



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TEMA:

**PREVALENCIA DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO EN CÉRVIX, MUCOSA ORAL Y  
MUCOSA ANAL**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. ANA MARINA SOLÍS GONZÁLEZ

**Director:**

Dr. Enoc Cortés Malagón

**Asesor:** Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez

**Co-asesor:** Dr. Juan Jiménez Huerta

México, D. F. Julio del 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## HOJA DE AUTORIZACIÓN

---

---

Dr. Carlos Viveros Contreras  
Jefe de Enseñanza  
Hospital Juárez de México

---

Dr. Juan Jiménez Huerta  
Jefe del Servicio de Ginecología  
Tutor del curso de residencia de Ginecología y Obstetricia  
Co-asesor de tesis

---

Dr. Enoc M. Cortés Malagón  
Maestro en Ciencias  
Director de tesis

---

Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez  
Ginecología y Obstetricia  
Asesor de tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco primero que nada a Dios, que me ha permitido llegar hasta este momento culminante de mi especialidad.

A mis padres, piedra angular en mi vida, ya que sin ellos este logro hubiera sido imposible, gracias por impulsarme a seguir adelante cuando creía vencidas mis fuerzas; por tener fé en mí, por apoyarme en todo momento, pero sobre todo, por su amor.

A mi abuelita, quien siempre estuvo animándome a continuar con todos mis proyectos, no tienes idea de cuánto te extraño, pero sé que te dará gusto saber que lo logré.

A mis hermanos Ramsés, Omar y Sven, quienes siempre estuvieron pendientes de mi vida, en este lugar, lejos de ellos.

A mis sobrinas, Vale, Poly y Luna, sé que es difícil entender el estar lejos, pero algún día sabrán todo lo que este esfuerzo significó para mí, las amo.

Al Dr. Juan Jiménez Huerta, jefe del servicio de Ginecología, parte fundamental en mi formación profesional.

A mis asesores Dr. Enoc Cortés y Dr. Antonio Gutiérrez, por orientarme y ayudarme para llevar a cabo este proyecto. A la QFB María Irma Chávez Zúñiga y maestra en ciencias Elvia García Jiménez por contribuir a la realización de este estudio.

A mis Maestros, a aquellos médicos que tuvieron la paciencia de enseñarme, compartirme su experiencia y conocimiento, me llevo lo mejor de ustedes.

A lo largo de esta travesía, logré conocer mucha gente, de las cuales varias se volvieron entrañables, Lili, Liz, Gaby, Becky, Kary, Nayeli y Jorge me demostraron que la verdadera amistad está en todo momento, no importa, carácter, circunstancia, lugar o tiempo, gracias por todos los momentos que hemos compartido.

A mis compañeros de residencia Manuel, Jorge Lezama, Jazmín, Caro y Eva, el camino no fue fácil y a lo largo de estos cuatro años tuvimos diversas experiencias que ayudaron a nuestra formación, como compañeros, como amigos, como residentes.

A mi amigo del alma Edy, quien aligeró estos 4 años con todo su cariño y positividad hacia mí.

Continuamos en el camino “Las grandes batallas no se lograron en un solo día”.

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Distribución de los genotipos de VPH en diferentes zonas anatómicas.....	26
<b>Tabla 2.</b> Infección de VPH en diferentes zonas anatómicas con respecto a algunas características de los pacientes.....	27
<b>Tabla 3.</b> Relación de los genotipos de VPH entre citología cervical y Colposcopia.....	28

## FIGURAS

Figura 1. L- Shape Endo Esocervical Flocked Swab, Nylon tip.....	33
Figura 2. Minitip Flocked Swab, Nylon tip.....	33

## CONTENIDO

• <b>ABREVIATURAS</b> .....	6
• <b>RESUMEN</b> .....	7
• <b>INTRODUCCIÓN</b> .....	8
• <b>MARCO DE REFERENCIA ANTECEDENTES</b> .....	9
○ EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH ASOCIADA A CÁNCERES DE TIPO EPITELIAL.....	9
○ ASOCIACIÓN DEL VPH CON CÁNCER CERVICOUTERINO.....	11
○ ASOCIACIÓN DEL VPH CON CÁNCER ANAL.....	13
○ ASOCIACIÓN DEL VPH OROFARINGE.....	16
○ CICLO DE VIDA DEL VPH.....	18
○ VACUNAS.....	20
• <b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	22
• <b>OBJETIVOS</b> .....	22
○ OBJETIVO GENERAL.....	22
○ OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
• <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	23
○ TIPO DE ESTUDIO.....	23
○ POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	23
○ CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	23
○ VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	23
○ RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	24
○ HISOPO FLOQUEADO.....	25
○ OBTENCIÓN DE MUESTRA.....	25
• <b>IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO</b> .....	25
• <b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	25
• <b>RESULTADOS</b> .....	26
• <b>DISCUSIÓN</b> .....	29
• <b>CONCLUSIONES</b> .....	30
• <b>REFERENCIAS</b> .....	31
• <b>ANEXOS</b> .....	33
• <b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> .....	34

## ABREVIATURAS

VPH: Virus del papiloma humano

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

ZT: Zona de transformación

HSIL: Lesión intraepitelial escamosa alto grado

LEIBG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado

ALH: Antígeno leucocitario humano

NIA: Neoplasia intraepitelial anal

NIV: Neoplasia intraepitelial vulvar

CACE: cáncer anal de células escamosas

CCECC: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades

## **RESUMEN**

Los virus del papiloma humano, son miembros de la familia *Papillomaviridae*, se caracterizan porque infectan células epiteliales. Hasta la fecha se han identificado casi 200 tipos de VPH y han sido categorizados, por el grado de similitud, en géneros específicos. El género alfa de los VPHs ha recibido especial consideración, ya que estos han sido agrupados como de alto y bajo riesgo basado en la propensión de causar lesiones y cáncer cervical, además la agencia internacional para la investigación en cáncer ha clasificado 12 tipos de VPH como carcinógenos tipo I: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. En el caso de cáncer cervicouterino, el DNA de los VPHs de alto riesgo se ha encontrado en aproximadamente en 95% de los casos; entre éstos, cerca del 50% tienen infección con VPH 16 y 20% muestran infección con VPH 18, 31 o 45.

Los virus de bajo riesgo, tales como VPH6 y VPH 11, se encuentran principalmente en verrugas genitales y raramente están asociados con cáncer. Los VPHs de alto riesgo también desempeñan un papel importante en la patogénesis de un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello. Los cánceres orofaríngeos positivos para VPH contienen el tipo 16 en 90% de los casos; además, se han detectado también a los VPH 18, 33 y 31 en tales casos. Las mujeres con el virus del papiloma humano relacionado displasia cervical están en riesgo de neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal.

