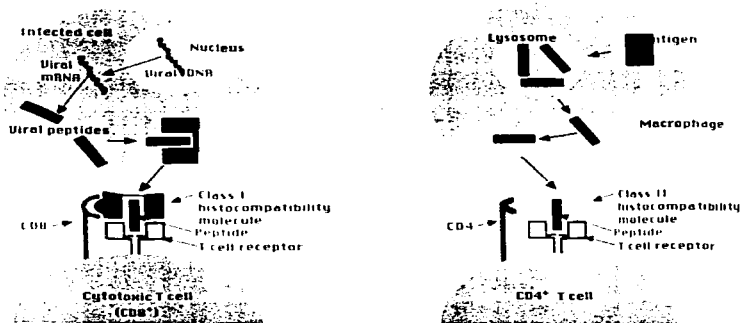


FIGURA. 6. Diagrama esquemático que representa la formación de cadenas peptídicas de VPH para su transporte hacia la superficie celular a través de la unión con las moléculas de HLA clase I y II, presentándolas a los Linfocitos T, que desencadenarán la respuesta inmune. Garrido F, Cabrera I. Natural History of HLA expression during tumour development. *Immunology Today* 1993;14:491-499.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GENÉTICA Y CÁNCER CERVICO UTERINO.

Pocos estudios han evaluado la relación familiar en cáncer cervical. Sin embargo, todos los estudios han sido consistentes en los hallazgos que se refieren a un exceso en el riesgo familiar de CaCu. Recientemente, se ha señalado evidencia epidemiológica que demuestra una predisposición genética al cáncer cervical. En el trabajo se señala un riesgo de 1.83 (I.C.95%=1.77-1.88) de haber padecido cáncer de cérvix para las madres biológicas de los casos, mientras que para las madres adoptivas el riesgo relativo no fue diferente de la unidad (1.1, 0.76-1.5). El riesgo relativo para las hermanas biológicas de los casos fue de 1.93 (1.85-2.0), mientras que para las hermanas no biológicas de los casos, el riesgo fue de 1.1 (0.8-1.5). Indicando que hay un riesgo elevado significativo para los familiares biológicos de primer grado de mujeres con cáncer cervical ⁽⁶⁶⁾ (Fig. 7).

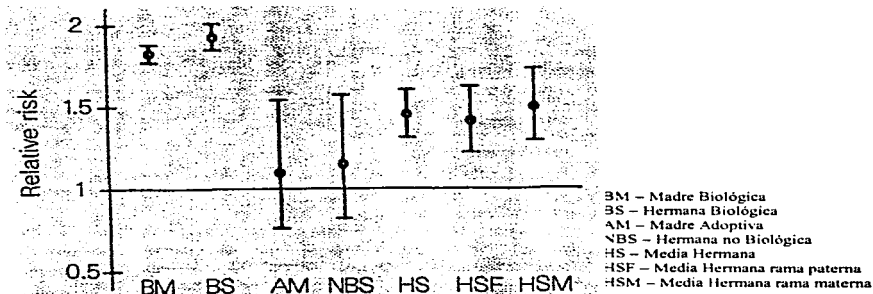


FIGURA 7. Riesgo Relativo para Cáncer Cervical de acuerdo al

En otro de los estudios se señala un riesgo familiar de 1.59 (I.C.95%=1.49-1.7) y de 2.01 (I.C.95%=1.55-2.53) para CC in situ e invasor respectivamente, al comparar ambas tasas para CaCu in situ e invasor en las hijas de madres con el diagnóstico en comparación con la observada en hijas de madres sin cáncer in situ o invasor. En este mismo estudio se encontraron riesgos elevados para otros tipos de cáncer entre las hijas de pacientes con CC como fueron los casos de cáncer pulmonar 2.66 (I.C.95%=1.63-4.11), cáncer de piel 2.8 (I.C.95%=1.2-5.51), cáncer en cavidad oral 2.16 (I.C.95%=1.1-3.86), recto 2.40 (I.C.95%=1.03-4.72) y ano 5.36 (I.C.95%=1.46-13.72)⁽⁴⁷⁾, estos cuatro últimos sitios de afectación por cáncer, asociados también con infección por VPH⁽⁴⁸⁾.

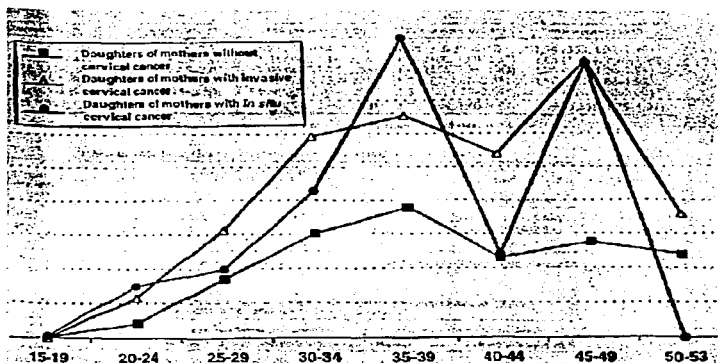


Fig. 8. Tasa de incidencia por edad específica al diagnóstico de CaCu in situ en hijas por presencia de Cáncer en la madre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Desde 1986 se ha reportado que el CaCu se encuentra significativamente mas frecuente en madres y hermanas de pacientes con CaCu que en familiares femeninos de mujeres sin CaCu. Este agrupamiento familiar sugiere que algunos de los CaCu pueden tener un componente genético primario.

El principal agente etiológico identificado para el desarrollo del CaCu, es el VPH, sobretodo los considerados de alto riesgo. Así, una de las primeras condiciones que debe presentar la mujer en riesgo de desarrollar CaCu es tener una infección positiva a VPH. Sin embargo del total de mujeres infectadas, solo un pequeño porcentaje tienen el riesgo de desarrollar cáncer invasor. Esta condición es posible que se deba a un mecanismo de evasión al sistema inmune que permite al VPH dar inicio a una serie de interacciones celulares que tienen como consecuencia la persistencia de infección e integración viral al genoma del huésped. La respuesta inmune depende en gran medida del reconocimiento antigénico de las partículas virales por el huésped. Lo que ha conducido a algunos autores a mencionar que dependiendo de la respuesta inmune, pueda existir mayor susceptibilidad a la infección primero, y al posterior desarrollo de CaCu..

Si esta respuesta inmune esta mediada por la herencia y puede conferir cierta susceptibilidad a la infección de VPH de alto riesgo, daría mayores probabilidades de que los familiares de primer grado de una mujer que desarrolló cáncer invasor, compartan el riesgo de susceptibilidad. Una forma indirecta de saber si los familiares de una mujer de

CaCu tienen mayor riesgo de infección a VPH de alto riesgo, sería comparar las prevalencias de infección por VPH de alto riesgo en un grupo de familiares de primer grado de mujeres que tuvieron CaCu en relación con un grupo de familiares de mujeres de primer grado que no presentes CaCu.

Así nuestra pregunta es la siguiente:

¿Existen diferencias en la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo entre las mujeres familiares de primer grado (hija, madre o hermana) de mujeres con CaCu de reciente diagnóstico en relación con mujeres familiares de primer grado (hija, madre o hermana) de mujeres sin CaCu?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS.

De acuerdo a los antecedentes previos en relación al aumento de riesgo en familiares biológicos de primer grado de pacientes con CaCu se establece la siguiente hipótesis:

La frecuencia esperada de infección por VPH en familiares de primer grado de mujeres con CaCu es al menos dos veces mayor que la observada en los familiares de primer grado de mujeres sin CaCu.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION.

A pesar de los antecedentes de riesgo familiar aumentado entre las hijas o madres con el antecedente positivo de CaCu no hay suficientes evidencias que muestren esta asociación y no existe ningún reporte en México que considere el tema. El contestar ésta interrogante daría sustento para considerar el antecedente positivo a CaCu como un factor de riesgo para presentar infección por VPH o bien lesiones precursoras de CaCu. La información generada de este trabajo permitiría generar hipótesis sobre poblaciones con mayor susceptibilidad a la infección, quizá mediada por las características genéticas presentes. Por otro lado no se debe olvidar que aún cuando exista una alta posibilidad de riesgo genético para ser susceptible a la infección por VPH, el evitar el desarrollo de un CaCu invasor dependerá de evitar la exposición, que como sabemos el mayor énfasis debe ser dirigido hacia la evaluación de las medidas que contrarresten la posibilidad social y biológica de la infección por el principal agente causal del CaCu, el virus de papiloma humano.

OBJETIVOS.

General.

Identificar diferencias en la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en familiares de primer grado de mujeres con y sin diagnóstico reciente de CaCu (en una muestra de la población mexicana que se atiende en Hospitales de tercer nivel de atención médica en la ciudad de México).

Específicos.

1. Identificar la frecuencia de infección por VPH alto riesgo en los grupos de estudio.
2. Identificar la frecuencia de antecedentes hereditarios familiares por otro tipo cáncer en los grupos de estudio
3. Identificar factores sociales, demográficos y reproductivos asociados a la infección por VPH de alto riesgo en la población de estudio.

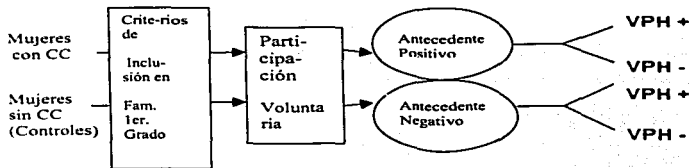
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

El diseño propuesto es el de un estudio transversal comparativo de dos grupos independientes, uno con antecedente positivo a CC en familiar de primer grado y un grupo sin éste antecedente, característica que fue considerada como la variable de exposición. La variable de efecto o de respuesta fue la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo medido en DNA de células epiteliales cervicales.

Una fortaleza de ésta propuesta es la posibilidad de haber validado la variable sobre el antecedente de CC, ya que quienes tuvieron el antecedente positivo, fueron casos incidentes diagnosticados por clínica y confirmados por estudio histopatológico. Las mujeres con antecedente negativo fueron seleccionadas de los familiares de controles a quienes se le realizó estudio citológico y/o colposcópico para confirmar la negatividad de CC o lesiones precursoras.



Las medidas de frecuencia estimadas en este estudio fueron de prevalencia y como medida de asociación las razones de prevalencias ⁽⁷⁰⁾.

LUGARES DE ESTUDIO.

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Hospital General de México, Unidades de primer nivel de atención médica en donde se realicen estudios de citología cervical, de ambas instituciones (SSA-IMSS)

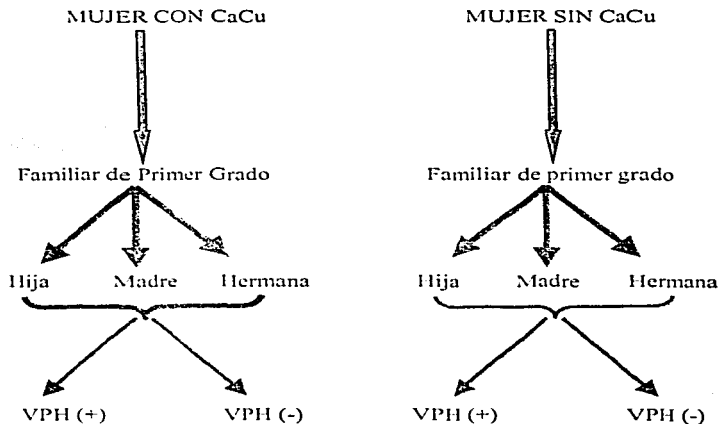
El Instituto Nacional de Cancerología y el Hospital General de México son unidades de tercer nivel de atención médica, de alta especialidad en enfermedades oncológicas. A éstas unidades hospitalarias son referidas o acuden por iniciativa propia población de nivel social y económico medio, medio bajo y bajo que no cuentan con seguridad social médica. Forma parte del sistema Nacional de Salud, tiene una amplia cobertura en la ciudad de México y en estados colindantes, además cuentan con personal especializado para el diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras y cáncer invasor.

Las unidades de primer nivel de la Secretaría de Salud, y del IMSS fueron seleccionadas en función del lugar de residencia de las mujeres con Cáncer cervico uterino para identificar mujeres sin Cáncer cervico uterino que radicaran en la misma área geografía y poder captar a su familiar de primer grado.

