

112404

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS  
UNIDAD DE SALUD PUBLICA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA  
2002 - 2005

ASOCIACION DE INFECCION POR VIRUS DEL  
PAPILOMA HUMANO EN CANCER ANAL

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. SUSANA PIÑA CANCINO

ASESOR: DRA. DULCE MARIA HERNANDEZ HERNANDEZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2005



**IMSS**

m343669



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

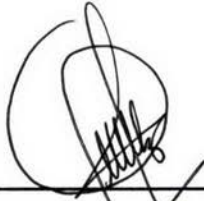
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

ESTA TESIS FUE REALIZADA EN EL  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA Y EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.  
CENTRO MEDICO SIGLO XXI.  
HOSPITALES DE REFERENCIA DEL  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL.

BAJO LA DIRECCIÓN DE  
**MC. DULCE MARIA HERNANDEZ HERNÁNDEZ.**  
INVESTIGADOR ASOCIADO C. DE LA UIMEO  
COORDINADORA DE UMAES.  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CMNSXXI



---

**Dra. Olga Georgina Martínez Montañez**

Jefe de la División de la Mujer, del Hombre y del Adulto Mayor  
Coordinador del Curso de Especialización de Epidemiología  
Unidad de Salud Pública



---

**Dra. Dulce María Hernández Hernández.**

Investigador Asociado C. De La UIMEO  
Coordinador UMAES. Hospital De Oncología  
**CMNSXXI**



## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi tutora  
Dra. Dulce María Hernández Hernández  
Por invitarme a la investigación, por sus enseñanzas, por  
creer en mí, por tenerme confianza, apoyarme  
incondicionalmente y tenerme paciencia todo el tiempo.

Dedico a mis mentores, porque gracias a ellos elegí esta  
especialidad de la cual estoy muy feliz de poder concluir  
y de ser capaz de alcanzar más triunfos.

Dra. Liria Yamamoto Kimura  
Dr. Arturo Fajardo Ortiz

## AGRADECIMIENTOS

A Dios

A mi Familia

Padres:

Eusebio Piña Cruz

Florina Cancino García

Hermanos:

Jorge Alberto

José Ricardo

Florina

María Estela

Familia Piña Díaz

Familia Cancino García

Sra. Dionisia García (†)

Por quererme tanto, procurarme siempre y sobre todo  
por su apoyo incondicional, y en cualquier circunstancia  
siempre sus brazos tendidos para Mí.

A las personas que estuvieron tan cerca y tal lejos,  
sonriendo y acompañándome en las horas de trabajo y en  
las de descanso, siempre prodigándome animo, fuerza y  
entereza.

Fernando López Mijares  
Michel Guerra Roa  
José Antonio Sagrero Ruvalcava  
Isabel y Fabián  
Dra. Dulce María Hernández Hernández  
Dra. Rita Díaz  
Dra. Hortensia Reyes Morales  
Teresa Apresa  
Sandra Sánchez  
Arquímedes Díaz Parra  
Nelida Carolina Chombo Tovar  
Laura Zerón  
Hermila y Elsa  
Dr. Luna y a todo su equipo (Colon y Recto)  
Dr. Blancas y a todo su equipo (Endoscopia)  
Dr. Felipe y Dra. Huerta de Radioterapia  
Dr. Serafín  
Dr. Cancino  
Dr. Escudero  
Enfermeras  
Asistentes  
Personal de Archivo  
Ulises Rosado Quiab  
Magali Mendoza  
Roberto Moreno  
Victor Almazán farfán  
Mi vecina Raquel y Familia

Mis jefes y amigos de trabajo  
Dra. María Eugenia  
Cristina  
Psic. María Isabel Montes de Oca  
Dr. Jesús T. Salcido Delgado  
Dra. Elvia Maldonado Macías  
Dr. Juan Aranda  
Dra. Gabriela  
Dra. Margot González León  
Dr. Jesús Maya Mondragón  
Dra. Lily  
QFB Emilia Huerta  
Dra. Cuadros  
Dra. Leonor Campos  
Dr. J. Antonio Quintana  
Dr. Fajardo (La Raza)  
Dra. Miranda (Infecto H. Pediatría)  
Dr. Gonzalo Gutiérrez  
Dr. Mario E. Rendón Macías  
T.S. Salvador F, Ruiz Gallardo  
Dr. Antonio Rosales Piñón  
Dra. Florinda Martínez Mendoza  
Leticia Fraga Baltasar  
María Guadalupe Romero Delgado  
Hugo Tudón  
Dr. Joel Navarrete

A mis Coordinadores de la Especialidad

Dr. Jorge Escobedo  
Dr. Benjamín Acosta  
Dra. Evangelina González  
Dra. Isolina Fuentes  
Dra. Georgina Martínez  
Dr. Ernesto Krug

Por sus enseñanzas por enseñarme mis debilidades y fortalezas  
siendo más perseverante en mi objetivo

Gracias  
Dios bendiga a todos su camino  
Y a mí que no me olvide

## INDICE

<b>Cáp.</b>		<b>Pág.</b>
	<b>Introducción</b>	
<b>I.</b>	<b>Cáncer anal</b>	
	Aspectos Anatómicos del Conducto Anal	1
	Aspectos Histológicos del Cáncer Anorectal	1
	Historia Natural del Cáncer Anal	3
	Diagnóstico del Cáncer Anal	3
	Sistema de Estadificación Tumoral	5
	Tratamiento del Cáncer Anal	6
	Factores Pronósticos	7
	Epidemiología del Cáncer Anorectal	9
	Factores de riesgo	10
	Virus del papiloma Humano (VPH)	11
	Toxicomanías	12
	Enfermedades benignas	13
	Conducta sexual y relaciones anales	14
	Factores gineco-obstétricos	15
<b>II.</b>	<b>Virus de papiloma humano (VPH)</b>	
	Genoma del PVH (organización y función)	16
	Tipos de virus de papiloma humano	17
	Epidemiología del Virus del Papiloma Humano	18
	Pruebas de escrutinio	18
	Diagnóstico	18
	El VPH como factor de riesgo para cáncer	19
	Sinergismo de VPH con otros factores	20
<b>III.</b>	<b>Planteamiento del problema</b>	21
<b>IV.</b>	<b>Justificación</b>	22
<b>V.</b>	<b>Objetivos</b>	
	Objetivo General	23
	Objetivos Específicos	23
<b>VI.</b>	<b>Hipótesis</b>	23
<b>VII.</b>	<b>Material y Métodos</b>	
	Diseño de estudio	23
	Período de estudio	24
	Lugares de estudio	24
	Población de estudio	24
	Selección de la población de estudio	24
	Casos	24
	Controles	25
	Muestreo	25
	Tamaño de muestra	26
	Variable Dependiente	27
	Variable Independiente.	27
	Otras variables	27

<b>VIII.</b>	<b>Factibilidad del estudio y aspectos éticos.</b>	<b>27</b>
<b>IX.</b>	<b>Prueba piloto</b>	<b>28</b>
<b>X.</b>	<b>Organización general y operacionalización de las variables</b>	<b>28</b>
<b>XI.</b>	<b>Recolección de muestras y determinación del Virus del Papiloma Humano</b>	<b>28</b>
<b>XII.</b>	<b>Determinación del Virus del Papiloma Humano</b>	<b>29</b>
<b>XIII.</b>	<b>Plan de Análisis</b>	<b>31</b>
<b>XIV.</b>	<b>Recursos humanos y técnicos</b>	<b>32</b>
<b>XV.</b>	<b>Recursos materiales</b>	<b>32</b>
<b>XV.</b>	<b>Resultados</b>	<b>33</b>
<b>XVI.I</b>	<b>Características de los pacientes con Cáncer anal</b>	
	Virus de papiloma humano y Cáncer anal	34
	Características Sociodemográficas de la población:	35
	Características de antecedentes patológicos y de conducta sexual	37
	Características gineco-obstétricas	38
	Infección por Virus de papiloma Humano	39
<b>XVI.II</b>	<b>Análisis Bivariado</b>	<b>39</b>
	Variables sociodemográficas	39
	Variables de conducta sexual	40
	Variables gineco-obstétricas	40
	Virus del papiloma humano	40
	Análisis de la infección del virus del papiloma humano	41
<b>XVI.III</b>	<b>Análisis por sexo por variable dependiente e independiente</b>	<b>41</b>
	Mujeres	41
	Hombres	42
<b>XVI.IV</b>	<b>Identificación de variables confusoras y modificadoras del efecto por medio del estimador Mantel Haenzel</b>	<b>43</b>
<b>XVI.V</b>	<b>Análisis multivariado</b>	<b>43</b>
<b>XVII.</b>	<b>Discusión</b>	<b>44</b>
<b>XVIII.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>47</b>
<b>XVIX</b>	<b>Practica ética</b>	<b>47</b>

<b>Bibliografía</b>	<b>48</b>
<b>Anexo 1.</b> Tablas A1- A4. Características de los grupos de estudio	<b>51</b>
<b>Anexo 2.</b> Tablas A5-A8. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores de acuerdo a la presentación de Cáncer anorectal.	<b>55</b>
<b>Anexo 3.</b> Tablas A9-A12. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores acuerdo a la presentación de infección del Virus del Papiloma Humano.	<b>59</b>
<b>Anexo 4.</b> Tablas A13-A16. Estimador de riesgo comparativo con respecto al Cáncer anal y a la Infección del Virus del Papiloma Humano por sexo.	<b>63</b>
<b>Anexo 5.</b> Tablas A17-A20. Identificación de variables potencialmente confusoras o modificadoras de efecto en la asociación del la infección de Virus del Papiloma Humano y Cáncer anal.	<b>67</b>
Tabla A21. Análisis multivariado de la carga viral del virus del papiloma humano para cáncer anal.	<b>70</b>
Figura A2 .Normalidad de la edad y frecuencia por grupos de edad en Casos y Controles	<b>71</b>
Figura A3. Frecuencia de carga viral del virus de papiloma humano por grupo y sexo	<b>71</b>
Figura A4. Frecuencia de infección del virus del papiloma humano por sexo	<b>71</b>
Figura A5. Caja de Turkey con el logaritmo base 10 de las cargas virales del VPH en Casos y Controles	<b>72</b>
Figura 6. Caja de Turkey con el log 10 de las cargas virales del VPH en Casos y Controles con respecto al antecedente de relaciones anales.	<b>72</b>
Figura A8. Caja de Turkey de la carga viral del VPH con el antecedente de abortos en casos de cáncer anal.	<b>72</b>
Figura A9. Caja de Turkey de la infección del VPH por antecedente ciclos menstruales en Casos y Controles	<b>72</b>
<b>Anexo 6</b>	
Resumen del estudio	
Definición de variables	
Cedula de consentimiento informado y cuestionario	
Registro de la investigación al Comité de Investigación	



## Introducción

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la falta de regulación de los factores de transcripción a nivel del DNA que conducen a la 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.

El cáncer apareció en México como la segunda causa de muerte a partir de 1989, siendo los tipos más frecuentes el de pulmón, estómago y cuello uterino. Es responsable del 12.0 % de todas las defunciones que se registran en el país

En México el Cáncer cervical es la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer. El cáncer de anal es de los menos frecuentes, sin embargo prevenible, en el año 2000 se reportaron 273 casos en la Entidad Federativa, el factor de riesgo de importancia biológica, clínica y de relevancia en Salud Pública es el virus del papiloma humano (VPH), como causa necesaria de cáncer aunque no suficiente, se sabe que hay más de 80 tipos y que es la principal infección de transmisión sexual, infecta células epiteliales y dado las similitudes histológicas en cervix y ano las posibilidades de que el VPH cause cáncer anal y en otras áreas genitales pueden ser altas ya que se han reportado presencia de este virus de un 30% al 100% 5 dependiendo de la técnica utilizada, por otro lado existen factores que se sabe intervienen independientemente de esta condición o como coadyuvantes en la infección y de persistencia del virus.

El conocimiento del virus del papiloma humano es amplio, sin embargo aun no es posible explicar los mecanismos de carcinogénesis involucrados dentro de la historia natural del virus. De cáncer anal en México es poco lo que se sabe y a nivel mundial aun quedan interrogantes o asociaciones débiles que deben de ser puestos a prueba y corroboración, la importancia del cáncer anal y del VPH es que son enfermedades prevenibles por lo que la tarea de los trabajadores de salud es conocer y generar conocimiento para participar en el proceso de prevención en la población general y de riesgo, impactando en los indicadores de salud.

## **I. Cáncer anal**

### **Aspectos Anatómicos del Conducto Anal**

El conducto anal tiene cuatro centímetros de largo se extiende entre el anillo anorectal a nivel del suelo de la pelvis, en sentido proximal, hasta el anillo anal propiamente dicho en sentido distal. El tejido del borde anal contiene todos los elementos de la piel, en tanto que la túnica escamosa de la parte distal del conducto anal esta desprovista de folículos y estructuras glandulares. El conducto anal esta rodeado por esfínteres musculares, sobre la longitud del conducto la capa del músculo liso circular interior se engrosa para formar el esfínter anal interno, involuntario en reposo. A nivel de la extensión proximal del conducto el músculo puborectal lo rodea por detrás y hacia los lados en relación distal con el músculo circular y la profundidad en relación con el esfínter interno, este complejo de tres músculos constituye el esfínter anal interno brindando un control anal voluntario adicional sobre la continencia fecal (1).

La línea dentada o pectinada se presenta desde el piso pélvico hasta el borde del ano, es el sitio en el cual se fusiona el endodermo y ectodermo durante el desarrollo embrionario, en dirección proximal hacia la línea dentada los linfáticos drenan hacia la pelvis a lo largo de los vasos rectales medios y las cadenas iliacas internas, y hacia arriba los vasos rectales superiores y los ganglios periaórticos. En la región distal en relación con la línea dentada, los linfáticos drenan a lo largo de las vías cutáneas hacia las cadenas ganglionares inguinales y, por último, a las cadenas femorales (2).

El riego sanguíneo en el recto distal y conducto anal esta dado por las arterias hemorroidales superior, media e inferior, arteria mesentérica inferior, hipogástrica y pudenda interna. El drenaje venoso sigue los mismos patrones de flujo. El esfínter rectal interno motor esta inervado por fibras simpáticas mientras que las fibras parasimpáticas del sacro median la sensación de distensión. El esfínter anal externo esta inervado por el nervio hemorroidal inferior con derivación del nervio pudendo interno (3,4). Figura 1

### **Aspectos Histológicos del Cáncer Anorectal**

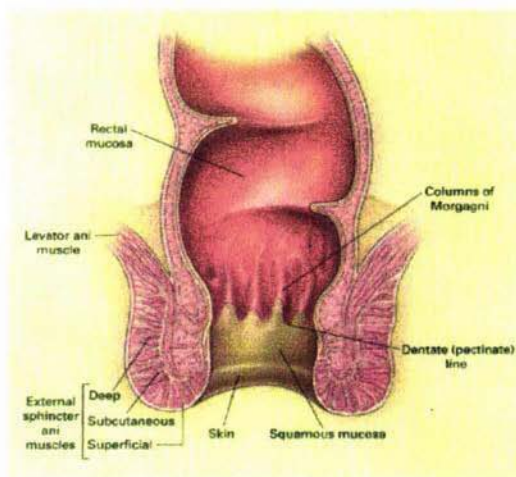
El borde anal esta constituido por apéndices, epitelio escamoso, glándulas ecinas y apocrinas, en este sitio la piel se encuentra queratinizada. La zona de la epidermis libre de apéndices se vuelve más cuboide conforme llega a la línea dentada, por lo general desprovista de queratina. En relación proximal con la línea dentada y a una longitud de hasta 20 mm, la histología celular se encuentra en transición, y por este motivo, se conoce como zona anal transicional (ZAT), en este sitio se entremezclan la mucosa escamosa con los elementos transicionales y con mucosa rectal de tipo cilindrico.



En la ZAT se originan múltiples tipos de células, alberga células de transición, células escamosas, cilíndricas, endocrinas, melanocitos y células glandulares anales, esta últimas surgen de la columna de Morgagni a nivel de la línea dentada (4).

Los tumores escamosos se desarrollan a lo largo del canal anal así como en el margen anal, los carcinomas basaloideos, como variante de los escamosos se desarrollan del epitelio justo por arriba de la línea dentada, comúnmente conocidos como carcinomas cloacogénicos, los adenocarcinomas se desarrollan de las glándulas de la línea dentada. Los carcinomas de células pequeñas en esta región son de origen neuroendocrino y poco frecuente. Los tumores en el margen anal incluyen al carcinoma escamoso, el carcinoma de células basales y el sarcoma de Kaposi, Los melanomas malignos comúnmente se desarrollan por debajo de la línea dentada (5).

**Figura 1 Anatomía del conducto anorectal**



La distribución de los tipos histopatológicos en pacientes con carcinoma anal es para células escamosas el 47%, carcinoma de células transicionales el 27%, en su conjunto pueden llegar a representar el 80%, el adenocarcinoma se distribuye de un 15% a 22%, melanoma del 1% al 2% y otros el 10%. El carcinoma de células escamosas del conducto anal es más agresivo que los del borde, se presentan con hemorragias, prurito, dolor, tenesmo. El carcinoma epidermoide se localiza en la zona cloacógena o transicional, de 6 a 12 mm arriba de la línea pectinada. Puede ser escamoso no queratizante, transicional o basaloide. El adenocarcinoma del conducto anal suele ser una extensión del carcinoma rectal (1, 5, 6).

Los carcinomas bien diferenciados se presentan en el 19.8%, moderadamente diferenciados en el 48% pobremente diferenciados 29.9% e indiferenciados 2.3% (7).



## **Historia Natural del Cáncer Anal**

La historia natural de la neoplasia intraepitelial en ano es incierto, se sabe que la neoplasia intraepitelial progresa a cáncer invasivo en el 25% de los casos en un promedio de 15 años, una proporción similar de lesión grado I progresa a grado III en un lapso de 5 años, en lo que respecta al cáncer anal es mucho menos frecuente que el cervical, la tasa de progresión es más baja para lesiones intraepiteliales grado I en ano que en cervix. Establecida la neoplasia el carcinoma anal se extiende cefálicamente e involucra a otros órganos de la pelvis, en mujeres la extensión vaginal se presenta en el 12%, en hombres invaden próstata, uretra, riñón y vesículas seminales (8, 9).

El desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado en el ano son iguales con respecto a las lesiones en cervix, el cáncer ano rectal esta asociado a cambios premalignos, incluyendo un incremento de la angiogénesis, proliferación y decremento de la apoptosis, encontrando una progresión de lesiones intraepiteliales de alto grado asociado al virus del papiloma humano (VPH) del tipo 16 en el 85%, la progresión de lesiones de bajo a alto grado en pacientes homosexuales VIH positivos es del 64% mientras que en HIV negativos es del 36% en un tiempo de 2 años. Se sugiere que la historia anal de cáncer en pacientes homosexuales es mas acelerado. Sin embargo esta transformación se observa en el mismo tiempo en algunas mujeres sin tratamiento para VPH (1, 7, 10).

La diseminación linfática ocurre por la vía inguinal, pélvica y de los nodos mesentéricos, los linfáticos inguinales están involucrados del 15 al 63% de los casos de cáncer anal, los nodos pélvicos raramente están involucrados (5% de los casos). La invasión hematógena ocurre más frecuentemente en tumores originados en la línea dentada o por arriba de ella. Las metástasis al hígado se presentan del 5 al 8 % de los pacientes, a pulmón del 2 al 4 % y al hueso en el 2 % de los casos; las metástasis distantes raramente se presentan en tumores del margen anal (1,11). Figura 2

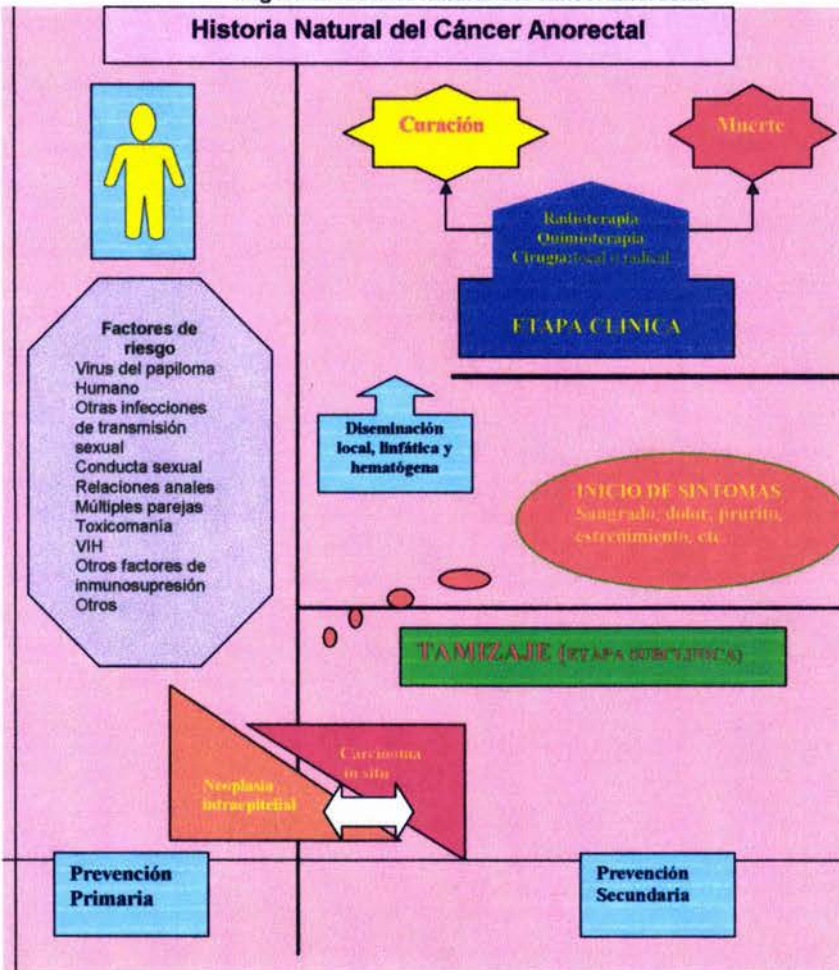
## **Diagnóstico del Cáncer Anal**

El carcinoma anorectal se presenta en un sitio accesible del tracto digestivo por lo que se pueden percibir síntomas tempranamente. El síntoma inicial y más común es el sangrado, el cual se atribuye usualmente a hemorroides, otros síntomas son dolor, tenesmo, prurito, cambios en los hábitos intestinales, descarga fecal anormal, e infrecuentemente linfadenopatía inguinal.

La duración de los síntomas varía de 2 semanas hasta a 4 años con una media de seis meses. La frecuencia de los síntomas son sangrado 50% al 94.3%, dolor 26% a 40 %, constipación 10% masa anal 9% a 67.7 %, prurito 15% a 25.7%, cambios en las características fecales 3.2%, diarrea 2.4%, estreñimiento 2% a 48.6%, otros en menos del 1%, el diagnóstico se realiza el 25% de pacientes asintomáticos.

Muchos de estos síntomas están asociados a enfermedades benignas de ano, incluyendo fístulas, fisuras en ano, hemorroides, prurito anal y condilomas anales retrasando el diagnóstico. La confusión se debe a que las condiciones benignas coexisten en el 60% en el margen anal y el 6% en el conducto anal. (1, 6, 7, 11, 12)

Figura 2. Historia natural del cáncer anorectal



El diagnóstico puede ser por medio de un examen rectal; el anoscopio, proctoscopio y ultrasonido transrectal son importantes para la evaluación de estos tumores. La exploración física describe la localización, extensión, tamaño del tumor y su relación con la línea dentada, a la palpación se describe características de consistencia, movilidad y ulceración. La biopsia incisional es el estándar de oro para el diagnóstico y estudios de gabinete permiten identificar el estadio de presentación y metástasis a pulmón u otro órgano.



Es frecuente que se realice el diagnóstico después de practicar una hemorroidectomía o drenar un absceso perirectal. El signo clínico común es la presencia de un tumor que ocasiona dolor y sangrado, en algunas ocasiones puede crecer tanto que puede ocasionar datos de obstrucción intestinal, presencia de humedad constante y mal olor (1, 4,12).

### **Sistema de Estadificación Tumoral**

La American Joint Comité on Cáncer (AJCC) y la Union Internacionale Contra le Cáncer (UICC) desarrollaron un sistema de estadificación para determinar la modalidad terapéutica utilizada. La clasificación de TNM es primariamente clínica, el tamaño del tumor esta dado por la letra T, el estado nodal por la N y esta basado en la distancia del sitio primario, así como, el número de nódulos linfáticos involucrados. Este sistema de estadificación incluye todos los carcinomas incluyendo los carcinomas cloacogénicos. Los melanomas y sarcomas no se incluyen en este sistema (1,3).

La proporción de estadios tempranos (0-II) es de 66.6% a 73.4%, estadio III el 21% y el estadio IV 12 %; aproximadamente el 8% de los carcinomas presentan metástasis a distancias y el 92% restante presenta la enfermedad local (7).

### **Estadificación**

#### **Tumor primario (T)**

Tx Tumor primario que no puede ser evaluado.

T0 No hay evidencia de tumor.

Tis Carcinoma *in situ*.

