

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PREVALENCIA DE VIRUS PAPILOMA HUMANO EN MUCOSA ORAL Y  
CERVICAL EN MUJERES VIH POSITIVAS EN 2 GRUPOS  
POBLACIONALES: MEXICO Y NICARAGUA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLOGICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MILAGROS CLEMENTINA PÉREZ QUINTANILLA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. DAVID FRANCISO CANTÚ DE LEÓN**

**MEXICO, DISTRITO FEDERAL, 2015.**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

!



**AUTORIZACIONES**

---

**DRA. MILAGROS CLEMENTINA PÉREZ QUINTANILLA**  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE GINECOLOGÍA - ONCOLÓGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
AUTOR

---

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN**  
GINECÓLOGO ONCÓLOGO  
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
ASESOR

---

**DRA. SILVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA**  
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

## AUTORES

### AUTOR:

**Dra. Milagros Clementina Pérez Quintanilla**

Médico Residente de Tercer Año  
Subespecialidad en Ginecología Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología

### ASESOR DE TESIS:

**Dr. David Francisco Cantú De León**

Ginecólogo oncólogo  
Subdirección de Investigación Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología

### COLABORADORES:

**1. Dr. Alejandro García Carrancá**

Investigador titular F, Biólogo molecular  
Subdirección de investigación básica  
Instituto Nacional de Cancerología

**2. Ms. Rocío Susana Méndez Martínez**

Maestría en ciencias; biología molecular en  
cáncer.  
Subdirección de investigación básica  
Instituto Nacional de Cancerología

**3. Dra. Raquel Espinoza Romero**

Médico patóloga  
Servicio de citopatología  
Instituto Nacional de Cancerología

**4. Dra. Rita Sotelo Regil**

Médico patóloga  
Servicio de citopatología  
Instituto Nacional de Cancerología

**5. Dr. Jorge Oscar García Méndez**

Infectólogo  
Departamento de Posgrado de Educación  
Médica Continua  
Instituto Nacional de Cancerología

**6. Dr. Ervin Ambota López**

Médico Epidemiólogo, Maestría de salud  
pública  
Responsable del Programa de Atención  
Integral Del Paciente VIH Positivo  
Hospital General De Rivas, Nicaragua.

**7. Dra. Ana Quintanilla Fariñas**

Médico Pediatra  
Diplomado en manejo del paciente VIH  
positivo.  
Hospital General De Rivas, Nicaragua.

**8. Dr. Ubaldo Ramos Alamillo**

Médico Ginecólogo e Investigador en Ciencias  
Médicas "A"  
Clínica Especializada La Condesa de los  
Servicios de Salud Pública del Distrito  
Federal.

**9. Dra. Teresita de Jesús Cabrera**

Médico Ginecólogo  
Clínica Especializada La Condesa de los  
Servicios de Salud Pública del Distrito Federal

## DEDICATORIA

*“A las mujeres Mexicanas y Nicaragüenses,  
en sus diferentes matices,  
víctimas de enfermedades prevenibles,  
que aún tienen una sonrisa en sus caras  
y la fuerza suficiente para seguir adelante,  
nos da la esperanza que algún día  
podremos ser parte de un cambio en su historia”.*

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** El virus del papiloma humano (VPH), tiene una estrecha relación con el estado inmunológico del paciente y la prevalencia se ve afectada por las conductas sociales que favorecen la infección. En la población con inmunocompromiso por VIH (Virus de inmunodeficiencia humana), se ha documentado una prevalencia de VPH del 82 al 92 por ciento en el cérvix uterino, y hasta en un 40 por ciento en la mucosa oral, lo que se puede traducir, en un mayor riesgo para el desarrollo de neoplasias en estos sitios anatómicos.

**OBJETIVOS:** Determinar la prevalencia de VPH en mucosa oral y cervical en mujeres VIH positivas en México y Nicaragua.

**MÉTODOS:** Estudio transversal, prospectivo en población de mujeres VIH positivas de instituciones públicas en México dentro del Instituto Nacional de Cancerología (INCA); Clínica Especializada la Condesa (CEC) y en Nicaragua en los Hospitales de la Región IV. Se incluyeron 227 mujeres VIH positivas, realizándose citología oral y cervical para la extracción de ADN y tipificación del virus del papiloma humano.

**RESULTADOS:** Un total de 215 (94.7%) muestras cervicales fueron positivas a VPH y en mucosa oral 207 (91.2%). Se presentó infección simultánea de mucosa oral y cervical en 200 pacientes (88.1%). Los tipos de VPH que predominaron tanto en mucosa oral y cervical de alto riesgo en orden de frecuencia fueron 52,51,66,39,16,18. Las pacientes fumadoras presentaron un mayor riesgo a presentar VPH oral en relación a las no fumadoras.

**CONCLUSIÓN:** Estos son nuevos datos epidemiológicos de la relación de VPH en mujeres VIH positivas en población Mexicana y Nicaraguense, como lo es la alta prevalencia de VPH, de coinfecciones e infección simultánea en mucosa oral y cervical, y de tipos virales de alto riesgo como el 52,51,66,39,16 y 18.

**Palabras clave:** VPH, VIH, cervix, mucosa oral, mujeres.

# CONTENIDO

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
1.1 MARCO TEÓRICO .....	8
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.3 OBJETIVOS .....	11
<b>II. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
2.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.....	12
2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	13
2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	14
2.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	14
2.5 MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	14
2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
2.8 CRONOGRAMA .....	19
2.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
<b>III. RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>IV. DISCUSIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>32</b>
<b>VII. ANEXOS .....</b>	<b>36</b>
7.1 FICHA DE RECOLECCIÓN .....	36
7.2 CUESTIONARIO .....	37
7.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	38
7.4 AUTORIZACIONES POR COMITÉS DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN .....	40
7.5 AUTORIZACIÓN POR COFEPRIS .....	41
7.6 AUTORIZACIONES DE LAS DIFERENTES INSTITUCIONES PARTICIPANTES.....	41

## I. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) y de inmunodeficiencia humana (VIH) parece afectar la epidemiología actual de enfermedades de transmisión sexual de una manera bidireccional. Ambas infecciones representan una pandemia, y un reto a los sistemas de salud tanto en prevención como en detección a nivel mundial. <sup>1</sup> (Biggar RJ et al 2007).

La infección por VPH es un problema de salud pública relacionándose en un 99% de los casos al Cáncer Cervicouterino (CaCu).

A nivel mundial se le atribuyen alrededor de 500 mil nuevos casos de cáncer cervicouterino dentro de los cuales el 70% se ha documentado la infección de los subtipos 16 y 18 en la población general. En cavidad oral y orofaringe se ha observado en lesiones premalignas y neoplásicas de la mucosa teniendo una estrecha relación con el estado inmunológico del paciente, encontrándose hasta en un 72% de infección por el virus en los pacientes VIH positivos y en un 22% en pacientes VIH negativos.

Para México representa la segunda causa de incidencia y mortalidad en mujeres por cáncer <sup>2</sup>(López Rivera y Medel Olivia 2012), y para Nicaragua, es la primera causa de mortalidad en mujeres, ubicándolo en el quinto lugar en incidencia de cáncer a nivel latinoamericano, <sup>3</sup>(Globocan, 2012), además de asociarse a los cánceres de vulva, vagina, pene, ano, cavidad oral y orofaringe, <sup>4</sup>(Bouvard V. Baan et al 2009)

La relación entre el VPH -VIH y cáncer en las regiones anogenitales y cavidad oral, se ve asociado a diversos factores como son el comportamiento sexual de alto riesgo, los subtipos de VPH, el estado inmunológico de la enfermedad. El comprender e identificación de estos factores en una población específica puede ayudar a mejorar el sistema de detección oportuna y prevención relacionada a este tipo de infecciones.