En estas unidades de primer nivel de atención médica, se atienden un promedio de 30 a 40 mujeres diariamente que acuden a realizarse el estudio de Papanicolaou (Pap), en el programa de detección oportuna de cáncer.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población de estudio con antecedente positivo estuvo representada por un familiar femenino de primer grado, que pudo haber sido la hija, hermana o madre de una mujer con diagnóstico reciente de CaCu. El grupo de mujeres sin antecedente fueron familiares de primer grado de una mujer sin CaCu considerada en el estudio índice como control. (Anexo1).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

1) Familiares de mujeres con CaCu.

Criterios de Inclusión.

- Ser familiar biológico de primer grado (hija, madre o hermana), de una mujer con diagnóstico de Cáncer de Cérvix invasor incidente.
- Cualquier edad
- Antecedente negativo a Lesiones precursoras de CaCu o invasor (Pap)
- Inicio de vida sexual
- Residente del área metropolitana

Criterios de Exclusión. Familiar de un caso en el que se descarte CaCu invasor.

- Embarazo
- Presentar antecedentes de enfermedades inmunológicas

Criterios de eliminación. No contar con muestra biológica

- Falta de aceptación de consentimiento informado.

2) Familiares de mujeres sin CaCu

Criterios de Inclusión.

- Ser familiar biológico de primer grado (hija, madre o hermana), de una mujer sin diagnóstico de Cáncer de Cérvix invasor.
- Cualquier edad
- Antecedente negativo a Lesiones precursoras de CaCu o Invasor (Pap).
- Inicio de vida sexual
- Residente del área metropolitana

Criterios de Exclusión. Familiar de un caso en el que se descarte CaCu invasor.

- Embarazo
- Presentar antecedentes de enfermedades inmunológicas

Criterios de eliminación. No contar con muestra biológica

Falta de aceptación de consentimiento informado

TAMAÑO DE MUESTRA.

Para la búsqueda de diferencias en la frecuencia de infección por VPH de alto riesgo, entre los dos grupos de estudio, se consideraron los siguientes criterios:

Frecuencia esperada de infección por VPH- DNA en población general (familiares de mujeres sin antecedente de CaCu) = 13%^(27,37,38)

Frecuencia esperada de infección por VPH-DNA en población expuesta (familiares con antecedentes de CaCu) = 26%⁽³⁶⁾

Nivel de confianza del 95%

Poder de la prueba de 80%

Relación de expuesto / no expuesto = 1

La fórmula utilizada para obtener diferencias de proporciones fue:

$$n = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 p (1-p)(r+1)}{(d)^2 r}$$

donde:

$$p = (p1 + rp2) / (1+r)$$

p1 = proporción de exposición al VPH en el grupo con antecedente familiar de CaCu

p2 = proporción de exposición al VPH en el grupo sin antecedente familiar de CaCu.

r = razón de expuestos y no expuestos 1:1

d = diferencia esperada entre las familiares de primer grado de mujeres con y sin CaCu .

El tamaño estimado resultante: N₀ = 160 (familiares de primer grado de mujeres con CaCu)

N₁ = 160 (familiares de primer grado de mujeres sin CaCu)

N_T = 320

El tamaño de muestra se aumentó en un 10% por las posibles pérdidas relacionadas con la falta de cumplimiento en los criterios de inclusión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES

Variable de Exposición. Antecedente Familiar de CaCu. Dos categorías:

- Familiar femenino de primer grado de una mujer con CaCu.
- Familiar femenino de primer grado de una mujer sin CaCu.

Variable de efecto. Infección por virus de papiloma humano de alto riesgo.

Determinación positiva / negativa, de acuerdo al método de captura de híbridos II (Razón RLU control / muestra >1).

Otras variables (Anexo2)

Edad, escolaridad, estado civil, nivel socioeconómico, tabaquismo.

Reproductivas. Edad de menarca, edad de inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales, gestaciones, partos, abortos.

PRUEBA PILOTO:

Se tomó una muestra de la población de estudio para ver la factibilidad y la validación del contenido del cuestionario, así como el tiempo empleado con cada paciente para responderlo. La validez interna de las preguntas clave del cuestionario fueron evaluadas en esta etapa, comparando las respuestas con las observadas en el expediente clínico. El acuerdo interobservador fue evaluado en un grupo de variables (edad, fecha de nacimiento, escolaridad, inicio de vida sexual activa, gestaciones, tabaquismo), obteniendo un valor promedio de kappa que fluctuaron entre 0.62 a 0.75 de las variables anteriores, todas ellas evaluadas en forma dicotoma, valores que de acuerdo con los criterios de Landis y Koch, Altman o Byrt con considerados como buen acuerdo⁽⁷¹⁾

Las enfermeras que participaron en la colección de datos fueron capacitadas en la técnica de la entrevista, el manejo del cuestionario y en la toma de muestras biológicas.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Una vez evaluado y aprobado el proyecto de investigación por los comités correspondientes Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Hospital General de México, Unidades de primer nivel de atención médica en donde se realicen estudios de citología cervical, de ambas instituciones (IMSS 0911000-24/03/00, 0511001-9/04/01, SSA 000161C1-15/02/00 Anexo3), se procedió a dar inicio al estudio de investigación.

El estudio inició por identificar mujeres con CaCu que tuvieran un familiar femenino de primer grado que cumpliera con los criterios de inclusión y que quisiera participar en el estudio. De acuerdo al área geográfica por delegaciones políticas, dentro del área metropolitana, en donde fueron identificadas las mujeres con CaCu, se seleccionaron las unidades de primer nivel de atención médica, tanto del IMSS (20, 28, 31, 44, 75 y 92) como de la SSA (200,301,601,701 y 801), para la búsqueda de las mujeres sin CaCu que tuviera un familiares de primer grado que cumpliera con los criterios de inclusión y que quisiera participar en el estudio. El número de familiares de mujeres sin CaCu seleccionados por cada unidad de primer nivel se realizó en forma proporcional al número de familiares de mujeres con CaCu observados en esa área. A las familiares que cumplían los criterios de inclusión se les pidió firmar una carta de consentimiento. Así a cada familiar se le aplicó una entrevista dirigida por personal de enfermería capacitado para tal fin.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECOLECCIÓN DE MUESTRAS PARA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO.

Se explicó a las mujeres participantes que el procedimiento realizado sería similar a la toma de una muestra de Papanicolaou. Además de la toma de una muestra de citología para el procedimiento habitual de Pap, se tomó una muestra con cytobrush (Digene) de acuerdo a las siguientes especificaciones. La inserción del cepillo cervical Digene, debe realizarse a una profundidad de 1 a 1.5 cm., hasta que las cerdas externas más largas del cepillo toquen el ectocérvix. El cepillo se gira tres veces en sentido antihorario, sin insertar el cepillo completo en el canal cervical. Al sacar el cepillo debe evitarse el contacto entre las cerdas del cepillo y la parte externa del tubo u otro objeto. Posteriormente se introduce el cepillo en el fondo del tubo que contiene el medio de transporte y se rompe la varilla en la línea delimitada, cerrándolo bien. La muestra se coloca en la rejilla especial, manteniendo a temperatura ambiente hasta enviarla a la red fría junto con las otras muestras recolectadas del día.

DETERMINACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

La identificación y tipificación del VPH fue realizada en el laboratorio de biología molecular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Instituto Nacional de Cancerología de la SSA. Las células cervicales obtenidas con el cepillado se mantuvieron en el tubo que contiene el medio de transporte (0.05% de ácido de sodio). La prueba de Digene para VPH, usa la tecnología de captura de híbridos II, la cual consiste en un ensayo en microplaca de señal amplificada de hibridización, usando quimioluminiscencia para la detección cualitativa de 18 tipos de DNA de papilomavirus humano en muestras cervicales.

Esta prueba puede diferenciar entre dos grupos de DNA-VPH: los tipos VPH de bajo riesgo 6/11/42/43/44; y los tipos de VPH de intermedio y alto riesgo 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68⁽⁶⁹⁾.

Antes de iniciar el proceso se deja al tubo de transporte a temperatura ambiente durante 30'. Se prepara el agente de desnaturalización agregando 5 gotas de *Indicator Dye* y se mezcla vigorosamente hasta alcanzar un color homogéneo púrpura. Se agrega 500µl de esta solución de *Hidróxido de Sodio (NaOH)* diluida, al tubo colector de la muestra. Se deja durante 45'a 65°C. Se prepara la prueba cocktail para VPH, centrifugando el vial, se determina la cantidad de *Probe Mix* requerida (25µl/test).

Se realiza una dilución 1:25 de la prueba de VPH A y el *Probe Diluent* para preparar el *Probe Mix*. Se colocan 25µl de la solución en cada microtubo, se coloca en el vortex por 5'', se colocan 75µl de cada muestra en un microtubo de hibridización, se cubren y se centrifuga a $1\ 100 \pm 100$ rpm por 3 ± 2 min. Los tubos deben tomar a un color amarillo, en caso de mantenerse color púrpura deberá volver a repetirse la prueba. Incubar a $65 \pm 2^\circ\text{C}$, durante una hora ± 5 min. Se transfiere las muestras a los micropozos de captura correspondiente al número asignado de la muestra y/o calibradores, usando un set de pipetas a 8 canales de 100µl, se cubren las microplacas y se agitan en un *Rotary Shaker* a 1100 ± 100 rpm, a 20-25°C durante una hora. Se vacían 75µl del reactivo de Detección 1 (anticuerpo fosfatasa alcalina) en cada pozo de la microplaca de captura, usando una pipeta de 8 canales. Se cubren las placas y se incuba a 20-25 °C durante 30 ± 3 minutos. En la fase de lavado se usa el Digene's Wash Apparatus el cual realiza el lavado empezando en A1 y continúa en forma de S hacia la derecha y abajo, en 2 ciclos, después inicia en forma

inversa y así hasta completar 6 ciclos. Se colocan 75µl del Reactivo de Detección 2 (CDP-star smerald, sustrato quimioluminiscente) en cada pozo de la microplaca de captura, los pozos deben adquirir un color amarillo, se cubren y se incuban a 20-25°C durante 15 min. La lectura se realiza en el Luminómetro DML 2000. El DNA contenido en las muestras hibridiza con el RNA específico de VPH en una prueba cocktail. Los híbridos resultantes de RNA:DNA son capturados en la superficie de una microplaca cubierta con anticuerpos específicos para los Híbridos RNA:DNA. Los híbridos inmovilizados reaccionan entonces con anticuerpos específicos para híbridos de RNA:DNA, conjugados con fosfatasa alcalina y detectados con sustrato quimioluminiscente. Algunas de las moléculas de fosfatasa alcalina son conjugadas a cada anticuerpo. Múltiples anticuerpos conjugados unen a cada híbrido capturado resultando en una señal substancial de amplificación. Como el sustrato es dividido por la unión de la fosfatasa alcalina, la luz emitida es medida como unidades de luz relativas (RLUs) en un luminómetro. La intensidad de la luz emitida denota la presencia o ausencia de DNA en la muestra ⁽⁷⁰⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS:

La información recolectada de los cuestionarios (Anexo4) fue capturada en una base de datos del software SPSS (Statistical Package of Social Sciences)⁽⁷¹⁾. La validación de los datos fue a través de doble captura (en 20% de los cuestionarios) y por frecuencias simples. Se realizó análisis descriptivo de las variables de interés a través de medidas de tendencia central, de dispersión o porcentajes, de acuerdo al tipo de variable. El análisis bivariado se realizó en función primero de probar diferencias en las frecuencias de infección por VPH entre los grupos de familiares de mujeres con y sin CaCu, aplicando la prueba estadística de Chi², y como medidas de asociación razones de prevalencia con los respectivos intervalos de confianza al 95%⁽⁷³⁾. Cuando se observaron celdas menores de 5 en las casillas se utilizó la prueba Exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se usó la prueba U de Mann-Withney, estadístico no paramétrico para diferencias entre rangos de valores.