T1 Tumor de 2 cm. o menos.

T2 Tumor mayor de 2 cm. pero no sobrepasa los 5 cm.

T3 Tumor mayor de 5 cm.

T4 Tumor con invasión a órgano alguno.

#### **Nódulos Linfáticos Regionales (N)**

Nx Nódulos linfáticos regionales que no pueden ser valorados.

No Nódulos linfáticos regionales sin metástasis.

N1 Nódulos linfáticos con metástasis en región perirectal.

N2 Nódulos linfáticos inguinales, metástasis unilateral ilíaca interna, o ambos.

N3 Nódulos linfáticos con metástasis en región perirectal e inguinal.

#### **Distancia de las Metástasis (M)**

Mx Distancia de las metástasis que no puede ser valorada.

M0 Metástasis no distante.

M1 Metástasis distante.

**Tabla 1. Etapa clínica con respecto al sistema TNM**

<b>Grupo de estadios</b>			
<b>0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>II</b>	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>IIIA</b>	<b>T1</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T4</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>IIIB</b>	<b>T4</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>Cualquier T</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>Cualquier T</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>IV</b>	<b>Cualquier T</b>	<b>Cualquier N</b>	<b>M1</b>

### **Tratamiento del Cáncer Anal**

A partir de los años 90's el tratamiento quirúrgico ha declinado, siendo reemplazado por la radioterapia (67.4% a 93.5%), quimioterapia (64.8% a 73.2%) o ambas (34% a 39.6%), la combinación de las tres modalidades terapéuticas se realiza del 19.7% al 23.2% (7).

El uso de radiación externa o local (braquiterapia) se ha asociado a la erradicación local del tumor y a una cura del 70% al 90% en pacientes seleccionados, y al 50% en aquellos pacientes con tumores mayores a 5 cm. o con nódulos linfáticos positivos. La dosis óptima de radiación en el tratamiento del cáncer anal es indicador de pronóstico, la erradicación permanente en tumores primarios ocurre cuando se reciben externamente 54 Gy (unidades de radiación) en comparación a dosis menores, cuando los efectos adversos (son incontinencia, estenosis, necrosis de la mucosa y otras relacionadas a órganos vecinos) del tratamiento son importantes la necesidad de realizar una colostomía incrementa en del 6% al 12% , para disminuir este riesgo se administran inicialmente 36 Gy y posterior a dos semanas 23 Gy (3, 8).

En los pacientes con carcinoma epidermoide la modalidad de tratamiento es con radioterapia combinada con quimioterapia por ser más sensibles, la cirugía se realiza con mayor frecuencia en los pacientes con adenocarcinomas; la excisión local se prefiere realizar en los carcinomas escamosos en el margen anal.

La resección abdominoperineal con o sin terapia combinada se relaciona en pacientes con la enfermedad avanzada. Esta operación radical requiere remover el conducto anal y recto, requiriendo una colostomía permanente con una probabilidad de sobrevida menor (1, 3).

La elección del tratamiento depende de la presencia de adenopatías, para tamaños del tumor menores de 4 cm. la radioterapia o cirugía conservadora son de primera elección, con tumores mayores se emplea en conjunto la radioterapia combinada con quimioterapia, cirugía o ambas, si hay presencia de tumor en los márgenes quirúrgicos o una regresión insuficiente (menor al 50%) posterior a la evaluación post tratamiento, se somete al paciente a cirugía radical con una menor probabilidad de curación y pronóstico desfavorable, en caso contrario al paciente se le inicia nuevamente tratamiento con radioterapia con altas probabilidades de sobrevida. Figura 3

### **Factores Pronósticos**

Clínicamente la sobrevida post tratamiento se evalúa de acuerdo al tamaño del tumor y el estado de los nódulos linfáticos; la importancia de estos esta en la recurrencia de la enfermedad entre los 2 primeros años hasta los 8 años (1).

La recurrencia local en todos los casos es del 9.2%, recurrencia regional el 6.4% y la recurrencia a distancia el 16.4%, los carcinomas epidermoides tienen una recurrencia del 10.5%, 7.7% y 11.8%, los adenocarcinomas 5.6%, 3.4% y el 8.2% respectivamente. Los estadios con mayor recurrencia son el II y el III, para el primero la reaparición tumoral local es del 9.8%, regional del 16.4% y a distancia el 16.4%, para el segundo 4.5%, 11.1% y el 33.3% comparativamente (1, 7).

La recurrencia local o a distancia comparando el tratamiento primario con quimioterapia y/o cirugía (incluyendo resección abdomino perineal) para el estadio I es de 24%, II 37%, III 27%, IV 6% y para estadio desconocido el 6%. La sobrevida a 5 años del carcinoma anal es del 53.9% al 63.9%, por tipo histopatológico el epidermoide sobrevida a 5 años es similar siendo ligeramente menor en los adenocarcinomas, los pacientes con estadio I sobreviven después del diagnóstico en el 71.3%, en el estadio II 53.4%, estadio III 32.5 y estadio IV 23.1% (13).

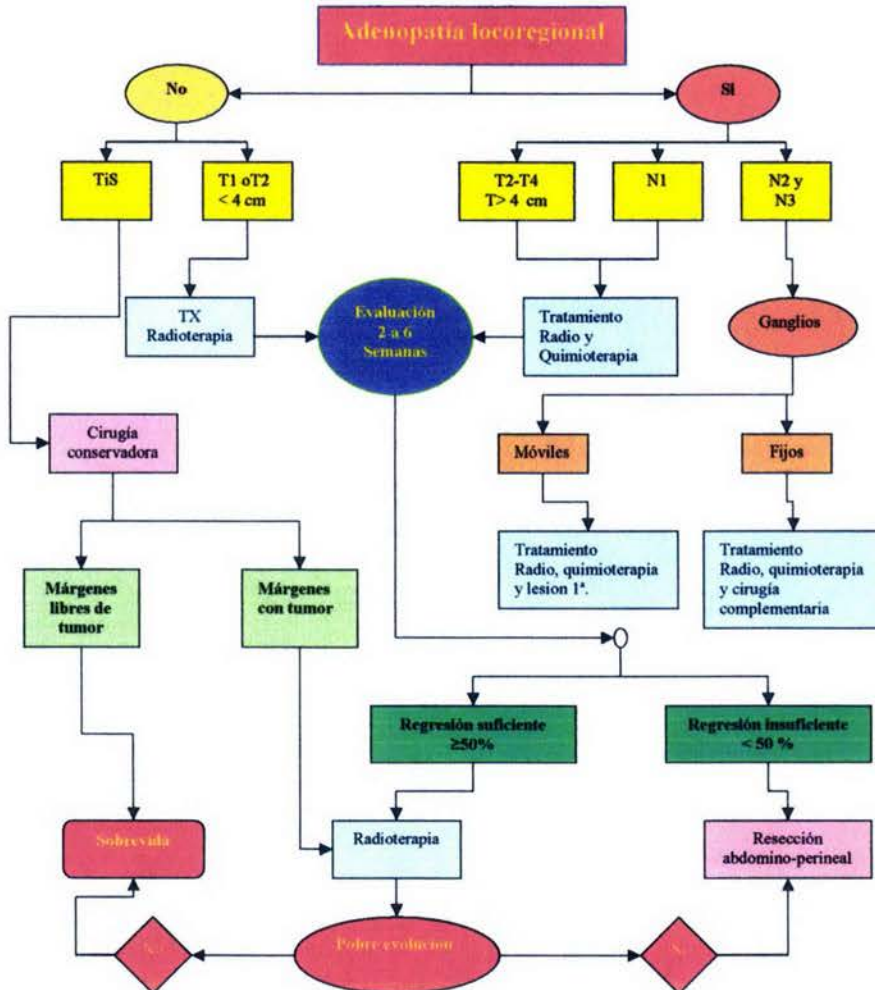
Los pacientes tratados con braquiterapia su sobrevida a 5 años tratados con respecto al tamaño del tumor T1 en el 94%, T2 en el 79%, T3 en el 53% y T4 en el 19%, en la modalidad de tratamiento de radioterapia externa combinada con quimioterapia (5-FU, cisplatino) la sobrevida a 5 años fue del 100% en T1 y T2 y en T3 en el 63% (1).

Con excepción del melanoma y sarcoma el pronóstico es mucho mas dependiente del estadio que del tipo histológico, los cloacogénicos se han considerado como carcinomas de mejor pronostico al igual que en los pacientes asintomáticos pero en estos se ha relacionado con el tamaño del tumor; con respecto a la localización del tumor, los carcinomas originados en el margen anal son de mejor pronóstico que los originados en el conducto anal (1,11).



La diferencia del pronóstico en cuanto al sexo es mas favorable en las mujeres pues tienen una sobrevida mayor a 5 años del 56.2% al 63.9%, mientras que en los hombres la sobrevida varia entre el 49.6% al 57.9% independientemente del tipo histológico (7).

Figura 3. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer anorectal



## **Epidemiología del Cáncer Anorectal**

El carcinoma de ano es una enfermedad poco común, frecuentemente tiene un curso indolente y baja tasa de metástasis distante. En EU, de 1987 a 1991 la incidencia por edad ajustada fue de 0.9 por 100 mil habitantes, la prevalencias mas altas por edad se registraron en los grupos de 50 a 59 años con el 19.6% de 60 a 69 en el 27.9% 70 a 79 22.9% y la menor frecuencia fue en el grupo con menos de 30 años en el 1.6%. Por sexo la frecuencia es mayor en mujeres con el 64.3%, Para 1999 se presentaron 4 mil nuevos casos de cáncer de ano, y ano rectal (1,700 en hombres y 2,300 en mujeres (7, 14).

En Corea se encontró una prevalencia de 1.5 % de cáncer anal entre 1989 a 1998. El Carcinoma epidermoide es el más afectado en cuanto a la infección del VPH, la frecuencia es del 94.5% para carcinoma escamosos y adenocarcinomas en el 2.71%, en cuanto al estadio del diagnostico se presenta el VPH en tumores locales en el 52.2%, regional en el 48% y en el diseminado en el 57.1% (7, 15, 16).

En el año 2000 en Estados Unidos el cáncer anal represento el 1.5% de todos los cáncer del sistema digestivo, con una estimación de tres mil cuatrocientos nuevos casos para ese año, mientras que para países latinos como Colombia para el año 2002 la incidencia de cáncer de ano fue del 0.5%. Para el 2003 se estimaron 4000 casos nuevos de cáncer anal, (1700 en hombres y 2300 en mujeres) (3, 8, 14).

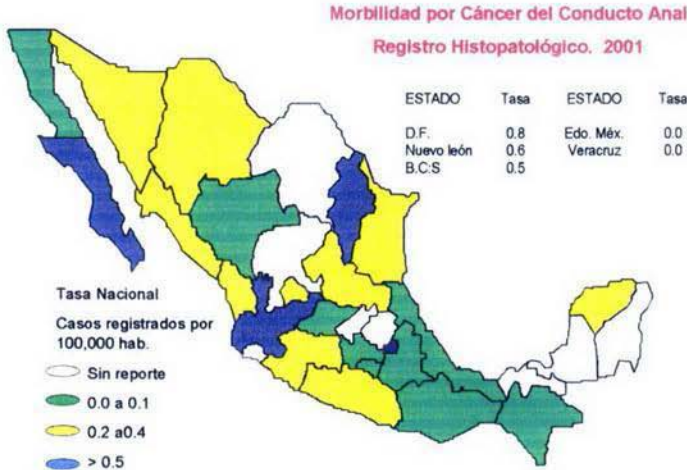
En México la frecuencia de cáncer anal no se conoce con exactitud, representan el 1.6% de todas las neoplasias ano-rectales y de estas el 0.8% corresponden exclusivamente a ano, En el año 2001 la incidencia fue de 0.2 por 100,000 habitantes con una distribución similar de acuerdo al sexo.

Los Estados con mayor número de casos son el DF (70 casos), Nuevo León (22 casos), Guerrero (13 casos), Jalisco y Michoacán (11 casos). Los Estados con tasas de incidencia alta para mujeres son: DF (0.8 por 100,000 mujeres) y Nuevo León (0.6 por 100,000 hab.) y para hombres son: DF (0.9 por 100,000 hombres), Nayarit (0.6 por 100,000 hombres) y Sonora (0.5 por 100,000 hombres) (17). Figura 4

El Instituto Nacional de Cancerología en México reporto una experiencia de diez años, con un total de 70 casos de pacientes con cáncer anal excluyendo a los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), obtuvieron una incidencia del 7.25% en relación a cáncer de recto (55.23%). La edad promedio fue de 61.7 (intervalo de 11 a 88 años), el sexo femenino fue el más afectado con una relación hombre mujer de 1:3, en otros estudios la edad de presentación del cáncer anal es similar pero la relación oscila de 2:1 a 4:1. En pacientes masculinos homosexuales (7, 12, 17).

Diversos estudios reportan las características de los pacientes con cáncer del conducto anal siendo para el nivel de educación 9% hasta un 68% para una escolaridad menor de 12 años, 54% de 13 a 16 años de escolaridad y el 16% con más de 16 años., el nivel de ingreso bajo se presentó en el 11% y medio en el 76%. Del 7% al 10% presentaron ingreso socioeconómico bajo (7,18).

**Figura 4 Distribución de la morbilidad del cáncer anal por Estados de la República**



En estados Unidos, la mortalidad en el 2003 fue de 500 muertes por año (200 muertes en hombres y 300 en mujeres), su baja mortalidad es debido a un diagnóstico en etapas tempranas y tratamiento curativo. La mortalidad en México es de 0.71% con una tasa de 0.39, para hombres es de 0.07% con una tasa de 0.04 y en mujeres de 0.06 con una tasa de 0.03 (1, 7, 14, 17).

**Factores de riesgo**

De acuerdo en los resultados de la literatura se reportan factores de riesgo con una evidencia fuerte para cáncer anal, siendo las infecciones de transmisión sexual de mayor importancia, destacando al virus del papiloma humano (VPH) en el cual ya está establecido su papel carcinogénico, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como como potenciadores como son el virus Herpes simple, *Chlamydia trachomatis*, otro factor de trascendencia son las conductas sexuales, siendo la edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, antecedente de relaciones anales de más interés y el antecedente de cáncer anogenital (cervical o vulvar). Los factores de riesgo con una evidencia moderada son las toxicomanías y factores gineco-obstétricos (paridad, número de abortos, estado de menopausia). (3)



## **Virus del papiloma Humano (VPH)**

En mujeres con diagnóstico de cáncer anal la prevalencia de VPH en el carcinoma escamoso fue del 5% por métodos histoquímicas, los cuales son métodos indirectos de medición de la infección del virus del papiloma humano. El VPH se ha detectado en conducto anal en el 85% de los tumores en este sitio, de los cuales el 82% de los adenocarcinomas es negativo. Las personas VPH negativas son de edad mayor y son acompañados por displasia del epitelio adyacente (4,6).

Kaki y colaboradores realizaron un estudio donde el objetivo fue determinar la prevalencia de VPH y el rol del virus en el desarrollo de carcinoma de células escamosas en el ano, en 19 pacientes con cáncer anal entre 1988 a 1989, las técnicas de determinación del VPH fue por medio de captura de Híbridos con la identificación de los tipos 16/11, 16/18 y 31/35/51 comparando esta prueba con PCR, reportando el 16.7% de DNA viral en los casos. Por medio del estudio de PCR se detecto el VPH en el 77.8% y en controles el 16% (19).

Eui-Gon y colaboradores determinaron la prevalencia de DNA en VPH en 21 pacientes incidentes con cáncer epidermoide en ano, reportando el 100% de infección en las muestras para VPH 16 y VPH 18, por el contrario en los controles no se obtuvo ningún caso positivo (0%), las muestras de estos fueron obtenidas por medio del tejido de hemorroidectomías electivas con epitelios normales (20).

Frisch y colaboradores reportaron de un total de 394 pacientes con cáncer anal y muestras analizadas por medio de PCR, el 90% de mujeres presento VPH y 63% en hombres ( $p < 0.0001$ ), el 78% de los hombres tuvieron el antecedente de ser homosexuales y todos fueron VPH positivos, con respecto al 58% de hombres sin antecedente de experiencias homosexuales. El tipo de virus de mayor predominio fue VPH 16 en el 87% de los canceres anales positivos a VPH (21).

En un estudio de 1988 a 1993 se diagnosticaron cincuenta y tres pacientes con carcinoma de células escamosas perianal y del conducto anal, el 34% presento secuencias para el VPH, con respecto al grupo control siendo todos negativos. Por medio de técnicas de hibridación in situ se detecto la infección de VPH en el 50 % de sujetos con cáncer anal se sugirió que la infección por este virus podría jugar un rol en la progresión de la enfermedad, ya que solo se encontró en pacientes con enfermedad de alto grado (22,23). Tabla 2

**Tabla 2. Estudios de prevalencia del Virus del papiloma humano (VPH) en el carcinoma del conducto anal de células escamosas**

<b>Año de investigación</b>	<b>Técnica/subtipos estudiados</b>	<b>Prevalencia n (%)</b>	<b>Tipo de VPH detectado mas frecuente</b>
<b>Scheurten /1986</b>	HSB/HVP 16	1/2(50%)	
<b>Hill, Coghill/1986</b>	HDNA/HVP 6, 11, 16, 18	1/1 (100%)	
<b>Palmer/1986</b>	HSB/HVP 16	6/10 (60%)	VPH 16
<b>Gal/1987</b>	IQ/AP	5/8 (62.5%)	VPH 16
<b>Wells/1987</b>	ICH/HVP 16 6, 11, 16, 18	4/9 (44.4%)	VPH 16
<b>Yun/1988</b>	IQ/AP y VPH 6, 11, 16, 18,31,33	0/1 (0%)	-
<b>Duggan/1989</b>	CH/ VPH 6,11 ,16,18	4/19 (21%)	VPH 6/16
<b>Beckman/1989</b>	CH/ VPH 6,11 ,16,18,31	23/70 (32.8%)	VPH 16
<b>Gal/1989</b>	CH/ VPH 6,11 ,16,18,31	12/18 (67%)	VPH 16
<b>Taxy/1989</b>	IQ/CH,AP y VPH 6,11 ,16,18,31	4/16 (25 %)	VPH 16
<b>Palefsky/1990</b>	HDB/ VPH 6,11 ,16,18,31, 35	10/15 (67%)	VPH 16
<b>Wolber/1990</b>	IQ/ VPH 6,11 ,16,18	14/21 (67%)	VPH 16/18
<b>Palefsky/1991</b>	IQ/RCP/HDB/VPH 6,11 ,16,18,31,33	11/13 (84.6%)	VPH 16
<b>Koulos/1991</b>	IQ/RCP/VPH,16,18,31,35	2/2 (100%)	VPH 16
<b>Kaki/1992</b>	IQ/RCP/VPH 25 tipos incluyendo 6,11 ,16,18,33	14/18 (77.8%)	VPH sin subtipos

An J Pathol 1992; 140(6):1345-55.

### **Toxicomanías**

Existen factores que con su simple presencia pueden ser potencialmente oncogénicos, como el tabaquismo y el alcohol, pueden jugar un rol importante en el desarrollo de cáncer anal, sin embargo, es importante aclarar relación de esta asociación junto con el rol de la infección de VPH en las enfermedades anogenitales ( 18,27).

Se ha reportado la relación del tabaco en el proceso de carcinogénesis, la evidencia muestra que la relación es mayor en cáncer de células escamosas, que actúa a su vez como co-carcinógeno y que las partículas carcinogénicas pueden viajar por el torrente sanguíneo provenientes del pulmón para instalarse en otros sitios como cervix y es de suponer que en el conducto anal por sus similitudes histológicas (28).

El tabaquismo tiene un rol químico en la carcinogénesis, así como en la modificación de los cambios inmunológicos y por disminuir antioxidantes nutricionales. Varios estudios de casos y controles reportan que una historia de tabaquismo incrementa el riesgo de cáncer anal por un factor de 2 a 5, independientemente de las practicas sexuales, esta relación se basa en que los pacientes con cáncer de pulmón tienen dos veces mas la frecuencia de cáncer anal (18).

Se ha observado una asociación fuerte entre tabaquismo y cáncer anal. En mujeres con antecedente de tabaquismo se relaciono al cáncer anal con un valor de P de 0.0126, reportando una RM de 9. En el cáncer de cervix esta relación ha sido consistente con riesgos de 1.8 a 3.7 y en mujeres que consumen mas de 20 cigarros por día un riesgo de 4.3 (IC95%2.4 a 7.7) ajustado por edad, edad de inicio de vida sexual y número de parejas sexuales (4,6, 28).

### **Enfermedades benignas**

En algunas instancias el tumor se desarrolla en asociación con la enfermedad de Crohn, el linfogranuloma venéreo, los condilomas o independientemente de carcinomas del tracto genital bajo en mujeres (cáncer de cervix). El cáncer anal se ha asociado en pacientes con antecedente de hemorroides, fístulas, fisuras, abscesos, e ITS con un riesgo total de 4.4%. Los pacientes diagnosticados refirieron antecedente de hemorroides en el 31.4%, fistula rectal en el 8.5% y absceso rectal en el 1.5%, otras investigaciones no encontraron dicha asociación (6,12).

Ky y colaboradores estudiaron por un periodo de 14 años a 1000 pacientes con enfermedad de Crohn con afección a recto y ano de los cuales 7 presentaban carcinoma asociado a fistula anorectal, con una incidencia del 0.7% (30).

En un estudio cuyo objetivo fue estudiar la asociación entre lesiones benignas anales y riesgo de cáncer anal, en 4 cohortes de pacientes que se hospitalizaron con el diagnóstico de enfermedades benignas de 1977 a 1989, se realizo un seguimiento con un total de 68,549 pacientes con 427,922 años persona, se reporto el 0.03% de incidencia para el cáncer epidermoide en ano después de 13 años con respecto a su primera hospitalización, con un riesgo para cáncer anal de 4.4 (IC95% 2.8-6.6) con antecedente de lesiones anales, con antecedente de fisura un riesgo relativo (RR) de 31.7 (IC95% 3.6-114.5), para pacientes con antecedente de fistula un RR de 22 (IC95% 4.4-64.3), para absceso perianal 17.7% (IC25% 2-63.9) y con antecedente de hemorroides un RR de 6.9 (IC95% 1.4-20.2).



Los autores concluyeron que el tiempo de presentación no estaba acorde con la causalidad y que esto podría explicar que probablemente sean síntomas iniciales del cáncer anal no detectado (27).

### **Conducta sexual y relaciones anales**

Holmes y colaboradores reportaron una asociación entre el número de parejas sexuales en mujeres con cáncer anorectal con significancia estadística ( $P = 0.0224$ ), Frisch reporto esta asociación con una  $P < 0.001$ , las mujeres con más de 10 parejas sexuales presentaron un riesgo de 4.9 (IC95% 2.8-8.6), el que su pareja haya tenido mas de 3 parejas un riesgo de 2.5 (IC95% 1.4-4.7), iniciar vida sexual antes de los 16 años un riesgo de 1.8 (IC95% 1.1-3.1), antecedente de relaciones anales del 6% con un riesgo de 2 (1.2-3.3) incrementándose a 2.7 al tener más de 2 parejas con contacto anal, con el antecedente de infecciones de transmisión sexual un riesgo de 19.4 (IC95% 5.7-66.5) para verrugas en el ano (VPH) y para VIH 2.4 (IC95% 1.4-4.1) con respecto a el grupo control poblacional (6).

Se ha demostrado una asociación fuerte entre carcinoma anal y relaciones anales en conductas homosexuales. Los reportes sobre las conductas sexuales, relaciones anales y la preferencia sexual, son uno de los primeros factores asociados al cáncer anal, sin embargo los resultados son débiles ya que riesgos oscilan entre 1.6 y 1.8, en sujetos heterosexuales con relaciones anales el riesgo no fue significativo, cerca del 20% de pacientes con cáncer anal reportaron ser heterosexuales con antecedente de tener relaciones anales, con valores estadísticos no significativos. Holly y colaboradores sugieren que una constante irritación, cambios inflamatorios crónicos y regeneración epitelial constante acompañan a condiciones infecciosas que pueden estar relacionadas con cáncer anal (4, 24, 25).

En lo que respecta a infecciones de transmisión sexual en pacientes con cáncer anal se reportó que el 47.1% de los pacientes tenían una historia clínica positiva para verrugas genitales y el cáncer fue asociado a gonorrea, herpes simple tipo II y Chlamydia trachomatis (12,15).

La incidencia de cáncer anal entre hombres con historia de relaciones anales es tan alta como las tasas reportadas en cáncer cervical en las mujeres, se muestran similitud histopatológica en ambas neoplasias. Investigaciones epidemiológicas evidencian una asociación entre lesiones intraepiteliales escamosas en ano e infección del virus del papiloma humano son frecuentes en la población homosexual y bisexual positivos para el virus de inmunodeficiencia adquirida (26).

