



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEDE:
H.G.Z. CON MF. NO. 4 ZAMORA DE HIDALGO MICHOACÁN.

TITULO DEL TRABAJO:

Comparación de eficacia entre PAP y la prueba del ácido acético para detección de VPH en el
HGZ/MF 04 del IMSS en Zamora Michoacán

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DR. Olalde Gil Andrés Eusebio

SEDE: H.G.Z. CON MF. No. 4 ZAMORA MICHOACÁN.

AÑO: 2008



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.

DR. FERNANDO ALDERETE ALONSO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
FAMILIAR PARA MEDICOS GENERALES DEL IMSS

DR. JUAN MANUEL AGUINIGA RAMIREZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA
ASESOR DE METODOLOGIA DE TESIS

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
DR FERNANDO ALDERETE ALONSO
ASESOR DEL TEMA DE TESIS

DR. JUAN MANUEL AGUINIGA RAMIREZ
JEFE DE ENSEÑANZA HGZ/MF 04 ZAMORA MICHOACAN

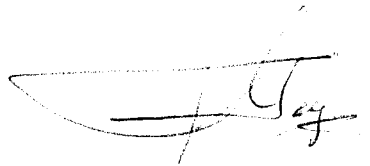
ESTE TRABAJO FUE ACEPTADO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION
DWEL H. G. Z. / M. F. 04 DEL IMSS EN ZAMORA, MICH. CON EL FOLIO
NUMERO. 2009-1603-4

**COMPARACION DE EFICACIA ENTRE POPY LA PRUEBA DEL
ACIDO ACETICO PARA DETECCIÓN DEL VPH EN EL AGZ/MF 04
DE ZAMORA MICHOACAN**

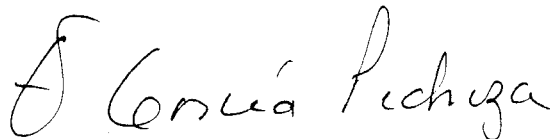
TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA

**DR. ANDRES EUSEBIO OLALDE GIL
AUTORIZACIONES**



**DR. FRANCISCO JAVIER FULVIO GOMEZ CLAVELINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**



**DR. FELIPE DE JESUS GARCÍA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**



**DR. ISAIAS HERNANDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**

AGRADECIMIENTOS.

Al llegar al final de esta etapa de preparación y recordar el tiempo transcurrido y al detenerse en el umbral del posible nuevo rumbo que tomara mi vida, y recordar que esta tesis ha requerido de esfuerzo y dedicación, no hubiese sido posible su finalización, sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que citare a continuación y muchas de las cuales han sido de gran valor y apoyo en momentos difíciles.

Primero y antes que nada, agradecer a Dios por estar conmigo en cada paso que doy.

Agradecer a mis padres: Sra. Maricela y Sr. Jorge que me dieron la vida, por creer en mí y darme una carrera.

Gracias infinitas a mi esposa Diana, a mis hijos Andrea, Alejandranda y Andrés principal motivo de mi vida y base de superación y realización.

A mis hermanos Mayra, Jorge y Mauricio por ese gran apoyo y comprensión que me brindaron durante todo este tiempo.

A mis profesores: Dr. Fernando Alderete Alonso y Dr. Juan Manuel Aguiñiga Ramírez por sus consejos, colaboración e interés para el desarrollo de este trabajo y por su enseñanza a lo largo de estos 3 años

Índice

MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	18
METODOLOGIA	19
POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	21
INFORMACION A RECOLECTAR	22
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	23
MEODO PARA CAPTAR LA INFORMACION	24
CRONOGRAMA	26
RERCURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS	27
ASPECTOS ETICOS	29
RESULTADOS	31
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	38
SUGERENCIAS	35
REFERENCIAS BIBILIOGRAFICAS	36
ANEXOS	47

MARCO TEORICO

El cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar entre las clases de cáncer más comunes en mujeres de todo el mundo, con un número de nuevos casos anuales que se estima en 471 000¹. Las tasas de incidencia más altas notificadas provienen de países en desarrollo. Se han adquirido vastos conocimientos sobre los factores de riesgo de la enfermedad y estados precursores, como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o las lesiones intraepiteliales escamosas (LIE). Desde hace mucho tiempo la observación de su relación constante con la actividad sexual parecía señalar que el cáncer de cuello uterino podía ser la secuela tardía de una enfermedad de transmisión sexual^{2, 4}. En época reciente se ha determinado que la infección con ciertos tipos genitales de virus del papiloma humano (VPH) puede desencadenar la serie de acontecimientos que culminan en la neoplasia cervicouterina, incluido el cáncer⁵. Por consiguiente, es posible que algún día puedan elaborarse vacunas contra esta enfermedad tan devastadora en todas partes del mundo⁶.

México ocupa el primer lugar de mortalidad a nivel mundial por cáncer cérvico-uterino. De hecho, cada dos horas fallece una mujer por esta enfermedad en la época más productiva de su vida a causa del descuido, ignorancia o atención tardía de este tipo de problema.

Se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 500.000 muertes al año en el mundo. En países en desarrollo, su incidencia llega hasta 40 por 100.000 mujeres⁷. En Chile se estima una incidencia de 30 por 100.000 mujeres; anualmente se diagnostican 1.500 casos y fallecen alrededor de 900, siendo la tasa de mortalidad de 9,6 por 100.000⁸.

En los últimos años se ha ido atenuando la marcada declinación en la mortalidad lograda hasta mediados de la

década del 80, lograda principalmente en los países desarrollados gracias al aumento de disponibilidad de programas de screening con frotis de Papanicolaou^{9,10}. La incidencia, a su vez, muestra una tendencia al aumento en los años recientes entre mujeres menores de 50 años en USA y Europa, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas, tales como test de HPV y cervicografía. También podría estar afectada por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico¹¹, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública.

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma in situ -CIS-, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido^{12,13}. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%^{14,15,16}, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.

Según distintos estudios, la NIE I regresa en cerca del 70% de los casos^{16,17}, mostrando en cambio la NIE III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32%¹⁶. La NIE II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5

¹⁸. Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIE I como NIE de bajo grado y a las NIE II y III como de alto grado.

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología.

Estos avances han permitido conocer el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y han tenido importantes implicancias en la metodología de screening, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad¹⁹.