Las variables potencialmente confusoras fueron analizadas para conocer primero su posible asociación con la exposición o con el efecto. Estas variables fueron evaluadas utilizando el estadístico de X^2 de Mantel-Haenszel para obtener un estimador ajustado por los estratos considerados en el análisis. Una diferencia $\geq 10\%$ entre la razón de prevalencias cruda y la ajustada se consideró para identificar confusión.⁽⁷⁴⁾

Se consideró modificación de efecto con el Test X^2 de Heterogeneidad entre estratos, cuando se obtuvo un valor de $p < 0,2$.⁽⁷⁴⁾ El análisis de regresión logística, se utilizó con el fin de ajustar la asociación entre el antecedente familiar a CaCu y la frecuencia de infección por VPH por las variables que fueron consideradas como potenciales confusores. El estimador de asociación considerado con regresión logística fue la razón de momios (odds ratio), debido a que no es posible obtener un estimador de riesgo directo para este diseño.⁽⁷⁵⁾ Los intervalos de confianza fueron calculados al 95%⁽⁷⁴⁾.

RESULTADOS

Un total de 526 mujeres familiares de primer grado de mujeres con y sin cáncer cervicouterino cumplieron con los criterios de inclusión. De éste grupo 48 fueron eliminadas (9.1%), debido a la falta de muestra biológica para identificación viral. Del grupo de familiares de mujeres con CaCu se eliminaron 39 (15.4%) y de las familiares de mujeres sin CaCu 9 (3.3%) ($p < 0.05$). La población para el análisis de los datos estuvo conformada por 214 familiares en primer grado de mujeres con CaCu de reciente diagnóstico y por 264 familiares de primer grado de mujeres sin esta neoplasia. Del total de mujeres participantes (478), el mayor porcentaje estuvo representado por las hijas (324=67.8%), 141 eran hermanas (29.5%) y sólo 13 eran madres de las mujeres con y sin CaCu, siendo más hijas (171) y hermanas (89) en el grupo de las familiares de las mujeres sin CaCu, y más madres (9) en el grupo de familiares de mujeres con CaCu.

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y REPRODUCTIVAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO.

Se observó un promedio de edad mayor entre las familiares de primer grado de mujeres con CaCu (37.1 ± 12) en relación a la observada en las familiares de mujeres sin CaCu (32.5 ± 9.1) ($p < 0.001$). El nivel de escolaridad promedio fue mayor en familiares de mujeres con CaCu con 9.6 años promedio de estudios (± 3.8), respecto a una media observada de 7.9 años (± 3.8), en el grupo de comparación (tabla 1A). El porcentaje global de analfabetismo fue de 3.3%, predominando en el grupo de familiares de mujeres con CaCu (5.6% vs. 1.5%). El 77.7% de las familiares de mujeres sin CaCu habían nacido en la Ciudad de México y residían en el mismo lugar, mientras que el 50.9% de las familiares de mujeres con CaCu nacieron en otros estados y actualmente residen en esta ciudad. (tabla 1B). Más del 65% de la población de estudio refirió dedicarse a las labores del hogar y solo el 21%

tenía un empleo remunerado, favoreciendo a las familiares de mujeres sin CaCu. Otras variables sociales en donde no se observaron diferencias entre los dos grupos de estudio fueron el índice de hacinamiento, el dinero semanal empleado en la compra de alimentos y los indicadores de hábito tabáquico.

En el grupo de variables reproductivas, se pudo observar diferencias estadísticamente significativas en la edad de la menarca (12.8a vs. 12.6a), la edad de inicio de vida sexual (18.6a vs 19.7a), el número de parejas sexuales (1.6 vs 1.5), el número de embarazos y partos (3.5 vs 2.4 / 2.6 vs 1.5), la edad del primer embarazo (19.7 vs 21.2), el tiempo de uso de anticonceptivos orales (13.8m vs 6.6m), el tiempo promedio de uso de condón (4.6m vs 6.3m), así como en la edad de la toma de la primera citología de detección de CaCu (PAP) (28.8 vs 25.8) (Tabla 1A). Mientras que otras condiciones fueron similares entre ambos grupos como fue el número de cesáreas y abortos (0.54 vs 0.58 / 0.45 vs 0.34), el tiempo de uso de hormonales inyectables (4.5m vs 2.7m), el total de PAPs realizados (3.9 vs 3.7) y el número de familiares con antecedentes de CaCu en familiares que no fueran de primr grado (0.5 vs 0.4). Las familiares de mujeres sin cáncer realizaron actividades de detección oportuna de CaCu en promedio al menos una vez cada tres años a partir del inicio de vida sexual con mayor frecuencia que las familiares de mujeres con CaCu (39.4% vs. 28.5%, $p=0.01$). Asimismo es importante señalar que una de cada tres mujeres participantes se realizaron por primera vez el estudio de Detección por invitación al estudio.

Con esta información se pudo observar que importantes diferencias sociales, demográficas y reproductivas se encontraban entre las familiares de mujeres con CaCu en relación a las familiares de mujeres sin CaCu, desfavoreciendo al primer grupo o considerándolo en mayor riesgo de presentar una posible infección por VPH de alto riesgo, ya que las condicionantes se encontraban con mayor frecuencia que en el grupo de familiares de mujeres sin CaCu.

FRECUENCIA DE INFECCION POR VPH DE ALTO RIESGO EN LA POBLACION DE ESTUDIO.

La prevalencia de infección por VPH en las familiares de mujeres con CaCu fue de 18.7% (40/214) en relación a 17.0% (45/264) de la frecuencia observada en las familiares de mujeres sin CaCu, no mostrando diferencias significativas (RP=1.12, I.C._{95%}=0.7-1.6) (Tabla 2). De acuerdo a la distribución por grupos de edad, se observaron frecuencias mínimas de 8.3% en el grupo de 45 a 49 años y máxima de 30.8% en el grupo mayor de 50 años de edad en las familiares de mujeres sin CaCu; la prevalencia menor observada en el grupo de familiares de mujeres con CaCu fue de 14.3% en las mujeres con mas de 50 años y la cifra mayor fue de 23.8% en el grupo de 30 a 34 años, no se mostraron diferencias significativas por edad entre ambos grupos (p=0.5) (Gráfico 1).

La frecuencia de infección por VPH fue mayor cuando el familiar participante fue la mamá de una mujer con CaCu o sin CaCu (30.8%), respecto a la observada en las hermanas (15.6%) o en las hijas (18.2%), sin embargo al comparar las probabilidades de la infección por VPH observadas con las esperadas entre los grupos los resultados no mostraron diferencias significativas ($\chi^2= 2$ y p=0.36) (Tabla 3).. El tipo de familiar participante no mostró ser una variable confusora (RPe vs RPa = 4.6%) ni modificadora de efecto en la falta de asociación del ser familiar de una mujer con CaCu y la infección por VPH de alto riesgo (Test de Homogeneidad entre los estratos = 0.09, p=0.76) (Tabla 4).

ASOCIACION DE LAS CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y REPRODUCTIVAS CON INFECCION POR VPH DE ALTO RIESGO.

La evaluación de malas condiciones de la vivienda estuvo dado principalmente por la falta de agua potable intradomiciliaria (25.5%) y por inadecuada eliminación de excretas (12.5%) presentes en toda la población. Este indicador de nivel social se asoció significativamente con una mayor frecuencia de infección por VPH (RP=2.0, I.C._{95%} =1.2-3.4) (Tabla 2B). De acuerdo al estado civil referido por la población de estudio, las mujeres solteras o en Unión Libre mostraron un mayor frecuencia de infección que las mujeres casadas (RP_{solteras} =1.9, RP_{u. libre} =1.6), sin embargo el antecedente sobre el número de parejas sexuales con la infección, mostró una muy débil asociación, no significativa (RP=1.5, I.C._{95%} = 0.9-2.6). El tabaquismo no mostró ser un factor asociado a la infección, ni por el tiempo de exposición ni por la cantidad de cigarrillos (p=0.85) (Tabla 2A y 2B)

El tiempo promedio de uso de los hormonales orales fue menor entre las pacientes positivas a la infección por VPH (p=0.02), contrario a lo observado en el uso de los hormonales inyectables donde el tiempo de uso fue mayor (p =0.01). El uso de dispositivo intrauterino mostró protección significativa para la infección por VPH entre las usuarias (RP=0.7, I.C._{95%} = 0.4 - 0.9) (Tabla 2A). A pesar de haber observado una mayor frecuencia de antecedentes de cáncer en el grupo de mujeres con CaCu, comparado con el grupo de familiares de mujeres sin cáncer (15.4 vs. 7.6), la frecuencia de infección por VPH en quienes tuvieron éste antecedente fue de 1.9% (1/53), una frecuencia muy por debajo de la esperada incluso por el azar (9.4). En las mujeres que refirieron antecedentes positivos a cáncer mamario, la frecuencia de infección fue de 13.8% (5/36), mientras que las que tuvieron antecedentes a otros tipos de cáncer como gástrico, pulmonar y hepático entre otros, la frecuencia observada fue de 25.3%. Otras variables reproductivas, como la edad de la menarca, la edad de inicio de vida sexual, el número de embarazos, partos, abortos o cesáreas no mostraron significancia estadística para la infección por VPH, en ésta población.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS MULTIVARIADO EN LA ASOCIACIÓN DE LOS FACTORES SOCIALES Y REPRODUCTIVOS CON LA INFECCIÓN POR VPH.

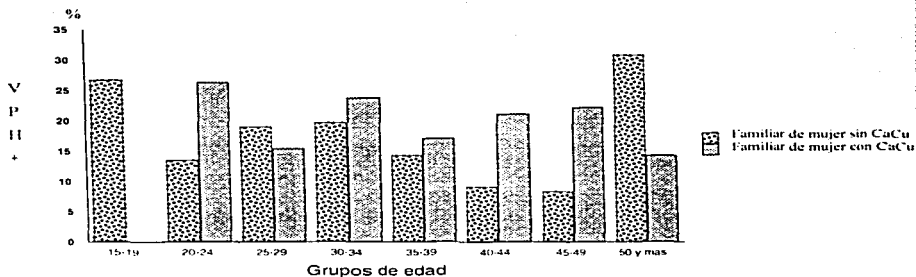
El análisis de regresión logística, permitió obtener las variables con mayor peso específico en la asociación para infección por VPH de alto riesgo, independiente de ser familiar de mujer con y sin cáncer. La evaluación de malas condiciones de la vivienda, como un indicador del nivel social de ésta población, mostró una fuerte asociación con la presencia de infección por VPH (RPa= 3.0, 1.3-6.9) al ajustar por otras variables sociales y reproductivas. La condición diferente al estado civil como casada referida por la paciente tuvo un exceso de riesgo significativo para la infección (RPa = 1.8, 1.1-2.9). La edad de inicio de vida sexual temprano fue el único factor reproductivo asociado con la infección (RPa >2.0).

El uso de anticonceptivos orales, independientemente del tiempo y de haber intercalado el uso con hormonales inyectables, mostraron una tendencia protectora respecto a la infección por VPH (RPa= 0.5, 0.2-1.0). De manera contraria el uso exclusivo y mayor a doce meses continuos de anticonceptivos inyectables mostró un efecto de mayores probabilidades de asociación con la infección por VPH (RPa= 3.3, 1.3-8.4), a pesar del bajo tamaño muestral de mujeres que tenían esta condición.

Consistente con el análisis crudo, las mujeres que refirieron antecedentes de CaCu, en otro tipo de familiar (segundo o tercer grado), tuvieron la menor frecuencia de infección por VPH (RPa= 0.08, 0.01-0.6), mientras que las mujeres con antecedentes positivos a otros cánceres, como fueron el Ca gástrico, pulmonar, hepático presentaron un mayor riesgo de infección por VPH (RPa= 1.9, 1.1-3.4) (Tabla 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico No. 1. Distribución de Positividad a VPH por grupos de edad, de acuerdo a familiares de primer grado de mujeres con y sin CaCu .