Los cánceres cervicales, orales y anales están fuertemente asociados con tipos oncogénicos de VPH.



## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más común entre los adolescentes y adultos. Está bien establecido que muchas enfermedades que amenazan la vida de hombres y mujeres son causadas por este virus, incluyendo la neoplasia intraepitelial cervical, vulvar y vaginal, cáncer cervicouterino, de orofaringe y anal en ambos sexos y el cáncer de pene en los hombres.

Se ha demostrado que el comportamiento sexual masculino afecta el riesgo de infección por VPH, displasia y cáncer de cuello uterino en parejas femeninas[1]

Existen estudios donde se ha detectado la presencia del virus en el epitelio del pene, el escroto, canal anal, el cuello uterino, vulva y área perianal. Ciertas membranas y mucosas, especialmente la unión escamosa del cuello uterino, criptas de las amígdalas, y la orofaringe, son especialmente susceptibles. La infección se trasmite por relaciones sexuales con penetración cercana, contacto físico sin protección, incluyendo digitales/anal, oral/anal, profunda oral y digital/vaginal. [2]

Los papilomavirus han cohabitado con la especie humana a través de miles de años, sufriendo pocos cambios en su composición genómica. Basado en el análisis de secuencia de DNA, se han reconocido más de 100 genotipos de VPH que causan un diverso rango de lesiones epiteliales.

A nivel evolutivo todos los papilomavirus que se conocen se han agrupado en 16 géneros y los VPH se agrupan en 5 de estos géneros. Los dos géneros de VPH más importantes son los papilomavirus Alpha ( $\alpha$ ) y los Beta ( $\beta$ ). La mayoría de los VPH que infectan área genital pertenecen al género Alpha. El análisis de los genotipos de VPH resulta importante por distintas razones, dentro de éstas

los VPH se encuentran en tejidos específicos y en general producen diferentes tipos de lesiones. [3]

## **EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH ASOCIADA A CÁNCERES DE TIPO EPITELIAL**

Los VPH son algunos de los agentes infecciosos más importantes en la causalidad de cáncer, responsables de 5,2% de todos los cánceres alrededor del mundo.

Un informe clínico de cáncer cervical invasivo se realizó en 2003 por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer. El análisis combinado de 11 estudios caso-control en 9 países evaluaron 30 tipos de VPH relacionados con el Ca Cu. Los tipos de VPH clasificados como de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82), clasificados como probablemente de alto riesgo (26, 53, y 66) y 12 clasificados como de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, y CP6108). Los de alto riesgo están asociados con lesiones preneoplásicas y carcinomas, mientras que los de bajo riesgo son típicamente asociados con lesiones benignas.[4]

Cada 24 horas, se estima que 3.700 mujeres son diagnosticadas con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado en los Estados Unidos. Aunque la gran mayoría de estas lesiones preneoplásicas regresan a la normalidad espontáneamente o ASCUS dentro de 6 a 12 meses.

La sociedad Americana de cáncer estimaba que, en 2010, había alrededor de 12.170 nuevos casos de cáncer cervical invasivo, con un número de muertes de 4100.17. La incidencia de cáncer de cuello uterino es, sin embargo, mucho mayor en los países en desarrollo (América del Sur, África Subsahariana), principalmente, debido al limitado acceso a los servicios de salud.[5]

América Latina y el Caribe contribuyen con un 83,9% de los casos y 81,2% de las muertes para el total de casos estimados de cáncer cervicouterino. En México, casi 12.516 mujeres son diagnosticadas con cáncer cervical cada año y 5.777 mueren por esta enfermedad.

En particular, la incidencia de cáncer cervical en México es aproximadamente dos veces más alta en las regiones costeras que en la parte central del país.[6]

Prácticamente todos los cánceres cervicales son debidos a la infección por VPH, junto con 90% de los cánceres anales, más del 60% de ciertos subsitios de cánceres de la orofaringe, y 40% de vagina, vulva, y los cánceres de pene. Aunque hay aproximadamente una docena de tipos de VPH oncogénicos, el VPH 16 y 18 son los más comunes. El VPH 16 se encuentra en aproximadamente 90% de los cánceres no cervicales. Los tipos de VPH 6 y 11 se asocian con el desarrollo de 90% de las verrugas anogenitales.[5]

A pesar de la esperanza generada por la comercialización de vacunas contra el VPH, siendo el segundo cáncer más común en las mujeres y la principal causa de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo.[7]

Aunque es raro, se ha observado un aumento significativo en la incidencia y la mortalidad de cáncer anal desde 1975. En 2013, se estimaba que había 7.060 nuevos casos de cáncer anal, de los cuales el 62% estaban en mujeres.

Las mujeres con VPH relacionado a displasia cervical están en riesgo de neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal. Los cánceres cervicales y anales están fuertemente asociados con tipos oncogénicos de VPH. [8]

Más de 40 tipos de VPH pueden infectar la mucosa anogenital, la mayoría de éstos causan infecciones asintomáticas transitorias, que pueden estar asociados con alteraciones citológicas menores, mientras que aproximadamente

una docena de los tipos cancerígenos pueden causar cáncer anogenital. El VPH16 es por mucho, el tipo más oncogénico, continuando el VPH 18, 31, 33 y 45.[9]

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, es uno de los principales problema de salud mundial, ubicándose como el sexto cáncer más frecuente en todo el mundo, con más de 405.000 nuevos casos cada año, dos tercios de los cuales se presentan en países en desarrollo.

La incidencia de carcinoma de células escamosas orofaríngeo, se ha incrementado significativamente a una velocidad anual de 1,3% y 0,6%, entre 1973 y 2004, para carcinoma de base de la lengua y las amígdalas respectivamente. En este mismo período, la incidencia de cáncer de cavidad oral se redujo en 1,9%. En los últimos años se ha presentado un aumento sorprendente 225% en incidencia a nivel de población cáncer orofaríngeo positivos a VPH entre 1984 y 2004.[10]

## **ASOCIACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON CÁNCER CERVICOUTERINO**

El virus del papiloma humano se transmite de una persona a otra, a través del contacto directo, ha sido considerada la enfermedad de transmisión sexual más común. Es tan frecuente que al menos el 40% de los hombres y mujeres sexualmente activos adquieren la infección por VPH genital en algún momento de su vida. Aunque la mayoría de las cepas de VPH inducen infección asintomática o lesiones hiperproliferativas benignas, en la infección crónica, algunos de VPH "de alto riesgo"(cancerígenos), en particular los tipos 16 y 18, son precursores que se asocian con el desarrollo de cáncer cervical. Numerosos estudios han demostrado que el VPH también es un factor de riesgo importante para otros tipos de cáncer.