Los virus papiloma son un género de virus agrupados juntos por su tumorigenicidad y homogeneidad de DNA, que afectan a vertebrados. Actualmente se conocen más de 70 tipos de virus papiloma humanos (HPV), mostrando cada tipo un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, siendo comunes las infecciones de piel y de mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital²⁰. La International Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS los clasifica como "carcinogénicos" (tipos 16 y 18), "probablemente carcinogénicos" (tipos 31 y 33), y "posiblemente carcinogénicos" (otros excepto 6 y 11)²¹. Se ha encontrado una fuerte asociación entre infección anogenital por HPV y desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervicouterino invasor. En 2.600 frotis cervicales se encontró DNA del tipo virus altamente oncogénico 16 en el 47% de las NIE de alto grado y en el 47% de los cánceres cervicouterinos invasores²². En un estudio prospectivo en más de 18.000 mujeres se encontró, mediante técnicas de inmunología molecular, que la presencia de anticuerpos contra HPV16 confiere un riesgo 12 veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer cervicouterino o carcinoma in situ, encontrándose además que el riesgo es más alto para las

neoplasias desarrolladas 5 años o más después de la toma de muestra sanguínea para el estudio de anticuerpos, lo que apoya fuertemente al concepto de que la infección persistente por HPV16 (y probablemente por cualquier HPV oncogénico) está implicada casualmente en la etiología del cáncer cervicouterino²³. Desde el punto de vista genómico, el DNA del HPV se divide funcionalmente en 2 tipos de genes: los tempranos (E), y los tardíos (L). Los tempranos son responsables de la replicación del DNA, regulación transcripcional, y transformación del DNA de la célula infectada. Los genes tardíos codifican las proteínas de la cápside viral. Los productos de los genes tempranos actúan como oncoproteínas. Estas, expresadas en todos los tumores, inactivan a los productos génicos celulares supresores de tumores p53 y pRb, causando proliferación celular descontrolada^{23, 24}. En los cánceres cervicouterinos asociados con HPV frecuentemente se encuentra una pérdida o disminución de la expresión alélica de las críticas moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, que están íntimamente involucradas en el reconocimiento y presentación de antígenos de superficie. Su downregulation causada por el HPV podría explicar por qué algunos cánceres escapan a la vigilancia inmunológica mediada por células²⁴.

La infección por HPV clínica y subclínica es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común actualmente. La infección asintomática del cuello uterino por HPV se detecta en el 5 a 40% de las mujeres en edad reproductiva²⁵. La infección por HPV es un fenómeno transitorio o intermitente; sólo a una pequeña proporción de mujeres positivas para un determinado tipo de HPV se le encuentra el mismo en especímenes posteriores^{26,27}. El riesgo de NIE subsecuente es proporcional al número de especímenes positivos para HPV²⁸, lo que sugiere que el desarrollo carcinogénico resulta de infecciones persistentes. Actualmente está bien establecido que el principal factor causa de cáncer cervicouterino es la infección por HPV^{29,30}. La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la

adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos de HPV, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en el continuo de los grados de lesión. Entre éstos tenemos: tabaquismo, polimorfismo del HLA o del gen p53, uso de anticonceptivos orales, paridad, otras ETS, y déficit nutricionales⁷.

El riesgo relativo de la asociación entre infección por HPV y neoplasia cervicouterina es de alta magnitud, en el rango de 20 a 70. Este rango es mayor que para la asociación entre tabaquismo y cáncer pulmonar y es comparable solamente al de la asociación entre hepatitis B crónica y cáncer hepático, relaciones causales que son indiscutibles³¹. Evidencia reciente usando meticulosos tests con reacción de cadena de polimerasa en una gran colección de especímenes de cáncer cervicouterino ha mostrado que el DNA del HPV está presente en el 99,7% de los casos^{32, 33,34}. Este hallazgo indica que la infección por HPV podría constituir una causa necesaria de neoplasia cervicouterina, evidencia con obvias implicancias para la prevención primaria y secundaria.

Pese a su éxito, la citología tiene limitaciones importantes, siendo los falsos negativos la principal (cerca de la mitad de los frotis son falsos negativos); cerca de un tercio de ellos atribuibles a errores en su interpretación y dos tercios a la toma de muestra y preparación de la placa³⁵. En nuestro país aparentemente estos problemas serían de baja magnitud, existiendo una citología de buena calidad, siendo su problema principalmente la cobertura (ideal: 80% de la población susceptible, real: 64%)⁸.

La terminología recomendada actualmente para reportar los resultados de la citología cervical –el sistema de Bethesda– considera la información referente a HPV como parte de los criterios citológicos para definir los grados de lesión. Además, se ha creado una nueva categoría de lesiones borderline: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Estos cambios ha resultado en un aumento proporcional de lesiones de bajo grado (LSIL), las que, combinadas con ASCUS dan cuenta de hasta el 30% de los frotis³⁶. En el seguimiento, la mayoría de estas anomalías

regresan a normal, y en algunos casos constituyen lesiones de bajo grado persistentes o lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) oculta (20% de las de bajo grado y 10% de las ASCUS)¹⁸. Existe gran debate sobre si el manejo de LSIL debiera ser conservador o intervencionista³⁷. El NIH está coordinando una serie grande para determinar si el test de HPV podría mejorar la detección de HSIL oculta entre mujeres con diagnóstico inicial de ASCUS o HSIL.

Test de HPV como método adicional de screening Si la infección por HPV es un precursor temprano de la neoplasia cervicouterina, ¿debiera usarse el test de HPV en el screening para cáncer cervicouterino? De acuerdo a la conclusión de paneles del consenso de la IARC y OMS existe bastante justificación para evaluar el test de HPV como adyuvante en el screening con frotis de papanicolaou en cáncer cervicouterino^{38,39}. Estudios recientes en población de alto riesgo han demostrado que adición del test de HPV a la citología cervical en el screening aumenta la sensibilidad en la detección de NIE de alto grado y cáncer cervicouterino⁴⁰. El reconocimiento de que la infección por HPV es la causa central de neoplasia cervicouterina ha creado nuevos frentes en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad. Mediante la prevención y control de la infección genital por HPV se podría lograr la prevención primaria del cáncer cervicouterino. La prevención de la infección genital por HPV se podría conseguir con estrategias de promoción de la salud dirigidas a un cambio en el comportamiento sexual teniendo como blanco todas las ETS de significado en salud pública⁴¹.