Comparación entre grupos, $\chi^2 = 4.4$, p 0.8

Tabla 1.- Distribución de Positividad a VPH por grupos de edad, de las familiares de mujeres con y sin CaCu

Grupos de Edad	Familiares de mujeres con CaCu		Familiares de mujeres sin CaCu		RP	I.C. 95%	X ² Test (p)
	Total n	VPH-DNA (+) %	Total n	VPH-DNA (+) %			
15-19	7	0	15	26.7	0	0 - 3.4	0.1
20-24	19	26.3	37	13.5	2.0	0.6 - 5.9	0.2
25-29	39	15.4	58	19.0	0.8	0.3 - 2.0	0.6
30-34	42	23.8	61	19.7	1.2	0.6 - 2.5	0.6
35-39	35	17.1	35	14.3	1.2	0.4 - 3.6	0.7
40-44	19	21.1	33	9.1	2.3	0.6 - 9.3	0.2
45-49	18	22.2	12	8.3	2.7	0.3 - 21.0	0.3
50 y +	35	14.3	13	30.8	0.5	0.1 - 1.5	0.6
Total	214	18.7	264	17.0	1.1	0.7 - 1.6	0.6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.- Resultados de VPH de alto riesgo en los familiares de primer grado de mujeres con y sin CaCu.

EXPOSICIÓN	VPH (+) n = 85		VPH (-) n = 393		RP (IC 95%) ¹
	n	(%)	n	(%)	
Familiar de mujeres con CaCu	40	(18.7)	174	(81.3)	1.1 (0.7-1.6)
Familiar de mujeres sin CaCu	45	(17.0)	219	(82.9)	

¹ Razón de prevalencias, intervalo de confianza 95%

Tabla 3. Resultados de VPH de alto riesgo de acuerdo al tipo de familiar de primer grado de mujeres con y sin CaCu.

Tipo de Familiar de primer grado	VPH (+) n = 85		VPH (-) n = 393		RP (IC 95%) ¹
	n	(%)	n	(%)	
Hija	59	(18.2)	265	(81.8)	1.2 (0.7 - 1.8)
Madre	4	(30.7)	9	(69.3)	
Hermana	22	(15.6)	119	(84.4)	

¹ Razón de prevalencias, intervalo de confianza 95%

Tabla 4. Análisis estratificado de los resultados de VPH alto riesgo de acuerdo al tipo de familiar de primer grado de mujeres con y sin CaCu.

Tipo de Familiar	VPH (+) n =85		VPH (-) n =393		RP (IC 95%) ¹
	n	(%)	n	(%)	
Hija de una mujer con CaCu	27	(17.6)	126	(82.4)	0.9 (0.6-1.5)
Hija de una mujer sin CaCu	32	(18.7)	139	(81.3)	
					1
Mamá de una mujer con CaCu	3	(33.3)	6	(66.7)	1.3 (0.2- 9.2)
Mamá de una mujer sin CaCu	1	(25.0)	3	(75.0)	
					1
Hermana de una mujer con CaCu	10	(19.2)	42	(80.8)	1.4 (0.7- 3.1)
Hermana de una mujer sin CaCu	12	(13.5)	77	(86.5)	
					1

RP crudo = 1.12 (0.7-1.8); RP ajustado MH = 1.07 (0.7-1.7); Test de homogeneidad $\chi^2=0.09$, $p=0.76$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1A. Características diferenciales de las variables sociodemográficas y reproductivas entre las familiares de primer grado de mujeres con y sin CaCu

VARIABLES	Familiares de mujeres con CaCu n = 214		Familiares de mujeres sin CaCu n = 264		U-Mann Whitney Test (p)
	X	(± d.s.) ⁽¹⁾	X	(± d.s.) ⁽¹⁾	
Edad (a)	37.1	(12.0)	32.5	(9.1)	<0.001*
Escolaridad (a)	7.9	(3.8)	9.6	(3.3)	<0.001*
Índice de hacinamiento	2.5	(1.3)	2.5	(1.2)	0.3
Gasto semanal en alimentos	428	(195)	444	(207.3)	0.3
Edad de inicio tabaquismo ¹	20.5	(7.6)	18.7	(4.4)	0.4
Tiempo de tabaquismo (m) ¹	134	(121)	116	(91)	0.7
Edad de la menarca (a)	12.8	(1.4)	12.6	(1.4)	0.02*
Edad de inicio de vida sexual (a)	18.6	(3.7)	19.7	(3.9)	<0.001*
Edad primer embarazo (a) ²	19.7	(4.1)	21.2	(4.3)	<0.001*
Embarazos	3.5	(2.6)	2.4	(1.8)	<0.001*
Partos	2.6	(2.5)	1.5	(1.7)	<0.001*
Césareas	0.54	(0.9)	0.58	(0.8)	0.3
Abortos	0.45	(0.8)	0.34	(0.6)	0.2
Parejas sexuales	1.6	(1.2)	1.5	(1.09)	0.005*
Hormonales orales (m) ³	34.3	(34.2)	33.4	(48.8)	0.2
Hormonales inyectables (m) ³	20.7	(23.9)	18.6	(26.2)	0.4
Condón (m) ³	53.4	(50.5)	38.4	(52.7)	0.1
Edad Primer PAP ⁴	28.8	(9.9)	25.8	(6.7)	0.002*
Total PAPs ⁴	3.9	(4.4)	3.7	(4.1)	0.6
Familiares con CaCu ⁵	0.5	(0.7)	0.4	(0.69)	0.3

a = años, m = meses, 1 = solo fumadores; 2 = solo mujeres con antecedente de embarazo positivo, 3 = usuarias, 4 = 34.1 y 35.6% de las mujeres en cada grupo el primer PAP se realizó por invitación al estudio; 5 = No fue considerado el caso índice (familiar de casos, ya que todas tenían CaCu).

* = estadísticamente significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1B. Características diferenciales de las variables sociodemográficas entre las familiares de primer grado de mujeres con y sin CaCu.

VARIABLES	Familiares de mujeres con CaCu n = 214		Familiares de mujeres sin CaCu n = 264		X ² Test (p)
	X	(± d.s.) ⁽¹⁾	X	(± d.s.) ⁽¹⁾	
Tipo de familiar					
Hija	153	71.5	171	64.8	
Hermana	52	24.3	89	33.7	0.02*
Madre	9	4.2	4	1.5	
Lugar de Nacimiento					
Distrito Federal	105	49.1	205	77.7	
Estado de México	54	25.2	18	6.8	<0.001*
Otros	55	25.7	41	15.5	
Ocupación					
Hogar	148	69.2	173	65.5	
Independiente	32	15	26	9.8	0.02*
Empleado	34	15.9	65	24.6	
Tabaquismo					
Sí	80	37.4	104	39.4	
No	134	62.6	160	60.6	0.6
Condiciones de la vivienda					
Buen estado	188	87.9	257	97.3	
Mal estado	26	12.1	7	2.7	<0.001*
Estado Civil					
Casada	126	58.9	166	62.9	
Soltera	18	8.4	41	15.5	
Unión Libre	34	15.9	37	14.0	0.003*
Divorciada/ Vda./ Separada	36	16.8	20	7.6	
Antecedente de Cáncer ¹					
Negativo	131	61.2	167	63.3	
CaCu en un familiar lejano	33	15.4	20	7.6	0.03*
Mama	12	5.6	24	9.1	
Otro	37	17.3	50	18.9	
Cumplimiento de Detección para CaCu					
Adecuado	61	28.5	104	39.4	0.01*
Inadecuado	153	71.5	160	60.6	

1 - no está considerado el antecedente de CaCu de los familiares de mujeres con CaCu.

* - estadísticamente significativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2A. Frecuencias comparativas de factores sociales y reproductivos de acuerdo a la presencia de infección por VPH.

VARIABLES	VPH (+) X (± d.s.) ⁽¹⁾ n = 85	VPH (-) X (± d.s.) ⁽¹⁾ n = 393	U-Mann Whitney Test (p)
Indice de hacinamiento	2.4 (1.1)	2.5 (1.3)	0.2
Tiempo de Tabaquismo (m)			
- Población total	43.8 (74.2)	49.3 (91.9)	0.9
- Fumadoras	113.1 (81.3)	126.5 (109.4)	0.9
Cigarrillos diarios (n)			
- Población total	1.5 (4.0)	1.3 (3.1)	0.9
- Fumadoras	3.9 (5.7)	3.5 (4.2)	0.5
Edad de la menarca (a)	12.9 (1.3)	12.6 (1.4)	0.1
Edad de inicio de vida sexual (a)	18.9 (2.9)	19.3 (4.0)	0.9
Edad primer embarazo (a) ²	20.4 (3.6)	20.6 (4.5)	0.6
Embarazos	3.2 (2.4)	3.1 (2.2)	0.9
Partos	2.3 (2.4)	2.0 (2.1)	0.5
Abortos	0.37 (0.8)	0.4 (0.7)	0.1
Condón (m) ³	49.5 (59.7)	41.4 (51.0)	0.5
Hormonales Orales			
- Población total	3.2 (11.7)	8.6 (25.4)	0.02
- Solo usuarias	24.4 (24.1)	35.1 (41.6)	0.6
Hormonales Inyectables			
- Población total	6.2 (19.0)	2.2 (9.6)	0.3
- Solo usuarias	35.3 (32.7)	15.5 (20.9)	0.01

a = años, m = meses, 1 = solo fumadores; 2 = solo mujeres con antecedente de embarazo positivo, 3 = usuarias.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 2B. Frecuencias comparativas de factores sociales y reproductivos de acuerdo a la presencia de infección por VPH.

VARIABLES	VPH (+) n = 85		VPH (-) n = 393		RP	I.C.95%
Lugar de Nacimiento						
Distrito Federal	50	58.8	260	66.2	1	
Otros	35	41.2	133	33.8	1.3	0.9 - 1.9
Ocupación						
Hogar	51	60.0	270	68.7	1	
Empleado	34	40.0	123	31.3	1.4	0.9 - 2.0
Tabaquismo						
Sí	32	37.6	152	38.7	0.96	0.6 - 1.4
No	53	62.4	241	61.3	1	
Condiciones de la vivienda						
Buen estado	74	87.1	371	94.4	1	
Mal estado	11	12.9	22	5.6	2.0	1.2 - 3.4*
Estado Civil						
Casada	42	49.4	250	63.6	1	
Soltera	16	18.8	43	10.9	1.9	1.1 - 3.1
Unión Libre	16	18.8	55	14.0	1.6	0.9 - 2.6
Div / Vda / Separada	11	12.9	45	11.5	1.4	0.7 - 2.5
Parejas sexuales						
Una	50	58.8	264	67.2	1	
Dos	22	25.9	88	22.4	1.3	0.8 - 2.0
Tres y mas	13	15.3	41	10.4	1.5	0.9 - 2.6
Dispositivo Intrauterino						
Usuanas	34	40.0	207	52.7	0.7	0.4 - 0.9*
No usuanas	51	60.0	186	47.3	1	
Menarca						
≤ 10 a	1	1.2	17	4.3	1	
11-13 a	85	65.9	282	71.7	4.2	0.6 - 28.3
14-17 a	28	32.9	94	23.9	4.1	0.6 - 28.5
Antecedente de Cáncer ¹						
Negativo	57	67.1	245	62.3	1	
CaCu en un familiar lejano	1	1.2	52	13.2	0.08	0.01 - 0.7*
Mama	5	5.9	31	7.3	0.7	0.3 - 1.7
Otro	22	25.9	65	16.5	1.3	0.9 - 2.1

¹ - no está considerado el antecedente de CaCu de los familiares de mujeres con CaCu.

* - estadísticamente significativo.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Análisis de Regresión Logística de los principales factores asociados con la infección por VPH de alto riesgo en familiares de primer grado de mujeres con y sin CaCu.

FACTORES	n = 478	OR	I.C.95%
Condiciones de la vivienda¹			
Buen estado	445	1	-
Mal estado	33	3.0	1.3 - 6.9*
Estado Civil²			
Casada	292	1	-
Otra	190	1.8	1.1 - 2.9*
Inicio Vida Sexual (a)²			
≤ 15	67	2.2	1.0 - 5.1*
16 - 18	187	2.8	1.1 - 6.8*
19 y mas	224	1.0	-
Hormonales¹			
No usanlas	351	1.0	-
Orales y/o inyectables	104	0.5	0.2 - 1.0*
Solo inyectables ≥ 1 año	23	3.3	1.3 - 8.4*
Antecedente de otro tipo de Cáncer¹			
Negativo	302	1	-
CaCu en un familiar lejano	53	0.08	0.01 - 0.6*
Mama	36	0.8	0.3 - 2.3
Otro	87	1.9	1.1 - 3.4*

1 - OR = odds ratios, ajustada por edad, estado civil, tipo de familiar, antecedente de CaCu, e inicio de vida sexual.