Con lo antes mencionado, nos planteamos realizar un estudio de prevalencia de VPH en mucosa oral y cérvix uterino detectado por medio de PCR con secuenciación genómica, en mujeres VIH positivas en 2 muestras en México Distrito Federal, México, y la IV Región de Nicaragua, América Central, en el período de 1 Febrero de 2014 al 28 de Febrero de 2015, con el objetivo de conocer la distribución de los tipos de VPH en diferentes poblaciones geográficas de América Latina, y la presencia de este en dos localizaciones anatómicas, logrando así comprender el comportamiento epidemiológico de esta entidad infecciosa; y permitan implementar estrategias de detección, prevención y medidas terapéuticas en este grupo poblacional de riesgo.

## 1.1 Marco Teórico

### VPH EN SUJETOS INFECTADOS CON VIH

Las estimaciones de la prevalencia poblacional de la infección por el VPH entre las mujeres de todo el mundo oscilan entre el 2% a 44% (Bosch y De SanJose, 2013)<sup>5</sup>; sin embargo otras series publican hasta 52-80% (Jong E. Mulder 2008)<sup>6</sup>, La variación amplia en las estimaciones se explica en gran medida por las diferencias en la edad de las poblaciones estudiadas y la sensibilidad de las pruebas de ensayo de ADN utilizadas para la detección de la infección por VPH.

En estudios basados en la extracción de ADN del VPH se ha demostrado que la mayoría de las mujeres en edad reproductiva y sexualmente activas han sido infectadas por uno o mas tipos de VPH genital en mas del 50% y en 30% a nivel oral. (Andrew E. Grulich y et al 2010).<sup>7</sup> Uno de las publicaciones mas representativas en este tópico es el estudio internacional de Larke y Watson Jones 2012 el cual fue realizado en 32 hospitales de 22 países, donde incluyeron 1000 muestras de pacientes con cáncer cervicouterino invasor encontrando ADN de VPH en 99.7% de los canceres cervicales. El tipo 16 fue el predominante en todos los países excepto en Indonesia donde el tipo 18 es más común. (Houlihan CF Larke y Watson Jones 2012) <sup>8</sup>

La mayor prevalencia de infección por VPH en mujeres VIH positivas fue publicada en 1988 en una clínica de displasias de Estados Unidos (EEUU), donde se observó que la infección este virus era cinco veces más frecuente en pacientes con CaCu, que en el resto de pacientes. (Maiman M, Fruchter RG, Serur E, et al, 1990).<sup>9</sup> Con base en estos resultados, en 1993, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) identificaron a la Neoplasia Intraepitelial Cervical moderada y severa (NIC), como condiciones que definen una etapa de la infección por VIH con síntomas tempranos, y el CaCu invasor como una inmunodeficiencia adquirida que define la condición de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA).

La relación entre la infección por el VPH y el CaCu se ilustra en una serie de 309,365 pacientes con infección por VIH o SIDA, en los que el riesgo relativo de neoplasia in situ asociada a VPH aumentó con el tiempo, lo que sugiere que la progresiva pérdida de control sobre queratinocitos infectados estaba relacionado con el avance de la inmunosupresión. (Frisch M, Biggar, Goedert 2000)<sup>10</sup>. De Sanjose en 2003<sup>11</sup> reporta que esta relación puede ser debido a la inmunosupresión y favorecer la carcinogénesis. ( De San Jose, 2003)

El riesgo reportado para VIH positivas de presentar una infección por VPH de alto y bajo riesgo a nivel del tracto genital es entre 1.8 y 2.7 veces mas en relación a la

población general; y el riesgo de desarrollar cáncer cervical en la mujer infectada por VIH es de 5 a 8 veces en relación a VIH negativas. (Frish Biggar et al 2000)<sup>12</sup>, (Wright T. Massad, 2006)<sup>13</sup>

En el 2006 Clifford M. Garay, realiza un estudio de prevalencia de VPH en diferentes países de América, África, Asia y Europa en 5,578 mujeres infectadas por VIH, encontrándose que fue mayor en América Central y México (57,3%), en comparación con los resultados generales (36,5%), con una mayor asociación a lesiones cervicales avanzadas. Las infecciones múltiples eran frecuentes y presentaron infección principalmente por tipo 16. (Clifford M. Garay, 2006)<sup>14</sup>

Actualmente la infección por VPH en orofaringe y cavidad oral es considerada como una epidemia emergente, dado a su papel de carcinogénesis, y el aumento significativo en la incidencia de tumores de orofaringe en pacientes jóvenes y la presencia de este en estos sitios anatómicos. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) en Lyon France, IARC-WHO 2011<sup>1,12</sup> concluyen que hay pruebas suficientes de la carcinogenicidad de VPH 16 en la orofaringe y posiblemente la cavidad oral como agente causal pero no se conoce como agente etiológico. Ejemplo de esto es el aumento de la incidencia de cáncer de amígdala, el 35% de las neoplasias de orofaringe y 25% de laringe reportado por Chatuvrvedi AK Engels en 2011.<sup>15</sup>

En pacientes VIH positivos se ha reportado un aumento significativo de infección por VIH con riesgo de 4 a 6 veces mas para desarrollar neoplasias en cavidad oral y orofaringe, en relación a población general. (D'souza 2006)<sup>13</sup> (Palesfky 2009)<sup>16</sup>. El tipo VPH 16 se ha identificado en 90% de los tumores de cabeza y cuello en este grupo poblacional. (K. L. Kumaraswamy M Vidhya, 2011)<sup>17</sup>

Los datos antes mencionados ha promovido la investigación de la infección simultánea por VPH en cervix uterino y mucosa oral, por lo que se han planteado múltiples hipótesis de asociación, con la finalidad de obtener una clara comprensión de la fisiopatogenia del virus en las lesiones premalignas de orofaringe y cavidad oral relacionado con la presencia del mismo en cervix, con mayor énfasis en pacientes VIH positivas por una mayor prevalencia de lesiones orofaríngeas en este grupo.