La infección por VPH parece ser una condición necesaria para causar las manifestaciones de LIE de alto grado (LIEAG) y cáncer, pero es poco probable que las provoque por sí sola. Así que las investigaciones sobre su etiología se han centrado en determinar por qué solo un pequeño número de las mujeres expuestas a esta infección ostensiblemente común presentan estados precursores de alto grado y cáncer. Además, se siguen ignorando muchas otras cuestiones

relacionadas con la transmisión, la historia natural y la respuesta del huésped a estos virus. Hasta que llegue el día de contar con vacunas eficaces, es indispensable optimizar las actividades de detección tanto en las naciones carentes de recursos como en las más ricas.

Otra prueba con la que se cuenta para la detección del VPH es la prueba del ácido acético.

El ácido acético a veces se usa para identificar áreas infectadas por el HPV. Normalmente se usa 5% ácido acético. Después de la aplicación del ácido acético en la superficie del cuello de la matriz ocurren manchas blancas, en 90% de los casos esto significa que el HPV está presente.

La aplicación del ácido acético, cuando la mucosa está infectada por VPH produce una coagulación de proteínas, la queratina intracelular, que hace al tejido menos transparente aproximadamente en 40 segundos. Al blanqueo que aparece en estos epitelios enfermos se les llama acetoblanco, entre más queratinizado está más blanco se verá.⁴¹

El colposcopista deberá tomar en cuenta el grado de blanqueo, el tamaño y forma de los bordes de la lesión, así como el patrón determinando el índice colposcópico⁴²

En 1974 se estableció en México el Programa Nacional de Detección de Cáncer Cervicouterino. No obstante, casi 30 años después este padecimiento -el cual es esencialmente prevenible, sigue siendo un importante problema de salud pública.^{43,44}

Los principales factores limitantes de este programa incluyen su baja cobertura -tanto en disponibilidad como en utilización de los servicios de detección-, en particular en las áreas rurales, así como la mala calidad del frotis y de su interpretación, y el deficiente seguimiento de las mujeres que requieren mayor evaluación y tratamiento.^{45,46}

Los principales factores limitantes de este programa incluyen su baja cobertura -tanto en disponibilidad como en utilización

de los servicios de detección-, en particular en las áreas rurales, así como la mala calidad del frotis y de su interpretación, y el deficiente seguimiento de las mujeres que requieren mayor evaluación y tratamiento.^{45,46}

Dadas las ya conocidas dificultades para el funcionamiento efectivo del programa de detección mediante el Pap, tanto en México como en otros países,^{47,48} en 1998 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) puso en marcha un programa de detección usando la inspección visual con ácido acético (IVAA) en sus servicios del IMSS-Solidaridad. Esto con base en la evidencia de que el método IVAA tiene una sensibilidad igual o mejor que la del PAP en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HGSIL, por sus siglas en inglés), si bien su especificidad es generalmente menor.^{49,50} Este proyecto llamó la atención del Programa para una Tecnología Apropriada en Salud (Program for Appropriate Technology in Health, PATH), el cual convino con el Programa IMSS-Solidaridad en probar una modalidad de inspección visual con una lente de aumento de bajo costo, conocida como AviScope,^{MR} que PATH había desarrollado como instrumento auxiliar para la inspección de la región cervicouterina.⁵¹ Estudios posteriores han confirmado la utilidad del método de inspección visual.^{52,53} El IMSS-Solidaridad, junto con el PATH y el Instituto Nacional del Salud Pública (INSP), emprendieron el estudio aquí descrito, con el fin de comparar los métodos IVAA y el de inspección visual con ácido acético y magnificación (IVAM), con la prueba de PAP. De probarse la efectividad de este método, permitiría a los encargados de elaborar políticas de salud en México -y probablemente en otros países- considerar su inclusión como método de detección oportuna, así como la mejor manera de aplicar sus limitados recursos para combatir el CaCu.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino es una neoplasia maligna ginecológica más común.

Su mayor incidencia es entre los 30 a 50 años de edad, este problema puede aparecer en mujeres de actividad sexual temprana, múltiples parejas sexuales.

En la década de 1985 a 1995 murieron cerca de 65,000 mujeres por esta causa, y actualmente la mortalidad anual es de 4,000 mujeres.

Por lo cual el programa de detección oportuna de cáncer cervicouterino, sigue siendo uno de los principales programas en el instituto mexicano del seguro social, estableciéndose a nivel Nacional programas de DOC a las mujeres de edad productiva con la finalidad de ser factible combatir esta enfermedad y evitar las muertes por esta patología que continua siendo un problema de salud publica en el país.

Sin embargo a pesar de todas las políticas establecidas por el instituto para abatir este problema de salud pública y al analizar los resultados, se reconocen los pobres resultados de estas.

Frecuentemente encontramos resistencia de parte de las usuarias del imss a la toma regular del PAP, y cuando las pacientes aceptan realizarse la prueba, muchas de ellas son primerizas, es decir esa será la primera toma que se realicen, otro problema importante es la demora en entrega de resultados, ya que comúnmente todas las unidades de medicina familiar deben enviar sus muestras al hospital general de zona correspondiente, y para este existen un número variado de unidades de medicina familiar a las que debe atender, por lo que frecuentemente la entrega de resultados se retrasa.

Ante esta situación y tomando en cuenta que existe la prueba del ácido acético para la búsqueda y detección del virus del

papiloma humano, con un costo realmente bajo y al alcance de todos los médicos familiares, considero que sería de gran utilidad la realización de esta prueba a manera de tamizaje, de manera que el observador, determine oportunamente la presencia de este virus, que estadísticamente se encuentra francamente relacionado con la presencia de carcinoma cervicouterino. Por lo que considero importante determinar su sensibilidad, por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la eficacia de la prueba del ácido acético, comparado con la toma de papanicolau para la determinación de la presencia del virus del papiloma humano a nivel cervical?

J U S T I F I C A C I O N

El Cáncer Cervicouterino continua siendo una de las principales causas de muerte en nuestro país, situación grave, ya que puede y debe de ser prevenida.

En la actualidad el Cáncer Cervicouterino es casi siempre curable en su estado preinvasor. Por esta razón, en un esfuerzo por descubrir en una etapa temprana la enfermedad, todas las mujeres mayores de 20 años con vida sexual activa deberán someterse a una prueba de escrutinio para detectar de manera oportuna esta patología, o la presencia del VPH, altamente relacionado con la misma.