A pesar de la conservación general de la estructura genética entre los 150 tipos VPH, la interacción de VPH E6 y E7 con proteínas diana y la degradación mediada por el proteasoma, parecen ser de tipo específico, explicando por qué sólo 15 cepas del VPH se han etiquetado como de alto riesgo de causar cáncer. [7]

La gran mayoría de las infecciones serán eliminadas por el sistema inmune del huésped, sin dar lugar a lesiones, el resto de las infecciones se convierten en lesiones, que se considera, son infecciones “productivas” que conducen a la generación de nueva progenie viral. Aunque tales infecciones no muestran signos de la transformación celular, morfológicamente, pueden mostrar características displásicas que se superponen con las observadas en lesiones precancerosas progresivas. Sólo una minoría de infecciones de VPH se “transforma” en infecciones, caracterizadas por la expresión alterada de dos genes virales, E6 y E7. Tal condición puede, en última instancia conducir a cáncer si la respectiva lesión precursora permanece sin tratar.[8]

Tradicionalmente, se pensaba que el cáncer cervical puede surgir a través de grados cada vez más graves de la neoplasia intraepitelial cervical, que se define por el alcance y la gravedad de atipia celular. Sin embargo, actualmente se conoce que NIC1 puede representar la infección aguda de VPH, mientras que NIC3 se considera precáncer (e incluye el carcinoma in situ). La transición entre la infección aguda y precáncer, es un diagnóstico ambiguo y poco reproducible llamado NIC2, lo que probablemente representa una mezcla de precáncer y la infección por el VPH. Los conceptos citológicos utilizados en el cribado, son: lesión intraepitelial escamosa alto grado correspondiente a NIC 2/3 o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado correspondiente a NIC1.

Las anomalías citológicas equívocas más comunes se denominan células escamosas atípicas de significado indeterminado. Generalmente, estas lesiones retornan espontáneamente dentro de 1-2 años, un proceso que se

acompaña de la eliminación del virus resultante de las respuestas inmunes, mediadas por células a E2, E6 y E7.

## **ASOCIACIÓN DE VPH CON CÁNCER ANAL**

Aunque es raro, se ha observado un aumento significativo en la incidencia y la mortalidad de cáncer anal desde 1975. En 2013, se estimaba que había 7.060 nuevos casos de cáncer anal, de los cuales el 62% estaban en mujeres.

Las mujeres con VPH relacionado a displasia cervical están en riesgo de neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal. Los cánceres cervicales y anales están fuertemente asociados con tipos oncogénicos de VPH. [8]

Más de 40 tipos de VPH pueden infectar la mucosa anogenital, la mayoría de éstos causan infecciones asintomáticas transitorias, que pueden estar asociados con alteraciones citológicas menores, mientras que aproximadamente una docena de los tipos cancerígenos pueden causar cáncer anogenital. El VPH16 es por mucho el tipo más oncogénico, continuando el VPH 18, 31, 33 y 45.[9]

El virus es capaz de infectar a células epiteliales de la mucosa del tracto anogenital y ha sido implicado como el agente causal para la inmensa mayoría de los tumores malignos que afecta a esta región anatómica. Específicamente la infección por VPH se ha asociado con un 75% a 90% de carcinoma anal de células escamosas. Se caracteriza por una progresión paso a paso a través de lesiones precursoras identificables denominadas neoplasia intraepitelial anal (NIA).[11]

Está establecido que la persistencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado son un factor de riesgo para desarrollar cáncer de cuello de útero, pero existe la hipótesis de que también sean precursores de cáncer anal. En estudios realizados se detectó ADN de VPH de alto riesgo en el

90-100% de las mujeres con cáncer cervical y 90,8% de mujeres con cáncer anal. [8]

La incidencia por la infección por VPH en el canal anal es poco frecuente con 30,000 casos por año. El cáncer anal es raro, pero la incidencia es particularmente alta en subgrupos seleccionados de la población que tienen una combinación de factores de riesgo (tabaquismo, la edad, hábitos sexuales). [12]

La relación de la NIC y/o NIV demuestran una alta prevalencia de NIA concurrente, en comparación con los controles sin enfermedad. Mujeres con una historia NIC de alto grado se demostró que presentaban casi cinco veces mayor incidencia de cáncer anal en comparación con la población general. [13].

El mecanismo de la propagación del VPH en el tracto genital inferior hasta el ano no está claro. Aunque la transmisión sexual, incluyendo coito anoreceptivo, es probable que sea el medio de transmisión predominante. Tanto los canales cervical y anal tienen zonas de transición con epitelio escamoso columnar; este tipo de epitelio es particularmente susceptible a infección con VPH. Las mujeres con la infección cervical por VPH tienen tres veces mayor riesgo de infección anal concurrente. Los estudios sugieren que las mujeres con cáncer de cuello uterino y neoplasia intraepitelial de cérvix tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer anal de cualquier tipo histológico. Existiendo una fuerte asociación entre cáncer anal de células escamosas y cánceres ginecológico con infección por VPH. Los cánceres ginecológicos, particularmente los de cérvix, pueden ocurrir décadas antes que el cáncer anal. Los hallazgos encontrados por Jiménez y cols. demostraron que neoplasia del tracto genital en las mujeres, se asocia con CACE y que puede haber un largo período de latencia entre ambos diagnósticos.

Por lo tanto, durante exámenes ginecológicos, deben ser cuidadosamente inspeccionadas y palpadas, las regiones anales de las mujeres con presunta

malignidad ginecológica relacionada con el VPH, especialmente en los supervivientes a largo plazo. Algunos autores sugieren que las poblaciones en mayor riesgo de CACE, como personas infectadas por VIH, deben estar inscritos en los programas de cribado para prevenir esta enfermedad. [14]

En general, la distribución de los tipos de VPH en el canal anal es similar a la del cuello del útero. Los factores de riesgo entre las mujeres son: positividad para VIH, nivel menor CD4, infección por VPH cervical y edad más joven. Juntos, estos datos indican que la infección por VPH anal es más común de lo que ha sido apreciada en el pasado.