## Factores gineco-obstétricos

Mujeres diagnosticadas con cáncer anorectal entre 1982 a 1985 se determinaron los factores de riesgo en un total de 56 casos y 56 controles; no se reporto asociación con respecto a las variables de fertilidad, esterilidad, historia obstétrica, higiene menstrual. Sin embargo en otro estudio se reporto una asociación de 2.6 en mujeres con menarca tardía, con periodos fértiles antes de los 25 años con riesgo de 2.9 (IC95%1.3-6.3), el iniciar vida sexual inmediato a la menarca un riesgo de 3.5 y en mujeres con más de tres abortos una RM de 2.9 (IC95%1.5-5.5) para cáncer anal (6,18).

Se cree que los aspectos hormonales juegan un papel en el desarrollo de cáncer anal, la plausibilidad biológica se basa en que las hormonas requieren de receptores en la mucosa anal la cual embriológicamente es parecida a la mucosa vaginal-cervical, evidenciando andrógenos y estrógenos en el epitelio anal, lo que sugiere que existe un rol fisiológico de las hormonas en la mucosa anal normal.

El uso de anticonceptivos no ha mostrado una asociación fuerte, así como la utilización de terapia de reemplazo, sin embargo, se ha reportado que en pacientes con cáncer de pulmón asociadas a tabaquismo y en la etapa de premenopausia incrementa su riesgo de cáncer anal, con respecto a las mujeres posmenopáusicas, con esta suposición se evaluó el riesgo simultáneo en 417 pacientes (324 mujeres y 93 hombres) con sus respectivos controles, reportando un riesgo para cáncer anal de 5.6 (IC95% 2.4-12.7) comparado con el riesgo de mujeres posmenopáusicas RM1.3 (IC95%0.8-2), el riesgo incremento a 6.4 (IC95% 3.5-12.9) en mujeres premenopáusicas fumadoras y en aquellas con un promedio de más de 20 cigarros al día un riesgo de 8.3 (IC 95% 3.5-19.9) (18).



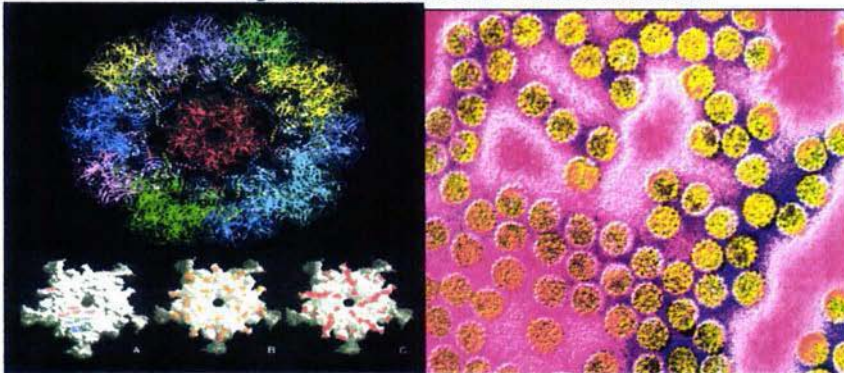
## II. Virus de papiloma humano (VPH)

### Genoma del PVH (organización y función)

El VPH pertenece a la familia de los papovavirus; que incluye a los poliomavirus (conteniendo los virus JC y BK), son icosaédricos de 45-55 nm de diámetro, son virus epiteliotrópicos y sin envoltura, con DNA circular de doble cadena y de 7.9 Kb, dividido en 6 regiones con genes estructurales tempranos E1, E2, E4, F5, E6 y E7 y dos tardíos L1 y L2, las diferencias de tipos se basa en la taxonomía con respecto al grado de secuenciación de nucleótidos en L1, E6 y E7, el 10 % de divergencia entre un tipo de VPH conocido define un nuevo tipo, con este método se han identificado mas de 80 genotipos, lo más importante se basa en el tropismo que puedan tener como actividad biológica y su bajo o alto potencial oncogénico, cuando el VPH se ha incorporado al material del núcleo celular del huésped, puede ocurrir la transformación maligna (23).

El gen E1 es necesario para la replicación temprana de eventos. E2 es un gen modulador de la transcripción de los promotores virales, la función de E4 no es bien conocida se relaciona con la madurez viral, E5 tiene una función transformacional en bovinos; en humanos se desconoce, E6 y E7 son genes relacionados con la unión de proteínas de DNA. Existe evidencia de que las secuencias E6 y E7 provee de propiedades oncogénicas al virus (30). Figura 5

Figura 5. Estructura del VPH e infección celular



Estructura del virus del papiloma humano y regiones epitópes.

Visualización de la célula infectada por el virus de papiloma humano.

La evidencia experimental e inmunológica sugiere que la infección del VPH por si solo no es suficiente para causar transformación celular a malignidad y que solo una pequeña proporción de pacientes con VPH desarrollan cáncer. Los tipos 5, 16, 18 son capaces de transformar e inmortalizar líneas celulares.

La transformación a malignidad puede estar relacionada con la introducción de un retrovirus dentro del VPH contenido en las líneas celulares, los tipos 16, 18, 31 y 33 pueden cooperar con genes *ras* para la transformación primaria en células de la piel, experimentalmente estos tipos de VPH producen aneuploidia y reducen los requerimientos del factor de crecimiento. La adición de genes *ras* activados con células inmortalizadas que contienen VPH-16 resulta de una transformación a malignidad completa y pueden producir carcinomas cuando se inyectan a ratones de experimentación (15).

### Tipos de virus de papiloma humano

De los casi 100 tipos de VPH, aproximadamente una cuarta parte producen verrugas genitales y cerca de una quinta parte son oncogénicos. Los tipos de VPH que producen transformación maligna son el 16, 18, 31 y otros. Es posible y frecuente la infección simultánea con diferentes tipos de VPH; esto ocurre en el 30-50% de los pacientes (30,31).

**Tabla3. Riesgo para cáncer anogenital con respecto a la infección del VPH**

Mucosas			Piel	
Tipo de VPH	Riesgo de cáncer	Manifestaciones	Tipo de VPH	Manifestaciones
6	Bajo	Verrugas genitales	1	Verrugas plantares
11	Bajo	Verrugas genitales	2	Verrugas vulgares
34,40,42	Bajo	Verrugas anogenitales Neoplasia intraepitelial	3	Verrugas planas
72,73	Bajo	Papilomas orales(pacientes inmunosuprimidos)	5	Verrugas benignas Epidermoplasia verruciformis
16	Alto	Lesiones malignas anogenitales	8	Carcinoma de células escamosas Queratosis actínica
18	Alto	Lesiones malignas anogenitales	36	Epidermoplasia verruciformis
31	Alto	Lesiones malignas anogenitales	48	Carcinoma de células escamosas (pacientes inmunosuprimidos)
33	Alto	Lesiones malignas anogenitales	49	Verrugas, Queratosis actínica
			-	-

J Clin Oncol.1998;16:330-337.

## **Epidemiología del Virus del Papiloma Humano**

El VPH anogenital causa infección en 20-40 millones de personas en Estados Unidos, y cada año ocurren 500 000 a un millón de casos nuevos. Se calcula que el 2% de todas las personas que llevan vida sexual activa padecen verrugas genitales visibles y un porcentaje importante presentan infección subclínica, más de una tercera parte de los diez billones de dólares que se gastan cada año en el tratamiento de ITS es para la infección causada por VPH. Se ha calculado que del 95% de los casos nuevos de cáncer anal se presentan 5300 muertes cada año (30). Tabla 3

Existen variantes en el VPH, cuando hay un cambio en la secuencia viral del 2% y están asociadas a un alto grado de lesión neoplásica intraepitelial en América central, América del sur y España la variante más frecuente es la Asia-Americana con respecto a la variante Africana prevalece en África y las Asiáticas en el suroeste de Asia y Europa. En América Latina también prevalece el tipo de VPH 33 como causa de cáncer dependiente de VPH (32,33).

### **Pruebas de escrutinio**

En un estudio se utilizó la prueba de captura de híbridos para detección de DNA del VPH, encontrando una sensibilidad del 89%, siendo mayor con respecto a la prueba de Papanicolaou repetida con una sensibilidad del 76%, por lo que la Captura de Híbridos recibió recientemente la aprobación de la FDA para salir al mercado. Considerándose esta prueba como de escrutinio para la detección de cáncer cervical primario. La Captura de Híbridos a sido reportado en estudios para determinación viral prevalencia del 81% (30,26).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la infección causada por el VPH se divide en infección subclínica (asintomática) y clínica. La infección subclínica es el diagnóstico más frecuente y es demostrada por los resultados de la prueba de Papanicolaou, colposcopia o la biopsia. En este caso no está indicado tratamiento alguno, ya que hasta el momento ningún medicamento es capaz de erradicar la infección. La infección clínica es, por definición, la presencia de verrugas, externas o internas. El VPH es ubicuo solo en las personas que nunca han estado expuestas al virus, es decir, que no han tenido relaciones sexuales. La incidencia de infección genital causada por el VPH se acerca al 70%. Sin embargo, en casi todos los casos la infección subclínica y de corta duración (30).

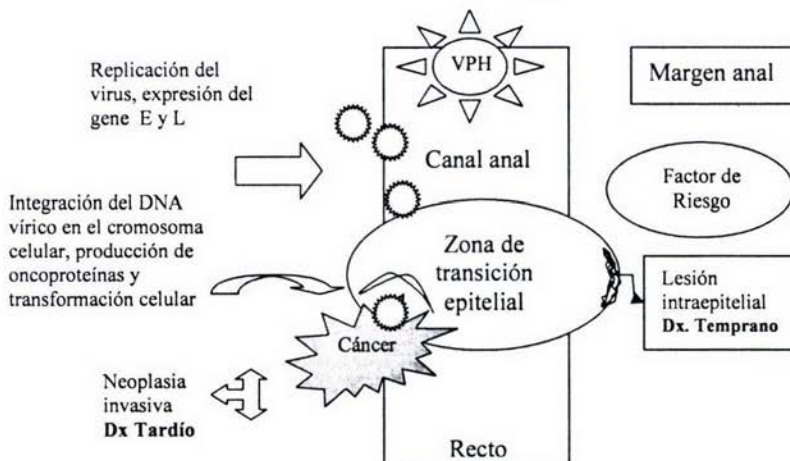


## El VPH como factor de riesgo para cáncer

El riesgo más importante para el desarrollo de cáncer anal o de una lesión precursora es la persistencia de la infección causada por VPH (variedades o tipos con propiedades oncogénicas), al estar el virus en el conducto anal este se replica e integra el DNA vírico en el cromosoma celular, esto es facilitado por las condiciones locales y factores de riesgo presentes en el individuo. En un estudio con mujeres universitarias presentaron una incidencia acumulada del 43% y la anual del 14%, la duración promedio de las infecciones nuevas fue de ocho meses, la infección persistente de VPH duraron más de seis meses.

Además del cáncer cervical el VPH se ha relacionado con cáncer de pene, del ano y de la vulva, así como algunas neoplasias malignas urológicas, no obstante en estos padecimientos no se ha establecido la evidencia con tanta seguridad. El tabaquismo se ha relacionado como factor de riesgo para padecer la infección causada por VPH, aún no hay pruebas consistentes de esta asociación (30,34).

**Figura 6. Dinámica de la infección del Virus del Papiloma Humano en el conducto anal**



## **Sinergismo de VPH con otros factores**

Los papilomavirus actúan en sinergia como promotor de unión con agentes denominados "iniciadores carcinogénicos", como son el tabaquismo, alcoholismo o virus herpes simple. En el cervix varias observaciones consistentes sugieren que se incrementa el riesgo de infección en pacientes con tabaquismo alto o tabaquismo prolongado y probablemente incrementa el riesgo con el uso prolongado de anticonceptivos orales.

La expresión y detección del VPH esta modulado por el estado de inmunidad del hospedero, el incremento de la prevalencia de VPH ocurre durante la inmunodeficiencia del embarazo, en pacientes trasplante renal, y en homosexuales HIV positivos. La estimación de la prevalencia de anomalías epiteliales en ano depende del genotipo de VPH y del método usado (15,28).

La infección del VPH resulta de la proliferación de las células epiteliales con diferentes patrones de crecimiento, dependiendo del sitio de infección y del tipo de VPH. El período de incubación puede durar semanas o meses, algunas lesiones pueden regresar espontáneamente, otras persisten o progresan a cáncer. El VPH crece al infectar las células basales epiteliales y en áreas de epitelio transicional, como el cervix o ano. El ciclo de replicación viral esta ligado al proceso epitelial de diferenciación celular de queratinocitos (15).

La infección del VPH en el tracto anogenital es frecuente en ambos sexos, algunos tipos son transmitidos sexualmente. La infección en el hombre se presenta con los tipos 6 y 11 en especímenes uretrales, los tipos 2 y 5 en muestras de semen, tipos 16 y 18 se han obtenido de muestras de biopsia de pene; en mujeres los tipos 6 y 11 se han observado en lesiones condilomatosas, tipos de VPH 16, 18, 31,33, 35 y 52 se han observado en displasias y carcinoma (15, 35).

### III. Planteamiento del problema

El cáncer anorectal es una enfermedad poco frecuente, por la misma razón se sabe poco acerca de la historia natural del mismo, se conoce que se presenta en la sexta década de la vida, aunque en hombres es en etapas más tempranas, con mayor frecuencia se presenta en mujeres (relación 3:1) y en los últimos años se ha incrementado en pacientes con VIH, siendo más rápida la evolución de lesiones intraepiteliales a cáncer en este grupo de riesgo. Es causa de 5300 muertes anuales y la calidad de vida es poco prometedora por los efectos adversos de los tratamientos y cirugías mutilantes.

Se ha establecido que el virus de papiloma humano puede tener una relación estrecha con la aparición de esta patología, esta asociación aun no ha sido bien sustentada, siendo esta la infección de transmisión sexual más frecuente no se sabe como influye para la aparición del cáncer anal o si esta interactuando con otros agentes promotores de cáncer. Se ha reportado una frecuencia de 94.5% en el carcinoma epidermoide. Autores con renombre por investigaciones con el virus de papiloma humano creen que es una causa necesaria aunque no suficiente.

Otros factores no de menor importancia se contemplan como asociados al carcinoma anorectal entre ellos son las conductas sexuales destacando las relaciones anales y el tener múltiples parejas, de la misma manera se cree que las enfermedades locales en esta región pueden jugar un papel así como las condiciones hormonales en las mujeres, el tabaquismo y el alcoholismo, la literatura científica aun no ha podido establecer asociaciones fuertes ya que los resultados presentan riesgos bajos o no hay una asociación significativa.

En México se ha publicado escasas investigaciones y de estas en población abierta, en cuanto a las características de el carcinoma anorectal y a su comportamiento en tratamientos y sobrevida, sin embargo no se tiene información sobre los factores involucrados para su desarrollo que den pauta a normar conductas para disminuir la morbilidad y mortalidad, ni el comportamiento en población derechohabiente del Instituto mexicano del Seguro Social (IMSS).

Por lo anterior surge el siguiente problema: **¿Cuál es la asociación de la infección por Virus de Papiloma Humano, en pacientes con cáncer anal?**



#### **IV. Justificación**

El cáncer es una epidemia devastadora en el mundo, representa un problema de salud pública que tiende a prevalecer en todos los países tanto desarrollados como subdesarrollados. En México ocupa el segundo lugar como causa de muerte, siendo la población en edad reproductiva la más afectada.

El impacto en las mujeres es trascendental, ya que el cáncer cervical ocupa el primer lugar como causa de morbilidad y mortalidad; se ha evidenciado, a través de estudios epidemiológicos, una fuerte asociación del virus del papiloma humano (VPH) como factor etiológico del cáncer no sólo de esta entidad, sino también, en el carcinoma anal, carcinoma de pene, de genitales, de cabeza y cuello, entre otros. Los tipos de VPH involucrados en el desarrollo del cáncer son los de alto riesgo (16, 18 principalmente), sin subestimar los tipos de mediano y bajo riesgo.

Se sabe que el VPH es una causa necesaria pero no suficiente en el origen de neoplasias, las prevalencias en población abierta es de 13% (oscila entre 8% a 20%), mientras que en casos de carcinoma anal esta cifra de prevalencia se eleva significativamente hasta un 73%.

El cáncer anorectal toma su importancia en cuanto a las similitudes del tejido sano con el cuello uterino, en cuanto a la transformación cancerígena con respecto a este último y a que es una enfermedad con altas posibilidades de ser diagnosticada en etapas tempranas, con mayor probabilidad de tratamientos curativos, respetando la anatomía y funcionalidad del tejido e incluso con la regresión de las lesiones a la normalidad siempre y cuando estén presentes los medios propicios para su detección (tamizaje), tratamiento local y disminución de las exposiciones de riesgo.

Las poblaciones están continuamente cambiando hábitos, costumbres, conforme avanza el desarrollo científico y tecnológico en lo que respecta a la salud y a la prevención de enfermedades, se ha evidenciado un papel importante en el incremento de las conductas sexuales de riesgo vinculadas con la infección de VPH y cáncer, siendo en nuestro país poco conocida esta transición de comportamientos.

Con base en lo anterior y tras considerar al carcinoma anal factible de ser prevenido, es un compromiso de los trabajadores de salud generar conocimiento a través de las herramientas epidemiológicas, estadísticas y de análisis a nuestro alcance para generar información objetiva que permita una toma de decisiones en la prevención del cáncer, participar en el proceso de educación preventiva entre la población en general, especialmente entre aquella que presenta riesgos.

## **V. Objetivos**

### **Objetivo General**

Determinar la asociación de infección por virus de papiloma humano en pacientes con cáncer anal, en un hospital de tercer nivel.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la asociación de variables sociales y demográficas (sexo, edad, estado civil, lugar de origen, lugar de residencia, escolaridad, ocupación, nivel socioeconómico) en pacientes con cáncer anal, en un hospital de tercer nivel.
- Determinar la asociación antecedentes de cáncer, antecedente de enfermedades, antecedente de enfermedades benignas, cirugías y toxicomanías en pacientes con cáncer anal, en un hospital de tercer nivel.
- Determinar la asociación de conductas sexuales (inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, antecedente de relaciones anales, uso del condón, parejas sexuales de la pareja sexual del paciente e infecciones de transmisión sexual) en pacientes con cáncer anal, en un hospital de tercer nivel.
- Determinar la asociación de factores gineco-obstétricos (embarazo, partos, abortos, uso de métodos de planificación familiar, ciclos menstruales, menopausia) en pacientes con cáncer anal, en un hospital de tercer nivel.

## **VI. Hipótesis**

Existe una asociación al menos dos veces mayor entre la infección por Virus de Papiloma Humano en cáncer anal, en pacientes referidos a un hospital de tercer nivel.

## **VII. Material y Métodos**

**Diseño de estudio:** Para responder a la pregunta de investigación y lograr los objetivos se diseñó un estudio de casos y controles; una de las ventajas es que se puede aportar información sobre una amplia gama de exposiciones, potencialmente etiológicas, que podrían estar relacionadas con la enfermedad. Aporta además información con un número relativamente pequeño de individuos.

Es eficiente para medir asociaciones con un tamaño de muestra menor a diferencia de los estudios prospectivos y para investigar enfermedades raras o que poseen un período de latencia muy largo entre la exposición y la enfermedad como el cáncer anal (36).

El efecto de la exposición de infección por Virus de Papiloma Humano como riesgo de la enfermedad (cáncer anal) se evaluó con base en la prevalencia, la cual es alta tanto para la población general 13% a un 21% para la enfermedad.

**Período de estudio:** del 1º de abril del 2004 al 15 de febrero del 2005.

### **Lugares de estudio**

- 1.- Hospital de Oncología, Centro Médico Siglo XXI.  
Servicio de Tumores en Colon y Recto, Servicio de Radioterapia.
2. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Servicio de Endoscopia.

El Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, es de tercer nivel; atiende a población derechohabiente, referida para su diagnóstico y/o tratamiento en patología oncológica, principalmente de la clase trabajadora de nivel medio y medio-bajo de la ciudad de México y de algunos Estados. Del interior de la República.

La selección de los controles se realizó en el Hospital de Especialidades que comparte características de referencia del Hospital de Oncología para enfermedades no oncológicas, los controles son pacientes que demandan atención médica en el servicio de endoscopia.

**Población de estudio:** Población derechohabiente del IMSS

### **Selección de la población de estudio**

#### **Casos**

Criterios de Inclusión para casos

- Pacientes de cualquier edad o sexo que acudan a consulta de primera vez por cáncer anorectal en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Cualquier residencia
- Pacientes con diagnóstico de primera vez (Incidentes), confirmado por histopatología de cáncer anorectal, independiente del tipo histológico.
- Firmar consentimiento informado comprometiéndose a acudir a contestar un cuestionario y toma de muestra.



### **Criterios de Exclusión para Casos**

- Discrepancia en el diagnóstico de cáncer anal.
- No contar con ninguna muestra biológica para la identificación de infección por Virus de Papiloma Humano.
- Falta de aceptación de consentimiento informado.
- No completar el cuestionario en más del 80%.

### **Controles**

Se incluyeron a controles dentro de un hospital que conforma con otros el Centro Medico Nacional Siglo XXI, por el hecho de que un control puede potencialmente convertirse en caso y al hacerlo seguirá la misma ruta de diagnóstico y tratamiento, las ventajas que se obtienen al realizar el estudio en un Centro Médico de Alta Especialidad y la accesibilidad en la selección de sujetos. Una limitante de estos es que los individuos padecen otras enfermedades y que éstas pueden asociarse positiva o negativamente a los factores de riesgo que se estudian.

Para asegurar que los casos y los controles sean comparables respecto a los factores se elegirán a los controles respecto a variables constitucionales relacionadas con el desenlace, como la edad y el sexo (36).

### **Criterios de Inclusión para controles**

- Derechohabiente del IMSS que acuda al Hospital de Especialidades al servicio de endoscopia en CMNS XXI.
- Toda persona que reúna características similares a las del caso en cuanto a edad y sexo.
- Cualquier residencia
- Pacientes con cualquier otra enfermedad diferente a cáncer anal.
- Firmar consentimiento informado comprometiéndose a contestar un cuestionario y toma de muestra.

### **Criterios de Exclusión para Controles**

- Pacientes con sospecha de cáncer anal o con diagnóstico de otro tipo de cáncer.
- No contar con ninguna muestra biológica.
- Falta de aceptación de consentimiento informado.
- No completar el cuestionario en más del 80%.

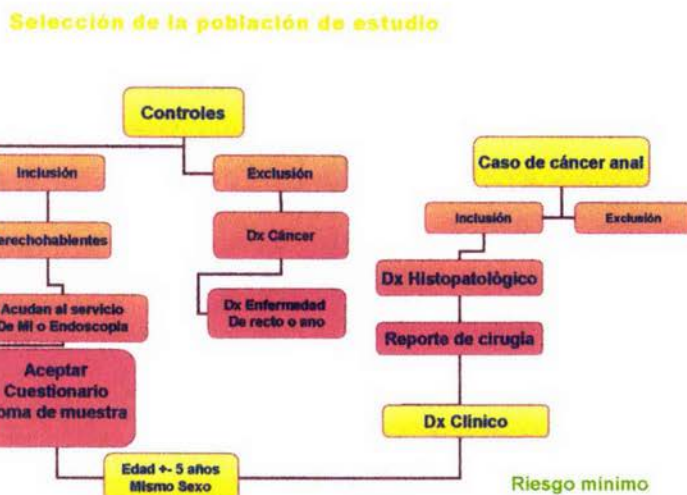
### **Muestreo**

Por el tipo de diseño no habrá muestreo probabilístico para la selección de los individuos. El diseño de selección será de casos consecutivos, el cual consiste en elegir a cada paciente que cumpla con los criterios de selección dentro de un intervalo de tiempo específico (37).

Se tomarán a todos los pacientes en quienes la enfermedad de cáncer anal ya se ha diagnosticado y que se encuentran disponibles para el estudio,

contemplando casos incidentes y prevalentes de cáncer anal, así como sus respectivos controles.

**Figura 6. Flujograma de la selección de la población de estudio para detección de infección del Virus de papiloma Humano en Cáncer anal. Estudio casos-Controles**



### Tamaño de muestra

Para la búsqueda de medidas de asociación de la infección por Virus de Papiloma Humano en cáncer anal se consideró la frecuencia esperada de infección tanto en población general como en pacientes con cáncer anal, apareamiento de un control por cada caso y apareamiento de dos controles por un caso y reobtuvo el tamaño de muestra con un control y dos controles por medio del paquete EPIINFO (37,38, 41).

La prevalencia de VPH en casos (enfermos) es de 40% (6, 22, 23, 29).

La prevalencia de VPH en controles (población general) es de 13% (34, 39, 40).

**Tabla 4. Tamaño de muestra para estudio de casos y controles**

Intervalo de Confianza (95 %)	Poder (80 %)	Relación No enfermo/enfermo	Tamaño de muestra		Total
			Controles	Enfermos	
95	80	1:1	48	48	96
95	80	2:1	68	34	102

$$\text{Fórmula: } m' = \text{Sq} \{ c(a/2) * \text{Sqrt} [(r+1) * PQ] - c(1-b) * \text{Sqrt} [r * P1Q1 + P2Q2] \} / (r * \text{Sq} [P2 - P1])$$

$$m = 0.25 * \text{Sq} \{ 1 + \text{Sqrt} [1 + 2 * (r + 1) / (m' r * \text{Abs} [P2 - P1]) ] \}$$



### **Variable Dependiente**

Cáncer anorrectal: El diagnóstico será por medios clínicos y de gabinete sustentados con el estudio histopatológico en tejido de biopsia o bien en tejido de pieza quirúrgica. Los controles son pacientes sin cáncer anal que acudan a demanda médica en el Hospital de Especialidades, por otra causa que no sea para detección, diagnóstico y tratamiento del mismo.