Sin embargo por múltiples razones y a pesar de los esfuerzos institucionales continúa siendo un problema de salud pública, por lo que se debe insistir en la detección oportuna del Carcinoma cervicouterino y/o VPH.

Considero que una de las alternativas más importantes y de bajo costo sería el realizar de manera rutinaria la prueba del ácido acético, a manera de diagnostico presuntivo inmediato con las consiguientes acciones oportunas para la erradicación del virus o tratamiento oportuno de una patología establecida, sobre todo en los lugares donde por razones de geografía, políticas institucionales o ausencia de personal especializado

para la lectura del PAP, retarde la entrega de reportes y diagnósticos.

En el hospital general de zona con medicina familiar 04 de Zamora Michoacán, se realizan un promedio mensual de 186 tomas de citología cervical (papanicolau), y un promedio anual de 2232. en el año 2007, se reportaron 1 caso de NIC I y NIC II y 3 casos sospechosos de virus de papiloma humano, en febrero 3 casos de NIC I y 3 casos de NIC II y Uno de NIC III 7 casos sospechosos de VPH, en Junio 3 caso sospechosos de NIC III y 2 casos sospechosos de VPH, en Julio 1 caso de nic I y un caso sospechosos de VPH, en agosto un caso sospechoso de NIC I y uno sospechoso de VPH, en septiembre un caso sospechoso de NIC II y un caso de VPH, en octubre 2 casos sospechosos de NIC III y 2 casos sospechosos de VPH; en noviembre 2 casos sospechosos de NIC I y dos casos sospechosos de VPH, en diciembre 2 casos sospechosos de nic I y dos casos sospechosos d VPH. En el 2008, en enero un caso sospechosos de NIC I y en febrero un caso confirmado de Cáncer de endometrio. Dando un total de enero de 2007 a febrero de 2008 un total de 11 casos sospechosos para NIC I; 7 casos sospechosos para NIC II: 4 casos sospechosos para NIC III, y 22 casos sospechosos de VPH.

Considero que contamos con los recursos materiales y humanos para realizar este estudio, así como la disponibilidad de sujetos.

O b j e t i v o

Objetivo General

Comparar la eficacia de la prueba del ácido acético contra el papanicolau convencional en la detección del virus del papiloma humano cérvix uterino.

H I P O T E S I S

Los estudios descriptivos no requieren de hipótesis.

TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra probabilística aleatoria simple

Selección de la muestra:

Población femenina de mayor de 20 años de edad, sexualmente activas y que no estén embarazadas.

$$e = \frac{N \times K \times P \times Q}{(e^2 \times N - 1) + K \times P \times Q} = 754 \text{ Pacientes.}$$

N = Población

n = Tamaño de la muestra

K = Factor que asegura que estamos dentro de los límites de confiabilidad del 95%.

P = Aproximación proporcional población.

Q = proporción de individuos que presentan el fenómeno.

e = límite de error.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes adscritos al hospital general de Zona N° 4 del IMSS en Zamora Michoacán.
- Pacientes de sexo femenino
- Pacientes mayores de 20 años de edad
- Pacientes con vida sexual activa
- Pacientes que no estén en estado de gravidez
- Pacientes con cualquier tipo de estado civil
- Que acepten participar en el estudio
- Que autoricen su participación vía consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes no adscritos al hospital general de Zona N0 4 del IMSS en Zamora Michoacán.
- Pacientes de sexo masculino
- Pacientes menores de 20 años de edad
- Pacientes sin vida sexual activa
- Pacientes en estado de gravidez
- Que no acepten participar en el estudio
- Que no autoricen su participación vía consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que aún habiendo autorizado su participación vía consentimiento informado, rehúsen a realizarse la prueba del ácido acético.

INFORMACION A RECOLECTAR

Se harán entrevistas durante las horas de consulta externa a las pacientes que acudan al módulo de detección oportuna de cáncer cervicouterino, a fin de determinar que reúnan los criterios de inclusión establecidos, una vez establecido que reunieron los criterios de inclusión, se les explicará, la importancia y tipo de estudio que se pretende realizar y se les solicitará su participación vía consentimiento informado.

Variables:

Variable dependiente: Eficacia de la prueba papanicolau para detección del VPH.

Variable independiente: Eficacia de la prueba del ácido acético para detección del VPH

Operacionalización de variables.

Variable	Operacionalización	Indicadores	Escala
VD. Eficacia de la prueba De papanicolaou para detección de VPH.	Se tomara como positivo cuando el reporte citotecnólogo reporte imágenes sugestivas del VPH, en la hoja para reporte de estudio de citología cervical	1) si 2) no	Nominal cualitativa
VI Eficacia0 de la prueba del ácido acético para la detección del VPH	Se tomara como positivo cuando después de 40 segundos de aplicado el ácido acético a la región cervical se aprecien zonas blanquecinas llamadas acetopositivas	Presencia de Zonas acetopositivas 1) si 2) no	Nominal cualitativa

METODO O PROCEDIMIENTO PARA CAPTAR LA INFORMACIÓN

Método para la captura de la información:

- 1.- Se solicitará autorización a las autoridades de la unidad médica para la realización del estudio.
- 2.- Una vez autorizado, se seleccionarán a los pacientes de acuerdo al tamaño de la muestra, de manera aleatoria, de aquellos que acudan de manera voluntaria o enviados de la consulta externa de Medicina Familiar, al módulo de detección oportuna de cáncer cervicouterino.
- 3.- Se identificará a las pacientes que reúnan los criterios de inclusión y previo consentimiento informado, (anexo 1) se le solicitarán los generales y se solicitará participación en el estudio previo consentimiento informado.
- 4.- Se elaborará un banco de datos en una hoja Excel (anexo 2) que contiene:
 - Iniciales del nombre del paciente.
 - Número de afiliación.
 - Agregado.
 - Número de consultorio.
 - Edad en años cumplidos
- 5.- Se llenará el formato de institucional de detección de cáncer cervicouterino.
- 6.- Se colocará a la paciente en posición para la toma muestra de detección oportuna de cáncer cervicouterino y con brush, se tomara la muestra de manera convencional.

7.-Una vez tomada la muestra para citología, se aplicara, el ácido acético al 5% en el área cervical y 40 segundos después se realizará la lectura en búsqueda de áreas acetoblancas o acetopositivas, sugestivas de VPH.