La clasificación histopatológica de NIA I, II y III corresponde a NIC 1, 2 y 3. Las clasificaciones cervicales citológica e histológicamente, también se utilizan para la enfermedad anal, aunque en el ano, las lesiones intraepiteliales escamosas son a menudo llamadas neoplasia intraepitelial anal grados I, II y III. La NIA de bajo grado incluyen NIA 1 y condiloma, mientras que la NIA de alto grado incluye NIA 2 y 3. Aunque no existen grandes estudios poblacionales que muestren la progresión directa de una NIA 2-3 para el cáncer anal, varios estudios de grupos pequeños de pacientes demuestran el potencial oncogénico de NIA 2-3. [15]

Entre las mujeres infectadas por VIH, el riesgo para el cáncer anal es aproximadamente 14 veces mayor que el riesgo entre las mujeres no infectadas. Al igual que citología cervical se utiliza para detectar el cáncer de cérvix, la citología anal puede ser utilizada para pantalla para el cáncer anal. Los individuos con citología anal anómala serán referidos a anoscopia de alta resolución con biopsia dirigida para el diagnóstico histológico.[11]

En conclusión, las mujeres con neoplasia genital tienen un mayor riesgo de infección anal por VPH oncogénico y demuestran una prevalencia de infección similar a los hombres que tienen sexo con hombres. En estudios recientes



realizados se demostró que las mujeres con neoplasia vulvar pueden estar en mayor riesgo de neoplasia anal en comparación con las mujeres con neoplasia del cuello uterino.[13]

## **ASOCIACIÓN DE VPH CON CÁNCER OROFARÍNGEO**

Estos tumores se presentan en la cavidad oral, laringe y orofaringe. Los principales factores de riesgo para este carcinoma, son abuso del tabaco y etanol además de irritación física, la desnutrición y defectos inmunes.

El posible papel de la infección por el VPH en la etiología de cáncer de cabeza y cuello se propuso por primera vez en la década de 1980 y varios estudios ya han confirmado esta causal asociación. En 2007, la Agencia Internacional para la Investigación contra el Cáncer reconoció el VPH, como un factor de riesgo para cáncer cabeza y cuello además del tabaco y alcohol, con la evidencia más fuerte en cáncer de células escamosas, tumores derivados de las amígdalas, base de la lengua y orofarínge. [16]. Este incremento en la incidencia se ha relacionado con un aumento en el número de personas que realizan actos sexuales orales-genitales. Estudios epidemiológicos recientes revelaron un aumento en la incidencia de carcinoma orofaríngeo en personas jóvenes sin historia de tabaquismo ni alcoholismo.

Las diferencias en los patrones de comportamiento sexual, confirma la presencia de VPH mostrando su asociación con la actividad sexual, estableciendo el pronóstico del cáncer orofaríngeo. [17]

La infección de VPH genital adquirida antes de la exposición del VPH a través del sexo oral puede provocar una respuesta inmune que disminuye el riesgo de una infección por VPH oral. El tabaco y el abuso del alcohol solían ser el predictor más fuerte de carcinoma orofaríngeo, lo cual ha sido modificado.

Recientemente, el ADN de VPH 16 con secuencias idénticas se aisló en el carcinoma tonsilar de dos personas sin antecedentes de tabaquismo ni alcoholismo, por lo que se destaca la naturaleza infecciosa de la enfermedad. Pacientes jóvenes con múltiples parejas sexuales y con hábitos de sexo oral-genital, presentan un mayor riesgo de desarrollar VPH asociado cánceres de la orofaringe con VPH 16 como el tipo predominante.

La reacción en cadena de la polimerasa ha demostrado la presencia de ADN de VPH en células del cáncer, pero no en el epitelio normal adyacente. Actualmente no está claro por qué los pacientes más jóvenes están en mayor riesgo de VPH16 asociada a cáncer de orofaringe. Una posible explicación es la vulnerabilidad del epitelio amigdalino a la infección por el VPH como se observa en carcinoma cervical. En los EE.UU., el sexo oral comienza a edades tempranas entre los estudiantes de secundaria y preparatoria que exponen su orofaringe a la infección por virus del papiloma humano.

Como ilustración de este fenómeno, la proporción de VPH 16 asociada a carcinoma tonsilar ha aumentado de manera constante en Suecia, con tasas de 68%, 77% y 93% para los períodos de 2000-2002, 2003-2005 y 2006-2007, respectivamente ( $P < 0,0001$ ) 0.27. Múltiple estudios han corroborado la relación entre comportamiento sexual, el riesgo de desarrollar infección por VPH y el desarrollo posterior del cáncer orofaríngeo en pacientes jóvenes que ahora es de proporción epidémica alrededor de todo el mundo. [17]

La expresión de las oncoproteínas E6 viral y E7, que inactivan las proteínas supresoras de tumores p53 y la proteína retinoblastoma (PRB), respectivamente, son necesarias para el comportamiento maligno de estos tumores.

Varias series de casos retrospectivos, han demostrado que entre los pacientes con carcinoma de células epidermoides orofaríngeas, los pacientes con

VPH positivo tienen un mejor pronóstico que los pacientes con tumores no asociados a VPH [18]

### **CICLO DE VIDA DEL VPH**

Los VPH son virus de ADN pequeños, de doble cadena circular de aproximadamente 8000 pares de bases. Contiene 8 marcos de lectura abiertos, el genoma del VPH está rodeado por una cápside de aproximadamente 55 nm de diámetro, compuesto por 2 proteínas estructurales L1 y L2. Como todos los otros virus, los VPH son microorganismos intracelulares cuya replicación viral es totalmente dependiente de la maquinaria celular del huésped. Aunque muchos detalles aún no se han aclarado, datos recientes sugieren que la entrada a la célula huésped de HPV se inicia por la unión de la cápside viral madura a los proteoglicanos heparán sulfato en la membrana. Esta interacción conduce a la escisión de proteínas L2 por una convertasa (furina) para inducir una conformación del cambio de cápside. Después de esta escisión proteolítica, la cápside VPH interactúa con un receptor de superficie celular todavía indeterminado, lo cual dispara la endocitosis.[7]

El genoma del VPH incluye un regulador superior no codificante que influye en la transcripción, replicación, tropismo tisular y gama de huéspedes. La parte codificante del genoma incluye, 6 genes tempranos (E1, E2, E4, E5, E6, y E7) y 2 genes tardíos (L1 y L2). L1 y L2 codifican la cápside viral mayor y menor, respectivamente. L1 es la región más conservada del genoma viral y se utiliza para la clasificación filogenética. Los primeros genes, E1 y E2, están involucrados en la transcripción y replicación. La infección viral por VPH se presenta por microtraumatismos epiteliales que permiten la entrada L1-mediada en las células basales del hospedero. En las células basales infectadas, el genoma viral se replica junto con el ADN celular, durante la fase S. En estas células, la expresión de las proteínas virales se produce a niveles muy bajos, lo que probablemente facilita escapar de la vigilancia inmune.

El VPH puede permanecer episomal o integrar en el huésped, el genoma. Tanto las proteínas E6 y E7 interfieren en la génesis tumoral normal de la función de las células supresoras de tumores. En conjunción con la proteína ligasa y proteínas asociadas a E6, la proteína E6 se une, inactiva y degrada el p53 inhibiendo de ese la apoptosis de modo normal. E7 también impulsa la proliferación celular mediante el bloqueo de inhibidores del ciclo celular 2, p21 y p27.[19]

Una infección productiva comienza cuando las partículas virales ganan el acceso a la membrana basal epitelial, probablemente a través de microabrasión y posteriormente, entran en el epitelio escamoso de la célula basal.