2 - OR = odds ratios, ajustada por edad, ocupación, tipo de familiar.

DISCUSIÓN

El principal objetivo del presente estudio era encontrar diferencias en la frecuencia de infección por VPH de alto riesgo entre dos poblaciones caracterizadas por tener o no un familiar en primer grado con diagnóstico reciente de cáncer cervical invasor, lo cual no se hizo evidente en los resultados, ya que fueron sumamente similares. De acuerdo a los antecedentes sobre el riesgo familiar de CaCu, se ha observado que puede existir un riesgo de entre 1.8 a 2.5 veces más posibilidades de que al detectar un caso, la hija o la madre puedan también presentar un cáncer invasor de cérvix⁽⁶⁷⁾. Por otro lado, el hecho de haber identificado al virus de papiloma humano como un agente etiológico en la patogenia del CaCu, que se considera como una causa necesaria pero no suficiente para su desarrollo, nos permitía generar la hipótesis de que las familiares del grupo de mujeres con cáncer invasor tuvieran mayores posibilidades de presentar infección viral, aunque no necesariamente de Cáncer⁽⁷⁵⁾.

La prevalencia de infección por VPH de alto riesgo observada en nuestros grupos de estudio fue de 18.7% en familiares de mujeres con CaCu y de 17.0% en familiares sin el antecedente. ($p=0.6$). Ambas frecuencias se encuentran dentro de las esperadas para el promedio de edad de las mujeres participantes, entre 8 a 20%, y que en promedio presentaron seis años menos de edad que los casos de lesiones precursoras (NIC) y diez años menores que la edad presentada entre los casos con CaCu invasor^(33,85). Al comparar la media de edad en mujeres con infección de VPH en este estudio, con las que informan otros autores, se observa que en México, al igual que en otros países en esta infección es más frecuente entre las mujeres jóvenes.¹⁹⁻²²

Sólo el grupo de 40 a 49 años mostró una mayor frecuencia relativa de infección entre las familiares de mujeres con CaCu (27.6%) en relación a grupo de comparación (9.1%), aunque no se mostró significancia estadística ($p=0.1$). En pacientes mayores de 50 años de

edad, se observó la mayor frecuencia de VPH en el grupo de mujeres sin antecedente (30.8%) y que se ha reportado como el grupo de edad en el que se observa un segundo pico de frecuencia en las poblaciones de mujeres sin cáncer. Este hecho ha sido explicado por un mecanismo relacionado probablemente a efectos de privación hormonal observado en la menopausia ^(82,87)

Los dos grupos estudiados de familiar de primer grado de mujeres con y sin CaCu, mostraron un patrón muy similar en la presentación de factores de riesgo conocidos para mujeres con y sin cáncer⁽¹⁹⁾. Las condiciones socioeconómicas y educativas fueron superiores a favor de la población del grupo sin el antecedente inmediato de CaCu. Un mayor grado educativo, contar con un empleo y mejores condiciones de vivienda fueron algunas de las variables que distinguieron socialmente a ambos grupos. Así también los factores de riesgo reproductivos fueron más frecuentemente observados en las familiares del grupo de mujeres con cáncer cervical, como el inicio temprano de vida sexual, un mayor número de embarazos, partos y compañeros sexuales. La observación de presentar mayor número de factores de riesgo conocidos para CaCu entre las familiares con éste antecedente, nos hizo pensar que efectivamente se podría encontrar una mayor frecuencia de infección para VPH. Sin embargo esto no pudo ser demostrado. Una de las explicaciones está relacionada con los criterios de selección que utilizamos para la población con antecedente de CaCu. Dentro de las condiciones para su elección, además de ser familiar biológico de primer grado (hija, hermana o madre) de una paciente con diagnóstico de CaCu y que hubiera iniciado vida sexual, era que la paciente tuviera un cérvix íntegro (con el fin de poder tomar una muestra adecuada para VPH), que no hubiera tenido antecedentes de lesiones precursoras de CaCu, ni otra neoplasia, lo que pudiera estar representando un sesgo de selección (Berkson). Así que de algún modo es posible que fueran seleccionadas las familiares con menor riesgo de cáncer, tanto en las hijas (71.5% de participación), como cuando se trataba de la hermana (24.3% de participación) o bien de la madre (4.2% de participantes), a pesar de haberse observado mayores condiciones de riesgo potenciales de tener presente en el momento del estudio una infección por VPH de alto riesgo, como se ha reportado en otros estudios ^(84,85).

Una limitación importante a considerar es la medición única realizada para VPH, ya que es reconocido que de las mujeres infectadas, las que tienen mayor riesgo de evolucionar a lesiones precursoras, son a quienes se les detecta persistencia de la infección, además de considerar el tipo viral y quizá la carga viral ^(73,88). La condición de persistencia de la infección solo podrá ser evaluada con el monitoreo de las población de estudio en el tiempo. De acuerdo a los reportes de la historia natural de la infección por VPH se requiere un periodo de 9 a 12 meses para observar eliminación de la infección ⁽³¹⁾, lo cual no fue evaluado en estas población. En cuanto a los tipos virales detectados, el método de captura de híbridos identifica 13 de los 15 tipos virales considerados como de alto riesgo, que representan más del 96% de los virus oncogénicos, con una sensibilidad y especificidad mayor al 99%, por lo que se considera que el uso de este método para la identificación viral fue adecuado ^(54,74).

El antecedente familiar de cáncer reportado en otros estudios en poblaciones control o sanas es de alrededor del 20% (18%-25%) ^(76,77). En nuestro estudio el porcentaje observado fue de 35.2% en familiares de mujeres sanas y de 37.9% en las familiares de mujeres con cáncer. La frecuencia del segundo grupo era esperada, de acuerdo a la hipótesis propuesta, ya que se ha reportado hasta un 40% de antecedentes a cáncer en mujeres con NIC ⁽⁷⁸⁾. Sin embargo en el grupo de comparación la frecuencia resultó ser casi similarmente alta, por lo que consideramos que hubo un sesgo de aceptación a participar en el estudio debido a la invitación explícita comentando el objetivo del estudio, cuando se realizó las visitas a las clínicas de primer nivel. Por otro lado fue interesante observar que el antecedente de cáncer de cérvix fue dos veces mayor en el grupo de mujeres con un familiar positivo a CaCu (15% vs. 7.6%), por supuesto no en un familiar de primer grado. Lo no esperado fue observar que justo en el grupo con mayor frecuencia de antecedentes a cáncer cervical en otro tipo de familiar representadas por un total de 33 pacientes, ninguna fue positiva a la infección por VPH y solo un caso de infección se observó de las 20 mujeres con este antecedente del grupo de comparación. Este hallazgo refuerza la posibilidad de un sesgo de

selección en las mujeres participantes cuyo familiar de primer grado había sido diagnosticado con CaCu, aunque también es posible que no exista ninguna relación.

Los factores asociados a la infección por VPH, independiente de tener o no un familiar con cáncer de cérvix, estuvieron relacionados tanto con indicadores de nivel social, como algunos reproductivos, tal como se han descrito en otros estudios^(79,80). La falta de servicios públicos como son drenaje y agua potable intradomiciliaria fueron características en la evaluación de malas condiciones de la vivienda, que fue una de las variables fuertemente asociada a la presencia de infección por VPH.

Por otro lado el inicio temprano de vida sexual se ha relacionado con mayores probabilidades de infección por VPH, esa relación se ha explicado con base en la consideración de que la zona de transformación del epitelio cervical, la más proliferativa durante la pubertad y la adolescencia, es especialmente susceptible a alteraciones que pueden ser inducidas por agentes transmitidos sexualmente, entre ellos el VPH. Lo anterior es congruente con la idea de que las infecciones por VPH durante la adolescencia tienen una probabilidad más alta de convertirse en infecciones crónicas. Ese riesgo se reduce al postergar el inicio de las relaciones sexuales.^{33,34}

En este estudio el porcentaje de mujeres que utilizaron algún método anticonceptivo es parecido al que indican otros estudios realizados en México,³⁶ aunque el porcentaje de utilización varía por tipo de anticonceptivo; en este caso, y debido a las políticas sanitarias de las autoridades de salud mexicanas, el dispositivo intrauterino fue el método más utilizado. El uso de anticonceptivos orales ha sido estudiado consistentemente en los trabajos que exploran factores de riesgo para la infección por VPH y los resultados han mostrado en algunos casos, falta de asociación^(81,82,83), en otros una asociación de riesgo^(84,85) y otros más un efecto protector como fue en nuestro caso^(74,86). Por otro lado ninguno de los estudios menciona alguna asociación con el uso de hormonales inyectables, como fue observado en el presente estudio, en quienes a pesar de haber tenido el menor porcentaje de usuarias, se asoció significativamente al riesgo de infección por VPH.

Semejante a otros reportes, no se encontro asociación con ningún indicador de tabaquismo (79,82,83) ni con el número de embarazos (79,82,83). Posiblemente debido a la edad promedio presentada de la población de estudio en las que aún se encuentran en su mayoría en una etapa reproductiva.

CONCLUSIÓN

Debido a los criterios utilizados para la selección de las muestras, es importante señalar que no se descarta la posibilidad de considerar una población de mayor susceptibilidad entre quienes tienen un antecedente familiar con cáncer cervical, ya que aunque no se pudo demostrar diferencias en la prevalencia de infección por VPH, para llegar a conclusiones de mayor validez, se hace necesario mantener en seguimiento de la población de estudio a fin de poder conocer la frecuencia de infección persistente. Un indicador que nos permitiría conocer un riesgo real de progresión hacia lesiones de malignidad. Sin embargo debido a que es el primer acercamiento en este tema de susceptibilidad familiar a la infección por VPH, la información observada puede ser de gran utilidad para nuevas propuestas que conduzcan a la búsqueda de asociaciones genético-ambientales para el desarrollo de esta neoplasia.

REFERENCIAS.

1. Liotta LA, Liu TA. Essential of Molecular Biology. Genomics and Cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams and Wilkins. 6th edition. New York, USA, 2001:17-25.
2. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky LS, Matsudaira P, Darnell J. Cancer. In: Molecular Cell Biology. Scientific American Books, 3rd edition, New York, USA, 1999:1247-1250.
3. Brinton LA, Tashima TK, Lehman FH, Levine SR, Mallina K, Savitz AD, Stolley DP, Fraumeni FJ. Epidemiology of Cervical cancer by cell type. Cancer Research 47:1987:1706-1711.
4. Buckley CH, Butler EB, Fox H, Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol 1982;35:1-13.
5. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA 1989; 262:931-4.
6. Melnikow J, Nuovo J, Willan RA, Chan KSB, Howell PL. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstetrics and Gynecology J 1998;92:727-735.
7. Kiviat N. Natural History of Cervical Neoplasia: Overview and Update. Am Journal Obstet Gynecol 1996;175:1099-1104.
8. Kurman RJ, Henson DE, Herbst DL, Noller KL, Shiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. JAMA 1994;271:1866-1869.
9. Flannely G, Anderson D, Kitchener HC, et al. Management of women with mild and moderate dyskaryosis. Br Med J 1994;308:1399-1403.
10. Ferenczy A. Cervical intraepithelial neoplasia. In: Pathology of female genital tract. Blaustein A. Ed., Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 1977:156-177.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. Secretaría de Salud. Programa de prevención y control del cáncer cervico uterino 1998. México: Secretaría de Salud, 1998:5.
12. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer Burden in the year 2000. The Global Picture. *European J Cancer* 2001; 37:s4-s66.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the World Cancer Burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2000;94:153-156.
14. Vizcaino PA, Moreno V, Boch FX, Muñoz N, Barros-Dios MX, Borrás J, Parkin MD. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000;86:429-435.
15. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. 1999. Morbilidad y Mortalidad (Software).
16. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Reproductive factors and the risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *Br J Cancer* 1989;59:805-809.
17. Moseicki AB, Winkler B, Irwin CE, Schachter J. Differences in biologic mutation, sexual behavior and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia *J Pediatr* 1989;115:487-493.
18. Herrero R, Brinton L, Reeves W, Brenes M, Tenorio F, C de Britton R, Gaitan E, García M, Rawls W. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high risk population? *Cancer* 1990;65:380-386.
19. Bosch FX, Muñoz N, De Sanjose S, et al. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:750-758.
20. Winkelstein W Jr. Smoking and cervical cancer- current status: a review. *Am J Epidemiol* 1990;131:945-957.
21. Slaterry ML, Robison LM, Schuman KL, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *J Am Med Assoc* 1989;261:1593-1598.
22. Phillips AN, Davey-Smith G. Cigarette smoking as a potential cause of cervical cancer: has confounding been controlled. *Int J Epidemiol* 1994;23:42-49.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