8.- Se anotara en el banco de datos con la siguiente codificación el número 1, cuando la muestra arroje resultados positivos y 2 cuando sean negativos, a manera de captura de los resultados de todas las muestras.

9.- Esperaremos los resultados de la muestra PAP a manera de capturar todos aquellos que hayan reportado imagen sugestiva de VPH.

10.- una vez obtenidos ambos datos se hará el análisis comparativo.

11.- Todos aquellos pacientes con reporte de imagen de VPU o zonas acetopositivas, serán canalizados a la clínica de displasias a fin de corroborar diagnóstico y manejo oportuno.

12.- Se determinará así mismo la prevalencia de falsos positivos de cada tipo de detección.

13.- Finalmente se hará análisis estadístico y reporte final.

PROCEDIMIENTO ESTADISTICO

Se hostilizará la X^2 por determinar la asociación de dos variables nominales independientes.

Cronograma:

1 Noviembre del 2006	31 de octubre de 2007	Revisión de la literatura
1 Noviembre del 2007	14 de abril del 2008	Elaboración del protocolo
15 de abril del 2008	31 de julio del 2008	Recolección de datos
01 de Agosto del 2008	15 de Agosto del 2008	Análisis de datos y revisión general
16 de Agosto	31 de Agosto del 2008	Resultados, estadísticas y conclusiones
Septiembre	Del 2008	Envío de informe final a la facultad de medicina, división de estudios de postgrado e investigación, departamento de medicina familiar.

Recursos:

Humanos:

El investigador, que se hará cargo de la recolección de datos, los cuales serán vaciados a la sabana que para tal es confeccionada (anexo 2).

Cito tecnólogo para lectura e interpretación de las laminillas.

Enfermera acompañante.

Ginecoobstetra colposcopista.

Materiales:

Se utilizarán los recursos propios del investigador:

Hojas de papel bond, para elaboración del banco de datos

Lápiz y borrador

Equipo de cómputo

Tabla de respaldo

Calculadora para análisis de datos.

Acido acético.

Torundas de algodón

Pinzas de anillos

Laminillas portaobjetos

Citobrush

Fijador aerosol

Lápiz punta de diamante

Espátula de Ayre

Caja porta laminillas

Reloj

Mesa de exploración

Lámpara de chicote.

Batas

Recursos financieros:

Se trabajará con los recursos financieros propios el investigador.

Aspectos éticos:

Se tomaron los datos directamente del paciente y se vaciaron a sabana, tomando únicamente las iniciales del paciente y su número de seguridad social por lo que los resultados fueron de tipo global sin afectación de ninguna persona.

Previa realización del protocolo de investigación se solicitó la aprobación de la comisión ética y de investigación del HGZ/MF 04 del IMSS en Zamora Michoacán.

Posteriormente se realizó el estudio previa autorización de los directivos del HGZ/MF 04 del IMSS en Zamora Michoacán

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud,. En materia de investigación para la salud (1984) con la última reforma publicada el 18-12-2007 el presente estudio se apega a lo que establece el:

Título 1º Artículo 2º, apartado VI: El desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud.

Ya que se investiga la eficacia de la prueba del ácido acético comparado Copn el papanicolau.

Artículo 3º En los términos de esta ley en materia de salubridad general:

Apartado VII: la organización, coordinación y vigilancia del ejercicio de las actividades profesionales, técnicas y auxiliares para la salud.

Por que de alguna manera se esta supervisando el ejercicio profesional del médico familiar, sobre un estado de salud específico.

Se apega a lo que establece el: TITULO QUINTO CAPITULO UNICO

ARTICULO 96.- La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

III.- A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población.

El presente estudio se apega al Código de Helsinki (1964) la investigación científica biomédica en humanos es necesaria, pero solamente aceptable cuando llene los requisitos señalados por este código: apartado 2: Consentimiento informado del sujeto

A PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

10 En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

19 investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20 Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21 siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 792 mujeres mayores de 20 años de edad, que acudieron a realizarse la detección oportuna de cáncer cervicouterino al servicio de medicina preventiva en el HGZ MF NO.4 Zamora Michoacán. Y que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el periodo comprendido entre el 15 de Abril y 30 de Julio del 2008, a las que previa toma de muestra de papanicolau, se le realizó la prueba del ácido acético, para la búsqueda del virus del papiloma humano, aplicando torunda impregnada con dicha solución, utilizando pinzas de anillos para su manipulación. La lectura se realizó a los 40 segundos de aplicada la misma, en búsqueda de zonas acetopositivas, que sugirieran la presencia del virus de papiloma humano a nivel cervical.

De las 792 pacientes estudiadas 780 dieron negativo a la prueba del ácido acético, resultado que coincidió con el reporte cito tecnológico, el resto de las pacientes es decir 12 dieron positivo a la prueba del ácido acético.

En ese momento se canalizaron a la clínica de displasias con Dx de prueba de ácido acético positiva probable virus del papiloma humano.

Dicho diagnóstico fue descartado por medio de índice colposcópico en todos los casos.

El resultado cito tecnológico de las 12 muestras positivas para el ácido acético fueron reportadas negativas para virus del papiloma humano 2 meses después de la toma de la muestra.

Tabla N° 1

Eficacia de detección de virus de papiloma humano entre prueba de ácido acético y papanicolau convencional.

Tabla N° 1

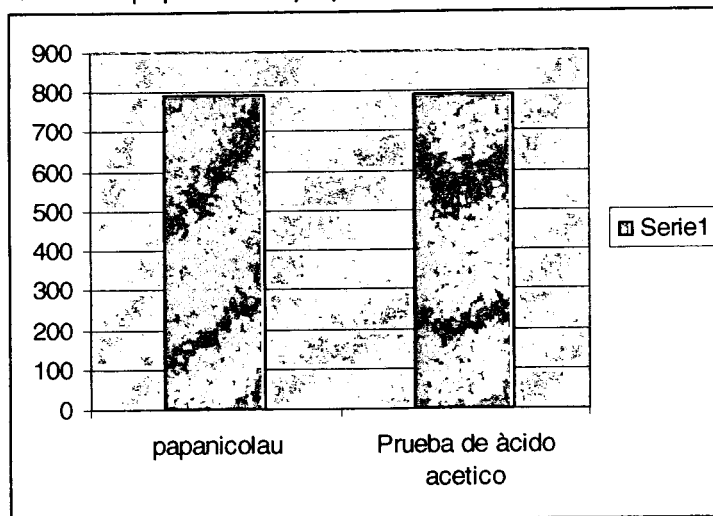
Comparación de reportes positivos entre Papanicolau y aplicación de ácido acético.