Después de la división celular, una de las células hijas se somete a un proceso de diferenciación y sale del ciclo celular. Posteriormente, existe un aumento de la expresión de genes virales, incluyendo el genes virales tempranos E6 y E7. La expresión de los genes E6 y E7 impulsa a las células diferenciadas en Fase S, creando así las condiciones ambientales que apoyan la replicación del genoma viral vegetativo. En la parte superior de la capa del epitelio escamoso, la última etapa del ciclo viral de vida, implica la generación de nuevas partículas virales que se liberan.

La evasión inmune acompañada por la persistencia viral y la lesión puede resultar de diversos mecanismos, tales como virus mediado por supresión de la inmunidad innata, la supresión de la función celular T efectora, aumento en el número de reclutamiento Células T en el microambiente tumoral y frecuente pérdida de la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA) resultante de acontecimientos genéticos.

La persistencia viral facilitada por la pérdida del control inmune, es crucial para la carcinogénesis mediada por el VPH, como las infecciones por VPH son

esenciales no sólo para la iniciación, sino también para el mantenimiento del fenotipo transformado.

Las lesiones NIC2 resultantes de una infección productiva, no pueden distinguirse morfológicamente de las lesiones NIC2 resultante de una infección transformadora. En el contexto de las células en división, la S6 y proteínas codificadas E7 funcionan como oncoproteínas y los respectivos genes son por lo tanto, a lo que se refiere como oncogenes virales. Las lesiones son hasta 20 veces más común en el cuello uterino (que contiene un unión escamocolumnar) que en otro sitio genital que carecen de ella.[20],

## **VACUNAS**

Clínicamente, la construcción exitosa de viriones de papiloma in vitro se ha traducido en el desarrollo de vacunas contra el VPH bi / tetravalente que han demostrado recientemente tener un gran potencial para la prevención de una gran proporción de cánceres asociados al VPH, asumiendo adecuada duración de protección.

Como resultado, la Administración de Comidas y Drogas, de los Estados Unidos aprobó 2 vacunas (tetravalente del virus del papiloma humano [tipos 6, 11, 16 y 18], la vacuna recombinante [Gardasil, Merck, Whitehouse Station, NJ] y el virus del papiloma humano bivalentes [tipos 16 y 18], vacuna recombinante [Cervarix, GlaxoSmithKline, Brentford, Inglaterra]) para la prevención de Neoplasia escamosas cervicales inducidos por VPH, ambos de los cuales se dirigen Proteínas del VPH-16 y VPH-18 L1 de la cápside. [21]

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que las vacunas previenen lesiones precancerosas de cuello uterino; la vacuna tetravalente se ha demostrado, que también previene lesiones precancerosas a nivel vaginal, vulvar y anal. Hay datos asociados a la prevención de cánceres o lesiones del VPH en orofaringe. Dado que el VPH 16 es responsable de la mayoría de cánceres

asociados al VPH, las vacunas probablemente también protejan contra estos resultados. La vacuna tetravalente también protege contra VPH 6 y 11, y los ensayos clínicos muestran que la vacuna previene verrugas genitales.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomienda la vacunación de rutina a niñas de 11 o 12 años con tres dosis de la vacuna y la vacunación rutinaria de los niños de edad 11 o 12 años con tres dosis de la vacuna tetravalente. También se recomienda la vacunación para las mujeres de entre 13 a 26 años y hombres de 13 años de edad a 21 años, que no fueron vacunados previamente. Los hombres de 22 años a 26 años también pueden recibir la vacuna. Los objetivos de la vacunación son prevenir las infecciones por VPH persistente y la aparición de verrugas anogenitales comenzando en la edad adulta joven y cáncer cervical, vaginal, vulvar, anal que pueden ocurrir en etapas más tarde de la vida. [5]

## **JUSTIFICACIÓN**

De acuerdo a los informes epidemiológicos actuales, la incidencia del cáncer cervicouterino, anal y orofaríngeo, van en aumento, con un mayor número de casos, en los últimos años para cáncer anal y orofaríngeo, teniendo una clara relación con la presencia del virus del papiloma humano. En estadísticas realizadas por la CDC, se evidenció que cada año, cerca de 33,000 casos nuevos de cáncer se encuentran en partes del cuerpo donde frecuentemente se encuentra el virus. El VPH causa cerca de 26,800 de estos cánceres. Existen múltiples estudios donde se ha establecido la importancia de los genotipos de VPH en estas áreas como principales precursores de cáncer. Por lo tanto es importante hacer una revisión exhaustiva de la relación que guardan estos genotipos con las diferentes regiones, e incluso plantearnos la posibilidad de realizar un tamizaje en aquellas mujeres quienes se encuentren con factores de alto riesgo, así mismo hacer un diagnóstico oportuno para prevenir o evitar progresión de la enfermedad.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de los genotipos de Virus del Papiloma Humano en tejido cervical, oral y anal.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los diferentes genotipos por región anatómica
2. Valorar si existe relación entre los genotipos de acuerdo a la zona estudiada
3. Estudiar los factores asociados a esta infección: número de parejas sexuales, inicio de vida sexual, edad del primer Papanicolaou.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿Cuál es la frecuencia de los genotipos del Virus del Papiloma humano a nivel mucosa cervical, anal y oral

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***TIPO DE ESTUDIO***

Transversal, observacional y prospectivo.

### ***POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA***

Pacientes femeninos del Hospital Juárez de México procedentes del servicio de displasias.

El tamaño de muestra consta de 70 mujeres estudiadas, mayores de 30 años hasta 70 años, sin diagnóstico de patología previa en cérvix, así como infección por virus del papiloma humano. Se estudió población al azar, sin tomar en cuenta hábitos sexuales, ni higiénicos dietéticos o toxicomanías.

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN***

#### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:***

Femenino

Pacientes con vida sexual

Mayores de 30 años

#### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:***

Mujeres sin vida sexual

Menores de 30 años

Con antecedente de lesión o tratamiento en cérvix

### ***VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN***

VARIABLES: Independiente: región anatómica

Dependiente: genotipo de VPH



## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para la realización de este estudio se utilizó un hisopo floqueado endocervical/exocervical en L e hisopo minitip Copan FLOQSwabs. Fig. 1 y 2

## **HISOPO FLOQUEADO**

Copan FLOQSwabs de forma espontánea y al instante, libera la muestra en medios líquidos, aumenta el número de células disponibles para la evaluación y proporciona una suspensión de la muestra homogénea. La suspensión celular homogénea significa que incluso una monocapa de células puede ser transferido al portaobjetos de microscopio sin estratificación que podría hacer las células oscuras y obstaculizar la evaluación y la interpretación de la muestra.