23. Hideschein A, Mann V, Briton LA, Szklo M, Reeves WC, Rawls WE. Herpes simplex virus type 2 a possible interaction with human papillomavirus type 16/18 in the development of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1991;49:335-340.
24. Zur Hausen H. Virus in Human Cancers. *Science* 1991;47:4173-4182.
25. Jha PKS, Beral V, Peto J, Sermon C, Deacon J, Mant D, Chilvers C, Vessey MP, Pike MC, Muller M, Gissmann L. Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer. *Lancet* 1993;341:1116-1118.
26. Schiffman M, Bauer HM, Glass AG y col. Epidemiologic evidence showing that papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995 85:959-964.
27. Bosch FX, Manos MN, Muñoz N, Sherman M y col. Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer; a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.
28. Franco E. Cancer causes revisited: human papilloma virus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:779-780.
29. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
30. Wright TC, Richard RM. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecology Oncology* 1990;37:151 -164.
31. Schneider A, Koutsky LA. Natural History and epidemiological features of genital VPH infection. In: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A. *The Epidemiology of Human Ppailomavirus and Cervical Cancer*. International Agency for Research on Cancer (WHO), Lyon 1992:25-52.
32. Shiffman MH, Brinton L. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995;76:1888-1901.
33. Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzl-Erler M, Matlashewski G, Ludwing-McGill Study Group. Design and Methods of the Ludwing-McGill Longitudinal

- Study of the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 1999; 6:223-232.
34. Cuzick J, Terry G, Ho L. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as predictor of high grade CIN. *Br J Cancer* 1994;69:167-171.
 35. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, Clavel C. Int J Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Cancer* 2002;102:519-25.
 36. Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:41-7.
 37. Ho YF, Bierman R, Beardsley L, Chees J, Chang J, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Woman. *N Engl J Medicine* 1998; 338:423-428.
 38. Hernández HDM, García CA, González SJL, Cruz TF, Apresa GT, Martínez EOA, Ornelas BL, Guido M, Alvarado CI, Muñoz S. Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo y factores Asociados a Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) en mujeres de dos Hospitales de la Ciudad de México. *Rev Inv Clínica* 2002;54:468-475.
 39. Galloway DA, McDougall JK. Human Papillomaviruses and Carcinomas. In: *Advances in Virus Research*. Maramorosch K., Murphy FA, Shatkin AJ (eds.) New York, Academic Press, Inc. 1989:126-162.
 40. García A, Gariglio P. Aspectos moleculares de los papilomavirus humanos y su relación con el cáncer cérvico uterino. *Rev Inv Clin* 1993;45:85-92.
 41. Park TW, Fujiwara H., Wright TC. Molecular Biology of cervical cancer and its precursors. *Cancer* 1995;76:1902-1913.
 42. Campion MJ, Greenberg MD, Kazamel TIG. Manifestaciones clínicas y evolución natural de las lesiones genitales por virus del papiloma humano. En: Lorínez AT, Reid R. *Virus del papiloma humano. Parte II. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales*. McGraw-Hill Interamericana. México, 1996: 719-743.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

43. Burghardt E. Miscellaneous colposcopic findings. Condylomatous lesions. In: Burghardt E. Colposcopy-Cervical Pathology. Textbook and Atlas. George Thieme Verlag-Stuttgart, 1984:165-169.
44. Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ y col. An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to Colposcopy clinics. *Obstetrics & Gynecology* 1992;80:389-394.
45. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T y Young N. The 2001 Bethesda System. Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA*. 287: 2114-2119, 2002.
46. Richart RM, Schiffman MH, Cox JT y col. Using HPV test to manage patients with abnormal Pap smears. *Contemporary OBGYN* 1995;40:65-88.
47. Gupta PK. Microbiology, inflammation, and viral infections. En: Bibbo M (ed.). *Comprehensive Cytopathology*. 2ª ed. WB Saunders Company. Filadelfia, 1997.
48. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998;91:973-6.
49. Ferenczy A. Viral testing for human papillomavirus infections: recent progress and clinical potentials. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:321-328.
50. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, et al. PCR-based high-risk VPH test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int.J.Cancer* 1996;68:766-9.
51. Meijer CJ. HPV typing testing in gynecological pathology: has the time come?. *Histopathology* 1998;33:83-86.
52. Hart KW, Williams OM, Thelwell N, Fiander AN, Brown T, Borysiewicz LK, et al. Novel method for detection, typing, and quantification of human papillomaviruses in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001;39:3204-3212.

53. Digene Corporation. Digene HPV test Hybrid Capture II. A signal Amplification Hybridization Microplate Test for the Chemiluminescent Detection and Quantitation of Human Papilloma Virus (HPV) DNA. 1998.
54. Mielzynska I, McLachlin MC, Lőrincz A. Digene HPV test featuring Hybrid Capture II (HCII), a new highly sensitive test for detecting HPV DNA in Clinical Specimens. 1997.
55. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84:1616-23.
56. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:946-54.
57. Sanjeevi C, Hjelmström P, Hallmans G, Wiklund F, Lenner P, Angström T, Dillner J. Different HLA-DR-DQ haplotypes are associated with cervical intraepithelial neoplasia among human papillomavirus type-16 seropositive and seronegative Swedish women. *Int J Cancer* 1996; 68:409-414.
58. Pan-Yun TJ, Trowsdale J. Genetic control of MHC class II expression. *Cell* 2002;109:s21-s33.
59. Trowsdale, J., Powis, S.H. The MHC region-relationship between linkage and function. *Curr Opin Genet Dev* 1992;2:492-497.
60. Garrido F, Cabrera T, Concha A, Glew S, Ruiz-Cabello F, Stern LP. Natural History of HLA expression during tumour development. *Immunology Today* 1993;14:491-499.
61. Garrido, F, Ruiz CF, Cabrera T, Pérez VJJ, López BM, Duggan KM, Stern LP. Implications for immuno surveillance of altered HLA Class I phenotypes in human tumours. *Immunology Today* 1989;18:89-95.
62. Man Stephan. Human cellular immune responses against human papillomaviruses in cervical neoplasia. *Molecular Medicine* 1998;1-19.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

63. Engelhard VH. Structure of peptides associated with class I and class II MHC molecules. *Annual Review of Immunology* 1994;12:181-184.
64. Hohn H, Reichert T, Neukirek C, Pilch H, Macurer MJ. Monoclonal TCR mRNA transcripts are preferentially detected in the TCR variable alpha chain in DC8(+) T-lymphocytes: implications for immunomonitoring. *Int J Mol Med* 1999;3:139-144.
65. Keating PJ, Cromme FV, Duggan-Keen M, Snijders PJ, Walboomers JM, Hunter RD, Dyer PA, Stern PL. Frequency of down-regulation of individual HLA-A and -B alleles in cervical carcinomas in relation to TAP-1 expression. *Br J Cancer* 1994;72:405-409.
66. Magnusson PE, Sparén Pär, Gyllesten UB. Genetic link to cervical tumours. *Nature* 1999;400:29-30.
67. Hemminki K, Dong Ch, Vaittinen P. Familial risks in cervical cancer: is there a hereditary component? *Int J Cancer* 1999;82:775-781.
68. IARC. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to humans. 1995; 64:21-45.
69. Digene Corporation. Digene VPH test Hybrid Capture II. A signal Amplification Hybridization Microplate Test for the Chemiluminescent Detection and Quantitation of Human Papilloma Virus (VPH) DNA. 1998.
70. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research Principles and Quantitative Methods*; Van Nostrand Reinhold, New York 1982:63-95.
71. Szklo M, Nieto J. *Quality Assurance and Control*. In: Szklo M, Nieto J. *Epidemiology Beyond the basics*. Maryland: Aspen Publishers, 2000:27.
72. Mielzynska I, Me Lachlin MC, Lórnéz A. Digene VPH test featuring Hybrid Capture II (HCII), a new highly sensitive test for detecting VPH DNA in Clinical Specimens. 1997.
73. SPSS. México ver. 10 Statistical Package for Social Sciences. 1999.
74. Elwood M, ed. *Critical Appraisal of Epidemiological studies and clinical trials*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998:136-138:186-189.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

75. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Applications of Logistic Regression with Interaction, Using Unconditional ML Estimation. In. New York 1982:472-507.
76. Keng-Ling W, Wiklund F, Angström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, Halmans G, Dillner J. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633-1638.
77. Muñoz N, Bosch X, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
78. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos M, Bosch X, Kummer A, Shah KV, Snijders PJL, Peto J, Meijer CJL, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
79. Sasagawa T, Dong Y, Saijoh K, Satake S, Tateno M, Inoue M. Human papillomavirus infection and risk determinants for squamous intraepithelial lesion and cervical cancer in Japan. *Jpn J Cancer res* 1997;88:376-384.
80. Hernández HDM, García EMR, Ornelas BL, Hernández AF, González LG, Martínez GMC. Factors associated with Non-use of Pap Test. A population survey. *Arch Med Res* 1998;29:263-270.
81. Hernández HDM, Hernández AF, Ornelas BL, González LG, Andrade A, Martínez GMC. Factores Sociales, Clínicos y Reproductivos asociados con lesiones precursoras. *Rev Med IMSS* 2001;39:325-333.
82. Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M, Hatch K. Risk Factors for High-Risk Type human papillomavirus infection among Mexican-American women. *Ca Epidemiol, Biomark Prev* 1999;8:615-620.
83. Kataja V, Syrjänen S, Yliskoski M, Hippeläinen M, Väyrynen M, Saarikoski S, Mäntyjärvi R, Jokela V, Salonen JT, Syrjänen K. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1993;138:735-45.
84. Yoshikawa H, Nagata C, Noda K, Nozawa S, Yajima A, Sekiya S, Sugimori H, Hirai Y, Kanazawa K, Sugase M, Shimizu H, Kawana T. Human papillomavirus

- infection and other risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *Br J Cancer* 1999;80:621-624.
85. Lazcano PE, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernández P, Salmerón J, Hernández M. Epidemiology of HPV infection among mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-420.
86. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, Peto J. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000;88:1565-1572.
87. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidem* 2003;157:218-226.
88. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorince A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000;163:503-508.
89. Moseicki AB, Hills N, Shiboski S. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
90. Muñoz N. Human Papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-5.
91. Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;103:519-24.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A

N

E

X

O

“ 1 “

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

66

ANEXO 1

El presente trabajo fue derivado de una línea de investigación sobre el estudio de la búsqueda de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad que pudieran identificar susceptibilidad de la población mexicana a desarrollar Cáncer de Cerviz

Estudio de caso y controles Prolectivo de casos Incidentes, donde la población de estudio estuvo conformada de la siguiente manera:

CASOS: Mujeres con diagnóstico de Cáncer de cerviz invasor, de reciente diagnóstico etapas clínicas I a IV que no hayan iniciado tratamiento.

Criterios de Inclusión: Diagnóstico histopatológico de Cáncer Primario de Cervix invasor, en cualquier etapa clínica, de cualquier edad, que acepten la participación voluntaria, que sean residentes del área metropolitana.

Criterios de Exclusión VIH positivo.

Criterios de Eliminación Ser de nacionalidad extranjera, negativa de participación

CONTROLES: Mujeres sin diagnóstico de cáncer cervicouterino, ni lesiones precursoras, con antecedente de Papanicolaou negativo a neoplasia al momento de la entrevista o negativas a sintomatología cervico-vaginal, pareadas por edad de los casos, que acudan a solicitar el estudio de citología de control en las clínicas de primer nivel de atención.