Prueba	Papanicolau	Prueba del ácido acético
Positividad para VPH	00	12
Negatividad para VPH	792	780

Fuente. Pacientes femeninos del HGZ/MF 04 Zamora

Gráfica N° 1.

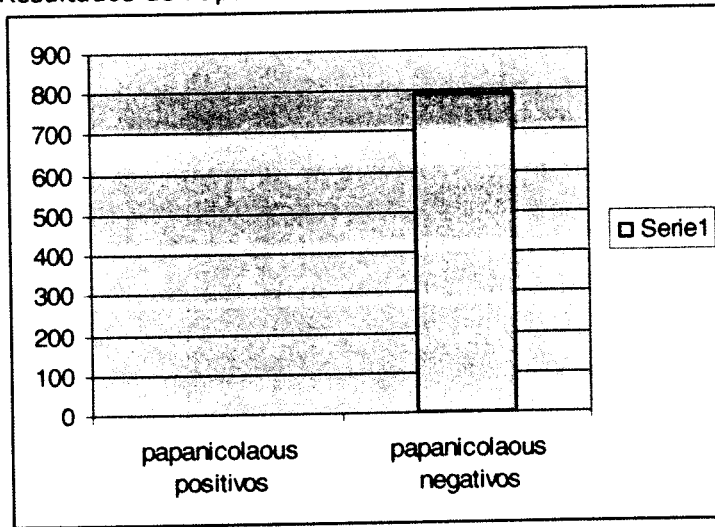
Tomadas de papanicolau y aplicaciones de ácido acético



Fuente. Pacientes femeninos del HGZ/MF 04 Zamora

Gráfica N° 2

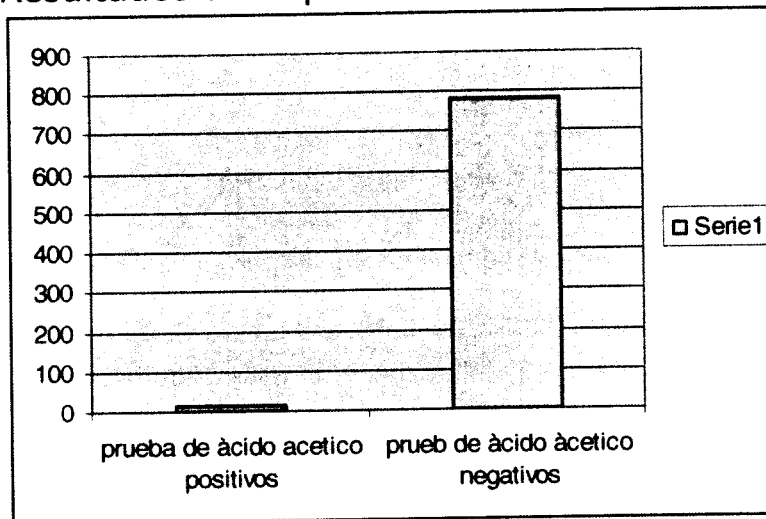
Resultados de Papanicolaou



Fuente. Pacientes femeninos del HGZ/MF 04 Zamora.

Gráfica N° 3

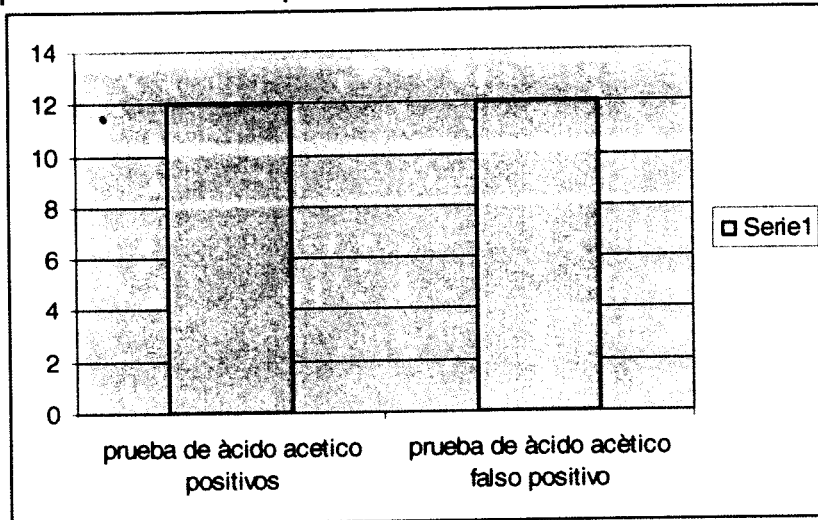
Resultados de la prueba de ácido acético



Fuente. Pacientes femeninos del HGZ/MF 04 Zamora.

Gráfica N° 4.

Resultados reportados como positivos que resultaron falsos positivos con la prueba de ácido acético



Se aplicó prueba estadística X2

Obteniendo resultado de 1.56 con una $P= 0.21$

Por lo que se concluye que no es muestra estadísticamente significativa.

Esta situación puede deberse a diversos factores, como la técnica inadecuada para la aplicación del ácido acético, la variación en el tiempo de lectura, con resultados positivos falsos, errores en la lectura de las laminillas por parte del cito tecnólogo etc.

DISCUSION.

El reporte del estudio arroja resultados negativos en la comparación de eficacia entre papanicolau convencional y la prueba del ácido acético para la detección del virus del papiloma humano en el cervix uterino, dado que de las 792 muestras de papanicolau, el 100% fue negativo para virus del papiloma humano en su reporte cito tecnológico.

De las aplicaciones del ácido acético, 12 (1.5%) dieron datos positivos que sugerían la presencia del virus del papiloma humano, sin embargo la presencia de este en el cuello uterino de las pacientes fue descartado en estudio colposcópico por lo que se catalogan como falsos positivos, lo que nos sugeriría una pobre eficacia de esta prueba, lo que no concuerda con otros estudios que sugieren una eficacia del 90% para la detección del virus del papiloma humano con esta prueba ⁴².