Fue creado específicamente para pruebas de Papanicolaou y tiene un diseño anatómico que permite la recolección de células del interior, así como la parte exterior del cuello uterino. La elución rápida de las células, así como la obtención de células de ambos sitios cervicales conduce a una prueba más precisa, confiable.

El hisopo de FLOQSwabs se encuentra constituido por un eje aplicador de plástico moldeado sólido con una punta que puede variar en tamaño y forma. La punta del aplicador está recubierta con fibras cortas de nylon que están dispuestas de una manera perpendicular. Este arreglo perpendicular es el resultado de un proceso llamado flocado, donde las fibras se pulverizan sobre la punta de la torunda, mientras se mantiene en un campo electrostático. Este proceso crea una fina capa altamente absorbente con una estructura abierta. A diferencia de hisopos tradicionales de fibra, que se asemejan a un colchón o cojín, FLOQSwabs no tienen núcleo absorbente interno para dispersar y atrapar por lo que la muestra se mantiene cerca de la superficie para la elución rápida y completa.

## **OBTENCIÓN DE MUESTRA**

Una vez seleccionada a la paciente y bajo consentimiento informado, se ubicó en posición de litotomía, posteriormente se colocó espejo vaginal, visualizado el cérvix, se identificó el orificio cervical interno, donde se introdujo el hisopo para tomar la muestra endo y exocervical, retirándose el espejo; posteriormente, se tomó muestra del ano, previo aseo con solución fisiológica, con un segundo hisopo. Para la muestra orofaríngea se introdujo tercer hisopo, tomando muestra de las amígdalas principalmente. Los 3 hisopos se colocaron en el medio de transporte y fueron analizados en Laboratorio 3 de Genética y Diagnóstico molecular del Hospital Juárez de México. El genotipado del virus del papiloma humano se realizó por el método de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

## ***IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO***

El estudio de DNA del virus del papiloma humano contó con la aprobación del comité de investigación y fue aceptado por el Comité de Bioética del Hospital Juárez de México.

Tratándose de una investigación con riesgo mínimo, ya que no es un estudio invasivo y las muestras obtenidas de las regiones estudiadas se realizaron con instrumentos no dañinos para la paciente.

**COSTO:** A cargo de la institución, pruebas de hisopo floqueado administradas por el servicio de investigación del Hospital Juárez de México.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

01 marzo al 30 de abril: recolección de muestras de cérvix, mucosa oral, anal y con hisopos floqueados, a pacientes del servicio de displasias.

01 abril al 30 mayo: resultados de DNA del VPH

01 al 28 de junio: análisis estadístico de los resultados

## RESULTADOS

74 pacientes fueron estudiadas, cinco de ellas fueron excluidas, en 3 no se obtuvo DNA para la prueba, 1 la muestra estuvo contaminada con materia fecal.

Setenta pacientes se incluyeron para el análisis de las pruebas. En la tabla 1 se muestra los genotipos estudiados, los resultados para alto riesgo presentaron una mayor frecuencia en cérvix el genotipo de VPH 31 correspondiendo al 15.7% de los 19 resultados positivos a cérvix, en cavidad oral se encontró positividad para 31, 39 y 53 en la misma proporción, equivalente al 22.2% respectivamente de los 8 genotipos positivos, en la región anal, se obtuvo positividad para el genotipo 31, con un 6.52%. En cuanto a los genotipos de bajo riesgo, en cérvix el más frecuente fue 11 y 44, con un 4.34% cada uno, en cavidad oral 61, con un 2.2%, en ano 31 y 53, con 16.6% respectivamente.

**Tabla1. Distribución de los genotipos de VPH en diferentes zonas anatómicas**

Genotipo VPH	Zona anatómica							
	Infección en Cérvix		Infección en Boca		Infección en Ano		Total	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	70	100	70	100	70	100	210	100
Positivo	19	27.1	9	12.8	18	25.7	46	21.9
Negativo	51	72.8	61	87.1	53	75.7	164	78.0
VPH-AR								
16	1	5.2	0	0	1	5.5	2	4.3
18	1	5.2	0	0	1	5.5	2	4.3
26	0	0	0	0	0	0	0	0
31	3	15.7	2	22.2	3	16.6	8	17.3
33	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0
39	2	10.5	2	22.2	1	5.5	5	10.8
45	0	0	0	0	0	0	0	0
51	0	0	0	0	0	0	0	0
52	1	5.2	2	22.2	2	11.1	5	10.8
53	2	10.5	2	22.2	3	16.6	6	13
56	0	0	0	0	0	0	0	0
58	2	10.5	0	0	1	5.5	2	4.3
59	0	0	0	0	0	0	0	0
66	1	5.2	0	0	0	0	1	2.1
68	0	0	0	0	0	0	0	0
69	0	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	0	0	0	0	0
82	2	10.5	0	0	0	0	2	4.3
VPH- BR								
6	0	0	0	0	2	11.1	2	4.3
11	2	10.5	0	0	0	0	2	4.3
40	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	1	5.5	1	2.1
43	0	0	0	0	2	11.1	2	4.3
44	2	10.5	0	0	0	0	2	4.3
54	0	0	0	0	0	0	0	0
61	0	0	1	11.1	1	5.5	2	4.3
70	1	5.2	0	0	0	0	1	2.1

VPH AR Alto riesgo, VPH BR bajo riesgo

Como se observa en la tabla 2, de las 70 pacientes estudiadas, la edad en la que se presentaron mayor número de genotipos positivos para alto riesgo en cérvix, boca y ano, osciló entre los 30 y 45 años. Éstos predominaron en mujeres con 1 sola pareja sexual, así como en aquellas que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años.

**Tabla 2. Infección de VPH en diferentes zonas anatómicas con respecto a algunas características de los pacientes**

	Zona anatómica							
	Cérvix		Boca		Ano		Total	
	VPH-AR	VPH-BR	VPH-AR	VPH-BR	VPH-AR	VPH-BR	VPH-AR	VPH-BR
<b>Edad</b>								
30-45	12	2	5	1	11	4	28	7
46-60	2	2	2	0	3	0	7	2
61-75	2	0	1	0	0	0	3	0
<b>#PS</b>								
Única	8	1	4	0	7	0	19	1
2	7	0	1	0	3	1	11	1
3 o más	7	1	1	0	6	0	14	1
<b>E.PAP</b>								
<18-25	8	2	4	0	9	2	21	4
26-35	8	0	2	1	4	1	14	2
36-45	3	1	0	0	1	1	4	2
<b>IVSA</b>								
<18	12	3	4	1	11	4	27	8
19-25	3	1	1	0	0	0	4	1
26-30	0	0	1	0	0	0	1	0
>31	2	0	2	0	2	0	6	0

#PS: Número de parejas sexuales, E.PAP: Edad de primer papanicolaou, IVSA: Inicio de vida sexual activa

En la tabla 3 se analizó la relación que existe entre los diferentes genotipos, con los resultados de citología y colposcopia. De las 70 citologías analizadas, 2 resultaron con diagnóstico de ASC-US, correspondiendo al 2.85% de todas las muestras, ambas teniendo una asociación con el genotipo en cérvix y ano positivo a 43. 2 muestras resultaron positivas para LEIBG las cuales se asociaron a genotipos 39, 52 en las 3 regiones y 31 para ano, cérvix.