Criterios de Inclusión: Edad +5 años con relación a los casos, que acepten la participación voluntaria, que residan en el área metropolitana.

Criterios de Exclusión VIH positivo.

Criterios de Eliminación Ser de nacionalidad extranjera, negativa de participación que no sea factible la toma de muestra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO MUESTRAL.

Los casos fueron seleccionados a partir de la detección de mujeres con Pap clase V que fueron referidas para diagnóstico de cáncer cervical invasor, en cualquier etapa clínica, estas pacientes serán captadas en la unidades de referencia correspondiente. En el caso de la Secretaría de Salud, en la clínica de detección Oportuna de CaCu y en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología. En el IMSS se detectaron las pacientes referidas para su diagnóstico al Hospital de Oncología CMNSXXI.

Los controles fueron seleccionados de las unidades de primer nivel de atención médica correspondiente al área geográfica por delegación política en donde residía el caso y donde se realizara el programa de detección oportuna de cáncer cervical.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A

N

E

X

O

“ 2 “

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

Otras variables:

Sociodemográficas:

Variable: Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento

Definición operacional: Años cumplidos al momento del estudio

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: Edad reportada

Variable: Estrato socioeconómico.

Definición conceptual: Es la condición de respuesta económica del individuo o la familia ante la sociedad.

Definición operacional: Calificación obtenida por medio el INSE (Índice de Nivel Socio Económico) según el criterio de Bronfman Mario .

Escala de medición: Cualitativa Ordinal

Indicador: Bueno, Regular, Malo

Variable: Nivel de escolaridad.

Definición conceptual: Grado máximo de estudios alcanzado por el individuo.

Definición operacional: Grado máximo de estudio alcanzado por la entrevistada.

Escala de medición: Cualitativa Ordinal

Indicador: 1)Analfabeta, 2)Primaria, 3)Secundaria, 4)Est técnicos, 5)Preparatoria, 6)Normal y 7)Profesional

Variable: Habito tabáquico.

Definición conceptual: El humo del tabaco es un aerosol que consiste en una fase gaseosa y otra particulada, cuyos constituyentes son tóxicos para diversas células del organismo. pueden actuar como iniciadores carcinogenos y como promotores del proceso de carcinogénesis

Definición operacional: Se preguntara el numero de cigarrillos consumidos por día, así como el tiempo de duración del habito tabáquico

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: Para el número de cigarrillos: No fuma, de 1-3, 4-6, 7-9 ≥ 10

Para el tiempo de duración del habito será ≤ 5 años, 5-10 años, de 11 y más años.

Reproductivas:..

Variable: Edad de inicio de vida sexual.

Definición conceptual: Se refiere al primer contacto sexual que experimenta la mujer.

Definición operacional: Se le pregunta la edad a la que tuvo su primera relación sexual de la entrevistada.

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: Edad en años.

Variable: Número de gestas.

Definición conceptual: Número de embarazos que ha tenido la mujer.

Definición operacional: Número de embarazos que ha tenido la entrevistada.

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: Ninguno, 1,2, 3, 4 y ≥ 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA 69

Variable: Número de partos eutócicos.

Definición conceptual: Nacimiento por vía vaginal del producto de la gestación.

Definición operacional: Número de partos vaginales de la entrevistada.

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: Ninguno. 1, 2, 3, 4 y ≥ 5

Variable: Número de partos por cesárea.

Definición conceptual: Se refiere al nacimiento del producto de la gestación por vía abdominal.

Definición operacional: Número de cesáreas que le hayan realizado a la entrevistada.

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: Ninguno. 1, 2, 3, 4 y ≥ 5

Variable: Número de abortos.

Definición conceptual: Terminación del embarazo en forma natural y espontánea antes de la semana 20 de la gestación o que el feto sea viable.

Definición operacional: Número de abortos que ha tenido al paciente hasta el momento de la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: Ninguno. 1, 2, 3, 4 y ≥ 5

Características de su (s) compañero (s) sexual (es).

Variable: Número de compañeros sexuales.

Definición conceptual: Cantidad de parejas sexuales que haya tenido la mujer en el transcurso de su vida

Definición operacional: Se solicitará a la entrevistada que indique el número de personas con las que ha tenido relaciones sexuales en el transcurso de su vida.

Escala de medición: Cuantitativa Discreta

Indicador: 1, 2, 3, 4 y ≥ 5

Variable: Circuncisión en los compañeros sexuales.

Definición conceptual: La circuncisión es el corte circular de una porción del prepucio del pene realizada quirúrgicamente favorece que no exista acumulación de espermatozoides y otras secreciones que pudieran condicionar procesos infecciosos transmisibles por contacto sexual.

Definición operacional: Primero se describirá a la paciente en que consiste la circuncisión y se le preguntará si se les realizó a su parejas sexuales.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Indicador: Si, No, No sabe.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A

N

E

X

O

“ 3 “

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI

DELEGACIÓN N° 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL

CENTRO MEDICO NACIONAL

HOSPITAL DE ONCOLOGIA SIGLO XXI

DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

Ciudad

Guerrero

Morales

Cruz Negro

3 Suroeste del D. F.

4 Suroeste del D. F.

MÉXICO D.F. A 24 DE MARZO DEL 2000

DRA. DULCE MARÍA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROTOCOLO NUMERO 09 HO 00

TITULADO: "ASOCIACIÓN DE HLA CLASE I Y II CON CÁNCER UTERINO. SU RELACION CON VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO".

EN SESION DEL CLICHO EL DÍA 24 DE MARZO DEL AÑO EN CURSO SE RECIBIERON LAS MODIFICACIONES DE SU PROTOCOLO POR LO QUE SE DETERMINA ACEPTARLO PARA ENVIARLO A NIVEL CENTRAL PARA SU AUTORIZACION

SIN OTRO PARTICULAR, RECIBA UN SALUDO

ATENTAMENTE


DR. SERAVÍN DELGADO WALLARDO
SECRETARIO DEL CLICHO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACION No 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

Chiapas
Guerrero
Morelos
Querétaro
3 Sureste del D.F.
4 Sureste del D.F.

Abril 9 de 2001

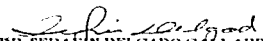
Oficio J7 B5 0449.12507

DOCTORA
DULCE MARIA HERNANDEZ HERNANDEZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL DEL PROYECTO
DE INVESTIGACION DIRECCIONES POR VIRUS
DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO,
SU ASOCIACION CON ANTECEDENTE FAMILIAR
DE CARCER CERVICOUTERINO (OSH001)
P R E S E N T E

En reunión Extraordinaria del CLICHO, el 05 de Abril del 2001 se determinó aprobar su estudio, le agradecemos nos haga llegar el cuestionario, la hoja de recolección de datos, así como la hoja de consentimiento por parte de los pacientes para ingresar al estudio.

Se envía solicitud de reunión delegacional.

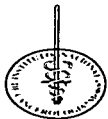
ATENTAMENTE
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"


DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO
SECRETARIO DEL CLICHO

3133/mg

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Instituto Nacional de Cancerología

febrero 15, del 2000

DRA. DULCE MARIA HERNANDEZ H.
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

Comunico a usted que en Sesión del Comité Científico celebrada el día 9 de febrero del año en curso, fue reevaluado su protocolo: "FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS DE INFECCION POR VPH, SU RELACION CON HLA CLASE I Y II EN MUJERES CON CANCER CERVICAL Y SUS DESCENDIENTES" (00016ICI), mismo que fue aprobado por todos los integrantes del Comité.

Asimismo, le comunico que al realizar este protocolo adquiere el compromiso ineludible de informar a este Comité de los avances de su proyecto, las presentaciones en congresos nacionales e internacionales, así como sus publicaciones.

Sin más por el momento, aprovecho la oportunidad para saludarla.

Atentamente

DRA. LAURA SUCHIL BERNA
Secretaria del Comité Científico

LSB/gjt

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A

N

E

X

O

“ 4 “

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (hijas)

ASOCIACION DE HLA CLASE I Y II CON CANCER CÉRVICAL, SU RELACIÓN CON VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO

Fecha: _____ Nombre: _____

U.M.F. _____ Hospital _____ Nombre del encuestador _____

He sido a participar en un estudio con el fin de identificar la presencia de un virus que puede estar relacionado con la presencia de algunos casos de cáncer en el cuello de la matriz, así como identificar en muestras de sangre algunas características de mi organismo que pueden estar relacionadas con ser más susceptible de padecer esta enfermedad.

Estoy enterada que el estudio consiste en tomar tres muestras: un cepillado de células del cuello de la matriz para la identificación del virus del papiloma humano (VPH) un Papanicolaou y una muestra de sangre (10 mililitros), obtenida con material estéril y desechable, la cual será analizada para ver algunos factores de herencia. Este último procedimiento pudiera ocasionar una leve molestia en la piel.

Por otro lado se me ha comentado que toda la información verbal recabada será estrictamente confidencial, por lo que no podré solicitar información acerca de mis familiares, a menos que sea de común acuerdo.

Este estudio está basado en las consideraciones de ética médica previstas en los acuerdos de buena práctica médica y revisado por los comités de investigación médica correspondientes.

Las investigadoras responsables del estudio me han hecho saber que tengo derecho a preguntar sobre los avances del trabajo en cualquier momento. Se me ha informado ampliamente sobre los riesgos y beneficios del estudio, el cual acepto de manera voluntaria y soy libre de retirar mi consentimiento y el de mis familiares en cualquier momento, sin que ello afecte mi atención médica actual ni la que recibiré en un futuro.

Podré solicitar información con las investigadoras responsables:

Dra. Dulce Ma. Hernández
Dra. Laura Ornelas Bernal
Centro Médico Siglo XXI
Teléfono: 56-27-69-00 extensión 4400

Nombre y firma de la paciente _____

Nombre y firma del investigador _____

Testigo _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN.

**CUESTIONARIO PARA LA ELECCION DE MUJERES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO "LA CLASE I Y II
Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO" (HIJAS)**

ENTREVISTADOR: _____	FECHA _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nombre _____		U.M.I. _____
Direccion _____		Hospital _____
Teléfono _____		
Calle _____		
No. _____		
C.P. _____		
Ciudad _____		
Estado _____		

		No escriba en esta columna
1 ¿En donde nació usted?		<input type="checkbox"/>
2 ¿Cuándo nació usted?	Fecha día mes año	____ años
3 ¿Cual es su estado civil?	1 Soltera 2 Casada 3 Union libre 4 Divorciada 5 Viuda 6 Separada	<input type="checkbox"/>
4 ¿Actualmente está embarazada?	1 No 2 Si	<input type="checkbox"/>
5 ¿Utiliza algun metodo para no tener hijos?	1 Si 2 No	<input type="checkbox"/>
6 ¿Piensa embarazarse en los proximos doce meses?	1 Si 2 No	<input type="checkbox"/>
7 ¿Le han realizado algun tratamiento u operacion en la matriz?	1 Si 2 No	<input type="checkbox"/>
8 ¿Que tratamiento?		<input type="checkbox"/>
9 ¿Hace cuanto tiempo?		____
10 ¿Padece usted alguna enfermedad?	1 Si 2 No	<input type="checkbox"/>
11 ¿Que enfermedad (es)?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12 ¿Actualmente esta recibiendo algun tratamiento?	1 Si 2 No	<input type="checkbox"/>
13 ¿Que tratamiento(s)?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
14 ¿Describe como lo recibe estos tratamientos?		____

SI LA ENTREVISTADA NO ESTA EMBARAZADA, NO TIENE ENFERMEDADES O TRATAMIENTOS QUE LE DISMINUYAN SU DEFENSAS, O QUE LE HAYAN AFECTADO SU MATRIZ RECIENTEMENTE, EXPLICARLE EL OBJETIVO DEL ESTUDIO Y LO PROCEDIMIENTOS QUE SE LE VAN A REALIZAR, EN CASO DE QUE ACEPT PARTICIPAR.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. FACULTAD DE MEDICINA. PROGRAMAS DE POSTGRADO
CUESTIONARIO DE LA CLASE I Y II Y VIRUS DE PAILOMA HUMANO**