Muestra de esto es el estudio realizado por D'Souza G, Fakhry en el 2006 para la Women's Interagency HIV Study en EEUU, donde reportan que la mujeres con VIH son mas propensas a infección oral por VPH en relación a VIH negativas. (33 vs 15%, p = 0,016). Sin embargo, la prevalencia acumulada de seis meses de la infección oral por VPH era significativamente menor que para la infección cervical (p <0,0001). Estos datos sugieren que mientras la infección de VPH oral es más

común entre las mujeres VIH positivas en comparación con las mujeres sin VIH, la incidencia y la historia natural de la infección por el VPH en estos dos sitios de la mucosa no se encuentran correlacionadas. (D'Souza G, Fakhry, 2006) <sup>13</sup>

Richter en 2008 realiza un estudio de prevalencia de VPH y tipos de este en mucosa oral y cervical en 30 pacientes VIH positivas en Suráfrica reportó 20% (6) de presencia de VPH oral, de las cuales 2 tenían más de un tipo de VPH y en 96.7% (29) de las mujeres tenía genital, de estas solo 14 tenían anomalías citológicas en los frotis de Papanicolau. La infección con múltiples tipos de VPH se presentó en 93.1% con un promedio de 4 tipos de VPH por un individuo. Concluyen que la prevalencia de VPH oral es baja sin embargo se encuentra presente en este grupo poblacional. (Richter, 2008) <sup>18</sup>

La infección simultánea de VPH oral y cervical puede ser tan alta como en el 37.8% en pacientes VIH positivas en relación a las mujeres sanas que se presenta de 1.3 a 4.5%, según las series publicadas (IC 95%: 3.9-5.1). (Kreimer, 2010) <sup>19</sup> ( Beacher Daniel, 2013) <sup>20</sup>(Chung 2014) <sup>21</sup>

Estudios realizados en Latinoamérica, reportan correlación de genotipos de VPH en cérvix y oral hasta 89.7% en pacientes con lesiones genitales producidas por el virus. (Giraldo P Goncalves, 2006) <sup>22</sup>

La información disponible muestra una tendencia de una homología significativa de la asociación epidemiológica de la infección por VPH oral, cervical y cáncer, lo que proporcionará una comprensión clara de las lesiones precancerosas para cáncer de cabeza y cuello y su asociación con cérvix.

En la literatura revisada no se encuentran datos recientes en población mexicana y nicaragüense acerca de la prevalencia de VPH en mucosa oral y cervical en grupo de alto riesgo para desarrollar lesiones premalignas y malignas, como lo son las mujeres VIH positivas. La importancia de realizar un proyecto de esta naturaleza, es el conocimiento de la asociación simultánea de infección de VPH en ambas mucosas, el de los diferentes tipos virales, estos resultados nos encaminará a nuevos estudios en base a crear estrategias de prevención, detección oportuna en la población latinoamericana.

## **1.2 Planteamiento del problema**

La infección por el virus del papilloma humano en mucosa oral y cervical es mas frecuente en mujeres VIH positivas, con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias en estos sitios anatómicos.

En la literatura existen pocos datos epidemiológicos de la presencia de VPH e infección simultánea en mucosa oral y cervical en mujeres VIH positivas en México y Centro América.

Por lo que se propone como pregunta de investigación:

***¿Cuál es la prevalencia de VPH en mucosa oral y cérvix uterino, en mujeres VIH positivas en 2 muestras en México Distrito Federal, México, y la IV Región de Nicaragua, en el período de 1 de febrero de 2014 al 28 de Febrero de 2015?***

## **1.3 Objetivos**

- **Objetivo general**

Determinar la prevalencia de infección por VPH en mucosa oral y cervical mediante pruebas de PCR con secuenciación genómica, en mujeres VIH positivas en dos muestras poblacionales, México Distrito Federal, y la IV Región Nicaragua.

- **Objetivos particulares**

1. Determinar la prevalencia y subtipos de VPH en mucosa oral y cervical en mujeres VIH positivas.
2. Identificar la infección simultánea en mucosa oral y cérvix en mujeres VIH positivas.
3. Conocer las características sociodemográficas, clínicas, conductuales y citológicas de mujeres VIH positivas.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Tipo de estudio y diseño

Estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal.

- **Área de estudio**

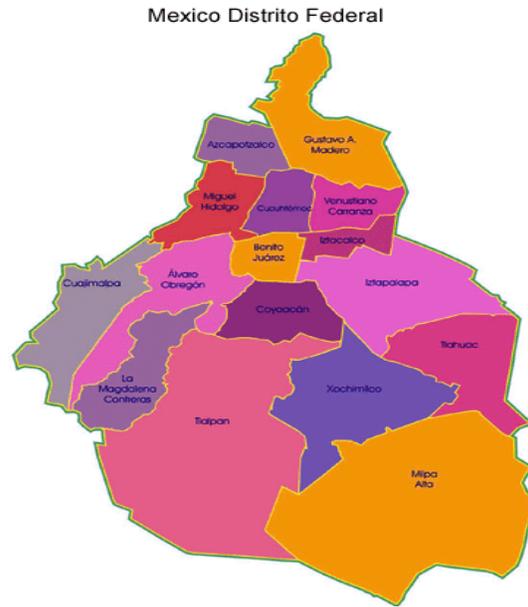
El área de estudio fue la ciudad México Distrito Federal, (DF), de los Estados Unidos Mexicanos, cuenta con una superficie de 1,485 km<sup>2</sup> dividida en 16 delegaciones. La población es de alrededor de 25,6 millones de habitantes, donde se encuentran registrados el mayor número de pacientes que viven con VIH representando (15.1%) 26,287 casos del todo el país, con nuevos casos notificados de 9.147 casos de las cuales 2,820 son mujeres según las estadísticas de CENSIDA/ONUSIDA 2013.<sup>23</sup>

La atención de este grupo poblacional esta llevado por el programa CENSIDA de la Secretaria de Salud por medio de unidades de Especialidades Médicas (11); (UNEMES) considerándose la Clínica Especializada La Condesa (CEC) la que tiene mayor afluente de pacientes, representando el 63.5% de la atención de los pacientes VIH en el Distrito Federal. Esta clínica cuenta con equipo multidisciplinario capacitado para la atención de esta enfermedad.

En la Clínica de Displasia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se seleccionaron a las pacientes VIH positivas que acudieron atención médica para la realización del presente estudio.

La IV región de Nicaragua, está conformada por los departamentos de Masaya, Granada, Carazo y Rivas con una población de 800, 041 habitantes, y un total de 2, 233 pacientes VIH positivos, reportados según el boletín informativo del último semestre del Ministerio de Salud (MINSAL) 2013.<sup>24</sup> La IV región representa 12.3% de los casos de todo el país, con número de 560 pacientes registrados, representado por 126 mujeres, siendo el departamento de Masaya el mayor número de casos de la región. El estudio se realizó en los diferentes programas de atención integral del paciente VIH de los sistemas de salud pública, por medio del personal médico que labora en cada uno de los departamentos. Cada programa cuenta con equipo multidisciplinario capacitado en el manejo integral del paciente VIH.

La información y material de estudio de investigación se procesó en el INCan, México DF, centro de referencia nacional.



#### ▪ Población de estudio

Se incluyeron mujeres VIH positivas que reciben atención en 3 instituciones del sistema de salud público: 2 en el Distrito Federal de México: CEC, la sede del estudio hospital de tercer nivel INCan.(clínica de displasias); y en los hospitales regionales que cuentan con programas de atención integral del paciente VIH del MINSA, IV Región de Nicaragua, (Rivas, Granada, Masaya, Carazo) atendidas en el período del 1 de Febrero de 2014 al 28 de Febrero del 2015.

#### ▪ Tamaño de muestra de estudio

De acuerdo a lo reportado en la literatura de infección por VPH en pacientes VIH positivos tiene una prevalencia de 52-80%. Utilizando una fórmula para el cálculo de una proporción en una población dependiendo de una proporción conocida; se propuso un punto intermedio entre el 52 y el 80%, es decir el 66% de prevalencia reportada en la literatura, se estimó encontrar al menos 50% de prevalencia en este estudio, para un poder del 80% y un error alfa de 0.05, se requerirán reclutar al menos 72 sujetos.