Escala: Cualitativa. Categorías: Presente (Casos), Ausente (controles).

### **Variable Independiente.**

Biológica: Infección por Virus del Papiloma Humano (VPH).

1.- Escala: Cualitativa: Determinación positiva/negativa

2.- Escala: Cuantitativa. Unidades RLU de carga viral

**Otras variables:** Variables sociodemográficas (edad, sexo, lugar de origen, lugar de residencia, estado civil, escolaridad, nivel socioeconómico, toxicomanías), variables de antecedentes patológicos (antecedente de cáncer, antecedente de enfermedades, antecedente de cirugías), variables de conducta sexual (edad de inicio de vida sexual, número de parejas, relaciones anales, utilización de preservativo, parejas de la actual pareja sexual, antecedente de infecciones de transmisión sexual); variables gineco-obstétricas (embarazo, partos, abortos, uso de anticonceptivos, ciclos menstruales, tratamiento de menopausia). Anexo 6

### **VIII. Factibilidad del estudio y aspectos éticos.**

Existe factibilidad para la realización del estudio, debido a que en el servicio de colon y recto endoscopia de los hospitales en los que se realizará el estudio se cuenta con la tecnología adecuada para los procedimientos de diagnóstico y tratamiento que forman parte del manejo del paciente, por lo que no implica riesgos adicionales.

La tipificación del Virus del Papiloma Humano se realizará en el laboratorio de Biología Molecular de Biomédicas de la UNAM. Se solicitará el consentimiento de la paciente; se le explicará que los procedimientos que se llevaran a cabo, son de riesgo mínimo (42).

Aprobado el protocolo de investigación por el Comité de Investigación de la Comisión Local y del Hospital de Oncología y de la Coordinación de Investigación en Salud (IMSS) el día 6 de mayo del 2004 con el número de oficio 37.56.91.2800/000098 siendo registrado el proyecto con el número 2004-3602-0010, así como la colaboración y aceptación del hospital de Especialidades, ambos hospitales del Centro Médico Siglo XXI. Ver Anexo 6

## **IX. Prueba piloto**

Antes de la aplicación de los cuestionarios a los pacientes se tomó una muestra de la población derechohabiente para ver la factibilidad y la validación del contenido del cuestionario; así como, el tiempo que se lleva con cada paciente para responderlo. La validez interna de algunas preguntas se evaluó en esta etapa, comparando las respuestas con las observadas en el expediente clínico.

Durante el proceso de recolección de datos se requirió la participación ocasional de enfermeras y médicos los cuales fueron capacitados en cuanto a la técnica de la entrevista y a la toma de muestra.

## **X. Organización general y operacionalización de las variables**

Los listados de las citas de pacientes en consulta de colon y recto, así como de radioterapia se obtuvieron por medio del sistema computarizado existente en el hospital, posteriormente en cada listado se reviso la causa de consulta medica, eligiendo solo a los pacientes con cáncer anorectal para la entrevista.

Los pacientes con el diagnóstico de interés previamente identificados y al cumplimiento de los criterios de selección se les invito a participar en el estudio y estando el consentimiento firmado se llevo a cabo la realización del cuestionario en un lugar previamente asignado para este fin. Las variables se obtuvieron por medio del interrogatorio directo con cada uno de los casos y los controles, así como la toma de muestras. Del expediente clínico se obtuvo la fecha del diagnostico, la hoja del reporte histopatológico y los datos de estadio clínico. Se revisaron los cuestionarios para evitar preguntas en blanco o no relacionadas, así como la codificación y captura en una base de datos.

## **XI. Recolección de muestras y determinación del Virus del Papiloma Humano**

Se tomaron las muestras en área de exploración en posición de decúbito ventral, con exposición del área a intervenir; la muestra se toma introduciendo un cepillo cervical Digene a una profundidad de 1 a 1.5 cm. del orificio anal, hasta que las cerdas del cepillo no sean observables. El cepillo se giro tres veces en sentido antihorario. Al sacar el cepillo se evito el contacto entre las cerdas del cepillo y la parte externa del tubo u otro objeto. Posteriormente, se introdujo el cepillo en el fondo del tubo de transporte y se rompe la varilla en la línea delimitada, cerrándolo bien. Las muestras se colocaron en una rejilla especial, manteniendo a temperatura ambiente hasta enviarla a la red fría junto con las otras muestras recolectadas.



## XII. Determinación del Virus del Papiloma Humano

La identificación y tipificación del VPH será realizada en el laboratorio de Biología Molecular de la UNAM. Las células anales obtenidas con el cepillado se mantendrán 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 anales. 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 riesgo intermedio y de alto riesgo oncogenico 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 (43, 44, 45).

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  $3 \pm 2$  min. Los tubos deben tornar 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  $\pm 5$  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  $1100 \pm 100$  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 incuban a 20-25 °C durante  $30 \pm 3$  minutos.

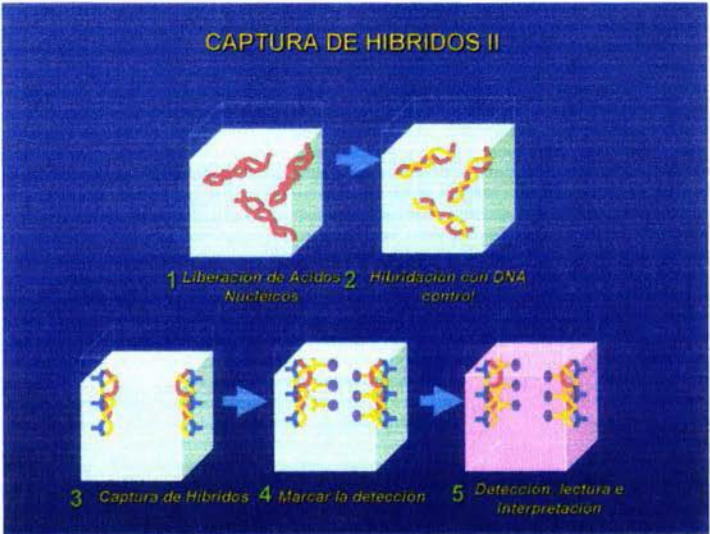
En la fase de lavado se usa el Digene's Wash Apparatus el cual realiza el lavado empezando en A1 y continúa en forma de S hacia la derecha y abajo, en 2 ciclos, después inicia en forma inversa y así hasta completar 6 ciclos. Se colocan 75µl del Reactivo de Detección 2 (CDP-star smerald, sustrato quimioluminiscente) 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 (44, 45). Figura 7

Figura 7. Esquema del procesamiento de muestras por medio de Captura de Híbridos II



### **XIII. Plan de Análisis**

El análisis de los datos se realizó de acuerdo a los objetivos e hipótesis de trabajo. Se recolectó la información de los cuestionarios obtenidos de las entrevistas, de la revisión de los expedientes clínicos (resultados histopatológicos) y del reporte de análisis de la captura de híbridos. Se realizó una base de datos en el programa SPSS (Statistical Package of Social Sciences) dicha información se verificó por medio de frecuencias simples para determinar y corregir incongruencias de la captura (46).

En las variables de tipo cuantitativo se les realizó análisis simple con la descripción de los datos se probó normalidad a través de los gráficos de dispersión y normalidad y prueba de Kolmogorov-Smirnov con una significancia mayor a 0.05. Se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión a través de la media  $\pm$  1 desviación estándar o bien la mediana o cuartiles. Para prueba de hipótesis se considero la Chi cuadrada o la Prueba Exacta de Fisher para diferencia de proporciones con dos colas en variables categóricas. Se considera un nivel de confianza del 95% (IC95%). Se estimaron las Razones de Momios con IC95% (47).

Los resultados se muestran en los anexos en primer lugar se presenta el análisis exploratorio de los datos, presentando las características de la población, posteriormente se dan a conocer la medida de asociación con sus respectivos intervalos de confianza con la variable de interés y covariables, en el siguiente paso se establece el análisis por separado en cuanto a sexo para obtener las posibles variables que pudieran intervenir modificando los resultados previos.

La carga viral del VPH obtenida como Razón de Unidad de Luz fue transformada al  $\text{Log}^{10}$  para su análisis. Se categorizó la variable en tres grupos considerando un valor  $< 1$ = carga viral baja, entre 1 y 9.999= carga viral media y  $> 10$ = carga viral alta.

Se muestra el análisis estratificado por medio del estimador de Mantel-Haenszel de las variables lo que permitió establecer una relación entre los diferentes estratos para VPH y cáncer anal determinando las variables modificadoras de efecto o factores confusores potenciales (una diferencia mayor o igual al 10% entre la razón de prevalencia cruda y la ajustada se considero para evaluar la confusión). Se consideró asimismo el efecto de posibles interacciones entre variables, así como el valor de P en cuanto a la prueba de  $X^2$  de heterogeneidad entre estratos (36, 41).

Se realizó un modelo para cada conjunto de variables sociodemográficas, variables de conducta sexual y variables gineco-obstétricas a los cuales se les analizo por medio de regresión logística, con el fin de ajustar la asociación entre la infección del virus de papiloma humano y cáncer anorectal por las variables que fueron consideradas como potenciales confusores. El estimador fue la razón de momios con sus respectivos intervalos de confianza calculados al 95%. Este análisis se realizó en el paquete estadístico de SPSS versión 12 (36, 38, 46, 47).

#### **XIV. Recursos humanos y técnicos**

Por servicio de Colón y Recto:

Médico especialista en colón y recto con experiencia en la rama.

Médico Patólogo

Básica:

Responsable del área de Biología y Genética Molecular.

Epidemiológica:

Alumno Tesista de la Especialidad

Tutor de Tesis con experiencia en Epidemiología Oncológica.

Personal técnico:

1 Técnico de Laboratorio capacitado en la técnica de PCR.

1 Capturista de programas de computación.

#### **XV. Recursos materiales**

Hospital de Especialidades y Oncología que cuenten con herramientas y material necesario para la detección de enfermedades benignas de región anorectal.

Hojas de papel para impresión de cuestionarios.

Lápices y borradores para el llenado del formato.

Tabla de soporte para las encuestas.

Thermos para transporte de muestras.

Hielo seco.

Disponibilidad de un refrigerador que mantenga temperatura de -20°C.

Digene VPH Test, Hybrid Capture Test 1000.

Digene Cervical Sampler caja con 50, 2 cajas.

VPH type 31,33,35,39,45, 51,52,56,58 kit 60 tests, 1 kit.

Computadora para la realización de base de datos, herramienta de captura y análisis de la información.



## XV. Resultados

La recolección de los datos se llevo a cabo durante el periodo del 1º abril del 2004 al 15 de febrero del 2005. Se entrevistaron a un total de 200 casos, se eliminaron 16 sujetos por tener cuestionario incompleto, para el presente análisis se tomó a la población de casos incidentes, siendo un total de 31 pacientes con muestra anal, y 125 controles de los cuales en 49 se obtuvo la muestra, siendo un total de 80 pacientes. Se pareo por edad (+ - 5 años) y sexo. Figura A1

Figura A1. Selección y eliminación de casos y controles



Los casos representaron el 41.9% (13 pacientes) del sexo masculino y el 58.1 % (18 pacientes) del sexo femenino, en los controles el 42.9 % (21 pacientes) son del sexo masculino y 57.1% (28 pacientes) fue del sexo femenino.

La media de edad en ambos grupos fue de 57.65 años (DE 13.9 años), los grupos de edad predominantes en casos son los de 60-69 años (32.3%), en los controles el grupo de mayor frecuencia el de 50 a 59 años (26.5%) (P =0.001).Figura A2

### XV.I Características de los pacientes con cáncer ano rectal

La edad de presentación del cáncer fue en la 5ta y 6ta década de la vida, la frecuencia en hombres fue del 38.5% en el grupo de menos de 50 años y en mujeres fue en mayores de 60 años con el de 61.1%.

El 87% de los casos fueron diagnosticados como cáncer anorectal y/o perianal, el 13% los representó cáncer exclusivamente de recto, Los pacientes son casos incidentes diagnosticados entre abril del año 2004 y enero-febrero del año 2005. La estadificación por medio de la clasificación TNM, fue posible en 13 pacientes (42%), de estos el 40% se encontraba en estadio clínico II y el 60% estadio III, el resto continua en investigación o no se encuentra la información. En relación al sexo en hombres el estadio II se presento en el 66.6%, no se presentaron casos con estadios avanzados, mientras que en mujeres el estadio II represento el 85.7% y el 14.3% fue para estadio IIIB. El

tipo histológico del cáncer anorectal correspondió en el 41.7% a carcinoma epidermoide.

Al interrogar sobre la presencia de síntomas el 83.9% (26 casos) refirió presentar sangrado, el 77% (24 casos) refirió dolor en la zona recto anal y alteración en las evacuaciones y estreñimiento, 42% diarrea (13 casos), 29% sensación de masa (9 casos), 39% prurito (12 casos), 16% pérdida de peso, 13% obstrucción intestinal (4 casos).

El 19% tenía indicado tratamiento quirúrgico, siendo la resección abdomino perineal y resección tumoral en el 22%, indicación para radio en el 32% y para quimioterapia en el 26% con la misma frecuencia el medicamento de elección fue 5FU solo o combinado con mitomicina (50%), combinación con cisplatino (13%), el resto estaba en estudio para determinar plan terapéutico.

### **Virus de papiloma humano y cáncer anorectal**

Se realizaron 31 tomas de muestra en conducto anal en pacientes con cáncer anorectal, reportando positividad en el 58% ( $P=0.01$ ). De estos los resultados obtenidos en el análisis de captura de híbridos se encontró que las unidades de RLU más altas se presentaron en el 83.3% de los carcinomas epidermoides con respecto al 16.7% de los adenocarcinomas, siendo estos últimos con mayor frecuencia negativos en el 92.3% para la infección del VPH. La carga viral mayor a uno se presentó en el 57.2% en etapas T2 a T4, en el 14.3% en etapas más tardías (T4N3M0).

En lo que respecta al diagnóstico clínico e infección del virus del papiloma humano solo el 18.8% representaba cáncer en recto inferior con positividad al virus de papiloma humano, los restantes (81.2%) comprendían cáncer perianal, del conducto anal y del conducto anal con extensión a recto con infección del VPH.

## **Características Sociodemográficas de la población**

### **Escolaridad**

El promedio mayor de escolaridad en ambos grupos fue del 41.9% para estudios de secundaria, seguido del 31.3% de la población con menos de 6 años de escolaridad y el 26.3% refirió primaria completa, las diferencias entre los grupos fue para casos con una frecuencia del 41.9% con secundaria con respecto a los controles con 28.6%, con menos de 6 años de escolaridad el 35.5% en casos, 28.6% para controles y para primaria completa el 16.1% en casos con el 32.7% de los controles, y solo el 6.5% de los casos presentaban una escolaridad de licenciatura y/o postgrado comparado con el 10.2% de los controles.

### **El estado civil**

Los pacientes casados o que viven con pareja para el grupo de casos fue del 41.9% y para el control de 77.6% con respecto a los pacientes que reportaron vivir solteros; el 58.1% con el 22.4 % (P=0.001).

### **Lugar de origen y residencia**

El lugar de nacimiento de los casos fue para el Distrito Federal en el 51.6 % y en los controles del 61.2 %, el lugar de residencia en ambos grupos fue mayor para el Distrito Federal en el 45.2% y 79.6% respectivamente (P=0.006). En lo que respecta a el tipo de vivienda los casos tienen casa propia en el 64.5%, en comparación con los controles con el 85.7%.

### **Ocupación**

En lo que se refiere a la actividad económica, al hogar se dedica el 29% de los casos comparado con el 24.5% de los controles, empleado 16.1% y 26.5%, Profesionista el 9.7% y 2%, jubilados y/o pensionados 9.7% y 16.3%, obreros con el 16.1% y 4.1%, independientes 19.4% y 22.4% respectivamente, profesionistas el 9.7% y 2%, los pacientes desempleados solo se presentaron en los controles con el 4.1%. Tabla A1

### **Nivel socioeconómico<sup>48</sup>**

Se conformo el índice por medio de tres indicadores el primero conformado por el numero de personas que habitan la vivienda, siendo una mediana de 4 (DE 2.28) y de mayor frecuencia en ambos grupos y el número de cuartos en la vivienda con una mediana de 2 (DE 1.1), en los casos 41.9% y en controles una frecuencia de 38.8% para dos habitaciones.



El segundo indicador lo conformo las condiciones de vivienda, para el nivel de hacinamiento (num. personas/ num. cuartos) el mayor porcentaje fue en el índice de 1 a 1.9 (54.8% para casos y 51% en controles).

El material del piso reportando el 51.3% presentaban piso con recubrimiento (35.5% para casos y 61.2% en controles), disponibilidad del agua potable siendo para ambos grupos el 92.5% con toma intradomiliaria (87.1% para casos y 95.9% en controles), la forma de eliminación de excretas, un total de 91.3% en ambos grupos refirió tener inodoro (drenaje) (83.9% para casos y 95.9% en los controles).

El tercer indicador se forma con la fusión de los dos anteriores adicionando la escolaridad del jefe de familia, refiriendo los pacientes el 30% de los jefes de familia ser empleados (29% para casos y 30.6% en controles), seguido de la ocupación independiente con un 25% ( 22.6% casos y 26.5% en controles).

Amalgamado los indicadores da como resultado nuestra variable tricotómica representando en los casos con un 12.9% para nivel alto, 48.4% para nivel medio y 38.7% para nivel bajo; en los controles el 14.3% 53.1% y 32.7% respectivamente. (39)

### **Tabaquismo**

En ambos grupos el antecedente de tabaquismo se presento el 55%, siendo el 41.9% positivo para los casos y 53.1% en los controles, los fumadores actuales representaron el 20% (22.6% para casos y 18.4 en controles) y ex-fumadores el 35% (35.5% para casos y 34.7% controles). Por sexo los hombres 23.5% y mujeres 17.4%. La mayor frecuencia de edad de inicio del consumo de tabaco fue a la edad de 21 años o más con el 61.3% (hombres en38.2% y mujeres 78.3%). La media del tiempo de fumar es de 209 meses (DE 231.78) y en los ex-fumadores la media de tiempo de dejar de fumar es de 36 meses (DE 82.90 meses) en ambos grupos. El índice de tabaquismo se realizo con las variables anteriores obteniendo tres estratos el no fumador (58.1% en casos y 46.9% en controles), tabaquismo leve a moderado (22.6% en casos y 44.9% en controles) y tabaquismo fuerte (16.1% para casos y 8.2% para controles).

### **Alcoholismo**

El de alcoholismo el total de la población el 80.6% ha consumido alguna vez bebidas alcohólicas (80.6% casos y 61.2% en controles), en cuanto a sexo los hombres tienen el antecedente de tomar bebidas alcohólicas en el 92.3% de los casos y en controles el 95.2%, la edad de 21 años o más de inicio en el consumo de alcohol fue para ambos grupos con el 56.3%, en mujeres con una frecuencia del 69.6%, sin embargo en los hombres la edad de inicio de 16 a 20 años se presento en el 50%. El grupo de tomadores leves a moderados fue el de mayor frecuencia con un 54.8% en casos y 32.6% en controles con respecto al índice de alcoholismo formado a partir de las variables con excepción del tipo de alcohol, siendo con mayor frecuencia la cerveza y el brandy en ambos grupos, la bebida más ingerida. Tabla A2

## **Características de antecedentes patológicos y de conducta sexual**

### **Antecedentes de enfermedades**

Los controles presentaron alguna patología en el 74.2% con respecto a los controles con el 59.2%, con respecto a la presencia de enfermedades crónico-degenerativas la frecuencia en casos fue de 12.2% y en controles el 26.5%. Es de notar que el antecedente de enfermedades de recto como son las hemorroides en los casos se presentó en el 45.16% en casos en comparación del 4.1% de los controles.

### **Antecedente de cirugías**

El 78.8% de la población refirió someterse alguna vez a cirugía, siendo para casos el 81.6% y controles el 74.2%, en lo que respecta a cirugías de recto inferior (anorrectales) se presentaron en el 9.5% y 7.9% respectivamente.

### **Antecedente de cáncer**

El 41.9% de los casos refirió tener al menos un familiar con cáncer e comparación de los controles con un 38.8%. Tabla A2

### **Conducta sexual**

El 3.8% de la población no ha indicado relaciones sexuales (2 casos y un control) -se incluyeron en el análisis en el grupo de bajo riesgo en cuanto a la edad de inicio de vida sexual-, la media de inicio de vida sexual ambos grupos fue de 18 años, el grupo de cáncer anorectal inicio relaciones a los diez y ocho años o menos en el 54.8% y en controles en 57.1%, las edades más frecuentes fueron entre 17 y 20 años (50.1%).

Los sujetos que refirieron tener al menos una pareja fue del 35.5% para casos y 36.7% en controles, en los pacientes con cáncer que mencionaron tener 2 parejas fue del 16.1% y en los controles 12.2%, de 3 a 5 parejas 25.8% y 26.5% para más de seis parejas sexuales el 22.6% y 24.5% respectivamente. La frecuencia de relaciones anales en la población fue del 32.5% (41.9% en casos y 26.5% en controles), de estas la frecuencia de relaciones anales entre casi nunca y algunas veces fue del 32.3% en los casos y 20.4% en los controles, la frecuencia para relaciones entre casi siempre y siempre fue del 9.7% y 6.1% comparativamente entre ambos grupos.

La no utilización del condón para protección o como uso anticonceptivo represento el 76.2% del total de la población, la población que refirió usarlo fue para casos en el 25.8% y para controles el 22.4%, la frecuencia de uso entre algunas veces a muchas veces (15% población total) fue de 12.9% y 16.3% y, de casi siempre a siempre el 12.9% y 6.1% respectivamente.



Los pacientes que respondieron afirmativamente en el conocimiento de tener o haber tenido su pareja sexual otra(s) pareja(s) fue del 48.8%, los casos que respondieron tener sus parejas de una a dos parejas fue el 48.4% y en los controles 34.7%, para mas de tres parejas fue del 3.2% y 10.2% respectivamente.

Los sujetos que respondieron tener el antecedente de infecciones de transmisión sexual fue el 15%, siendo para casos el 9.7% y controles el 18.4%, presentándose el VIH en el 3.2% de los casos y en controles en el 2%, seguido de la gonorrea en el 6.5% de los casos y 4.1% en controles, otras infecciones se mencionaron presentándose en una sola ocasión en alguno de los grupos tales como sífilis, cóndilomas, cándida, bacteriosis, VPH y herpes genital. Tabla A3

### **Características gineco-obstétricas**

De las 46 mujeres, refirieron haber estado embarazada el 93.5%, de las cuales el 89% de los casos se embarazo al menos una vez con respecto a los controles con el 96.4%. El grupo de edad con mayor frecuencia de embarazos fue de dieciocho a veintiún años (41.86%). Las diferencias entre los casos y controles con respecto a los grupos de edad de embarazo fueron de catorce a diez y siete años 11% y 44%, del grupo de diez y ocho a veintiún años 51% y 25% y finalmente el grupo mayor de veintiún años con el 27% y 31% respectivamente.

La media de embarazos en ambos grupos fue de 3. Los casos que tuvieron partos de uno a tres fue el 37.5%, de cuatro a cinco el 18.7% y más de seis partos el 48.8% con respecto a los controles con 26.6%, 40.7% y 26.7% comparativamente. En los casos 2 mujeres tuvieron cesárea y en los controles una mujer. En lo concerniente a abortos, los casos que no presentaron aborto fue el 68%, las que presentaron de uno a dos fueron 5 mujeres (20%) y más de dos en tres mujeres (12%), en controles en el primer grupo lo representaron 10 mujeres (47.6%), y en el segundo diez (47.6%) y en el tercer grupo solo una mujer (4.8%).

La utilización de algún método de planificación familiar se presento en las mujeres en el 51%, en los casos la utilización es del 53% y en controles el 51%. De los mas frecuentes en uso es la pastilla anticonceptiva en el 26.6% (casos 28% y controles 25%), seguido del dispositivo en el 8.8% y cirugía en el 6.6%. La media en tiempo de uso de cualquier método fue de 27 meses en los casos y de 26 meses en controles.

El 84.7% de las mujeres refirieron el cese de sus ciclos menstruales (en casos el 89% y en controles el 82.1), con una mediana de 124 meses en casos y 97 meses en los controles, la frecuencia de mujeres con ciclos menstruales fue para casos el 11% y en controles el 17.5%.