ENTREVISTADOR: _____ FECHA: _____

I. FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre: _____	No. Afiliación: _____	DEL CAGORI _____ CIME _____
Dirección: _____		Teléfono: _____
Nombre de su esposo: _____		Teléfono: _____
Nombre de un familiar: _____		Teléfono: _____
Código de: _____		Teléfono: _____

II. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

1. ¿Cuál fue el último grado que usted aprobó en la escuela?		1. _____ 2. _____ 3. _____
2. ¿Cuál es su ocupación?		1. _____ 2. _____ 3. _____
3. ¿Cuántas personas aportan económicamente en su casa?	1. _____	1. _____ 2. _____ 3. _____
4. ¿Quién es el que aporta mayor cantidad de dinero a la familia?		1. _____
5. ¿Cuál fue el último año de estudios que aprobó la persona que aporta mayor cantidad de dinero al hogar?		1. _____ 2. _____
6. ¿Cuál es la ocupación de la persona que aporta mayor cantidad de dinero al hogar?		1. _____ 2. _____ 3. _____
7. ¿En qué estado usted vive es?	1. Propio 2. Heredada 3. Prestada	1. _____ 2. _____ 3. _____
8. ¿Cuántas personas viven en su casa?	1. _____	1. _____ 2. _____ 3. _____
9. ¿Cuántas habitaciones usan para dormir?	1. _____	1. _____ 2. _____ 3. _____
10. El material del piso de su casa es: _____	1. Cemento 2. Carretillo 3. Tierra 4. Otro ¿Cuál? _____	1. _____ 2. _____ 3. _____
11. ¿Usted cuenta con agua potable?	1. Dentro de la casa 2. Dentro del terreno pero fuera de la casa 3. No tiene agua 4. Otra ¿Cuál? _____	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____
12. ¿La combinación de excusetas es: _____	1. Paredes 2. Ladrillos 3. Ras de pared 4. Otra ¿Cuál? _____	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____
13. ¿Habría al menos cuánto que le da en alimentos en una comida?		1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____

III. TABAQUISMO

1. ¿Fumó el tumpa o ha fumado alguna vez?	1. Sí 2. No ▶ <i>[Pase a la pregunta 5 si no fuma]</i>	1. _____ 2. _____
2. ¿En qué edad empezó a fumar?		1. _____ 2. _____ 3. _____
3. ¿Actualmente sigue fumando?	1. Sí 2. No ▶ <i>[Pase a la pregunta 5 si no fuma]</i>	1. _____ 2. _____
4. ¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar?	Tiempo de tabaquismo: _____	1. _____ 2. _____ 3. _____
5. ¿Cuántos cigarrillos fuma (o fumaba) al día?		1. _____ 2. _____ 3. _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. ANTECEDENTES FAMILIARES

1. ¿Algun familiar tuvo o tiene cáncer?	1. Si 2. No	▶ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe	<input type="checkbox"/>
2. ¿Que parentesco tiene con usted?			<input type="checkbox"/>
3. ¿Que tipo de cáncer?			<input type="checkbox"/>

V. ANTECEDENTES OBSTETRICOS

1. ¿Cuántas veces se ha embarazado alguna vez?	1. Si 2. No	▶ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe	<input type="checkbox"/>														
2. ¿Cuántas veces se ha embarazado?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
3. ¿Cuántos partos ha tenido?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
4. ¿Cuántas veces le han hecho cesárea?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
5. ¿Cuántos abortos ha tenido?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
6. ¿A que edad se embarazó por primera vez?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
7. ¿Ha utilizado algún método para no tener hijos?	1. Si 2. No	▶ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe	<input type="checkbox"/>														
8. ¿Cuánto y durante cuánto tiempo los ha utilizado?		<table border="1"> <thead> <tr> <th>METODO</th> <th>TIEMPO DE USO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PASTILLAS</td><td></td></tr> <tr><td>INYECCIONES</td><td></td></tr> <tr><td>DISPOSITIVOS</td><td></td></tr> <tr><td>CONDON</td><td></td></tr> <tr><td>OPERACION</td><td></td></tr> <tr><td>OTRO</td><td></td></tr> </tbody> </table>	METODO	TIEMPO DE USO	PASTILLAS		INYECCIONES		DISPOSITIVOS		CONDON		OPERACION		OTRO		<input type="checkbox"/>
METODO	TIEMPO DE USO																
PASTILLAS																	
INYECCIONES																	
DISPOSITIVOS																	
CONDON																	
OPERACION																	
OTRO																	

ANTES DE INICIAR LA SIGUIENTE SECCIÓN, ENFÁTICE A LA PACIENTE LA IMPORTANCIA DE LA VERACIDAD DE SUS RESPUESTAS, DEBIDO A QUE CON BASE EN ELAS SE TOMARAN DECISIONES IMPORTANTES PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE OTRAS MUJERES CON ESTA ENFERMEDAD.

VI. ANTECEDENTES GINECOLOGICOS

1. ¿A que edad tuvo su primera regla?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Cuánto tiempo le duró su primer periodo menstrual?	1. Normal 2. Cesárea 3. No Sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Cuántos años tiene desde cuando empezó sus relaciones sexuales?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Cuántos compañeros sexuales ha tenido?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Alguno usó su compañero sexual tiene o tuvo relaciones con otras mujeres?	1. Si 2. No 3. No Sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Podría darnos un número aproximado de mujeres con las que se empezó ha tenido relaciones?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII. USO DEL PAPANICOLAOU		
1. ¿A qué edad se realizó por primera vez el papanicolaou?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. ¿Hace cuánto tiempo le tomaron sus dos últimos Papanicolaous?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. ¿Cuántos papanicolaou se ha realizado en total?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

DE LAS GRACIAS A LA PACIENTE Y TERMINE LA ENTREVISTA.

IX. RESULTADO DE LABORATORIO.		
1. RESULTADOS DE VPH.		
A) Resultado	1 POSITIVO 2 NEGATIVO	<input type="text"/>
B) PCA / RLU		<input type="text"/>
C) Numero de *	0 1+ 2+ 3+ 4+	<input type="text"/>
D) Subtipo		<input type="text"/>
2. RESULTADOS DE HLA		
A) CLASE I	A _____ B _____	
B) CLASE II	DR _____ DQ _____	

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. FACULTAD DE MEDICINA. PROGRAMAS DE POSTGRADO CUESTIONARIO DE HLA CLASE I Y II Y VIRUS DE PAPILOMA HUMANO		
ENTREVISTADOR	FECHA	_____ R
I. FICHA DE IDENTIFICACION		
Nombres	No Afiliación	DELEGACION _____ C.M.F. _____
Dirección		Teléfono _____
Nombre de su esposo		Teléfono _____
Nombre de un familiar		Teléfono _____
Domicilio		Teléfono _____
II. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS		
1. ¿Cuál fue el último grado que usted aprobó en la escuela?		722 escriba en una de estas
2. ¿Cuál es su ocupación?		_____
3. ¿Cuántas personas aportan económicamente en su casa?	_____	_____
4. ¿Quién es el que aporta mayor cantidad de dinero a la familia?		_____
5. ¿Cuál fue el último año de estudios que aprobó la persona que aporta mayor cantidad de dinero al hogar?		_____
6. ¿Cuál es la ocupación de la persona que aporta mayor cantidad de dinero al hogar?		_____
7. ¿La casa donde usted vive es?	1 Propia 2 Rentada 3 Prestada	_____
8. ¿Cuántas personas viven en su casa?	_____	_____
9. ¿Cuántas habitaciones usan para dormir?	_____	_____
10. El material del piso de su casa es ?	1 Cemento 2 Con recubrimiento 3 Tierra 4 Otra ¿Cuál?	_____
11. ¿Usted cuenta con agua potable?	1 Dentro de su casa 2 Dentro del terreno pero fuera de su casa 3 Tanto natural 4 Otra ¿Cuál?	_____
12. ¿La eliminación de excretas es ?	1 Inodoro 2 Latrina 3 Ras del suelo 3 Otra ¿Cuál?	_____
13. Habitualmente cuánto gasta en alimentos en una semana?		_____
III. TABAQUISMO		
1. ¿Usted fuma o ha fumado alguna vez?	1 Si 2 No ▶ [para la siguiente pregunta]	_____
2. ¿A qué edad empezó a fumar?	_____	_____
3. ¿Actualmente sigue fumando?	1 Si ▶ [para la pregunta 5] 2 No	_____
4. ¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar?	_____	_____
5. ¿Cuántos cigarrillos fuma (o fumaba) al día?	_____	_____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. ANTECEDENTES FAMILIARES

1. ¿Algun familiar tuvo o tiene cáncer?	1. Si 2. No → [pase a la siguiente sección]	<input type="checkbox"/>
2. ¿Que parentesco tiene con usted?		<input type="checkbox"/>
3. ¿Que tipo de cáncer?		<input type="checkbox"/>

V. ANTECEDENTES OBSTETRICOS

1. ¿Usted se ha embarazado alguna vez?	1. Si 2. No → [pase a la pregunta 6]	<input type="checkbox"/>														
2. ¿Cuántas veces se ha embarazado?	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
3. ¿Cuántos partos ha tenido?	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
4. ¿Cuántas veces le han hecho cesarea?	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
5. ¿Cuántos abortos ha tenido?	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
6. ¿A que edad se embarazó por primera vez?	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
7. ¿Ha utilizado algun metodo para no tener hijos?	1. Si 2. No → [pase a la siguiente sección]	<input type="checkbox"/>														
8. ¿Cuales y durante cuanto tiempo los ha utilizado?	<table border="1"> <thead> <tr> <th>METODO</th> <th>TIEMPO DE USO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASTILLAS</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>INYECCIONES</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>DISPOSITIVO</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>CONDOMIO</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>OTRAS METODAS</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>OTRO TIEMPO</td> <td><input type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>	METODO	TIEMPO DE USO	PASTILLAS	<input type="text"/>	INYECCIONES	<input type="text"/>	DISPOSITIVO	<input type="text"/>	CONDOMIO	<input type="text"/>	OTRAS METODAS	<input type="text"/>	OTRO TIEMPO	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
METODO	TIEMPO DE USO															
PASTILLAS	<input type="text"/>															
INYECCIONES	<input type="text"/>															
DISPOSITIVO	<input type="text"/>															
CONDOMIO	<input type="text"/>															
OTRAS METODAS	<input type="text"/>															
OTRO TIEMPO	<input type="text"/>															

ANTES DE INICIAR LA SIGUIENTE SECCION, ENFATICHE A LA PACIENTE LA IMPORTANCIA DE LA VERACIDAD DE SUS RESPUESTAS. DEBIDO A QUE CON BASE EN ELLAS SE TOMARAN DECISIONES IMPORTANTES PARA LA PREVENCION Y EL TRATAMIENTO DE OTRAS MUJERES CON ESTA ENFERMEDAD.

VI. ANTECEDENTES GINECOLOGICOS

1. ¿Cuándo inició sus primeras reglas?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. ¿La cantidad de flujo que produce es abundante?	1. Normal 2. Escasa 3. No Sabe	<input type="text"/>
3. ¿Cuales son sus hábitos sexuales y sus relaciones sexuales?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. ¿Cuales sus relaciones sexuales ha tenido?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. ¿Cuales son otras mujeres?	1. Si 2. No 3. No Sabe	<input type="text"/>
6. ¿Cual decimos un numero aproximado de mujeres que usted ha estado ha tenido relaciones?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VII. USO DEL PAPANICOLAOU		
1. ¿A qué edad se realizó por primera vez el Papanicolaou?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. ¿Hacer cuánto tiempo le tomaron sus dos últimos Papanicolaous?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. ¿Cuántos papanicolaou se ha realizado en total?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DE LAS GRACIAS A LA PACIENTE Y TERMINE LA ENTREVISTA.		
IX. RESULTADO DE LABORATORIO.		
1. RESULTADOS DE VPH.		
A) Resultado	1 POSITIVO 2 NEGATIVO	<input type="text"/>
B) PCA / RLU		<input type="text"/>
C) Numero de +	0 1+ 2+ 3+ 4+	<input type="text"/>
D) Subtipo		<input type="text"/>
2. RESULTADOS DE HLA		
A) CLASE I	A _____ B _____	
B) CLASE II	DR _____ DC _____	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**