En los hallazgos colposcópicos encontramos que 5 pacientes presentaron LEIBG, solo 2 de ellas presentando positividad para VPH, una para 53, 61 en región de cérvix, 61 en ano con toma de cono reportando exocervicitis crónica y la otra para 31 en cérvix y ano con resultado de cono positivo a lesión intraepitelial de alto grado sugerente de VPH. Una paciente con LEIAG con toma de cono con lesión intraepitelial de bajo grado.

**Tabla 3. Relación de los genotipos de VPH entre citología cervical y colposcopia**

CITOLOGÍA	PCR CERVIX	PCR ANO	PCR ORAL	COLPOSCOPIA
ASC-US	43	43	negativo	Camb. inflamatorios
NLI	58	negativo	negativo	Eversión glandular
NLI	82	negativo	negativo	Camb. inflamatorios
ASC-US	43	43	negativo	Camb. inflamatorios
NLI	58	negativo	negativo	Camb. inflamatorios
NLI	negativo	negativo	negativo	Pb LEIBG
NLI	31	negativo	negativo	Sin alteraciones
LEIBG	39, 52	39, 52	39, 52	Sin alteraciones
NLI	6, 58	6, 58	negativo	Sin alteraciones
NLI	negativo	negativo	negativo	Pb LEIBG
NLI	negativo	negativo	negativo	Pb LEIBG
NLI	negativo	negativo	53	Camb. inflamatorios
NLI	negativo	61	61	Camb. inflamatorios
NLI	negativo	negativo	31	Sin alteraciones
NLI	53, 61	61	negativo	*(1)Pb LEIBG
LEIBG	31	31	negativo	*(2)Pb LEIBG
NLI	66	negativo	negativo	Sin alteraciones
NLI	6, 18	18	negativo	eversión
NLI	negativo	52, 42	52	*(3)LEIAG
NLI	45	negativo	negativo	Sin alteraciones
NLI	negativo	53	negativo	Sin alteraciones
NLI	31	31	negativo	Sin alteraciones
NLI	16	16	negativo	Sin alteraciones
NLI	39	6	negativo	Sin alteraciones

NLI : negativo a lesión intraepitelial LEIBG: Lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-US: Células escamosas de significado indeterminado,\* (1) cono : exocervicitis crónica, \* (2) cono : lesión intraepitelial de alto grado sugerente de VPH, \*(3) cono : lesión intraepitelial de bajo grado

## **DISCUSIÓN**

La mayoría de los cánceres cervicales son debidos a la infección por VPH, junto con 90% de los cánceres anales, más del 60% de ciertos subsitios de cánceres de la orofaringe y 40% de vagina, vulva, y los cánceres de pene. Aunque hay aproximadamente una docena de tipos de VPH oncogénicos, el VPH 16 y 18 son los más comunes. El VPH 16 se encuentra en aproximadamente 90% de los cánceres no cervicales. Los tipos de VPH 6 y 11 se asocian con el desarrollo de 90% de las verrugas anogenitales.[5]

Está bien establecido el poder oncogénico del genotipo de VPH 16 asociado a cáncer cervicouterino, ano y orofarínge.

En nuestro estudio se identificó la presencia del mismo genotipo de VPH en cérvix y ano en un 19.5%. Sin embargo los hallazgos colposcopicos que coincidieron con esta asociación, fueron pobres, asociándose a lesión intraepitelial de bajo grado. En cuanto a los genotipos encontrados a nivel de mucosa oral, solo 2 de ellos coincidieron con el genotipo de ano, y los demás no tuvieron relación entre regiones analizadas.

Ciertos patrones de comportamiento sexual, como una edad temprana de inicio de relaciones sexuales y el número de parejas sexuales, están asociados con un mayor riesgo de adquirir el VPH genital. Nosotros también identificamos como genotipo predominante el VPH 31, en las 3 regiones analizadas, sin embargo en la mayoría de los estudios realizados el genotipo más frecuente causante de cáncer de cérvix, ano y boca, ha sido VPH16, continuando el VPH 18, 31, 33 y 45 en el cáncer anal.[9]

## **CONCLUSIONES**

El estudio realizado arrojó resultados que nos evidencian las similitudes entre los genotipos de virus de papiloma humano de alto grado, en las diferentes regiones; contrario a la frecuencia ya estudiada en investigaciones previas, el genotipo más común de alto riesgo que se presentó fue el 31. Otro hallazgo encontrado fue la presencia de lesión intraepitelial de bajo grado como diagnóstico colposcópico, en algunos de los casos sin asociación a presencia de VPH ni alteraciones en el resultado citológico Cabe mencionar que es importante realizar un estudio más concreto para así establecer adecuadamente los genotipos frecuentes y factores de riesgo asociados a la predisposición de cáncer, ya que este no es del todo concluyente debido a lo limitado de la muestra, la cual fue de 70 pacientes.

Estudios sobre la asociación de VPH con otros cánceres ya están siendo realizados en diferentes países, en el nuestro hasta el momento no existen investigaciones que evalúen esta asociación, por lo que sería una buena opción plantearnos la posibilidad de realizar un análisis de estas asociaciones, debido a que las incidencia de cáncer de ano y orofarínge va en aumento.