El 12.5% de las mujeres con cáncer anorectal refirieron tomar algún tipo de medicamento para aliviar los síntomas de la menopausia, en comparación de los controles con un 21.7%; de los casos el 50% recibió tratamiento por más de seis meses en comparación con el grupo control con un 60%. Tabla A4

### **Infección por Virus de papiloma Humano**

Por medio de la Captura de Híbridos se determinó la infección del virus del papiloma humano en el conducto anal, el número de pruebas totales fue de 80, siendo en 31 casos y 49 en controles, el total de casos del sexo femenino el 44.4% fue positivo y en hombres con cáncer anal el 38.5 %, la media de valores de RLU fue de 182 para casos y en controles 2.96 RLU, los primeros presentaron prueba con RLU con más de la unidad de RLU en el 32.3% (10 casos positivos), en cuanto a sexo masculino el 14.7% fue positivo de estos el 30.8% fueron casos con RLU altas y el 4.8% en controles, en mujeres con cáncer salieron positivas en el 33.3% no teniendo controles positivas. Tabla A4 Figura A3 y A4

De los trece casos positivos a VPH el 53.9% refirió tener estudios de primaria completa o menos, el 38.5% secundaria y/o preparatoria y solo el 7.7% licenciatura, el 80% nivel socioeconómico bajo. En toxicomanías el 38.5 no fumaba, 23.1% era fumador leve, el 7.7% fumador moderado y 30.8 fumador fuerte, en alcoholismo los no bebedores positivos representó un 23%, leve el 61.5% y fuerte en el 15.4%. En conducta sexual el 53.8% inicio relaciones sexuales antes de los 18 años y refirió haber tenido mas de dos parejas sexuales en su vida, el 46.2% tener relaciones anales, el 76.9% no utiliza preservativo en el acto sexual y el 7.7% con antecedente de infecciones de transmisión sexual.

De un total de 21 hombres con cáncer anal 5 de ellos fueron casos positivos a infección del virus del papiloma humano, el 100% presentó antecedente de tener relaciones sexuales por ano, y el 60% de los casos refirió relaciones homosexuales. En mujeres ninguna respondió tener relaciones con mujeres.

## **XVI.II Análisis Bivariado**

### **Variabes sociodemográficas**

La asociación entre cáncer anorectal con respecto a los controles con variables sociodemográficas, este análisis muestra asociaciones fuertes entre cáncer anorectal con sujetos que viven con pareja con una RM 4.78 (IC 95% 1.79-12.7) con una P 0.001, ser originario del estado de México presento una RM de 1.88 (IC95% 0.33-10.7) y para el mismo Estado en la variable lugar de residencia una RM de 3.48 (IC 95% 0.7-18.6).

En cuanto al grado de escolaridad el grado de mayor educación se tomo como referencia resultando una RM de 1.96 (IC95% 0.25-18.3) para los sujetos que estudiaron menos primaria completa o no estudiaron, y una RM de 2.32 (IC95% 0.3-21.3) en aquellos con secundaria y preparatoria completa. El nivel socioeconómico se presento para el nivel socioeconómico bajo una RM de 1.31 (IC95% 0.25-7). Tabla 5

En antecedentes patológicos presentar un antecedente de enfermedades hemorroidales se obtuvo una R; 21 (IC95% 3.43-1667), en antecedente de cirugías y de cáncer familiar las estimaciones no son significativas y sus intervalos son imprecisos.

Con respecto al índice de tabaquismo y alcoholismo se observa en el grupo de fumadores fuertes una RM 2.21 (IC95% 0.4-12.3) y en el grupo de tomadores leves una RM 3.36 (IC95% 0.9-12.5). Tabla 6

### **Variables de conducta sexual**

Para variables de conducta sexual el iniciar vida sexual antes de los 18 años, el número de parejas, el uso y frecuencia del condón, no se presentó asociación; Las relaciones anales, frecuencia de las mismas presentaron una razón de momios de dos con intervalos imprecisos, el hecho de que la pareja del paciente haya estado expuesto sexualmente con otras parejas presenta una RM 1.96 (IC95% 0.8-5). El antecedente de infecciones de transmisión no se observo asociación; para VIH y gonorrea la razón de momios fue de 1.43. Tabla 7

### **Variables gineco-obstétricas**

Los antecedentes gineco-obstétricos el tener más de dos abortos presento una RM de 1.76 (IC95% 0.1-51). El uso de anticonceptivos no se observo asociación, ni en el tipo de anticonceptivo utilizado en especial los hormonales, ser una mujer sin ciclos menstruales presento una RM 1.74 (IC95%0.25-15) para cáncer anorectal, tener una menopausia mayor a 180 meses presento una RM 1.82 (IC95% 0.4-8.2). Tabla A8

### **Virus del papiloma humano**

En lo que respecta a la variable de interés, la infección del virus de papiloma humano por la medición en RLU por el método de captura de híbridos presento una RM de 23 (IC95%2.68-508) para cáncer anorectal. Tabla A8

En la figura 5 se grafica la intensidad de luz (RLU) de la carga viral en las muestras de conducto anal, observando que hay diferencias importantes entre los casos y los controles, que a pesar de tener casos positivos existe una diferencia importante en la intensidad de luz.



## **Análisis de la infección del virus del papiloma humano**

Para considerar posibles confusores o factores potencialmente confusores presentamos en análisis de las covariables con respecto a la variable de exposición.

En las variables sociodemográficas el ser originario y residente del Estado de México asociación pero con imprecisión en las mediciones, en cuanto a la educación tener estudios incompletos a la primaria o no haber estudiado presenta una RM 9 (IC95% 0.7-2.56), se asocio débilmente la infección del virus del papiloma humano al nivel socioeconómico bajo. Tener antecedente de alguna enfermedad presenta una RM 4.4 (IC95% 1.05-21), el haber tenido hemorroides una RM 2.8 (IC95% 0.8-10), antecedente de cáncer familiar una RM 2 (IC95% 0.6-7). En cuanto a las toxicomanías el ser fumador fuerte presenta una RM 3.8 (IC95% 0.7-22.3). Tablas A9-A10

En cuanto a variables de la conducta sexual el tener más de tres parejas presenta una RM 1.6 (IC95% 0.4-6.4) y el antecedente de tener relaciones ano rectales con una frecuencia de siempre a casi siempre una RM 5.7 (IC95% 0.8-55.5), el que la pareja del paciente haya tenido otras parejas el estimador presenta una RM 2.7 (IC95% 0.9-9) y este aumenta al tener mas de dos parejas con la RM 4.9 (IC95% 0.6-41), el tener infecciones de transmisión sexual presenta una RM 2.3 (IC95% 0.5-98). La carga viral del VPH se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con antecedente de relaciones anales, siendo en casos aun todavía más alta. Tabla A11, Figura 6

En las mujeres el tener mas de 6 embarazos presenta una RM 3.21 (IC95% 0.5-23), el haber tenido mas de dos abortos a lo largo de la vida presenta una RM de 13.2 (IC95% 0.9-418), usar algún método de planificación familiar presenta una RM 2.1 incrementándose al utilizar métodos hormonales con una RM 4.2 (IC95% 0.8-24), las variables restantes no muestra una asociación para la infección del virus del papiloma humano, sin embargo para mujeres con antecedente de ausencia de ciclos menstruales (menopausia) las cargas virales altas se presentan en mujeres con antecedente de aborto en los casos y en las mujeres con menopausia tanto en casos como en controles. Tabla A12, Figura A8 y A9

### **XVI.III Análisis por sexo por variable dependiente e independiente**

#### **Mujeres**

##### **Variable dependiente (cáncer anal)**

La mujeres que viven con pareja tiene un riesgo casi igual con respecto al estimador crudo, el ser residente del estado de México aumenta la estimación a una RM 6.1 (IC95% 0.0-41) con respecto a la RM cruda (RM<sub>c</sub>) de 1.88.



La estimación en cuanto a nivel socioeconómico bajo incremento 0.3, así como el tener antecedente de enfermedades con una RM 3.8 (IC95% 0.6-21) con respecto a la RM<sub>C</sub> 1.98, el antecedente de hemorroides la estimación se incrementa en 0.6. Ser una mujer con tabaquismo fuerte incrementa el riesgo con una RM de 4.68 (IC95% 0.2-137) con respecto a la RM cruda 2.2, así como un incremento en aquellas que consumen alcohol leve o moderadamente RM 7.2 (IC95% 1.4-42) en comparación con la RM<sub>C</sub> de 3.36. Iniciar vida sexual a los 18 años o menos presenta una RM 2.6 (IC95% 0.7-10), y el tener más de 6 parejas sexuales una RM de 1.8 (IC95% 0.0-721) con respecto al crudo RM 0.8 y RM 0.9 respectivamente.

#### **Variable independiente (infección del virus del papiloma humano)**

El tener pareja aumenta a una RM 2.96 con respecto a la cruda RM 0.4, tener antecedente de enfermedades con una RM<sub>C</sub> de 4.4 a una RM de 6.7 (IC95% 0.7-155), así como se fumadora fuerte con una RM<sub>C</sub> 3.8 a una RM 9.2 (IC95% 0.5-324) y de alcoholismo leve a moderado con una RM<sub>C</sub> 0.4 a RM 7 (IC95% 0.02-6.4). El tener más de dos parejas sexuales incrementa una RM<sub>C</sub> de 1.6 a una RM 5 (IC95% 0.6-35), no utilizar condón incrementa el riesgo de RM<sub>C</sub> 1.4 a una RM 2.9 (IC95% 0.3-71) y el que la pareja de la mujer haya tenido otras parejas sexuales de una RM<sub>C</sub> 2.7 a una RM de 12 (IC95% 1.3-275) siendo del conocimiento de esta el que su pareja tuviera más de dos parejas una RM 19 (IC95% 1.07-709). Tablas A13-A14

### **Hombres**

#### **Variable dependiente (cáncer anal)**

En los hombres ser originario y residente del estado de México presenta una RM de 9.6 y RM 5 con respecto a la RM<sub>C</sub> 1.9 y RM<sub>C</sub> 1.88. Tener experiencia de relaciones anales presenta una RM<sub>C</sub> 2 incrementándose en los hombres a una RM de 5.6 (IC95% 0.5-79) el resto de variables no hay incremento importante del estimador obtenido con respecto al crudo.

#### **Variable independiente (infección del virus del papiloma humano)**

El nacer en el estado de México presenta una RM de 3.2 con respecto a la RM<sub>C</sub> 2.2, el haber tenido hemorroides presenta una RM de 3.3 IC95% 0.5-24) con respecto a la RM<sub>C</sub> 2.8 el antecedente de cirugías la RM<sub>C</sub> 1.9 incrementa el estimador a una RM de 2.4 (IC95% 0.3-21). En las variables de conducta sexual iniciar vida sexual a los 18 años o menos presenta una RM<sub>C</sub> 1.2 y se incrementa en hombres a una RM 3.3 (IC95% 0.5-21), tener relaciones anales de una RM<sub>C</sub> 1 a una RM 2.5 (IC95% 0.4-89) con incremento del estimador al tener relaciones anales siempre o casi siempre a una RM 15 (IC95% 1.482). el utilizar preservativo con una frecuencia de alguna a muchas veces presenta una RM<sub>C</sub> de 0.5 e incrementa a una RM 6 (IC95% 0.2-333). Tablas A15-A16

#### **XVI.IV Identificación de variables confusoras y modificadoras del efecto por medio del estimador Mantel Haenzel**

La confusión es un sesgo que depende de dos asociaciones confusor con exposición y confusor con enfermedad. Se realizó el estimador de las covariables potencialmente confusoras tanto para virus de papiloma humano como para cáncer anorectal. Tablas 5-12

Con el fin de describir la modificación del efecto, se realizó un método sencillo y confiable que es la presentación de los estimados de las variables separadamente por la variable dicotómica sexo, tanto para casos y controles como para virus de papiloma humano. Tablas 13-16

Por medio del análisis y teniendo el 10% o más de diferencia entre el estimador crudo de la infección del virus de papiloma humano en el cáncer anorectal se obtuvieron las variables confusoras: estado civil, lugar de origen, alcoholismo, infecciones de transmisión sexual, número de embarazos, número de abortos, utilización de métodos de planificación familiar, uso de anticonceptivos hormonales y tiempo de menopausia, con la presentación del valor de P de homogeneidad siendo significativa al ser menor de 0.05. Estas variables al igual que las modificadoras del efecto se introdujeron a un análisis multivariado por medio de regresión logística, punto explicado a continuación. Tablas 17-20

#### **XVI.V Análisis multivariado**

Este método permite controlar la confusión y evaluar las interacciones de las múltiples variables. Se realizó una regresión logística condicional permitiendo que los datos de caso-control apareados sean analizados con el necesario control de los factores de apareamiento, así como el control de los factores confusores adicionales por los que no se pareó. Para evitar el sesgo en el estimado bruto se estratificó por el factor de apareamiento sexo.

El modelo para la regresión de interés fue el logaritmo base<sup>10</sup> de la carga viral del virus del papiloma humano en las células y la variable de efecto -cáncer anorectal-. Se ajustó por variables que fueron significativas, resultando para una carga alta una Razón de Momios de 27.8 (IC95% 1.8-437.6) como probabilidad de cáncer anorectal estando presente el factor virus de papiloma humano con una significancia de  $P < 0.05$ . Tabla 21

Se realizó un modelo incluyendo a las variables sociodemográficas potencialmente confusoras y/o modificadoras del efecto resultando una RM de 4 (IC95% 1.2-14) con una  $P 0.03$  para la infección del virus del papiloma humano en cáncer anal, ajustado por las variable lugar de residencia, estado civil y alcoholismo.



Para el modelo de infección por VPH y cáncer anorectal con variables de conducta sexual siendo edad de inicio de vida sexual activa, número de parejas, relaciones anales, uso del condón, antecedente de mi pareja con otras parejas e ITS son variables que se consideraron para la realización de la regresión logística por ser confusoras y/o modificadoras de efecto con respecto a la infección de VPH en el cáncer anal, resultando una RM de 3.7 (IC95%1.3-10.5) (P0.01)

En lo que respecta a las variables gineco-obstétricas sometidas a la regresión no se mostró evidencia de interacción con el virus del papiloma humano y cáncer anal.

## **XVII. Discusión**

Los resultados del estudio muestran que la infección por virus de papiloma humano es un factor fuertemente asociado a la presencia de cáncer anal ((ORa= 27.8; 1.8-437), siendo consistente con los reportes publicados (1, 6, 9,22).

La frecuencia por VPH en pacientes con cáncer anorectal en nuestro estudio fue de 42%, cifra promedio reportada en otros estudios. De acuerdo al reporte de Kaki et al, identifican una diferencia de casi 60% (16.7% por captura de híbridos vs 77.8% por PCR) en la identificación de infección por VPH, debida al método de medición, es posible que la frecuencia observada en nuestro estudio, esté subestimada. Otro factor que puede influir en la diferencia de frecuencia de infección es el hecho de que en ésta serie se incluyó algunos pacientes con lesión de recto inferior (14%). En este sitio anatómico es menos probable que se presente una infección por VPH, de hecho de los cuatro casos identificados, uno de ellos fue positivo a VPH. Por otro lado la determinación por captura de híbridos, solo identifica infección por virus considerados de alto riesgo oncogénico (16,49). La frecuencia de infección del VPH en pacientes controles fue de 16.3% similar a la reportada en la población general (19, 34, 39).

En la literatura el VPH se encuentra en altas concentraciones en los pacientes con enfermedad avanzada, en nuestro estudio encontramos el 14.3% para estadios clínicos grado IIIB y de acuerdo al tipo histológico los epidermoides (basaloides y keratinizantes) presentan infección del VPH acorde a la literatura internacional. Los casos más agresivos se presentaron en el 14.3% de las mujeres no encontrando casos avanzados en hombres. Sin embargo autores como Bosch no encontraron relación entre la infección del VPH con el estadio clínico. (6, 7, 16, 49)

La edad de presentación del cáncer fue en la 5ta y 6ta década de la vida, la frecuencia en hombres fue del 38.5% en el grupo de menos de 50 años y en mujeres fue en mayores de 60 años con el 61.1%, esta diferencia ha sido encontrada por Frisch, Ruiz Molina aunque en frecuencias mas altas (1, 12, 25, 40).



En los estudios sobre cáncer anal las variables sociales y demográficas no son exploradas en toda su magnitud, en cuanto a nivel socioeconómico se explora ingreso económico con frecuencias altas de cáncer anal en pacientes con ingreso menor; el reporte presentado en esta investigación es de 1.31 (IC95% 0.25-7) para nivel socioeconómico bajo, sin ser significativos en el análisis por sexo, en el estado civil se muestra que el tener pareja estando soltero o, casado o divorciado tienen un riesgo de 3.1 (IC 95% 1.2-8.4) para mujeres y 8.6 (IC95% 2.5-29.6) en hombres, con respecto al presente estudio se obtuvo una  $RM_c$  de 4.78 (IC95% 1.62-14.45), en mujeres una  $RM$  1.8 y sin asociación en hombres. El cuanto a la variable residencia no hay reportes en cuanto a ser originario o residente de un área rural o urbana, sin embargo, nosotros reportamos una asociación baja en pacientes que viven fuera del Distrito Federal (7, 18).

No hay pruebas contundentes con respecto a escolaridad, sin embargo algunos autores reportan frecuencias altas en casos con cáncer anal con menor años de estudio realizados (7% al 10%), en nuestro estudio la frecuencia de estudios con primaria completa o menos es del 61.3%. de ingreso el 32.7% de los casos se clasifican en el nivel socio económico bajo siendo mayor que la reportada. (6, 7, 18, 39).

Se ha documentado a las enfermedades locales de ano como factores de riesgo, a pesar de encontrar riesgo importante aun con intervalos imprecisos, al introducirlas en el modelo de regresión no hay asociación ni modificación del estimador para la variable resultado, por lo que estamos de acuerdo en que las enfermedades benignas ano rectales pueden ser parte del cuadro temprano del cáncer como síntomas tempranos. (1,11, 27)

Las toxicomanías presentan un riesgo débil en cuanto a la presencia del cáncer anal y en la regresión logística no se presenta asociación, como lo reportado por Holmes. (6, 18, 28).

El riesgo de la no utilización de preservativo es mayor en mujeres que en hombres y no es fuerte en cuanto al cáncer anal. Con respecto a la conducta sexual hay grande. Los condones no previenen por completo la transmisión del VPH porque se puede diseminar durante los juegos sexuales y otras actividades sexuales distintas del coito (6, 30, 40, 49).

La proporción de infección del VPH en cáncer anal en mujeres se ha presentado hasta en un 90 %, en esta investigación se reporta un 61.5% siendo una frecuencia casi del doble con respecto a los hombres, los factores que tienen asociación en las mujeres para la presentación de cáncer anal es el antecedente de enfermedades, enfermedades en recto inferior como hemorroides ( $RM$  21.6 IC95% 2.2-523), el antecedente de tabaquismo, en especial ser mujer fumadora fuerte ( $RM$  4.2 IC95% 0.2-137) y el antecedente de tomar bebidas alcohólicas (7.2 IC95% 1.4-42).

Factores de conducta sexual como el iniciar relaciones sexuales antes de los 18 años, (RM 2.6 IC95% 0.7-10), el tener más de 3 parejas sexuales (en ambos más alta en las publicaciones); en las condiciones reproductivas el antecedente de abortos es ligeramente menor que la publicada por Frish (RM2.9 IC95% 1.5-5.5), y la ausencia de ciclos menstruales por más de 180 meses para el desarrollo de cáncer anal (18, 21, 25,28).

En base a lo anterior probablemente las mujeres tengan mayor susceptibilidad de tener cáncer anal estando el virus del papiloma humano presente en este sitio, los factores mencionados pueden influir en el sistema inmunológico, y en la carcinogénesis.

Hay reciprocidad en cuanto a las conclusiones de Muñoz con respecto a los factores hormonales, alta paridad y uso de contraceptivos que están más implicados como cofactores para VPH que para cáncer anal (32).

Existe una diferencia establecida entre los factores asociados en mujeres con respecto a los hombres por estudios en pacientes con a cáncer anal, en esta investigación las enfermedades de recto inferior tienen una similitud con respecto al sexo opuesto (RM 17.1 IC95% 1.49-453), sin embargo en comparación con el resto de factores únicamente el antecedente de tabaquismo, el que su pareja haya tenido otras parejas y antecedente de relaciones anales tienen asociación en la presencia del cáncer en hombres; es importante señalar que el 100% de los casos positivos presentaron este último factor. Los reportes por algunos autores consideran que el número de parejas, inicio de relaciones sexuales prematuras, infecciones de transmisión sexual y las mencionadas en nuestro estudio están asociadas al cáncer anal (25).

En cuanto a las variables confusoras y modificadoras del efecto no modificaron el estimador para la infección del VPH en el cáncer anorectal en el análisis multivariado. No hubo diferencias en la presentación de casos de cáncer anorectal por género.

Se tiene limitaciones en el estudio en primer lugar con el tamaño de muestra, el cual se refleja en los resultados con los intervalos de confianza imprecisos. Segundo el pareamiento por lugar de origen no se pudo llevar a cabo esto pudo ocasionar tener estimadores altos en cuanto al lugar de origen y residencia entre otros, en la literatura no se han encontrado datos en cuanto a las diferencias de residencia. Tercero la limitación de la toma de muestras para el análisis de infección del virus de papiloma humano solo para tipos de alto riesgo, se queda una incógnita sobre la frecuencia de los tipos de bajo riesgo en la población de estudio como una variable exploratoria.

## **XVIII. Conclusiones**

El Virus del papiloma humano se asocia al cáncer anal, información congruente con la literatura internacional. La infección del virus de VPH se asocia con mayor frecuencia en pacientes con cáncer epidermoide.

Existe la posibilidad de presentar sesgos de clasificación y de memoria, sin embargo la aplicación de los cuestionarios fue aplicado con los mismos procedimientos para ambos grupos.

La variable independiente fue una medición altamente sensible y específica (>98%). Los factores de riesgo no asociados a cáncer anal y asociados a cáncer de acuerdo a la infección del VPH fueron básicamente los mismos.

Estudios moleculares y epidemiológicos indican que el VPH es un factor etiológico causal del cáncer el periodo de latencia y el desarrollo del cáncer indica que es insuficiente para la carcinogénesis por lo que la esta asociada a VPH es un proceso que aún no se ha podido explicar del todo porque es una fracción menor de pacientes infectados por VPH que están con alto riesgo oncogénico, por lo que es importante seguir contribuyendo en el conocimiento por medio de estas investigaciones.

En la escolaridad los resultados pueden ser reflejo de una falta de información en educación sexual en la etapa formativa en los temas de prevención de infecciones de transmisión sexual y desarrollo de cáncer, sin embargo es una variable que puede ser explorada en futuras intervenciones ya que se reporta una asociación del VPH en personas con educación menor a 10 años.

## **XVIX Practica ética**

Los pacientes con prueba positiva a la prueba, se les brindara atención personalizada en cuanto a información sobre infección de virus de papiloma humano. Se realizara un seguimiento de 6 meses a 1 año y se determinara por medio de una nueva toma persistencia de la infección.



## Bibliografía

1. Minsky BD, Hoffman JP, Kelsen DP. Cancer. Chapter 33.9. Section 9. Cancer of the anal region. 1319-3142.
2. Manual de Principios de cirugía. Sexta edición. Schwartz, Shires, Spencer. Mc-Graw-hill, Interamericana. Pág544-567.
3. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;16:792-800
4. Anal Neoplasia. In: Fenoglio-Preisner CM, Lantz PE, Listrom MB, Davis M. Rilke FO, eds. *Gastrointestinal Pathology: And Atlas and Text*. Raven Press/ New York; 1989; 826-839.
5. Gastrointestinal tract: Esofagus. Satomach-Small bowel-Appendix-large bowel-Annus. In: Rosai J and Ackerman, eds. *Surgical Patology*. V.1.8va edition. Mosby/New York: 1996;800-814.
6. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, Hassanein R, Fishback J, Behbehani A, et al. Anal cancer in Women. *Gastroenterology* 1988;95:107-11.
7. Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Carcinoma of the anus. *Cáncer*, 1997;80(4): 805-15.
8. Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro M. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia 2002. *Rev Colombian Cancerol*2003;7:4-19.
9. Scholefield JH, Hickson EGE, Smith JHF, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992;340:1271-73.
10. Little VR, Eavenworth JD, Darragh TM, Kosinski LA, Moore DH, Smith-McCune K, et al. Angiogenesis, proliferation, and apoptosis in anal high-grade scumous intrepitelial lesions. *Dis Colon and Rectum* 2000;43:346-52.
11. Melnikow J, Niovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural History of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35.
12. Ruiz-Molina JM, Gómez Aceytuno R, Gallardo-Rincón D, Herrera R, Mondragón Sánchez RJ, Oñate-Ocaña LF y col. Cáncer de canal anal. *Rev Gastroenterol Méx* 1997;62:184-188.
13. Faynsod M, Vargas H, Tolmos J, Udani V, Dave S, Arnell T, et al. Patterns of recurrence in anal carcinoma. *Arch Surg* 2000;135:1090-95.
14. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *Ca Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
15. Noffsinger A. Witte D, Fenoglio-Preiser CM. The relationship of human papillomaviruses to anorectal neoplasia. *Cancer* 1992;70s:1276-87.
16. Bosch XF, Manos M, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Schiffman MH, et al. Prevalence of human pailomavirus in cervical cáncer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
17. Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología. Instituto Nacional de Cancerología. Asociación de Patólogos. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, Mortalidad 2000.
18. Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, Hans-Olov A, Melbye M. Tobacco smokings as risk factor in anal carcinoma:an antiestrogenic mechanism?. *J Natl Cáncer Int* 1999;91:708-14.