Debido a que la proporción sujetos con infección por VPH en mucosa oral asociado a VIH no se conoce, se puede tomar una proporción del 50%, con lo que se obtiene el mismo valor de sujetos.

### 2.2 Criterios de Inclusión

- Mujeres VIH positivas diagnosticados por ELISA.
- Mujeres VIH positivas con o sin SIDA.

- Mujeres VIH positivas que acudan a los programas de detección temprana de cáncer cervico-uterino antes descritos.
- Mujeres VIH positivas con antecedente vida sexual o sean sexualmente activas.

### **2.3 Criterios de Exclusión**

- Mujeres que no acepten participar en el estudio.
- Mujeres con antecedentes de histerectomía total.
- Mujeres con diagnóstico previo al estudio de carcinoma invasor del tracto genital inferior.

### **2.4 Criterios de Eliminación**

- Muestras no analizables tanto cervical como oral, por material inadecuado para realizar las pruebas moleculares.
- Pacientes que no hayan firmado consentimiento informado.
- Todos aquellos casos que presenten información incompleta.
- Pacientes que no se cuente con ambas muestras cervicales y orales.

### **2.5 Métodos e Instrumentos de Recolección de la Información**

La información se obtuvo de fuente primaria y secundaria, por medio de un cuestionario estándar que fue utilizado para recolectar la información de características sociodemográficas e historial clínico, para cumplir con los objetivos de la investigación. Se recolectó durante el período de la investigación.

El proyecto fue previamente aprobado y es conducido a lo señalado por el comité de Investigación y Bioética del INCan, México DF (número de aprobación CI/061/14) y el comité de ética del Ministerio de Salud de Nicaragua (número de aprobación CIRE 25/10/13-045). **(Ver anexos)**

Fue aprobado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (número de aprobación: 143300410A0151/2014) para obtención y procesamiento de muestras biológicas y el transporte de las muestras de Nicaragua a México. **(Ver anexos)**

El investigador principal realizó capacitación acerca de la técnica adecuada de toma de muestras por medio de cepillado bucal y cervical, toma de citología cervical; así como el llenado de ficha de recolección y cuestionario; en las 3 instituciones participantes. **(Ver anexos)**

### **Consentimiento informado**

Las pacientes que aceptaron participar en el estudio, firmaron la hoja de consentimiento informado, si es mayor de edad, y/o un responsable si es menor de edad. Una vez firmado se procedió al llenado del cuestionario sociodemográfico, previamente se le asignó un código de confidencialidad, en relación a las características conductuales sexuales de la paciente incluido en un sobre cerrado y separado para ser contestado a solas por la paciente. **(Ver anexos)**

### **Toma de muestras**

La toma de muestra cervical, la cual se realizó en el momento de toma de citología cervicovaginal, la que se fijó con alcohol 90% en laminilla, y se realizó tinción de Papanicolaou, estándar como tamizaje para CaCu junto con un examen ginecológico, el cual se realizó con espejos vaginales desechables, tomando las medidas estipuladas para pacientes VIH positivas. Posteriormente fueron interpretadas por el servicio de citopatología del INCan.

Las muestras orales se tomaron con la técnica de cepillado bucal en la mucosa de los carrillos bucales, lengua y piso de boca, con citobrush, se frotó 10 movimientos de adelante y hacia atrás en cada lado en cada sitio, con el mismo cepillo citológico cónico estéril.

Ambas muestras fueron transferidas en tubos estériles de Falcon (5mL) que contiene 3mL de solución PreservCyt (Cytoc Corp., Marlborough, MA), y almacenadas a una temperatura ambiente, transportados al INCan para su lectura e interpretación en un periodo no mayor a 30 días, después de recolectada la muestra fueron procesadas en el laboratorio de esta institución.

### **Procesamiento de las muestras**

Incluye tres etapas:

- 1) Extracción del ADN,
- 2) Amplificación (identificación del gen  $\beta$ -globina, para la evaluación de la presencia y calidad de ADN genómico humano en las muestras colectadas).
- 3) Detección del genoma viral, y tipificación del virus.

- La obtención y purificación de ADN viral, mediante el Kit Wizard Genomics de PROMEGA, siguiendo las especificaciones del fabricante.

- Determinación de la integridad del ADN, mediante la amplificación y electroforesis en gel de agarosa, del gen humano para la beta globina, por PCR.

- Detección y tipificación del VPH se realizó empleando los primers MY09/11(MY09CGTCCMARRGGAWACTGATC/MY11GCMCAGGGWCATAAYA ATGC) y los cuales detectan al gen L1 de diferentes papilomas, las muestras negativas con los primers MY09/MY11 se les realizó una PCR con los primers GP5+/6+(GP5+TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC/GP6+TACCCTAAATACTCTG ATT) primers que al igual que los MY09/11 están dirigidos a la región L1 de diferentes papilomas. Las muestras negativas a los primers MY09/11 Y GP5+/6+ se les realizó una PCR para la identificación del gen  $\beta$ -globina empleando los primers (GH20 GAAGAGCCAAGGACAGGTAC / PCO4 CAACTTCATCCACGTTACC) con lo que se confirmó la negatividad de estas.

### - Tipos Virales

Para identificación de otros tipos de VPH presentes en las muestras se empleó el kit de INNO-LiPA (Innogenetics), basado en el principio de hibridación reversa de la región L1 del VPH usando los primers SPF10 para la identificación de 28 de secuencias específicas. El análisis cubre todos los genotipos conocidos VPH de alto y probable alto riesgo(16,18,26,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73,82), genotipos de VPH de bajo riesgo (6,11,40,43,44,54,70) y algunos otros tipos conocidos como de riesgo indeterminado 69,71,74.

## 2.6 Variables

**Variables Independientes:** Características socio-demográficas: procedencia, edad, estado civil, nivel de escolaridad.

**Variable Dependiente:** Detección de ADN viral en mucosa cervicovaginal y de cavidad oral.

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	VALOR	ESCALA DE VARIABLE
<b>CARACTERÍSTICAS SOCIO-BIOLÓGICAS</b>				
<b>PROCEDENCIA</b>	Origen geográfico de una persona	Estados unidos mexicanos Nicaragua	Distrito Federal Carazo Granada Masaya Rivas	Nominal
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento paciente hasta el momento del estudio	< 18 años 18- 35 años 35-50 años > 50 años	Adolescente período reproductivo peri menopausia menopausia	Razón
<b>ESTADO CIVIL</b>	Situación conyugal de la paciente VIH positiva hasta el momento del estudio	Sin pareja Con pareja	Soltera Unión estable Casado Viudo	Nominal
<b>NIVEL DE ESCOLARIDAD</b>	Nivel educativo alcanzado por la mujer VIH positiva	Sin educación 1º grado a 6º grado 1 año a 5 año Técnico Universidad	Analfabeta primaria secundaria educación superior	Ordinal
<b>NÚMERO DE GESTAS</b>	Número de embarazos en la vida de una mujer	1 embarazo 2 embarazos 3 embarazos >4 embarazos	Primigesta Bigesta Trigesta Gran multigesta	Razón
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CONDUCTUALES</b>				
<b>INICIO DE VIDA SEXUAL</b>	Condición de bienestar físico, mental y social en los aspectos al sistema reproductivo en todas las etapas de la vida.	< 18 años 18 – 35 años > de 35 años	Juvenil período reproductivo normal Período reproductivo tardío	Razón
<b>Nº DE COMPAÑEROS SEXUALES</b>	Cantidad de parejas del sexo opuesto con las que se ha establecido relación sexual	1 2 o más a la vez	Monógama Mas parejas sexuales	Razón
<b>ANTICONCEPCIÓN PREVIA</b>	Uso de anti-conceptivos previo al embarazo	hormonales Preservativos DIU	SI NO	Nominal
<b>TABAQUISMO</b>	Adicción al tabaco	Fumadora No fumadora	SI NO	Nominal
<b>ALCOHOLISMO</b>	Adicción al alcohol, con fuerte necesidad de ingerir con dependencia física del mismo.	Alcohólico No alcohólico	SI NO	Nominal
<b>CONTEO DE CD4</b>	Cuantificación de linfocitos CD4 por milímetro cúbico	Mas de 500 200-450 Menos de 200	Conteo normal Déficit leve del sistema inmunológico Deficiencia sistema inmunológico	Nominal
<b>CARGA VIRAL</b>	Cuantificación del material genético del VIH en sangre.	Menos de 50 carga viral Mas de 50 carga viral	No detectable Detectable	Nominal