## REFERENCIAS

- [1][1] R. Morales, R. Parada, A.R. Giuliano, A. Cruz, X. Castellsague, J. Salmeron, E. Lazcano-Ponce, HPV in female partners increases risk of incident HPV infection acquisition in heterosexual men in rural central Mexico, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, pp. 1956-1965.
- [2] O.W. Brawley, Oropharyngeal cancer, race, and the human papillomavirus, *Cancer Prev Res (Phila)*, 2 (2009) 769-772.
- [3] X. Li, L. Gao, H. Li, J. Gao, Y. Yang, F. Zhou, C. Gao, M. Li, Q. Jin, Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *J Infect Dis*, 207 (2013) 479-488.
- [4] J. Peng, L. Gao, J. Guo, T. Wang, L. Wang, Q. Yao, H. Zhu, Q. Jin, Type-specific detection of 30 oncogenic human papillomaviruses by genotyping both E6 and L1 genes, *J Clin Microbiol*, 51 (2013) 402-408.
- [5] A. Jemal, E.P. Simard, C. Dorell, A.M. Noone, L.E. Markowitz, B. Kohler, C. Ehemam, M. Saraiya, P. Bandi, D. Saslow, K.A. Cronin, M. Watson, M. Schiffman, S.J. Henley, M.J. Schymura, R.N. Anderson, D. Yankey, B.K. Edwards, Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels, *J Natl Cancer Inst*, 105 (2013) 175-201.
- [6] A. Orozco-Colin, A. Carrillo-Garcia, A. Mendez-Tenorio, S. Ponce-de-Leon, A. Mohar, R. Maldonado-Rodriguez, R. Guerra-Arias, O. Flores-Gil, R. Sotelo-Regil, M. Lizano, Geographical variation in human papillomavirus prevalence in Mexican women with normal cytology, *Int J Infect Dis*, 14 (2010) e1082-1087.
- [7] M. Herfs, C.P. Crum, Laboratory management of cervical intraepithelial neoplasia: proposing a new paradigm, *Adv Anat Pathol*, 20 (2013) 86-94.
- [8] J. Lamme, T. Pattaratornkosohn, J. Mercado-Abadie, A. Alkhas, A. Robinson, G. Lanneau, Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia, *Obstet Gynecol*, 124 (2014) 242-248.
- [9] N. Wentzensen, L.E. Wilson, C.M. Wheeler, J.D. Carreon, P.E. Gravitt, M. Schiffman, P.E. Castle, Hierarchical clustering of human papilloma virus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study, *Cancer Res*, 70 (2010) 8578-8586.
- [10] D.L. Miller, M.D. Puricelli, M.S. Stack, Virology and molecular pathogenesis of HPV (human papillomavirus)-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma, *Biochem J*, 443 (2012) 339-353.
- [11] J. Hernandez, A. Elahi, E. Siegel, D. Coppola, B. Riggs, D. Shibata, HPV L1 capsid protein detection and progression of anal squamous neoplasia, *Am J Clin Pathol*, 135 (2011) 436-441.
- [12] O. Valari, G. Koliopoulos, P. Karakitsos, G. Valasoulis, C. Founta, D. Godevenos, L. Dova, M. Paschopoulos, A. Loufopoulos, E. Paraskevaidis, Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications, *Gynecol Oncol*, 122 (2011) 505-508.
- [13] I.U. Park, J.M. Palefsky, Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men, *Curr Infect Dis Rep*, 12 (2010) 126-133.



- [14] W. Jimenez, L. Paszat, R. Kupets, A. Wilton, J. Tinmouth, Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario, *Gynecol Oncol*, 114 (2009) 395-398.
- [15] V. Colon-Lopez, A.P. Ortiz, L. Del Toro-Mejias, M.C. Clatts, J.M. Palefsky, Epidemiology of anal HPV infection in high-risk men attending a sexually transmitted infection clinic in Puerto Rico, *PLoS One*, 9 (2014) e83209.
- [16] T. Forte, J. Niu, G.A. Lockwood, H.E. Bryant, Incidence trends in head and neck cancers and human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal cancer in Canada, 1992-2009, *Cancer Causes Control*, 23 (2012) 1343-1348.
- [17] N.P. Nguyen, A. Chi, L.M. Nguyen, B.H. Ly, U. Karlsson, V. Vinh-Hung, Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity, *QJM*, 103 (2010) 229-236.
- [18] D.G. Deschler, J.D. Richmon, S.S. Khariwala, R.L. Ferris, M.B. Wang, The "new" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 151 (2014) 375-380.
- [19] J. Laudadio, Human papillomavirus detection: testing methodologies and their clinical utility in cervical cancer screening, *Adv Anat Pathol*, 20 (2013) 158-167.
- [20] P.J. Snijders, R.D. Steenbergen, D.A. Heideman, C.J. Meijer, HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications, *J Pathol*, 208 (2006) 152-164.
- [21] M. Almonte, G. Albero, M. Molano, C. Carcamo, P.J. Garcia, G. Perez, Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean, *Vaccine*, 26 Suppl 11 (2008) L16-36.

## ANEXOS

### FIGURAS

Fig. 1



Fig.2



## *I. Consentimiento informado*

### **COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **Título del protocolo:**

#### **Prevalencia de los diferentes genotipos de Virus del papiloma humano a nivel cervical, mucosa oral y anal**

\*\*Investigador principal: Dr. Enoc Cortés Malagón

\*\*Teléfono: 57477560 \*\*Dirección: Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160 Col. Magdalena de las Salinas

\*\*Sede y servicio donde se realizará el estudio: Servicio de displasias del Hospital Juárez de México y Laboratorio de Genética y Diagnóstico molecular

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

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**\*\*1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.** El cáncer cervicouterino es uno de los principales cánceres en la mujer, el factor principal en el desarrollo de la neoplasia es la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (AR- VPHs). Estos virus, además de infectar el tejido cervical, también infectan la mucosa oral y anal. Actualmente el cáncer orofaríngeo está incrementando su incidencia y el factor principal asociado a esta neoplasia es la infección por AR-VPHs. Además, son pocos los estudios acerca de la epidemiología de la infección por VPH en la mucosa oral.

**\*\*2. OBJETIVO DEL ESTUDIO** Determinar la prevalencia de los diferentes genotipos del VPH en mucosa cervical, oral y anal.

#### **\*\*3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la infección por VPHs de alto riesgo predisponen al desarrollo de cánceres epiteliales como: cáncer cervicouterino, cáncer anal, cáncer oral y de cabeza y cuello. El conocer la infección con el VPH le dará herramientas al clínico para prevenir el desarrollo de cáncer asociado a esta infección.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido, dado que el conocer la prevalencia de la infección de los diferentes genotipos del VPH podría contribuir al cambio en el manejo de los algoritmos clínico para los pacientes que cursan con la infección.

#### **\*\*4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, además de que se le realizara toma de muestra de la mucosa cervical, oral y anal; este procedimiento se hará utilizando cepillos e hisopos estériles, lo cual no representa riesgo para el paciente. Este estudio consta de las siguientes fases:

La primer implica la toma de muestra de mucosa cervical, oral y anal.

Posterior a la toma de muestra se puede presentar una ligera molestia la cual no es tan frecuente con la cual no se presenta mayor complicación.

#### **\*\*5. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez\_Director de Investigación o la Dra. Sonia Chávez Ocaña presidente del Comité de Ética en Investigación.

En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
**\*\*Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

\_\_\_\_\_  
**\*\*Testigo 1 Fecha (parentesco)**

\_\_\_\_\_  
**\*\*Testigo 2 Fecha (parentesco)**

**\*\*Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del investigador Fecha**

**\*\*7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

**Título del protocolo:**

\_\_\_\_\_  
Investigador principal: \_\_\_\_\_

Sede donde se realizará el estudio: \_\_\_\_\_

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.**

\_\_\_\_\_  
**Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo Fecha**

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)