Otra consideración de importancias que muestran otros estudios es que no confirman las pruebas positivas con ácido acético por medio de colposcopia e indican manejo de crioterapia inmediata a la positividad del ácido acético, con lo que reportan una eficacia de hasta el 90% (Dr. Mark Barone 2003-2005)

Este estudio no concuerda con el estudio realizado por Claeys P. ⁵⁴ que reporta el 33% de positividad en una prueba de tamizaje. Al tomar una biopsia, se determinó que el 7,6% tenía lesión intraepitelial de grado bajo, el 4,5% lesión intraepitelial de grado alto (HSIL, high grade intraepitelial lesión) y el 0,5% cáncer invasivo. La tasa relativa verdadera positiva (inspección visual en relación con PAP) fue 1,96; la tasa relativa falso positiva fue 5,02 y la relación de falso positivas adicionales a través de verdaderas positivas adicionales fue 8,04.

Así mismo los resultados en este estudio son contrarios a los que sugiere la OPS, como una prueba de tamizaje, eficaz,

rápida, inocua y económica para la detección del cáncer cervicouterino⁵⁵.

La prueba ha demostrado producir positivos falsos, así que los trabajadores del cuidado médico que realizan la prueba deben ser entrenados correctamente⁵⁶.

Es probable que la carencia de experiencia del aplicador del tamizaje en este estudio haya influido para la presencia de los falsos positivos reportados.

La prueba también no se puede utilizar entre mujeres posmenopáusicas o entre las mujeres que han tenido más de dos o tres partos porque las lesiones precancerosas en esas mujeres se convierten en las partes del cervix no visibles normalmente⁵⁶.

La influencia de este estudio debería incidir en la acción anticipatoria del quehacer diario del médico familiar, que a pesar de los resultados negativos, los reportes internacionales concuerdan en las bondades de este tipo de tamizaje, por lo que considero importante se implemente en nuestras unidades de medicina familiar, ya que el uso de este tipo de tamizaje no está normado en el IMSS y cuando se realiza, solamente es por iniciativa individual y de acuerdo a la experiencia de los médicos familiares.

Considero que no se puede cumplir el objetivo dado que con los resultados arrojados no se puede comparar la eficacia entre una prueba y otra.

Es probable que el tiempo de estudio haya sido muy corto y se requiera mayor número de pacientes, es probable también que el aplicador del tamizaje requiera de un entrenamiento previo para la aplicación del mismo.

Una limitante importante en este estudio es el rango de edad, ya que no incluimos a las mujeres menores de 20 años y su inclusión ampliaría el universo de trabajo.

Considero que para próximos estudios en esta línea se deberá tomar en cuenta a toda paciente con vida sexual activa independientemente de su edad.

Sugiero además que el tiempo de estudio se prolongue por lo menos a 6 meses, para captar la mayor cantidad de pacientes.

Otra sugerencia posible sería el uso rutinario de la prueba de ácido acético en toda paciente que acuda a la detección de cáncer cervicouterino durante el tiempo de estudio, e incluso deberá ser durante 1 año a fin de encontrar resultados más apegados a la realidad.

CONCLUSIONES.

No se consiguió el logro de los objetivos, ya que de los doce reportes positivos por el tamisaje con ácido acético, ninguno fue reportado como positivo en el papanicolau y todos fueron descartados por colposcopia.

Cualquiera que haya sido la razón de los falsos positivos, nos indican que no tomamos en cuenta dichas variables que impidieron la comparación efectiva.

- No se puede concluir cual de las 2 técnicas es más eficaz.
- No se determinaron las ventajas y desventajas entre ambas pruebas mediante el cálculo de la relación de pruebas falso positivas y positivas

SUGERENCIAS.

El haber encontrado el 100% de falsos positivos se torna pues en una preocupación importante para el uso del ácido acético como tamisaje en la detección de cáncer cervicouterino.

Es necesario establecer criterios uniformes sobre la positividad de las pruebas y mejorar aún más la eficacia en condiciones de campo.

- Se deberá tomar en cuenta la posibilidad de los falsos positivos y de falsos negativos de ambas pruebas.
- Capacitación al personal encargado de las tomas de las muestras en la técnica adecuada.

Bibliografía:

1. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction for 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [en prensa].
2. Beral V. Cancer of the cervix: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1974;110:37-40.
3. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:23-30. [
4. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer* 1990;65:380-386.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses*. Lyon, France: IARC; 1995. (IARC scientific publications, Vol 64).
6. Dillner J. Immunobiology of papillomavirus; prospects for vaccination. *Cancer J* 1992;5(4): 181-187.
7. Franco EL, Franco ED, Ferenczy A: Cervical Cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164(7).
8. Suárez E, Prieto M, Rojas I y cols: Programa nacional de cancer cervicouterino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001; 66(6): 480-91.

9. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E: Effect of screening on incidence of and mortality from cervical Cancer in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904.
10. MacGregor JE, Campbello MK, Mann EM, Swanson KY: Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive Cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308: 1407-11.
11. Gorey KM, Holowaty EJ, Fehringer G y cols: An international comparison of Cancer survival: Toronto, Ontario and Detroit, Michigan, metropolitan areas. *Am J Public Health* 1997; 87: 1156-63.
12. Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748-84.
13. Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131-3
14. Hellberg D y cols: Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 148-51.
15. Nasiell K y cols: Behavior of mild cervical displasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67:665-9.
16. Ostör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
17. Baldauf JJ y cols: Comparison of the risk of citologyc surveillance of women with atypical cels of low-grade

- abnormalities on cervical smear: review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;76: 193-9.
18. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T: Natural History of Displasia of the Uterine Cervix. J Natl Cancer Inst 1999; 91(3): 252-8.
19. Hines JF, Ghim SJ, Bennet Jenson A: Human Papillomavirus infection. BMJ 1996; 312: 522-23.
20. Jensen AB, Lancaster WD: Papillomavirus and human Cancer. Boca Raton: CRC Press, 1990.
21. IARC Working Group on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Human Papilloma-virus. Vol 64 of IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1995.
22. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB y cols: Human Papillomavirus Infection of the cervix: relative risks association of 15 common anogenital tipos. ObstetGynecol 1992; 79: 328-37.
23. Lethinen M, Dillner J, Kmekt P y cols: Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: a nested case-control study. BMJ 1996; 312: 537-9.
24. Shlegel R: Papillomaviruses and human Cancer. Seminars Virology 1990; 297-306.
25. Franco EL, Villa LL, Richardson H y cols: Epidemio- logy of cervical human papillomavirus infection. En: Franco EL, Monsonégo J (eds). New Developments in Cervical Cancer Screening Prevention. Oxford, UK: Blackwell Science 1997; 14-22.

26. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE y cols: Persistence of type specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 169: 235-40.
27. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP y cols: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical Cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415- 23.
28. Ho GYF, Burk RD, Klein S y cols: Persistent genital human papillomavirus infections as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87: 1365-71.
29. Muñoz N, Bosch FX, Desanjose S y cols: The causal link between human papillomavirus and invasive cervical Cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52: 743-9.
30. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN y cols: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958-64.
31. Franco EL: Cancer causes revisited: Human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 779-80.
32. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N y cols: Prevalence of human papilloma virus in cervical Cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
33. Walboomers JMM, Meijer CJLM: Do HPV negative cervical carcinomas exist? *J Pathol* 1997; 181: 253- 4.

34. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM y cols: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical Cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
35. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L y cols: Evaluation of cervical cytology. Evidence report-technology assesment no 5; AHCPR publ n99-E010. Rockville, MD: Agency For Health Care Policy Res 1999.
36. Results of the National Breast and Cervical cancer Early Detection Program. *MMWR* 1994; 43: 530-4.
37. Solomon D: Screening for cervical cancer: prospects for the future. *J Natl cancer Inst* 1993; 85: 1018-9.
38. Franco EL: Summary and discussion: epidemiology of HPV and anogenital neoplasms. En: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A (eds). *The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical cancer*. Oxford, UK: Oxford University Press 1992; 283-4.
39. Franco EL, Syrjäen K, De Wolf C y cols: Meeting Report: new developments in cervical cancer screening and prevention. *cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1996; 5: 853-6.
40. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A y cols: HPV DNA testing in Cervical cancer Screening. *JAMA* 2000; 283: 87-93.
41. Meheus A: Prevention of sexually transmitted infections through health education and counselling: a general framework. En: Franco EL, Monsonogo J (eds). *New Developments in Cervical cancer Screening and Prevention*. Oxford, UK: Blackwell Science 1997; 84-90.
36. Flores Y, Shah K, Lazcano E et al. Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening

strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. *Salud pública Mex* 2002;44:335-334

42. Gopnzèles JL; Rodriguez JD; Mendez J et al. The combined colposcopic index as diadnostic method in human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Ginecol obstet Mex* 1993; 61(3):72-5

43. Lazcano-Ponce EC, Rascón-Pacheco RA, Lozano-Ascencio R, Velasco-Mondragón HE. Mortality from cervical carcinoma in Mexico: Impact of screening, 1980-1990. *Acta Cytol* 1996;40(3):506-512.

44. Lazcano-Ponce E, Alonso P, Ruiz-Moreno JA, Hernández-Avila M. Recommendations for cervical cancer screening programs in developing countries. The need for equity and technological development. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3:S449-S462.

45. Lazcano-Ponce EC, Moss S, Alonso de Ruiz P, Salmerón-Castro J, Hernández-Avila M. Cervical cancer screening in developing countries: Why is it ineffective? The case of Mexico. *Archives of Medical Research* 1999; 30: 240-250.

46. Lazcano-Ponce E, Alonso de Ruiz P, López-Carrillo L, Vázquez-Manríquez ME, Hernández-Avila M. Quality control study on negative gynecological cytology in Mexico. *Diagn Cytopathol* 1994;10:10-14.

47. Bingham A, Bishop A, Coffey P, Winkler J, Bradley J, Dzuba I *et al.* Factors affecting utilization of cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3:S408-S416.

48. Franceschi S, Clifford G, Plummer M. Prospects for primary prevention of cervical cancer in developing countries. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3:S430-S436.
49. Wesley R, Sankaranarayanan R, Mathew B, Chandralekha B, Aysha-Beegum A, Amma NS. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. *Br J Cancer* 1997;75(3):436-40.
50. Nene BM, Deshpande S, Jayant K, Budukh AM, Dale PS, Deshpande DA. Early detection of cervical cancer by visual inspection: A population-based study in rural India. *Int J Cancer* 1996;68(6):770-773.
51. Winkler JL, Tsu VD, Bishop A, Scott R, Sellors JW. Confirmation of cervical neoplasia using a hand-held, lighted magnification device. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;81(1):35-40.
52. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):47-53.
53. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):441-444.
54. Claeys P; De Vuyst H; Gonzalez C; Garcia A; Bello RE
Source: *Tropical Medicine and International Health*. 2003 Aug;8(8):704-709.
- 55.-Restrepo E., Helena Epidemiología y control del cáncer de la mujer en América Latina y el Caribe. *Genero, Mujer y Salud en las Américas*. OPS/OMS,
56. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandralekha B, Sebastian P, Chithrathara K, Parkin DM, Nair NK. Test Characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and lugol's iodine (VILI) in

cervical cancer screening in Kerala India. International Journal of
cancer 106 (3): 404-408 (September 1 2003)

ANEXOS

Anexo1 Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Departamento de enseñanza e investigación

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo _____reconozco que me ha proporcionado información amplia y precisa sobre el estudio al que se me pide participar por lo que entiendo y declaro lo siguiente:

- 1.- Se me informó sobre el estudio de investigación que se pretende realizar.
- 2.- Que seré sometida a una detección de cáncer cervicouterino de manera convencional y al mismo tiempo a una detección del virus del papiloma humano, por la técnica del ácido acético.
- 3.- Que los resultados obtenidos de las pruebas se manejarán de manera confidencial y no se harán públicos de ninguna forma escrita, verbal o electrónica, y será enviada al servicio de apoyo que sea necesario de acuerdo con los mismos.
- 4.- Que no sufriremos ningún tipo de consecuencia por participar en el estudio.

Por lo anterior, manifiesto, que es mi decisión libre y consciente de participar en el estudio que se me solicita

Firmo este consentimiento informado por mi libre voluntad en presencia de un testigo y sin haber estado sujeta a ningún tipo de presión o coerción para hacerlo.

_____	_____	_____
Nombre y firma	NSS	unidad medica de adscrip.
	Testigo	

_____	_____
Unidad donde se otorgó consentimiento	personal responsable
HGZ/MG 04 Zamora Michoacán	Dr. Andrés Olalde Gil