<b>CLASIFICACIÓN DE CDC 1993</b>	Clasificación de la infección de VIH/ SIDA según la cifra de linfocitos CD4	Categoría1: VIH Asintomático Categoría2: VIH Sintomático Categoría 3: SIDA	Más de 500/microlitro (> 28%) Entre 499 y 200 microlitro (28-14%) Menos de 199/microlitro (< 14%)	Nominal
<b>TERAPIA RETROVIRAL</b>	Fármacos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por VIH.	En tratamiento Sin tratamiento	SI NO	Razón
<b>PREVALENCIA DE VPH EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL</b>				
<b>PCR EN TIEMPO REAL</b>	Reacción en cadena polimerasa, prueba que permite obtener un gran número de copias de fragmento de ADN específico de VPH	VPH AR VPH BR	Positivo Negativo	Razón
<b>VPH ALTO RIESGO</b>	Identificación del ADN de los genotipos de VPH oncogénicos	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Presente Ausente	Razón
<b>VPH BAJO RIESGO</b>	Identificación del ADN de los genotipos de VPH no oncogénicos y causantes de verrugas.	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 76, 79, 81	Presente Ausente	Razón
<b>MUESTRAS CERVICALES</b>	Examen en el cual se extrae una muestra de células del cérvix uterino, para evaluar en un laboratorio	Evaluable No evaluable	Adecuada inadecuada	Nominal
<b>MUESTRAS ORALES</b>	Examen el cual se extrae una muestra de células de la cavidad oral, para evaluar en un laboratorio	Evaluable No evaluable	Adecuada inadecuada	Nominal

## 2.7 Análisis Estadístico

Una vez capturados los datos se realizó un análisis exploratorio de normalidad consistente en la obtención de medias de resumen y gráficos de cada conjunto de datos, con la finalidad de identificar errores en su captura, como valores atípicos, extremos y perdidos.

Se realizó un análisis univariado y con fines descriptivos, los resultados son representados en tablas de contingencia. Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable, por cada uno de los grupos analizados. Para las variables categóricas utilizadas se construyeron tablas de

contingencia y se realizó, en donde es aplicable, la prueba de chi cuadrada con el objeto de identificar diferencia entre variables. La significancia estadística se determinó como un valor de  $p$  menor a 0.05. Cuando se contrastaron variables cuantitativas con variables categóricas se utilizó regresión logística binaria simple para determinar si existe una asociación estadística. Todas las variables que mostraron una tendencia a la significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ). Las variables (tabaquismo) que resultaron significativas en el análisis binario fueron expresadas como razón de riesgos con intervalos de confianza. La captura de los datos fue realizada en el programa informático Microsoft Excel versión 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA). El análisis de los datos se realizó en el programa informático SPSS versión 21, 2012. (IBM Corporation, New York, New York, EUA).

## 2.8 Cronograma

ACTIVIDADES	RESPONSABLE	TIEMPO		
		2013	2014	2015
Aceptación por el comité de Bioética de INCan y Nicaragua	Investigador	X		
Solicitud de apoyo institucional INCan	Investigador	X		
Solicitud de apoyo en redes de atención de pacientes VIH (+)	Investigador	X		
Capacitación al personal médico y/o enfermería	Investigador		X	
Inicio de toma de muestras de mucosas orales y cervicales	Personal médico y/o enfermería de los grupos de apoyo		X	X
Toma de muestras de mucosas orales y cervicales	Personal médico y/o enfermería de los grupos de apoyo		X	X
Transporte de muestras	Investigador		X	X
Citología cervicovaginales	Médicos de citopatología INCan		X	X
Procesamiento de muestras	Personal de laboratorio Virus y Cáncer INCan		X	X
Recopilación de la información	Investigador		X	X
Entrega de primer informe preliminar a autoridades correspondientes	Investigador			X
Entrega de informe final del estudio	Investigador			X
Presentación final	Investigador			X

## 2.9 Consideraciones Éticas

El estudio se condujo de acuerdo a la declaración de Helsinki revisado por la 58° asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia, en Octubre 2000; en relación a las normas de buenas prácticas clínica, y las normas establecidas:

La constitución política de los Estados Unidos Mexicanos establece la **Norma Oficial Mexicana NOM010 SSA2 2010**,<sup>25</sup> para la prevención y el control de infección por VIH, donde refiere que todo paciente debe proporcionársele seguridad a través de la promoción de la salud mediante acciones tendientes a desarrollar actitudes favorables para la salud, generar entornos propicios, reforzar la acción comunitaria, reorientar los servicios de salud e impulsar políticas públicas en la materia; así como brindar un servicio de atención integral de las personas con VIH/SIDA, con énfasis en el nivel local que comprenda: Prestar servicios de atención integral de calidad.

El **Reglamento de la ley general de salud**<sup>26</sup> en materia de investigación en salud título Segundo en el **Art. 16** en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

La **Constitución Política de la República de Nicaragua**<sup>26</sup> establece que la salud de sus ciudadanos y ciudadanas es un derecho, una obligación del Estado organizarla y promoverla a través de sus instituciones y organismos especializados, facilitando en ese proceso la participación activa y consciente de la sociedad tanto a nivel general. De hecho, estas referencias constituyen la esencia de la ley 423, “Ley General de Salud”. En el campo específico de la epidemia del VIH y del Sida, se aprobó la ley 820 “Ley de promoción, protección y defensa de los derechos humanos ante el sida”, que constituye un marco de referencia para la actuación institucional y social del país en relación a la epidemia.

El **Comité de Ética del Ministerio de Salud**, en base a la ley general de salud de Nicaragua refiere: en relación al control internacional de las enfermedades transmisibles:

**Capítulo 2 artículo 8:** El usuario tiene derecho, frente a la obligación correspondiente del médico que se le debe asignar, de que se le comunique todo aquello que sea necesario para que su consentimiento esté plenamente informado en forma previa a cualquier procedimiento o tratamiento, de tal manera que pueda evaluar y conocer el procedimiento o tratamiento alternativo específico,

los riesgos médicos asociados y la probable duración de la discapacidad. El usuario es libre de escoger el procedimiento frente a las alternativas que se le presenten. El consentimiento deberá constar por escrito por parte del usuario, salvo las siguientes excepciones:

- a) Cuando la falta de intervención represente un riesgo para la salud pública.
- b) Cuando el paciente esté incapacitado para tomar decisiones en cuyo caso el derecho

Corresponderá a sus familiares inmediatos o personas con suficiente poder de representación legal.