19. Zaki, SR, Judd R, Coffield LM, Greer P, Rolston F, Evatt BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma. *Am J Pathol* 1992;140:1345-55.
20. Eui-Gon Y, Ja-Lok K, Jae-Gahb P. Detection and typing of human papillomavirus in anal epidermoid carcinomas: sequence variation in the E7 gene of human papillomavirus type 16. *Dis Colon Rectum* 2001;44:236-42.
21. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJC, Sorensen P, Meijer CJLM, Walboomers JMM, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the canal anal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999;59:753-757.
22. Palefski JM, Holly EA, González J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991;51:1014-19.
23. Ramanujam PS, Venketesh K.S., Barnett T, Fietz MJ. Study of human papillomavirus infection in patients with anal squamous carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1996;39:37-39.
24. Ablin R, Stein-Werblowsky R. Sexual behaviour and increased anal cancer. *Immunology and cell Biology* 1997;75:181-83.
25. Frisch M, Glimelius B, Brule A, Wohlfahrt JC, Meijer C, Walboomers JMM et al. Sexually transmitted infection as cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;33:1350-58.
26. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High Incidence Of Anal High-Grade Squamous Intra-Epithelial Lesions Among HIV-Positive And HIV-Negative Homosexual And Bisexual Men. *AIDS*. 1998;12(5):495-503.
27. Frisch M, Olsen JH, Vatus A, Melbye M. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:300-302.
28. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer-current status: a review. *J Epidemiol* 1990;131:945-57.
29. Ky A, Sohn N, Wrintein MA, Korelitz B. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis colon rectum* 1998;41:992-96.
30. Saunders CS. Infección causada por virus de papiloma humano. *Atención médica* 2000:13-28.
31. Strickler H, Schiffman M. Is human papillomavirus an infectious cause of non-cervical anogenital tract cancers?: Results from a large study provide strong epidemiological evidence *BMJ* 1997;315:620-21.
32. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;9:1-5.
33. Berumen J, Ordoñez RM, Lazcano E, Salmerón J, Galván SC, et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1325-30.
34. Sánchez A., Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Sal Púb Méx* 2002;44:442-47.
35. Bosch F X; Rohan T; Schneider A; Frazer I; Pfister H et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference *Journal of Clinical Pathology* 2001;54:163-175



36. Rothman KJ, Greenland S. Case-control Studies . In : Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern Epidemiology*, Lippincott Williams And Wilkins. Second Edition. Philadelphia, PA, USA:1998;93-162.
37. Diseño de la Investigación Clínica, In: Hulley BS, Cummings RS, eds. *Un enfoque Epidemiológico*. Harcourt Brace, reimpresión. España:1997;1-78.
38. Kleinbaum DG. Applications of Logistic Regression with Interaction, Using Unconditional ML Estimation. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H, eds. *Epidemiologic Research, Principles and Quantitative Methods*. Van Nostrand Reinhold, New York:1982;472-687.
39. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lőrincz A, Hernández M et al. Improving cervical cancer screening in Mexico:Results from the Morelos HVP Study. *Sal Púb Méx* 2003;45:S388-S398.
40. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah K, Alonso P, et al. Epidemiology of infection among mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-420.
41. EPIINFO 1996 y 2000.
42. Miguel de la Madrid. In: Titulo Primero: Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Leyes y Códigos de México*. Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987:409-32.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. SPSS. Ver. 12 Statistical Package for Social Sciences, 2005.
47. Estadística no paramétrica y de libre distribución. In: Wayne WD, eds. *Bioestadística. Base para el análisis de las Ciencias de la Salud*. Cuarta edición en español. Limusa Wiley. México: 2002;658-736.
48. Bronfman M, Guiscafre H, Castro V, castro R, Gutiérrez G. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Méd* 1988;19:353-360.
49. Walboomers JMM, JacobsMN, Manos MM, Bosch EJ, Kummer JL, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Phatol* 1999;189:12-19.
50. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Medical progress: carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800.
51. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry MJ, et al. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual an bisexual men. *AIDS* 1998;12:495-503.



# Anexo 1

## Tablas A1- A4

Características de los grupos de estudio

## Anexo 1

Tabla A1. Características de los grupos de estudio

Variable	Casos n (%)	Controles N (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	13 (41.9 %)	21 (42.9 %)
Femenino	18 (58.1 %)	28 (57.1 %)
<b>Edad</b>		
< 40	5 (16.1%)	5 (10.2%)
40-49	3 (9.7%)	7 (14.3%)
50-59	8 (25.8%)	14 (28.6%)
60-69	10 (32.3%)	13 (26.5%)
>=70	5 (16.1%)	10 (20.4%)
<b>Estado civil</b>		
Sin pareja	18 (58.1%)	11 (22.4%)
Con pareja	13 (41.9%)	38 (77.6%)
<b>Lugar de origen</b>		
Distrito Federal	16 (51.6%)	16 (61.2%)
Estado de México	4 (12.9%)	4 (8.2%)
Otros	11 (35.5%)	15 (30.6%)
<b>Lugar de residencia</b>		
Distrito Federal	14 (45.2%)	39 (79.6%)
Estado de México	12 (38.7%)	6 (12.2%)
Otros	5 (16.1%)	4 (8.2%)
<b>Escolaridad</b>		
< Primaria	11 (35.5%)	14 (28.6%)
Primaria	5 (16.1%)	16 (32.7%)
Secundaria y técnica	13 (41.9%)	14 (28.6%)
Prepa y más	2 (6.5%)	5 (10.2%)
<b>Ocupación</b>		
Hogar	9(29%)	12(24.5%)
Empleado	5(16.1%)	13(26.5%)
Jubilado o pensionado	3(9.7%)	8(16.3%)
Obrero	5(16.1%)	2(4.1%)
Independiente	6(19.4%)	11(22.4%)
Profesionista	3(9.7%)	1(2%)
Desempleado	0	2(%4.1)

Tabla A2 Características de los grupos de estudio

Variable	Casos n (%)	Controles n (%)
<b>Nivel socioeconómico</b>		
Bueno	4 (12.9%)	7 (14.3%)
Regular	15 (48.3%)	26 (53.1%)
Malo	12 (38.7%)	16 (32.7%)
<b>Índice de tabaquismo</b>		
No fumador	13 (41.9%)	23 (46.9%)
Tabaquismo leve a moderado	13 (22.6%)	12 (44.9%)
Tabaquismo fuerte	5 (16.1%)	4 (8.2%)
<b>Índice de alcoholismo</b>		
No tomadores	6 (19.4%)	19 (38.8%)
Tomadores leves a moderado	17 (54.8%)	16 (32.6%)
Tomadores fuertes	8 (25.8%)	14 (28.6%)
<b>Antecedente de enfermedades</b>		
Si	23 (74.2%)	29 (59.2%)
No	8 (25.8%)	20 (40.8%)
<b>Antecedente de hemorroides</b>		
Si	14 (45.16%)	2 (4.1%)
No	17 (54.8%)	47 (95.9%)
<b>Antecedente de cirugías</b>		
Si	23 (74.2%)	40 (81.6%)
No	8 (25.8%)	9 (18.4%)
<b>Antecedente de cirugías anorrectales</b>		
Si	4 (17%)	6 (15%)
No	19 (83%)	34 (85%)
<b>Antecedente de cáncer familiar</b>		
Si	13 (41.9%)	19 (38.8%)
No	18 (58.1)	30 (61.2%)



**Tabla A3. Características de los grupos de estudio**

<b>Variable</b>	<b>Casos n (%)</b>	<b>Controles n (%)</b>
<b><i>Inicio de vida sexual</i></b>		
< 18 años	17 (54.8 %)	25 (57.1%)
>18 años	14 (45.25%)	21 (42.9%)
<b><i>Parejas</i></b>		
0-1	11 (35.5%)	18 (36.7%)
2	5 (16.1%)	6 (12.2%)
3-5	8 (25.8%)	13 (26.5%)
6 y +	7 (22.6%)	12 (24.5%)
<b><i>Relaciones homosexuales</i></b>		
Si	3 (9.7%)	0
No	26 (83.9%)	49 (100%)
<b><i>Relaciones anales</i></b>		
Si	13 (41.9%)	13 (26.5%)
No	18 (58.1%)	36 (73.5%)
<b><i>Frecuencia de relaciones anales</i></b>		
Nunca	18 (58.1%)	36 (73.5%)
Casi nunca-algunas veces	10 (32.3%)	10 (20.4%)
Muchas veces a todas las veces	3 (9.7%)	3 (6.1%)
<b><i>Utilización del condón</i></b>		
Si	8 (25.8%)	11 (22.4%)
No	24 (74.2%)	38 (75.5%)
<b><i>Frecuencia de uso de condón</i></b>		
No lo usa	23 (74.2%)	38 (77.6%)
Algunas veces a muchas veces	4 (12.9%)	8 (16.3%)
Casi siempre a siempre	4 (12.9%)	3 (6.1%)
<b><i>Mi pareja tiene otra parejas</i></b>		
Si	16 (51.6%)	23 (47%)
No	15 (48.4%)	26 (53%)
<b><i>Parejas de mi pareja</i></b>		
1 a 2	15 (48.4%)	18 (36.7%)
3 a 5	1 (3.2%)	4 (8.3%)
> 5	0	1 (2%)
<b><i>Infecciones de transmisión sexual (ITS)</i></b>		
Si	3 (9.7%)	9 (18.4%)
No	28 (90.3%)	40 (81.6%)
<b><i>Tipos de ITS</i></b>		
VIH	1 (2%)	1 (11%)
Gonorrea	2 (40%)	2 (22%)
Otros	2 (40%)	6 (67%)

Tabla A4. Características de los grupos de estudio en el sexo femenino

Variable	Control n (%)	Control n (%)
<b>No. embarazos</b>		
1-3	63(37.5%)	8(26.6%)
4-5	3(18.7%)	11(40.7%)
6 y +	7(43.8%)	8(26.7%)
<b>No. Abortos</b>		
Sin abortos	17(68%)	10(47.6%)
1 a 2	5(20%)	10(47.7%)
> 2	3(12%)	1(4.8%)
<b>Uso de anticonceptivos</b>		
No	8(47%)	14(50%)
Si	9(53%)	14(50%)
<b>Metodo usado</b>		
Anticonceptivos orales	5(45.5%)	10(38.4%)
Otros	6(54.5%)	16(61.6%)
<b>Tiempo de uso del metodo</b>		
< 36 meses	6(66.7%)	6(42.8%)
> o = 36 meses	3(33.3%)	8(57.2%)
<b>Ciclos menstruales</b>		
Si	2(11%)	5(18%)
No	16(89%)	23(82%)
<b>Tiempo de menopausia</b>		
< o = 180 meses	6(37.5%)	12(52.2%)
> 180 meses	10(62.5%)	11(47.8%)
<b>Tratamiento de menopausia</b>		
No	14(87.5%)	18(78.3%)
Si	2(12.5%)	5(21.7%)
<b>Tiempo de tratamiento de la menopausia</b>		
< o = 6 meses	1(50%)	2(40%)
> 6 meses	1(50%)	3(60%)
<b>Prueba de VPH CHII</b>		
Negativa	18(58%)	41(83.7%)
Positiva	13(42%)	8(16.3%)
<b>RLU/VPH</b>		
< 1	21(67.7%)	48(98%)
1 y +	10(32.3%)	1(2%)

## Anexo 2

### Tablas A5-A8

Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores de acuerdo a la presentación de cáncer anorectal



## Anexo 2

Tabla A5. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores sociales y demográficos de acuerdo a la presentación de cáncer anorectal.

Factores	Cáncer anorectal n= 31	Control N <sub>2</sub> = 49	RM	IC95%
<b>Edad (años)</b>				
<40	5	5		
40-49	3	7		
50-59	8	14		
60-69	10	13		
>= 70	5	10		
<b>Sexo</b>				
Hombres	13	21		
Mujeres	18	28		
<b>Estado civil</b>				
Sin pareja	18	11		
Con pareja	13	38	4.78	1.62-14.45
<b>Lugar de origen</b>				
Distrito Federal	16	30	-	-
Estado de México	4	4	1.88	0.33-10.68
Otros	11	15	1.38	0.46-4.14
<b>Lugar de residencia</b>				
Distrito Federal	14	39	-	-
Estado de México	12	4	8.36	2.02-37.46
Otros	5	4	3.48	0.68-18.64
<b>Educación</b>				
Licenciatura y más	2	5	-	-
Secundaria, preparatoria	13	14	2.32	0.30-21.25
Primaria	5	16	0.78	0.08-8.13
< Primaria	11	14	1.96	0.25-18.27

Tabla A 6. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores sociales y demográficos de acuerdo a la presentación de cáncer anorectal.

Factores	Cáncer anorectal n= 31	Control N <sub>2</sub> = 49	RM	Intervalo de Confianza 95%
<b>Nivel Socioeconomico</b>				
Alto	4	7	-	-
Medio	15	26	1.01	0.21-4.99
Bajo	12	16	1.31	0.25-7.01
<b>Antecedente de enfermedades</b>				
No	8	20	-	-
Si	23	29	1.98	0.67-5.99
<b>Antecedente de hemorroides</b>				
No	9	27	-	-
Si	14	2	21	3.43-166.8
<b>Antecedente de cirugías</b>				
No	8	9	-	-
Si	23	40	0.65	0.19-2.17
<b>Antecedente de cirugías anorectales</b>				
No	19	34	-	-
Si	4	6	1.19	0.24-5.67
<b>Antecedente de cancer familiar</b>				
No	18	30	-	-
Si	13	19	1.14	0.41-3.15
<b>Tabaquismo</b>				
No	13	23	-	-
Si	18	26	1.22	0.45-3.36
<b>Indice de tabaquismo</b>				
No fumador	13	23	-	-
Tabaquismo leve a moderado	13	12	1.92	0.60-6.19
Tabaquismo fuerte	5	4	2.21	0.41-12.35
<b>Alcoholismo</b>				
No	6	19	-	-
Si	25	30	2.64	0.82-8.77
<b>Indice de Alcoholismo</b>				
No tomadores	6	19	-	-
Tomadores leves a moderados	17	16	3.36	0.94-12.47
Tomadores fuertes	8	14	1.81	0.43-7.73

Tabla A7. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores de conducta sexual e infección del virus de papiloma humano de acuerdo a la presentación de cáncer anorectal.

Factores	Cáncer anorectal n= 31	Control N <sub>2</sub> = 49	RM	Intervalo de Confianza 95%
<b>Edad de inicio de vida sexual</b>				
> o = 18 años	15	21	-	-
<18 años	16	28	0.80	0.29-2.18
<b>No. parejas</b>				
1 a 2	16	24	-	-
3-5	8	13	0.92	0.27-3.11
6 y más	7	12	0.88	0.24-3.10
<b>Relaciones anales</b>				
No	18	36	-	-
Si	13	13	2	0.69-5.80
<b>Frecuencia de relaciones anales</b>				
Nunca	18	36	-	-
Casi nunca-algunas veces	10	10	2	0.62-6.45
Casi siempre-siempre	3	3	2	0.28-14.25
<b>Uso de condón</b>				
Si	8	11	-	-
No	23	38	0.83	0.26-2.69
<b>Frecuencia del uso de condon</b>				
Casi siempre a siempre	4	3	-	-
Algunas a muchas	4	8	0.38	0.03-3.63
Nunca	23	38	0.45	0.07-2.71
<b>Mi pareja tiene otras parejas</b>				
No	15	26	-	-
Si	16	23	1.96	0.77-5
<b>Numero de parejas de mi pareja</b>				
Sin parejas	15	26	-	-
1 a 2	15	18	1.44	0.51-4.09
> 2	1	5	0.35	0.01-3.65
<b>ITS</b>				
No	28	40	-	-
Si	3	9	0.48	0.09-2.18
<b>Tipo de ITS</b>				
Sin ITS	28	40	-	-
VIH	1	1	1.43	0.0-55
Gonorrea	2	2	1.43	0.13-15.37
Otros	2	6	0.48	0.06-2.92



Tabla A8. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores Gineco obstétricos y virus de papiloma humano de acuerdo a la presentación de cáncer anorectal.

Factores	Cáncer anorectal n= 31	Control N <sub>2</sub> = 49	RM	Intervalo de Confianza 95%
<b>No. embarazos</b>				
1-3	6	8	-	-
4-5	3	11	0.36	0.05-2.45
6 y +	7	8	0.17	0.21-6.52
<b>No. Abortos</b>				
Sin abortos	17	10	-	-
1 a 2	5	10	0.29	0.29-1.32
> 2	3	1	1.76	0.13-50.66
<b>Uso de anticonceptivos</b>				
No	8	14	-	-
Si	9	14	0.9	0.26-2.97
<b>Metodo usado</b>				
No	9	14	-	-
Anticonceptivos orales	5	10	0.78	0.16-3.70
Otros	6	16	0.58	0.14-2.43
<b>Tiempo de uso del metodo</b>				
< 36 meses	6	6	-	-
> o = 36 meses	3	8	0.38	0.04-2.87
<b>Ciclos menstruales</b>				
Si	2	5	-	-
No	16	23	1.74	0.25-14.96
<b>Tiempo de menopausia</b>				
< o = 180 meses	6	12	-	-
> 180 meses	10	11	1.82	0.41-8.23
<b>Tratamiento de menopausia</b>				
No	14	18	-	-
Si	2	5	0.51	0.06-3.77
<b>Tiempo de tratamiento de la menopausia</b>				
< o = 6 meses	1	2	-	-
> 6 meses	1	3	0.67	0.01-50.37
<b>Prueba de VPH CHII</b>				
Negativa	18	41	-	-
Positiva	13	8	0.27	0.08-0.86
<b>RLU/VPH</b>				
< 1	21	48	-	-
1 y +	10	1	23	2.68-508

## Anexo 3

### Tablas A9-A12

Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores acuerdo a la presentación de infección del virus del papiloma humano

### Anexo 3

Tabla A9. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores sociales y demográficos de acuerdo a la presentación de infección del virus del papiloma humano.

Factores	VPH + n=21	VPH - n=59	RM	IC95%
<b>Edad (años)</b>				
<40	2 (9.5%)	8 (13.6%)		
40-49	3 (14.3%)	7 (11.9%)		
50-59	6 (28.6%)	16 (27.1%)		
60-69	8 (38.1%)	15 (25.4%)		
>= 70	2 (9.5%)	13 (22%)		
<b>Sexo</b>				
Hombres	10 (47.6%)	24 (40.7%)		
Mujeres	11 (52.4%)	35 (59.3%)		
<b>Estado civil</b>				
Sin pareja	11	18	-	-
Con pareja	10	41	0.4	0.13-1.2
<b>Lugar de origen</b>				
Distrito Federal	10	36	-	-
Estado de México	3	5	2.2	0.33-13.4
Otros	8	18	1.6	0.5-5.4
<b>Lugar de residencia</b>				
Distrito Federal	13	40	-	-
Estado de México	6	12	1.54	0.4-5.7
Otros	2	7	0.9	0.11-5.6
<b>Educación</b>				
Licenciatura y más	1	6	-	-
Secundaria, preparatoria	8	19	2.5	0.2-65
Primaria	3	18	1	0.06-30
< Primaria	9	6	9	0.7-256



Tabla A10. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores sociales y demográficos y antecedentes patológicos de acuerdo a la presentación de infección del virus del papiloma humano.

Factores	VPH + n=21	VPH - n=59	RM	Intervalo de Confianza 95%
<b>Nivel Socioeconomico</b>				
Alto	3	8		
Medio	9	32	0.75	0.1-4.5
Bajo	9	19	1.3	0.2-7.9
<b>Antecedente de enfermedades</b>				
No	18	34		
Si	3	25	4.4	1.05-21
<b>Antecedente de hemorroides</b>				
No	7	9		
Si	14	50	2.8	0.8-10
<b>Antecedente de cirugías</b>				
No	17	46		
Si	4	13	1.2	0.3-5
<b>Antecedente de cirugías anorectales</b>				
No	2	5		
Si	15	41	1.09	0.1-7.5
<b>Antecedente de cancer familiar</b>				
No	6	23		
Si	15	33	2	0.6-6.7
<b>Tabaquismo</b>				
No	9	27		
Si	12	32	1.1	0.4-3.5
<b>Indice de tabaquismo</b>				
No fumador	9	27		
Tabaquismo leve a moderado	7	28	0.8	0.2-2.6
Tabaquismo fuerte	5	4	3.8	0.7-22.3
<b>Alcoholismo</b>				
No	7	18		
Si	14	41	0.9	0.3-2.9
<b>Indice de Alcoholismo</b>				
No tomadores	7	18		
Tomadores leves a moderados	11	22	1.3	0.4-4.7
Tomadores fuertes	3	19	0.4	0.07-2.2

Tabla A11. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores de conducta sexual de acuerdo a la presentación de infección del virus del papiloma humano.

Factores	VPH + n=21	VPH - n=59	RM	Intervalo de Confianza 95%
<b>Edad de inicio de vida sexual</b>				
> o = 18 años	5	16	-	-
<18 años	16	43	1.2	0.3-4.5
<b>No. parejas</b>				
1 a 2	8	32	-	-
3-5	6	15	1.6	0.4-6.4
6 y más	2	6	1.3	0.2-9.9
<b>Relaciones anales</b>				
No	14	40	-	-
Si	7	19	1	0.3-2.4
<b>Frecuencia de relaciones anales</b>				
Nunca	14	40	-	-
Casi nunca-algunas veces	3	17	0.5	0.1-2.3
Casi siempre-siempre	4	2	5.7	0.8-55.5
<b>Uso de condón</b>				
Si	3	13	-	-
No	15	46	1.4	0.4-5
<b>Mi pareja tiene otras parejas</b>				
No	14	25	-	-
Si	7	34	2.7	0.9-8.8
<b>Numero de parejas de mi pareja</b>				
Sin parejas	7	34	-	-
1 a 2	11	22	2.4	0.7-8.3
> 2	3	3	4.9	0.6-41
<b>ITS</b>				
No	16	52	-	-
Si	5	7	2.3	0.5-9.8

Tabla A12. Frecuencias comparativas y estimador de Razón de Momios de factores gineco-obstétricos de acuerdo a la presentación de infección del virus del papiloma humano.

Factores	VPH + n=21	VPH - n=59	RM	Intervalo de Confianza 95%
<b>No. embarazos</b>				
1-3	3	11	-	-
4-5	1	13	0.3	0.01-3.9
6 y +	7	8	3.21	0.5-23
<b>No. Abortos</b>				
Sin abortos	5	22	-	-
1 a 2	3	12	1.1	0.2-6.8
> 2	3	1	13.2	0.9-418
<b>Uso de anticonceptivos</b>				
No	7	16	-	-
Si	4	19	2.1	0.4-10.5
<b>Metodo usado</b>				
Otros	4	19	-	-
Anticonceptivos orales	7	8	4.2	0.8-24
<b>Tiempo de uso del metodo</b>				
< 36 meses	4	8	-	-
> o = 36 meses	3	8	0.8	0.1-6.1
<b>Ciclos menstruales</b>				
Si	0	7	-	-
No	11	28	Ind	-
<b>Tiempo de menopausia</b>				
< o = 180 meses	6	12	-	-
> 180 meses	5	16	0.6	0.1-3.1
<b>Tratamiento de menopausia</b>				
No	9	23	-	-
Si	2	5	1	0.1-7.9
<b>Tiempo de tratamiento de la menopausia</b>				
< o = 6 meses	1	2	-	-
6 meses	1	3	0.7	0.01-50



## Anexo 4

### Tablas A13-A16

Estimador de riesgo comparativo con respecto al cáncer anal y a la infección del virus del papiloma humano por sexo

## Anexo 4

Tabla A13. Estimador de riesgo comparativo con respecto al cáncer anal y a la infección del virus del papiloma humo con respecto al sexo femenino.

<b>Mujeres</b>				
<b>Factores</b>	<b>Casos y controles RM</b>	<b>IC 95%</b>	<b>VPH RM</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Estado civil</b>				
Sin pareja	-		-	
Con pareja	5	1.8-22	2.96	0.61-15
<b>Lugar de origen</b>				
Distrito Federal	-		-	
Estado de México	0.4	0.01-6	1.3	0.0-22
Otros	0.7	0.16-3	1.7	0.32-9
<b>Lugar de residencia</b>				
Distrito Federal	-		-	
Estado de México	6.1	0-41	1.6	0.24-11
Otros	2	0.3-14	1.5	0.16-13
<b>Escolaridad</b>				
Secundaria y +	-		-	
Primaria completa	0.25	0.03-1.9	0.3	0.01-4
< Primaria	0.9	0.2-4.1	1.63	0.3-9.2
<b>Nivel Socioeconomico</b>				
Alto	-		-	
Medio	0.9	0.13-6.1	1.1	0.1-10.2
Bajo	1.7	0.2-15.3	0.6	0.04-8.5
<b>Antecedente de enfermedades</b>				
No	-		-	
Si	3.8	0.6-21	6.7	0.7-155
<b>Antecedente de hemorroides</b>				
No	-		-	
Si	21.6	2.2-523	1.3	0.2-7
<b>Antecedente de cirugías</b>				
No	-		-	
Si	0.6	0.08-4.4	0.6	0.07-5.5
<b>Antecedente de cancer familiar</b>				
No	-		-	
Si	0.7	0.2-2.7	0.5	0.09-2.3
<b>Tabaquismo</b>				
No	-		-	
Si	2.1	0.5-8.6	2.3	0.5-11.3
<b>Índice de tabaquismo</b>				
No fumador	-		-	
Tabaquismo leve a moderado	1.9	0.4-8	1.7	0.3-9.4
Tabaquismo fuerte	4.2	0.2-137	9.2	0.5-324
<b>Alcoholismo</b>				
No	-		-	
Si	4.68	1.1-21	1.3	0.3-6
<b>Índice de Alcoholismo</b>				
No tomadores	-		-	
Tomadores leves a moderados	7.2	1.4-42	1.8	0.3-10
Tomadores fuertes	2.2	0.3-17		0.02-6.4

Tabla A14. Estimador de riesgo comparativo con respecto al Cáncer Anal y a la Infección del Virus del Papiloma Humano con respecto al sexo femenino.