- c) Cuando la emergencia no permita demoras que puedan ocasionar lesiones irreversibles o existir peligro de fallecimiento.

La negativa por escrito de recibir tratamiento médico o quirúrgico exime de responsabilidad civil, penal y administrativa al médico tratante y al establecimiento de salud, en su caso; pudiendo solicitar el usuario el alta voluntaria.

**Capítulo 3 Artículo 23.-** Las personas naturales y jurídicas deberán cumplir estrictamente las disposiciones legales, reglamentarias y toda medida que la autoridad de salud dicte de conformidad con los términos del Código Sanitario Panamericano, el Reglamento de Salud Internacional y los Convenios Internacionales, a fin de prevenir la difusión internacional de enfermedades transmisibles.

En base a lo anterior se autoriza la realización de un protocolo de investigación en pacientes VIH positivas, siempre y cuando se cumpla la Ley antes mencionada, y los deberes y derechos de las pacientes.

### III. RESULTADOS

#### Prevalencia de VPH

Se tomó muestras orales y cervicales a 254 pacientes, y se eliminaron 27 pacientes por muestras insuficientes para extracción de ADN. Se incluyó en el estudio un total de 227 pacientes a las cuales se les tomó muestra oral y cervical para análisis que fueron positivas para la amplificación de  $\beta$ -globina para confirmar su integridad.

De la CEC se incluyeron 118 muestras orales y cervicales (51.9%), 57 (25.1%) del INCan y 52 (22.9%) de Nicaragua, atendidas en el periodo de 1 de Febrero del 2014 al 28 de febrero de 2015.

Se encontró infección por VPH mediante PCR en 222 (97.7%) de los pacientes. Cinco pacientes (2.2%) fueron negativas tanto para infección cervical como para infección oral.

Un total de 215 pacientes (94.7%) fueron positivas para infección cervical, mientras que 207 (91.2%) fueron positivos para oral.

Veinte pacientes (8.8%) no mostraron positividad para infección por VPH en mucosa oral, mientras que 12 pacientes (5.2%) resultaron negativas para infección cervical.

La infección simultánea oral y cervical se presentó en 200 pacientes (88.1%) de las muestras. No hubo diferencias significativas en la prevalencia de VPH de las diferentes procedencias. (**Tabla 1**)

La infección oral fue más frecuente entre mujeres con infección cervical (94.7 vs 5.2%;  $p = 0.001$ ). La positividad para infección cervical aumento significativamente el riesgo para infección oral tanto en el análisis no ajustado (HR 9.52, IC 95% 2.69 – 33.63), como en el ajustado (HR 19.07, IC 95% 3.81 – 95.42).

Cuando se considera la mucosa oral y el número de tipos virales, se encontró en 20 pacientes (7.9%) infección por un solo tipo, 12 pacientes (5.2%) con dos tipos, 20 pacientes (8.8%) con tres tipos y 157 (69.1%) con cuatro o más tipos, (media 5-6; rango 0-16) mientras que en cérvix, 20 pacientes (8.8%) se encontró infección por un solo tipo, 25 pacientes (11.0%) dos tipos, 22 pacientes (9.6%) por tres tipos y 148 (65.1%) por cuatro o más tipos (media 4-5; rango 0 – 15).

**Tabla 1. Prevalencia de VPH en mucosa oral y cervical en pacientes VIH positivas (2014-2015)**

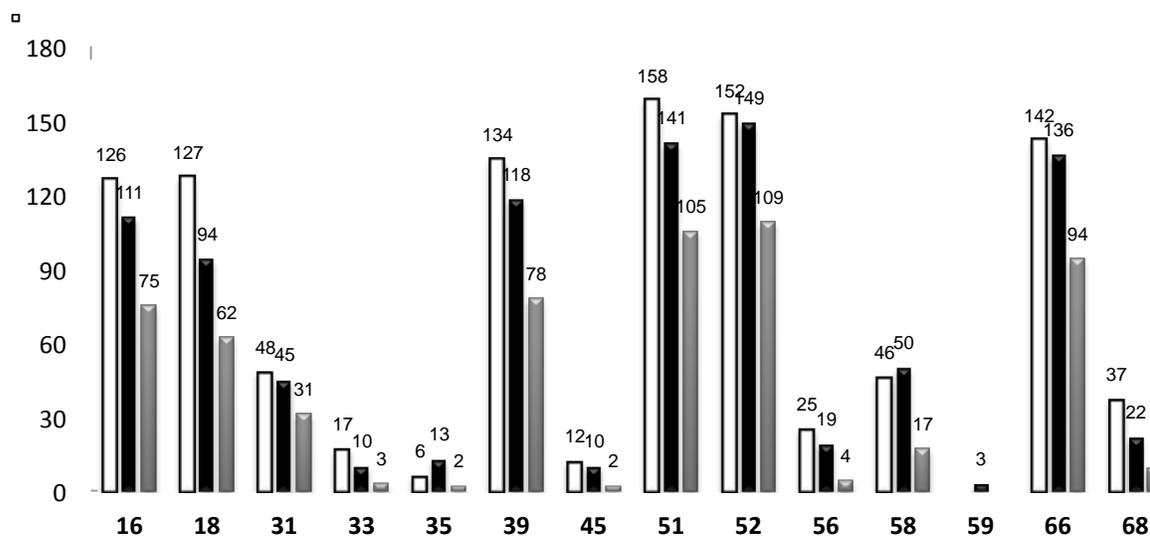
SITIO ANATÓMICO	VPH (+)	VPH (-)	MEDIA DE TIPOS VIRALES	COINFECCIONES
MUCOSA ORAL	207 (91.2%)	20 (8.8%)	5-6	189
CERVIX	215 (94.7%)	12 (5.3%)	4-5	195

*Laboratorio Virus y Cáncer, INCan, México 2015.*

Los tipos de alto riesgo más comunes encontrados en orden de frecuencia en mucosa oral fueron 51, 52, 66, 39, 18 y 16, mientras que en cérvix fueron 52, 51, 66, 39, 16 y 18.

Al evaluar la infección simultánea por tipos de alto riesgo de VPH en ambos sitios anatómicos fueron 52, 51, 66, 39, 16, 18. (**Gráfica 1**).