<b>Mujeres</b>				
<b>Factores</b>	<b>Casos y controles RM</b>	<b>IC 95%</b>	<b>VPH RM</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Edad de inicio de vida sexual</b>				
> o = 18 años	-	-	-	-
<18 años	2.6	0.7-10	1.3	0.3-6
<b>No. parejas</b>				
1 a 2	-	-	-	-
3-5	1.2	0.3-10	5	0.6-35
6 y más	1.8	0.0-72	5	0.0-221
<b>Relaciones anales</b>				
No	-	-	-	-
Si	0.9	0.2-4.2	0.2	0.01-2
<b>Frecuencia de relaciones anales</b>				
Nunca	-	-	-	-
Casi nunca-algunas veces	1	0.2-5	0.3	0.01-2.8
Casi siempre-siempre	Ind	-	Ind	-
<b>Uso de condón</b>				
Si	-	-	-	-
No	0.8	0.1-4.2	2.9	0.3-71
<b>Frecuencia de uso de condón</b>				
Casi siempre a siempre	-	-	-	-
Algunas a muchas veces	Ind	-	Ind	-
Nunca	Ind	-	Ind	-
<b>Mi pareja tiene otras parejas</b>				
No	-	-	-	-
Si	0.9	0.2-6.7	12	1.3-275
<b>Numero de parejas de mi pareja</b>				
Sin parejas	-	-	-	-
1 a 2	1.2	0.3-5.2	10	1-249
> 2	0.3	0.01-3.8	19	1.07-709
<b>ITS</b>				
No	-	-	-	-
Si	Ind	-	Ind	-



Tabla A15. Estimador de riesgo comparativo con respecto al Cáncer Anal y a la Infección del Virus del Papiloma Humano con respecto al sexo masculino.

Hombres Factores	Casos y controles RM	IC 95%	VPH RM	IC95%
<b>Estado civil</b>				
Sin pareja	-		-	
Con pareja	0.2	0.03-1.26	0.4	0.06-254
<b>Lugar de origen</b>				
Distrito Federal	-		-	
Estado de México	9.6	0.6-609	3.2	0.23-47
Otros	4	0.6-30	1.6	0.2-12
<b>Lugar de residencia</b>				
Distrito Federal	-		-	
Estado de México	5	0.7-39	1.5	0.2-10
Otros	Ind	Ind	Ind	Ind
<b>Escolaridad</b>				
Secundaria y más	-		-	
< Primaria	1.07	0.1-9	1.8	0.2-16.2
Primaria completa	0.6	0.08-4.2	0.6	0.06-5
<b>Nivel Socioeconomico</b>				
Alto	-		-	
Medio	1.33	0.06-47	0.3	0.01-13
Bajo	1.2	0.06-42	1.6	0.04-24
<b>Antecedente de enfermedades</b>				
No	-		-	
Si	0.98	0.2-5	3.4	0.5-24
<b>Antecedente de hemorroides</b>				
No	-		-	
Si	17.1	1.49-453	3.3	0.5-24
<b>Antecedente de cirugías</b>				
No	-		-	
Si	0.64	0.1-3.5	2.4	0.3-21
<b>Antecedente de cáncer familiar</b>				
No	-		-	
Si	0.4	0.06-2.3	1.7	0.2-14.7
<b>Tabaquismo</b>				
No	-		-	
Si	1.9	0.3-12.4	0.3	0.04-2
<b>Índice de tabaquismo</b>				
No fumador	-		-	
Tabaquismo leve a moderado	0.4	0.06-3	0.2	0.02-1.5
Tabaquismo fuerte	1	0.07-14	1	0.07-14
<b>Alcoholismo</b>				
No	-		-	
Si	0.6	0.01-25	0	Ind
<b>Índice de Alcoholismo</b>				
No tomadores	-		-	
Tomadores leves a moderados	0.6	0.01-29	0	Ind
Tomadores fuertes	0.6	0.01-27	0	Ind

**Tabla A16. Estimador de riesgo comparativo con respecto al cáncer anal y a la infección del virus del papiloma humo con respecto al sexo masculino.**

<b>Hombres</b>				
<b>Factores</b>	<b>Casos y controles RM</b>	<b>IC 95%</b>	<b>VPH RM</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Edad de inicio de vida sexual</b>				
> o = 18 años	-		-	
<18 años	0.5	0.09-2.3	3.3	0.5-21
<b>No. parejas</b>				
1 a 2	-		-	
3-5	0.2	0.0-2.6	0.2	0.01-3.5
6 y más	0.2	0.01-2.9	0.6	0.04-7.6
<b>Relaciones anales</b>				
No	-		-	
Si	5.6	1-35	2.5	0.4-89
<b>Frecuencia de relaciones anales</b>				
Nunca	-		-	
Casi nunca-algunas veces	5.6	0.8-45	0.9	0.09-8.4
Casi siempre-siempre	5.6	0.5-79	15	1-482
<b>Uso de condón</b>				
Si	-		-	
No	0.9	0.2-5.2	0.3	0.04-1.6
<b>Frecuencia de uso de condón</b>				
Casi siempre a siempre	-		-	
Algunas a muchas veces	0.5	0.02-12.4	6	0.2-333
Nunca	0.6	0.05-7.5	0.8	0.05-24
<b>Mi pareja tiene otras parejas</b>				
No	-		-	
Si	1.7	0.3-9	1.1	0.2-6.4
<b>Numero de parejas de mi pareja</b>				
Sin parejas	-		-	
1 a 2	Ind	Ind	Ind	Ind
> 2	Ind	Ind	Ind	Ind
<b>ITS</b>				
No	-		-	
Si	0.5	0.08-2.88	0.6	0.1-3.7

## **Anexo 5**

### **Tablas A17-A20**

**Identificación de variables potencialmente confusoras o modificadoras de efecto en la asociación del la Infección de Virus del Papiloma Humano y Cáncer anal**

### **Tabla 21**

**Análisis multivariado de la carga viral del VPH para  
Cáncer anal**

### **Figuras A2-A9**



## Anexo 5

Tabla 17. Identificación de variables sociodemográficas potencialmente confusoras o modificadoras de efecto en la asociación de la infección de Virus del Papiloma Humano y Cáncer anal.

Factor		RM Crudo	IC95% Crudo			
Virus de Papiloma Humano y Cáncer anal		3.7	1.3-10.5			
Factores	RM EST	IC95% EST	Prueba de Homogeneidad (P)	OR <sub>MH</sub>	IC95% <sub>MH</sub>	Resultado
<b>Edad (años)</b>						
< 60 años	2.5	0.6-10.3				
≥ 60 años	5.8	1.2-28.4	0.02	3.7	1.3-10.4	ME
<b>Sexo</b>						
Hombres	2	0.5-9				
Mujeres	6.6	1.5-30.7	0.24	3.7	1.3-10.4	ME
<b>Estado civil</b>						
Sin pareja	2.13	0.5-11				
Con pareja	4.12	0.96-17.8	0.08	3	1-9	ME, C
<b>Lugar de origen</b>						
Distrito Federal	7	1.4-33				
Otros	1.87	0.5-8	0.03	3.4	1.17-9.74	ME, C
<b>Lugar de residencia</b>						
Distrito Federal	9	2.2-37				
Otros	1	0.2-5.4	0.03	3.4	1.17-9.8	ME
<b>Educación</b>						
< Primaria	3.9	1-15				
Secundaria y más	3.5	0.7-18	0.02	3.7	1.3-10.7	ME
<b>Ocupación</b>						
Profesionista	0.5	0.12-1.9				
Otros	0.5	0.29-0.9	0.03	3.5	1.2-10	ME

ME = Modificador del Efecto

C = Confusor

RM = Razón de Momios Estimado

RM= Razón de Momios de Mantel- Haenzel

Tabla A18. Identificación de variables de antecedentes patológicos y toxicomanias potencialmente confusoras o modificadoras de efecto en la asociación del la infección de Virus del Papiloma Humano y Cáncer anal.

Factor	RM Crudo	IC95% Crudo
Virus de Papiloma Humano y Cáncer anal	3.7	1.3-10.5

Factores	RM EST	IC95% EST	Prueba de Homogeneidad (P)	OR <sub>MH</sub>	IC95% <sub>MH</sub>	Resultado
<b>Antecedente de enfermedades</b>						
Si	2.9	0.9-9.4				
No	6.3	0.5-83	0.05	3.3	1.1-9.6	ME
<b>Antecedente de cirugias</b>						
Si	3.6	1.14-11.6				
No	4.8	0.4-59.7	0.02	3.8	1.3-11	ME
<b>Antecedente de cancer familiar</b>						
Si	2.6	0.7-9				
No	11.25	1.3-113	3.9	0.02	1.3-11	ME
<b>Tabaquismo</b>						
Si	4.4	1-18				
No	3	0.6-14	0.02	3.7	1.3-10.46	ME
<b>Alcoholismo</b>						
Si	4.3	1.2-16.3				
No	3.8	0.5-26	0.01	4	0.3-12	ME, C

ME = Modificador del Efecto

C = Confusor

RM = Razón de Momios Estimado

RM= Razón de Momios de Mantel- Haenzel

Tabla A19. Identificación de variables de conducta sexual potencialmente confusoras o modificadoras de efecto en la asociación del la infección de Virus del Papiloma Humano y Cáncer anal.

<b>Factor</b>	<b>RM Crudo</b>	<b>IC95% Crudo</b>
<b>Virus de Papiloma Humano y Cáncer anal</b>	3.7	1.3-10.5

<b>Factores</b>	<b>RM EST</b>	<b>IC95% EST</b>	<b>Prueba de Homogeneidad (P)</b>	<b>OR<sub>MH</sub></b>	<b>IC95%<sub>MH</sub></b>	<b>Resultado</b>
<b>Edad de inicio de vida sexual</b>						
> o = 18 años	2.8	0.7-11.7				
<18 años	5	1.24	0.03	3.6	1.2-10.4	ME
<b>No. parejas</b>						
1 a 2	6.6	1.2-38				
> 2	2.7	0.7-11	0.02	3.9	1.3-11.3	ME
<b>Relaciones anales</b>						
Nunca	2.6	0.7-9				
Alguna vez	10.3	1-103	0.02	3.8	1.3-11.7	ME
<b>Uso de condón</b>						
Si	1.6	0.3-11.3				
No	5	1.5-18	0.03	3.6	1.3-10.14	ME
<b>Mi pareja tiene otras parejas</b>						
Si	4.6	1.1-19				
No	2.8	0.5-15	0.03	3.7	1.29-10.9	ME
<b>ITS</b>						
Si	0.6	0.4-9.6				
No	6.7	1.9-24	0.01	4.2	1.4-12.5	ME, C

ME = Modificador del Efecto

C = Confusor

RM = Razón de Momios Estimado

RM= Razón de Momios de Mantel- Haenzel

**Tabla A20. Identificación de variables gineco-obstétricas potencialmente confusoras o modificadoras de efecto en la asociación de la infección de Virus del Papiloma Humano y Cáncer anal.**

<b>Factor</b>			<b>RM Crudo</b>				<b>IC95% Crudo</b>
<b>Virus de Papiloma Humano y Cáncer anal</b>			3.7				1.3-10.5
<b>Factores</b>	<b>RM EST</b>	<b>IC95% EST</b>	<b>Prueba de Homogeneidad (P)</b>	<b>OR<sub>MH</sub></b>	<b>IC95%<sub>MH</sub></b>	<b>Resultado</b>	
<b>No. embarazos</b>							
1-3	3.5	0.2-52					
>3	12.8	1.8-88.4	0.01	8	1.7-38	ME, C	
<b>No. Abortos</b>							
Sin abortos	1.17	1.16-8.5					
Con abortos	0.16	0.04-0.55	0.03	5.07	1.3-20	ME, C	
<b>Uso de anticonceptivos</b>							
Si	7.5	1.02-55					
No	6.5	0.5-76	0.02	7	1.5-33	ME, C	
<b>Metodo usado</b>							
Anticonceptivos hormonales	12	0.8-181					
Otros	0.3	0.13-0.84	0.08	15.9	1.09-231	ME, C	
<b>Tiempo de menopausia</b>							
< o = 180 meses	7	1-57					
> 180 meses	6.6	0.6-75	0.02	7	1.5-33.8	ME, C	

ME = Modificador del Efecto

C = Confusor

RM = Razón de Momios Estimado

RM= Razón de Momios de Mantel- Haenzel

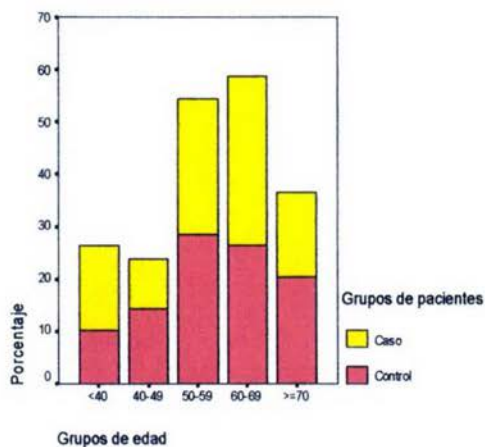
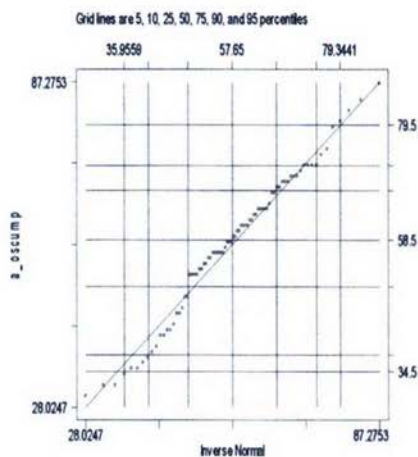
**Tabla A21. Análisis multivariado de la carga viral del virus del papiloma humano para cáncer anal.**

	<b>Cáncer Anal y/o Recto Inferior</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>RM ajustada(1)</b>	<b>95%CI</b>
<b>VPH Log 10 Carga Viral 1</b>				
Neg	60	30	1.0	-
Baja	9	33	0.7	0.13-3.7
Alta	10	90	<b>27.8</b>	<b>1.8-437.6</b>

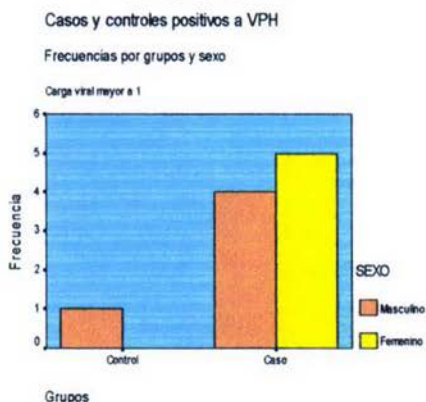
1 RM ajustada por ingreso semanal familiar y por estado civil



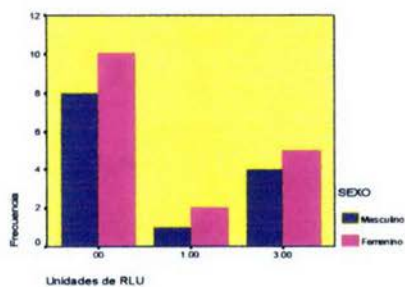
**Figura A2 .Normalidad de la edad y frecuencia por grupos de edad en Casos y Controles**



**Figura A3. Frecuencia de carga viral del virus de papiloma humano por grupo y sexo**

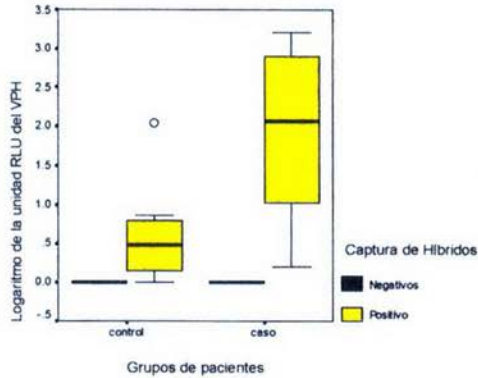


**Figura A4. Frecuencia de infección del virus del papiloma humano por sexo**

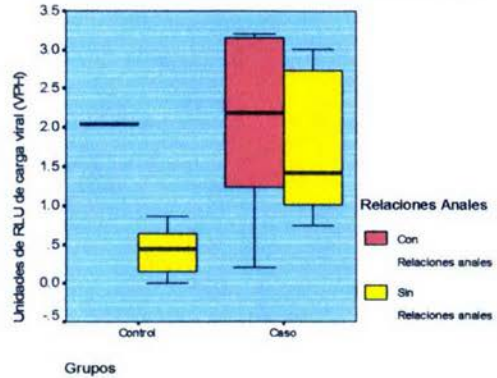


0.00 Carga viral menor de 1(0-.999 RLU)  
 1.00 carga viral media (1-9.999 RLU)  
 3.00 carga viral mayo de 10 RLU

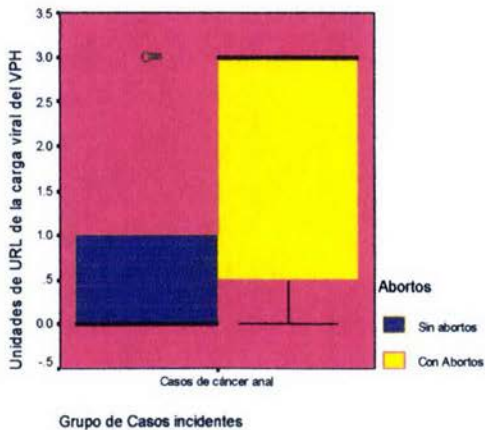
**Figura A5. Caja de Turkey con el logaritmo base 10 de las cargas virales del VPH en Casos y Controles**



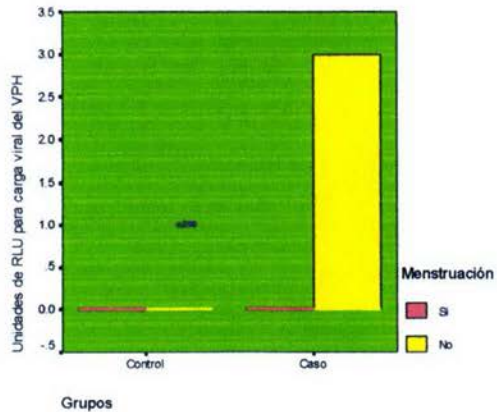
**Figura 6. Caja de Turkey con el log 10 de las cargas virales del VPH en Casos y Controles con respecto al antecedente de relaciones anales.**



**Figura A8. Caja de Turkey de la carga viral del VPH con el antecedente de abortos en casos de cáncer anal.**



**Figura A9. Caja de Turkey de la infección del VPH por antecedente ciclos menstruales en Casos y Controles**



## **Anexo 6**

**Resumen del estudio**

**Definición de variables**

**Cedula de consentimiento informado y cuestionario**

**Registro de la investigación al Comité de  
Investigación**

## **“ Asociación de Infección Por Virus del Papiloma Humano En Cáncer Anal “**

MC. Susana Piña Cancino\*. MC. MC Dulce María Hernández Hernández. \*\*

\* Medica Cirujana, Residente del curso de Especialización en Epidemiología .  
Unidad de Salud Pública. IMSS

\*\*Investigadora Asociada, UIMEO. Coordinador de UMAES H. Oncología  
CMNSXXI. Tutor de Tesis

### **Antecedentes**

La distribución de los tipos histopatológicos en pacientes con carcinoma anal es para cáncer epidermoide es del 80%, la neoplasia intraepitelial progresiva asociada a virus de papiloma humano (VPH) a cáncer invasivo en el 25% de los casos en un promedio de 15 años. El diagnóstico es por medio de la biopsia incisional es el estándar de oro. La proporción de estadios tempranos (0-II) es de 66.6% a 73.4%. aproximadamente el 8% de los carcinomas presentan metástasis a distancias y el 92% restante presenta la enfermedad local.

En EU, de 1987 a 1991 la incidencia por edad ajustada fue de 0.9 a por 100 mil habitantes y para el 2000 represento el 1.5% de todos los cáncer del sistema digestivo. En Corea se encontró una prevalencia de 1.5 % de cáncer anal entre 1989 a 1998. En países latinos como Colombia para el año 2002 la incidencia de cáncer de ano fue del 0.5%. En México la frecuencia de cáncer anal representan el 1.6% de todas las neoplasias ano-rectales y de estas el 0.8% corresponden exclusivamente a ano. En estados Unidos, la mortalidad en el 2003 fue de 500 muertes por año, en México es de 0.71%. La prevalencias mas altas por edad se registraron en los grupos de 50 a 59, el sexo femenino es el más afectado con una relación hombre mujer 2:1 a 4:1.

De acuerdo en los resultados de la literatura se reportan factores de riesgo con una evidencia fuerte para cáncer anal, siendo las infecciones de transmisión, otro factor de trascendencia son las conductas sexuales, los factores de riesgo con una evidencia moderada son las toxicomanías y factores gineco-obstétricos. El VPH se ha detectado en cáncer del conducto anal en el 85% de los tumores en este sitio, el diagnóstico por medio de la prueba de captura de híbridos para detección de DNA del VPH, tiene una sensibilidad del 89%, los papilomavirus actúan en sinergia como promotor de unión con agentes denominados "iniciadores carcinogénicos", como son el tabaquismo, alcoholismo o virus herpes simple.

**Planteamiento del problema:** ¿Cuál es la asociación de la infección por Virus de Papiloma Humano, en pacientes con cáncer anal?

**Justificación:** El cáncer es una epidemia devastadora en el mundo. Se ha evidenciado una fuerte asociación del virus del papiloma humano (PVH) en este cáncer y en el carcinoma anal. Las prevalencias en casos de carcinoma anal esta cifra de prevalencia se eleva significativamente hasta un 73%.



**Objetivo:** Determinar la asociación de infección por virus de papiloma humano en pacientes con cáncer anal, en un hospital de tercer nivel.

**Hipótesis:** Existe una asociación al menos dos veces mayor entre la infección por Virus de Papiloma Humano en cáncer anal, en pacientes referidos a un hospital de tercer nivel.

**Materiales y métodos:** Para responder a la pregunta de investigación y lograr los objetivos se diseñó un estudio de casos y controles. El período de estudio fue del 1° de abril del 2004 al 15 de febrero del 2005, en el Hospital de Oncología y Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. La población de estudio fue población derechohabiente del IMSS

Los casos se eligieron a pacientes de cualquier edad o sexo que acudan a consulta de primera vez por cáncer anorectal en el Hospital de Oncología de cualquier residencia, diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer anorectal, y con firma el consentimiento informado, en controles se seleccionaron por edad y sexo con respecto a los casos, sin antecedente de cáncer y que aceptaran participar. Se excluyeron a todos aquellos que el diagnóstico tuviera discrepancia, pacientes sin muestras y que no completaran el cuestionario.

**Análisis Estadístico:** Frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión, Prueba de Kolmogorov-Smirnov, Chi cuadrada o la Prueba Exacta de Fisher. Estimación de las Razones de Momios con IC95%. Análisis estratificado de Mantel-Haenszel Chi cuadrada de heterogeneidad. Regresión logística no condicional.

**Resultados:** La recolección de los datos se llevó a cabo durante el periodo del 1° abril del 2004 al 15 de febrero del 2005. Se entrevistaron a un total de 200 casos, siendo 31 pacientes incidentes con muestra anal, y 125 controles de los cuales en 49 se obtuvo la muestra, siendo un total de 80 pacientes. Los casos representaron el 41.9% (31 pacientes) del sexo masculino y el 58.1 % (18 pacientes) del sexo femenino. La media de edad en ambos grupos fue de 57.65 años (DE 13.9 años).