**Gráfica 1: Prevalencia de tipos de alto riesgo de VPH en pacientes VIH positivas en mucosa oral y cervix.**

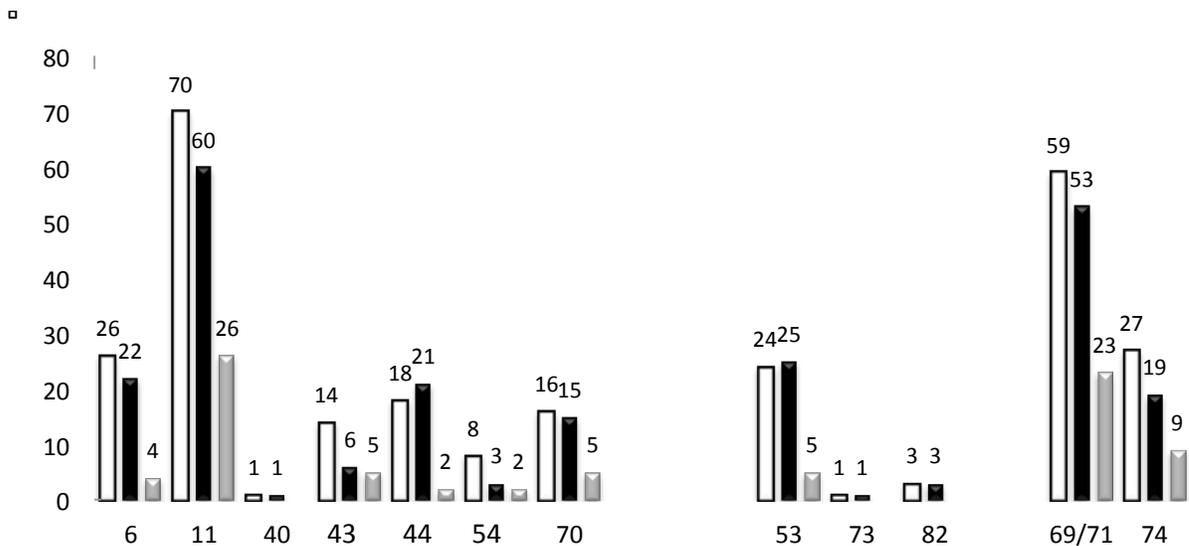


Columnas blancas: mucosa oral, columnas negras: cérvix, columnas gris: ambas  
*Laboratorio Virus y Cáncer, INCan, México 2015.*

En mucosa oral los tipos de bajo e indeterminado riesgo fueron 11, 69/71, 74, 6, 44; y en cérvix 11, 69/71, 53, 6, 44.

Las infecciones simultáneas en mucosa oral y cervix de tipos de riesgo intermedio, bajo riesgo y otros tipos de VPH en orden de frecuencia son 11, 69/71, 74, 70, 43. (**Gráfica 2**).

**Gráfica 2: Prevalencia de tipos de intermedio, bajo riesgo y otros tipos de VPH en pacientes VIH positivas en mucosa oral y cervix.**



Columnas blancas: mucosa oral, columnas negras: cervix, columnas gris: ambas  
**Laboratorio Virus y Cáncer, INCan, México 2015.**

### Factores asociados con prevalencia de Infección de VPH

La información demográfica se muestra en la tabla 2. La mediana de la edad fue de 38 años. El estado civil predominante fue unión libre (33.5%) seguido de soltera (31.3%). Al evaluar la localidad 171 (75.3%) pacientes viven en región urbana, y 56 (24.7%) rural. Reportaron escolaridad primaria 85 pacientes (37.4%) y secundaria 84 (37%), y 23 (10.1%) analfabeta. La mediana de gestas fue de 3 embarazos (rango 0-10).

Cuando se consideraron la edad, localidad, estado civil, escolaridad, gestas no se encontró asociación estadística con la presencia de VPH en mucosa oral o cervical. (**Tabla 2**)

**Tabla 2. Características demográficas de mujeres VIH positivas en relación a VPH mucosa oral y cervical**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE MUJERES VIH POSITIVAS					
Características Demográficas	Total N= 227	VPH (+) mucosa oral N= 207	Valor de p	VPH (+) cérvix N= 215	Valor de p
<b>Edad (años)</b> Mediana: 38 (16-79)			0.370		0.2
<b>Localidad</b>					
Urbana	171 (75.3)	156 (75.4)		164 (76.3)	
Rural	56 (24.7)	51 (24.6)		51 (23.7)	
<b>Estado civil</b>			0.310		0.222
Soltera	71 (31.3)	66 (31.9)		69 (32.1)	
Unión libre	76 (33.5)	70 (33.8)		69 (32.1)	
Casada	29 (12.8)	28 (13.5)		28 (13)	
Viuda	51 (22.5)	43 (20.8)		49(22.8)	
<b>Escolaridad</b>			0.641		0.74
Analfabeta	23 (10.1)	21 (10.1)		19 (8.8)	
Primaria	85 (37.4)	77 (37.2)		81 (37.7)	
Secundaria	84 (37)	75(36.2)		82 (38.1)	
Preparatoria	12 (5.3)	12 (5.8)		12 (5.6)	
Universitaria	7 (3.1)	6 (2.9)		6(2.8)	
Técnica	16 (7)	16 (7.7)		15(7)	
<b>Gestas</b>			0.947		0.481
0-3	154 (67.8)	139 (67.1)		145 (67.4)	
4 a mas	73 (32.2)	68 (32.9)		70 (32.6)	
Mediana: 3 (0-10)					

*Ficha de recolección de datos y cuestionario, México-Nicaragua 2015.*

Al interrogar acerca la orientación sexual 183 pacientes (80.6%) reportó ser heterosexual, mientras que 32 pacientes (14.1%) no respondieron. En 131 pacientes (57.7%) reportaron tener vida sexual vaginal y 78 (34.4%) relación mixta. Cuando se considera el inicio de vida sexual vaginal (IVSA) la mediana fue de 17 años y de vida sexual oral fue a los 30 años. Acerca del uso de método de planificación familiar 184 (81.1%) reportaron uso de algún método. El uso del preservativo fue el que predominó con 112 pacientes (49.3%). **(Tabla 3)**

Acerca del consumo de tabaco 151 pacientes (66.5%) reportaron no ser fumadoras, y 76 (33.5%) si. El consumo de alcohol tuvo un comportamiento similar. **(Tabla 3)**

El tabaquismo mostró una relación estadísticamente significativa para infección de VPH en mucosa oral ( $p= 0.020$ ) y afección simultánea en boca y cervix. ( $p = 0.014$ ). La regresión logística binaria confirma que el ser fumador tiene un riesgo mayor de 5 veces de tener VPH mucosa oral (OR: 5, IC95% 1.1-22); sin embargo al analizar solo infección de VPH en cervix no fue estadísticamente significativo. **(Tabla 3)**

Cuando se consideraron la orientación sexual, el tipo de relaciones sexuales, el inicio de vida sexual oral y vaginal, uso de alcohol, en relación a la presencia de VPH en mucosa oral y cervical no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 3. Características conductuales de mujeres VIH positivas y relación de VPH en mucosa oral y cervical**