El 87% de los casos fueron diagnosticados como cáncer anorectal y/o perianal, el 13% los representó cáncer exclusivamente de recto. La estadificación por medio de la clasificación TNM el 40% se encontraba en estadio clínico II y el 60% estadio III. El tipo histológico del cáncer anorectal correspondió en el 41.7% a carcinoma epidermoide. La frecuencia de síntomas fue del 83.9% para sangrado. Se reportó positividad en el 58% para VPH (P=0.01). Trece casos de cáncer anal fueron positivos a VPH el 53.9% refirió tener estudios de primaria completa, el 80% nivel socioeconómico bajo, 30.8% refirió ser fumador fuerte, y bebedor fuerte en el 15.4%. En conducta sexual el 53.8% inicio relaciones sexuales antes de los 18 años y refirió haber tenido más de dos parejas sexuales en su vida, el 46.2% tener relaciones anales, el 76.9% no utiliza preservativo en el acto sexual y el 7.7% con antecedente de infecciones de transmisión sexual.

De un total de 21 hombres con cáncer anal 5 de ellos fueron casos positivos a infección del virus del papiloma humano, el 100% presentó antecedente de tener relaciones sexuales por ano, y el 60% de los casos refirió relaciones homosexuales. En mujeres ninguna respondió tener relaciones con mujeres.

La infección del virus de papiloma humano por la medición en RLU por el método de captura de híbridos presento una RM de 23 (IC95%2.68-508) para cáncer anorectal.

En las mujeres el tener mas de 6 embarazos presenta una RM 3.21 (IC95% 0.5-23), el haber tenido mas de dos abortos a lo largo de la vida presenta una RM de 13.2 (IC95% 0.9-418), usar algún método de planificación familiar presenta una RM 2.1 incrementándose al utilizar métodos hormonales con una RM 4.2 (IC955 0.8-24).

Las variables confusoras al igual que las modificadoras del efecto se introdujeron a un análisis multivariado por medio de regresión logística. No encontrando interacción o modificación en la asociación del VPH en cáncer anal.

**Discusión:** Los resultados del estudio muestran que la infección por virus de papiloma humano es un factor fuertemente asociado a la presencia de cáncer anal ((ORa= 27.8; 1.8-437), siendo consistente con los reportes internacionales.

En los estudios sobre cáncer anal las variables sociales y demográficas, a las enfermedades locales, las toxicomanías y las variables de conducta sexual y gineco-obstétricas presentaron encontraron asociaciones débiles o intervalos no precisos , en la regresión logística no se presenta asociación, ni modificación del estimador para la variable resultado.

Se tiene limitaciones en el estudio en primer lugar con el tamaño de muestra, el cual se refleja en los resultados con los intervalos de confianza imprecisos. Segundo el pareamiento por lugar de origen no se pudo llevar a cabo. Tercero la limitación de la toma de muestras para el análisis de infección del virus de papiloma humano solo para tipos de alto riesgo. Un tamaño de muestra pequeño.

### **Conclusiones**

El Virus del papiloma humano se asocia al cáncer anal, información congruente con la literatura internacional, se asocia con mayor frecuencia en pacientes con cáncer epidermoide. La variable independiente fue una medición altamente sensible y específica (>98%).

## DEFINICIONES DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
SEXO				Nominal	Masculino Femenino
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos por el paciente al momento del estudio. Se preguntara fecha de nacimiento	Cuantitativa	Ordinal	=< 40 40-49 50-59 60-69 70 y +
Lugar de nacimiento	Lugar donde nació	Se preguntara el estado de origen	Cualitativa	Nominal	Estado de nacimiento
Lugar de residencia	Lugar donde reside en los últimos 5 años	Se preguntara el estado de residencia actual	Cualitativa	Nominal	Estado donde vive actualmente
Estado civil	Condición legal	Se preguntara el estado actual	Cuantitativa	Nominal	Soltero Casado(a) Unión Libre Divorciado(a) Viudo(a) Separado(a)
Nivel de Escolaridad del paciente	Grado máximo de estudios Alcanzado.	Grado máximo de Estudios.	Cuantitativa	Razón	El numero que responde el encuestado
Nivel de escolaridad del jefe de familia.	El mínimo grado de estudios que permite una mejor relación del individuo con su medio ambiente es de 18 años.		Cuantitativa	Ordinal	Analfabeta Primaria incompleta Primaria Secundaria Preparatoria Profesional
Personas que aportan gasto a casa		Numero de personas que dan gasto al hogar.	Cuantitativa	Razón	El numero que responde el encuestado
Quien aporta mas ingreso al hogar	Jefe de familia	Persona que aporta económicamente más al hogar	Cualitativa	Nominal	La persona que responde el encuestado.



Ocupación del paciente	El oficio del paciente				El oficio señalado, especificando si recibe un sueldo base
Ocupación del jefe familia	El oficio del jefe de familia				Nominal
Estrato socioeconómico	Es la condición de respuesta económica del individuo o la familia ante la sociedad	Calificación obtenida por medio del INSE	Cualitativa	Cualitativa	Alto Medio Bajo
Habito tabáquico	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 carcinógenos y como promotores del proceso de carcinogénesis	Se preguntará al paciente el número de cigarrillos consumidos por día, así como el tiempo de duración del habito tabáquico. Calificación Obtenida por medio del índice tabáquico con las variables anteriores.	Cualitativa	Cualitativa	No fuma Fumadora Ex fumadora Fumador leve Fumador moderado Fumador fuerte
Habito alcohólico	Líquido incoloro y volátil miscible en agua, cloroformo y éter, obtenido a partir de la fermentación de carbohidratos en presencia de levadura. El alcohol etílico forma parte del whisky, brandy, ginebra y otras bebidas, puede producir dependencia, asociado a trastornos en el comportamiento, intoxicación y muerte. Destruye la vida social, familiar y laboral. Se refiere al antecedente de la paciente de que algún familiar cercano haya padecido algún tipo de cáncer.	Se preguntará al paciente el tiempo de duración del hábito de consumo de alcohol, frecuencia y tipo de bebida. Calificación Obtenida por medio del índice de alcoholismo con las variables anteriores con excepto en el tipo de bebida.	Cualitativa	Cualitativa	No toma Tomador Extomador Tomador leve Tomador moderado Tomador fuerte
Antecedentes Heredo-familiares de Cáncer	Se refiere al antecedente de la paciente de que algún familiar cercano haya padecido algún tipo de cáncer.	Se preguntará al paciente si tiene conocimiento sobre si algún familiar padece ó padeció cáncer. En caso de que la pregunta sea afirmativa se preguntará el parentesco y tipo de cáncer.	Cualitativa	Cualitativa	Si No No sabe Padre, Madre Hermanos, Abuelos Tios, Otro



VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Antecedentes de enfermedades de recto y ano y de antecedente de cirugias	Se refiere al antecedente de que el paciente haya padecido alguna enfermedad o actualmente este enfermo, si la enfermedad fue de recto o ano y si lo han operado.	Se le preguntará a la paciente si tiene el conocimiento de tener alguna enfermedad o se le ha realizado alguna cirugía. En caso de que la pregunta sea afirmativa, tratamiento y duración. De la enfermedad e indicación y tiempo de la cirugía.	Cualitativa	Nominal	Si No
Inicio de vida sexual.	Se refiere al primer contacto sexual que experimenta el ser humano. Edad de primera relación sexual.	Se le preguntará la edad a la que tuvo su primera relación sexual.	Cualitativa	Razón	La que responda el encuestado < 0 = 18 >18
Parejas sexuales	Numero de parejas sexuales a lo largo de su vida.	Se le preguntara el número de parejas con las que ha tenido relaciones sexuales.	Cuantitativa	Razón	El número que responda el encuestado.
Relaciones Homosexuales	Alguna vez a tenido relaciones sexuales con personas de su mismo sexo.	Se le preguntara si ha tenido relaciones con personas de su mismo sexo. Edad inicio relaciones homosexuales.	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No
Relaciones anales	Relaciones sexuales por el ano con o sin copulación.	En caso de tener relaciones anales se le interrogara al paciente la frecuencia de las mismas.	Cualitativa	Razón	El número que responda el encuestado.
			Cuantitativa	Nominal	1.- Si 2.- No
			Cuantitativa	Ordinal	Casi Nunca Alguna vez Muchas veces Casi siempre Siempre

Utilización de preservativo.	Uso de preservativo durante las relaciones sexuales con el fin de evitar ITS.	En caso de usar preservativo relaciones anales y usar preservativo frecuencia del uso de preservativo.	Cualitativa Cuantitativa	Nominal Ordinal	1.- Si 2.- No Siempre Casi siempre Muchas veces Algunas veces Casi nunca
Parejas sexuales de la actual pareja.	Conocimiento sobre la existencia de parejas sexuales de su actual pareja sexual.	En caso de ser afirmativo se le preguntara el número de parejas sexuales que tiene conocimiento de su actual pareja sexual.	Cualitativa Cuantitativa	Nominal Razón	1.- Si 2.- No El número que responde el encuestado.
Infecciones de transmisión sexual (ITS)	Invasión de un organismo patógeno por vía sexual, causando un estado morbozo de lesión celular local o diseminada.	Se le preguntara si alguna vez fue diagnosticado por el medico alguna ITS. En caso afirmativo se preguntara nombre de ITS, tratamiento, y si persistieron las molestias. Tiempo del diagnostico y tiempo de tratamiento.	Cualitativa Cualitativa Cuantitativa	Nominal Nominal Razón	1.- Si 2.- No El número que responde el encuestado.
Gestas	Número de embarazos que ha tenido la mujer.	Número de embarazos que ha tenido la entrevistada.	Cuantitativa	Ordinal	Ninguno 1-3 4-5 >= 6
Partos	Nacimientos por vía vaginal del producto de la gestación	Número de partos vaginales de la entrevistada.	Cuantitativa	Ordinal	1-3 4-5 >= 6
Cesárea	Se refiere al nacimiento del producto de la gestación por vía abdominal	Número de cesáreas que le hayan realizado al momento de la entrevistada	Cualitativa	Ordinal	Ninguna 1-2 > = 2
Abortos	Terminación del antes de la semana 20 de la gestación ó que el feto no sea viable.	Número de abortos que ha tenido la paciente hasta el momento de la entrevista.	Cuantitativa	Ordinal	Ninguno 1-2 >= 2

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Infeccion Anal por Virus del Papiloma Humano (VPH).	VPH es un virus de DNA cuya inoculación ocurre Por microtraumatismo durante el coito con una persona infectada. Los viriones penetran la capa basal, atraviesan la membrana celular y el genoma viral se transporta hacia el núcleo de la célula, donde es traducido y transcrito; se replica conforma la célula huésped se divide. Puede producir lesiones como el papiloma exofítico o ser subclínicas, sólo identificables por medio de microscopia donde se reconoce la atipia coliocitica que se caracteriza por: coliocitos hiper Cromacia y discreto alargamiento nuclear y aumento de las mitosis Los diferentes tipos de VPH se dividen por su potencial oncogénico, encontrándose hasta en un 80 o 90 % de los carcinomas cervicales invasores.	Se considerará el reporte histopatológico de la biopsia anal de : 1.-Atipia coliocitica, condiloma plano, condiloma acuminado observado en el tejido de biopsia obtenido por colposcopia. El diagnóstico debe ser emitido por el servicio de Patología.  2.-.Se relizará una técnica de Captura de Híbridos II para la identificación del genoma viral, en células anales obtenidas por cepillado endocervical. Así como carga viral.	Cualitativa	Nominal	Atipia coliocitica Condiloma plano acuminado. Lesión asociada a Virus de Papiloma Humano
			Cualitativa	Nominal	CH II Positiva CHII Negativa
			Cuantitativa	Intervalo Carga viral	1. VPH de bajo riesgo 2. VPH mediano riesgo 3. VPH bajo riesgo
				Razón	RLU log base 10 de las unidades crudas



Asociación de Infección del Virus del Papiloma Humano  
con Cáncer de Anal

CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Incidente

Prevalente

Fecha: \_\_\_\_\_

FOLIO \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Nombre de Encuestador: \_\_\_\_\_

He sido invitado (a) a participar en un estudio con el fin de: conocer algunas causas que pueden estar relacionadas con la presencia de cáncer anal y de identificar la presencia de un virus que puede o no estar relacionado con la presencia de algunos casos de cáncer en el área del ano.

Mi participación consistirá en contestar una serie de preguntas sobre antecedentes de mi enfermedad y factores que pueden estar asociados con mi padecimiento, en caso de no tener algún tipo de tratamiento sea quirúrgico, de radioterapia o quimioterapia permitir la obtención de una muestra anal por medio de un cepillado, el cual, solo producirá ligeras molestias en el momento de su recolección, desapareciendo en breve; así como, una muestra de sangre.

Los investigadores del estudio me han hecho saber que tengo derecho a preguntar sobre los avances del trabajo en cualquier momento y que participar en el estudio no implicará ninguna diferencia en mi atención médica. Por otro lado se me ha comentado que toda la información verbal recabada será totalmente y estrictamente confidencial.

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.

En el momento que lo requiera podré solicitar información con los investigadores responsables de lunes a viernes de 12 a 14:00hrs.

**Dra. Susana Piña Cancino**  
**Dra. Dulce Ma. Hernández Hernández**  
**Hospital de Oncología**  
**56 27 69 00 ext 22703**

Nombre y firma de la paciente: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador: \_\_\_\_\_

Testigo 1 \_\_\_\_\_ Testigo 2 \_\_\_\_\_





11. ¿Habitualmente cuánto gasta en alimentos en una semana?		III,11	<input type="checkbox"/>															
<b>IV. TABAQUISMO Y ALCOHOLISMO</b>																		
1. ¿Usted fuma o ha fumado alguna vez?	1. Si      2. No → <input type="checkbox"/> pasa a la pregunta 6	IV,1	<input type="checkbox"/>															
2. ¿Ha qué edad empezó a fumar?	<input type="text"/> <input type="text"/>	IV,2	<input type="checkbox"/>															
3. ¿Actualmente sigue fumando?	1. Si → <input type="checkbox"/> pasa a la pregunta 5      2. No	IV,3	<input type="checkbox"/>															
4. ¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar?	_____ años      Tiempo de tabaquismo	IV,4	<input type="checkbox"/>															
5. ¿Cuántos cigarros fuma (o fumaba) al día?	<input type="text"/> <input type="text"/>	IV,5	<input type="checkbox"/>															
6. ¿Usted toma o ha tomado bebidas alcoholicas?	1. Si      2. No → <input type="checkbox"/> pasa a la siguiente sección	IV,6	<input type="checkbox"/>															
7. ¿Ha qué edad empezó a consumir bebidas alcoholicas?	<input type="text"/> <input type="text"/>	IV,7	<input type="checkbox"/>															
8. ¿Con qué frecuencia acostumbra o acostumbraba tomar?	1. Diario                      2. Ocasionalmente 3. Rara vez                  4. Una vez a la semana 5. Otro ¿mencione cuál? _____	IV,8	<input type="checkbox"/>															
9. ¿Actualmente sigue consumiendo bebidas alcoholicas?	1. Si      2. No → <input type="checkbox"/> pasa a la siguiente sección	IV,9	<input type="checkbox"/>															
10. ¿Qué tipo de bebida toma con más frecuencia?		IV,10	<input type="checkbox"/>															
<b>V. ANTECEDENTES FAMILIARES</b>																		
1. ¿Algún familiar tuvo o tiene cáncer ?	1. Si      2. No → <input type="checkbox"/> pasa a la siguiente sección	V,1	<input type="checkbox"/>															
2. ¿Qué parentesco tiene con usted?		V,2	<input type="checkbox"/>															
3. ¿El parentesco con esta persona es por parte ...?	1. Paterna      2. Materna	V,3	<input type="checkbox"/>															
4. ¿Mencione qué tipo de cáncer tiene o tuvo su familiar?		V,4	<input type="checkbox"/>															
<b>VI. ANTECEDENTES PERSONALES</b>																		
1. ¿Mencione si además de su padecimiento actual lo (a) están atendiendo por otra enfermedad?	1. Si      2. No → <input type="checkbox"/> pasa a la pregunta 6	VI,1	<input type="checkbox"/>															
2. ¿Especifique los siguientes datos en caso de presentar alguna enfermedad (tomar con mayor relevancia a las enfermedades de colon y anorectales)		VI,2	<input type="checkbox"/>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Enfermedad</th> <th>Tratamiento</th> <th>Tiempo Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2,</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3,</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4,</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Enfermedad	Tratamiento	Tiempo Dx	1,			2,			3,			4,					<input type="checkbox"/>
Enfermedad	Tratamiento	Tiempo Dx																
1,																		
2,																		
3,																		
4,																		
3. ¿Lo han operado (a) alguna vez?	1. Si      2. No → <input type="checkbox"/> pasa a la siguiente sección	VI,3	<input type="checkbox"/>															

4	Nombre de la Cx		Tiempo de operado(a)		VI.4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																																																																																				
	1.																																																																																																																								
	2.																																																																																																																								
	3.																																																																																																																								
Especifique la cirugía y dar más peso a las cirugías a nivel abdominal y rectoanal																																																																																																																									
<b>VII. ANTECEDENTES DE CONDUCTA SEXUAL</b>																																																																																																																									
1. ¿Cuántos años tenía cuando inició sus relaciones sexuales?		<input type="text"/> <input type="text"/>		VII.1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
2. ¿Puede decirme el número de personas con las que ha tenido relaciones? (del mismo o diferente sexo)		<input type="text"/> <input type="text"/>		VII.2 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
3. ¿Ha tenido relaciones con personas de su mismo sexo?		1. Si 2. No → <input type="text" value="pasa a la pregunta 5"/>		VII.3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
4. Mencione cuántos años tenía cuando inicio relaciones sexuales con personas de su mismo sexo		<input type="text"/> <input type="text"/>		VII.4 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
5. ¿Alguna vez ha tenido usted relaciones sexuales anales?		1. Si 2.No → <input type="text" value="pasa a la pregunta 7"/>		VII.5 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
6. ¿Conqué frecuencia practica este tipo de realaciones?		1. Todas las veces 2. Casi todas las veces 3. Muchas veces 4. Algunas veces 5. Casi nunca		VII.6 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
7. ¿Ha usado usted o su pareja el condón en sus relaciones sexuales? (anal o genital)		1. Si 2.No → <input type="text" value="pasa a la pregunta 9"/>		VII.7 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
8. ¿Con qué frecuencia lo utiliza?		1. Siempre 2. Casi siempre 3. Muchas veces 4. Algunas veces 5. Casi nunca		VII.8 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
9. ¿Sabe usted si su compañero sexual actual tiene o tuvo relaciones con otras personas?		1. Si 2.No 3. No Sabe		VII.9 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
10. ¿Podría decirnos un número aproximado de personas con las que su pareja ha tenido relaciones sexuales?		1. Si ¿Cuántas? <input type="text"/> <input type="text"/> 2.No		VII.10 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
<b>VIII. ANTECEDENTES DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL</b>																																																																																																																									
1. ¿A lo largo de su vida le han diagnosticado o se ha realizado alguna prueba para detectar infecciones de transmisión sexual?		1. Si 2.No → <input type="text" value="pasa a la siguiente sección"/>		VII.1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
2. En caso de ser afirmativo preguntar cada una de las infecciones intensionadamente				VII.2																																																																																																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>I. T. S.</th> <th>SI</th> <th>No</th> <th>FECHA del DX</th> <th>TRATAMIENTO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>VIH/SIDA</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>VPH</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Sifilis</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gonorrea</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>C. <i>Trechomatis</i></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Verrugas ano-genitales</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Condilomas ano-genitales</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Herpes Genital</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>OTRO _____</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		I. T. S.	SI	No	FECHA del DX	TRATAMIENTO	VIH/SIDA					VPH					Sifilis					Gonorrea					C. <i>Trechomatis</i>					Verrugas ano-genitales					Condilomas ano-genitales					Herpes Genital					OTRO _____							<table border="1"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>																																																																			
I. T. S.	SI	No	FECHA del DX	TRATAMIENTO																																																																																																																					
VIH/SIDA																																																																																																																									
VPH																																																																																																																									
Sifilis																																																																																																																									
Gonorrea																																																																																																																									
C. <i>Trechomatis</i>																																																																																																																									
Verrugas ano-genitales																																																																																																																									
Condilomas ano-genitales																																																																																																																									
Herpes Genital																																																																																																																									
OTRO _____																																																																																																																									
3. ¿Puede decirme si a pesar del tratamiento persistieron las molestias?		1. Si 2.No		VII.3 <input type="checkbox"/>																																																																																																																					







4. ¿Qué tipo de molestias ha presentado? (preguntar intencionadamente cada una de los signos y síntomas del cuadro y la fecha de diagnóstico)	<b>SINTOMAS</b>		<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Fecha Dx</b>	IX.4 <table border="1"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>																																															
Sangrado																																																					
Dolor en zona																																																					
Alteración en la evacuaciones																																																					
Pérdida de peso >5 kg																																																					
Prurito																																																					
Otro, Cuál?																																																					
5. ¿Cuánto tiempo tardo en presentar los síntomas y ser diagnosticado?	Años	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Meses	<input type="text"/>	<input type="text"/>	IX.5 <input type="checkbox"/>																																														
6. ¿A recibido algún tratamiento?	1. Si		2. No				IX.6 <input type="checkbox"/>																																														
7. Mencione que tipo de tratamiento ha recibido	<table border="1"> <thead> <tr> <th>TIPO DE TRATAMIENTO</th> <th>SI</th> <th>NO</th> <th colspan="2">DOSIS, CICLO O TIPO DE CIRUGIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Quirúrgico</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2. Radioterapia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Quimioterapia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Observación</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. Medicamento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. Otro _____</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					TIPO DE TRATAMIENTO	SI	NO	DOSIS, CICLO O TIPO DE CIRUGIA		1. Quirúrgico					2. Radioterapia					3. Quimioterapia					4. Observación					5. Medicamento					6. Otro _____					IX.7 <table border="1"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>												
TIPO DE TRATAMIENTO	SI	NO	DOSIS, CICLO O TIPO DE CIRUGIA																																																		
1. Quirúrgico																																																					
2. Radioterapia																																																					
3. Quimioterapia																																																					
4. Observación																																																					
5. Medicamento																																																					
6. Otro _____																																																					

### DE LAS GRACIAS A LA PACIENTE Y TERMINE LA ENTREVISTA.

#### X. RESULTADO DE LABORATORIO.

##### 1. RESULTADOS DE INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANOP

A) Resultado por histopatología	1. Positivo	2. Negativo	IX.1 <input type="checkbox"/>
B) Resultado por Captura de Híbridos	1. Positivo	2. Negativo	IX.2 <input type="checkbox"/>
C) Tipo de virus			IX.3 <input type="checkbox"/>

#### XI. LLENADO SOLO PARA PACIENTE DE CÁNCER ANAL

DIAGNOSTICO CLÍNICO EN ESTE HOSPITAL		IX.1 <input type="text"/>	
ESTADIO CLÍNICO		IX.2 <input type="checkbox"/>	
TIPO HISTOLOGICO		IX.3 <input type="checkbox"/>	
NUMERO DE BIOPSIA Y FECHA		IX.4 <input type="checkbox"/>	
TIPO DE TRATAMIENTO QUIRURGICO Y FECHA		IX.5 <input type="checkbox"/>	
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA	1. Si	2. No	IX.6 <input type="checkbox"/>
DOSIS DE RADIOTERAPIA Y NO. FRACCIONES			IX.7 <input type="checkbox"/>
RECIBIO INCREMENTO DE RADIOTERAPIA	1. Si	2. No	IX.8 <input type="checkbox"/>
DOSIS Y NO. DE FRACCIONES DE INCREMENTO			IX.9 <input type="checkbox"/>
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA	1. Si	2. No	IX.10 <input type="checkbox"/>

TIPO DE QUIMIO Y NUM. DE CICLOS		<input type="checkbox"/>
RECURRENCIA DEL CÁNCER		XI.8 <input type="checkbox"/>
FECHA DE LA RECURRENCIA		XI.11 <input type="checkbox"/>
TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA		XI.12 <input type="checkbox"/>
PRESENTACION DE OTROS TIPOS DE CÁNCER		XI.13 <input type="checkbox"/>
TIPO DE NEOPLASIA		XI.14 <input type="checkbox"/>
SITUACION ACTUAL		XI.15 <input type="checkbox"/>



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO

DELEGACIONES 3 Y 4 DEL DISTRITO FEDERAL

JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

"PREVENIMSS, un cambio seguro para la Salud"

Delegación 1 Noroeste  
Delegación 3 Suroeste  
Delegación Estado de México Oriente  
Delegación Guerrero  
Delegación Morelos

Delegación 2 Noroeste  
Delegación 4 Sureste  
Delegación Estado de México Poniente  
Delegación Querétaro

6 de Mayo de 2004

Ref. 37.56.91.2800/ 000098

DRA DULCE MA. HERNÁNDEZ HERNANDEZ  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL S XXI  
P R E S E N T E

Con el presente comunico a usted que su proyecto de investigación titulado:

(25H004) ASOCIACION DE INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
EN CANCER ANAL

ha quedado registrado con el número: **2004-3602-0010**

Asimismo le informo que con objeto de tener conocimiento del desarrollo de su proyecto es necesario que requisiere semestralmente el formato "Informe Semestral de Avances de Proyectos de Investigación" y se lo entregue al Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Seguridad y Solidaridad Social"

**Dra. Zamira Apis Hernández**  
Coordinadora Delegacional de  
Investigación en Salud

Anexo: "Formato 3" Informe semestral de avances de proyectos.

ZAH