CARACTERÍSTICAS CONDUCTUALES DE MUJERES VIH POSITIVAS						
CARACTERÍSTICAS CONDUCTUALES	N	%	VPH (+) Mucosa oral (207)	Valor de p	VPH (+) Cérvix (215)	Valor de P
<b>Orientación sexual</b>						
Homosexual	2	0.9	1 (0.5)	0.107	2 (0.9)	0.763
Heterosexual	183	80.6	169(81.6)			
Bisexual	10	4.4	8 (3.9)			
No respondió	32	14.1	29 (14)			
<b>Tipo de relación sexual</b>						
Oral	12	5.3	12 (5.8)	0.31	12 (5.6)	0.565
Vaginal	131	57.7	121 (58.5)			
Anal	---	---	---			
Mixto	78	34.4	68(32.9)			
No respondió	6	2.6	6(2.9)			
<b>Compañeros sexuales vaginales (número)</b>						
0-2	80	35.2	73 (35.3)	0.981	75 (34.9)	0.63
3 a mas	147	64.8	134 (64.7)			
Mediana: 3 (0-1000)						
<b>Compañeros sexuales orales (número)</b>						
0-1	102	44.9	91(44)	0.343	96(44.7)	0.7
2 o más	125	55.1	116(56)			
Mediana: 2 (0-1000)						
<b>IVSA Vaginal (años)</b>						
<15 años	102	44.9	94 (45.4)	0.64	99 (46)	0.15
16 años o mas	125	55.1	113(54.6)			
Mediana:17 (8-40)						
<b>IVSA Oral (años)</b>						
<15 años	21	9.3	20 (9.7)	0.45	21 (9.8)	0.25
16 o mas	206	90.7	187 (90.3)			
Mediana:30 (11-43)						
<b>Planificación Familiar</b>						
SI	184	81.1	165 (79.7)	0.13	175 (81.4)	0.5
NO	43	18.9	42 (20.3)			
<b>Tabaquismo</b>						
Si	76	33.5	74 (35.7)	0.020	73 (34)	0.52
NO	151	66.5	133(64.3)			
Análisis univariado $\chi^2$ 5.4 OR:1.5 IC95% (0.04-0.8)						
Análisis ajustado OR: 5 IC95% ( 1.1-22)						
<b>Cantidad de Cigarrillos</b>						
Nunca	151	66.5	133 (64.3)	0.061	142 (66)	0.18
1 cigarrillo	14	6.2	16 (7.7)			
2 o mas cigarrillos	59	26	58(28)			
Media: 2 (0-40)						
<b>Años de Fumador</b>						
Nunca	151	66.5	133 (64.3)	0.061	142 (66)	0.5
1 a 3 años	16	7	16 (7.7)			
4 o mas años	60	26.4	58 (28)			
Media: 4 (0-39)						
<b>Consumo de alcohol</b>						
SI	75	33	71 (34.3)	0.19	71 (33)	0.9
NO	152	67	136 (65.7)			

*Ficha de recolección de datos y cuestionario, México-Nicaragua 2015.*

Se analizó la presencia de cada tipo viral de alto riesgo en mucosa oral y cervical, con cada una de las características demográficas y conductuales, encontrando significativo la infección de VPH 16 y 18 para las muestras procedentes de Nicaragua en relación a México, no así en los tipos virales mas frecuentes como el 52, 51, 66 y 39.

Cuando se realizó análisis de infección VPH 18 en cervix con número de compañeros sexuales vaginales más de 3, fue estadísticamente significativo en relación de 1 a 2. La presencia de VPH 16 en boca tuvo relación con el número de compañeros sexuales orales. No así en los otros tipos virales de alto riesgo.

### Múltiples tipos y grado de inmunodeficiencia

La principal forma de transmisión de VIH fue sexual con 224 pacientes (98.7%), vertical 2 (0.9%) y transfusión 1 (0.4%).

Al evaluar las características clínicas por infección de VIH (edad de diagnóstico de VIH en años, tiempo de diagnóstico en años, conteo de CD4, carga viral, e inicio de terapia antiretroviral), en relación a infección de VPH en mucosa oral y cervical, no se encontró significancia estadística. (**Tabla 4**).

Se analizó cada uno de los tipos de alto y bajo riesgo de mayor frecuencia en mucosa oral y cervical, con las características clínicas de inmunodeficiencia no encontrándose significancia estadística.

**Tabla 4. Características clínicas de inmunodeficiencia en mujeres VIH positivas en relación a infección por VPH en mucosa oral y cervical.**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE INMUNODEFICIENCIA EN MUJERES VIH POSITIVAS					
Características clínicas de inmunodeficiencia	Total N= 227	VPH (+) mucosa oral N= 207	Valor de p	VPH (+) Cérvix N= 215	Valor de p
<b>Edad de Dx de VIH(años)</b>					
0-25 años	58 (25.6%)	51 (24.6)	0.455	56 (26)	0.622
26 -39 años	108(47.6)	101 (48.8)		102 (47.4)	
40 años o mas	61 (26.9)	55 (26.6)		57 (26.5)	
Mediana:30 (0-73)					
<b>Tiempo de Dx de VIH (años)</b>					
0-1 año	66 (29.1)	60 (29)	0.144	62 (28.8)	0.43
2-4 años	54 (23.8)	49 (23.7)		53(24.7)	
5 años o mas	107(47.1)	98 (47.3)		100 (46.5)	
Media: 6 (0-28)					

<b>Conteo de CD4 en tres categorías</b>					
>500	23 (10.1)	21 (10.1)		22(10.2)	
201-499	85 (37.4)	77 (37.2)	0.969	78 (36.3)	0.302
<200	119 (52.4)	109 (52.7)		115 (53.5)	
Mediana: 296 (1-1800)					
<b>Carga viral</b>					
Detectable	106 (46.7)	96 (46.4)	0.096	100 (46.5)	0.055
Indetectable	121 (53.3)	111 (53.6)		115 (53.5)	
<b>Clasificación CDC</b>					
A1	85 (37.4)	77(37.2)		81 (37.7)	
A2	54 (23.8)	51 (24.6)		51 (23.7)	
A3	18 (7.9)	18( 8.7)		18 (8.4)	
B1	9 (4)	7 (3.4)		9 (4.2)	
B2	21 (9.3)	18 (8.7)	0.544	18 (8.4)	0.643
B3	11 (4.8)	9 (4.3)		10 (4.7)	
C1	3 (1.3)	3 (1.4)		3 (1.4)	
C2	10 (4.4)	9 (4.3)		10 (4.7)	
C3	16 (7)	15 (7.2)		15 (7)	
<b>Inicio de TAR</b>					
0-1 año	84 (37)	78 (37.7)		80 (37.2)	
2 a 4 años	45 (19.8)	38 (18.4)	0.2	43 (20)	0.884
mas de 5 años	98 (43.2)	91 (44)		92 (42.8)	
Mediana: 5.4 (0-28)					

Ficha de recolección de datos, México-Nicaragua 2015.

## Citología e histología cervical

Se realizó citología cervical a todas las pacientes incluidas en el estudio. Una muestra (0.4%) fue inadecuada debido a la ausencia de células cervicales. De las 226 restantes, 184 (81.1%) fueron clasificadas como negativas o inflamatorias y 19 (8.4%) presentaron lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), 10 (4.4%) fueron clasificadas como lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), 4 (1.8%) fueron diagnosticadas como carcinoma epidermoide y 1 (0.4%) adenocarcinoma. Todas las pacientes con lesiones intraepiteliales fueron evaluadas con colposcopia y confirmadas con biopsia cervical. (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Resultados de citología cervical e infección por VPH en pacientes VIH positivas**

Resultados de Citología Cervical	Total N= 227	VPH (+) Cérvix N= 215	VPH (-) Cérvix N= 12	Valor de p
NEG	184 81.1	173(76.2%)	11 (4.8%)	0.982
ASCUS	6 2.6	6 (2.6)	-	
AGC	2 .9	2 (0.9)	-	
LIEBG	19 8.4	18 (7.9)	1 (0.4)	
LIEAG	10 4.4	10 (4.4)	-	
CA EPIDERMOIDE	4 1.8	4 (1.8)	-	
ADENOCARCINOMA	1 0.4	1 (0.4)	-	
INADECUADA	1 0.4	1 (0.4)	-	

Departamento de Citopatología INCan, México 2015.

Cuando se analizó la presencia de VPH y el desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales, no se encontró relación estadística significativa. Se evaluó el número de tipos, conteo de CD4, carga viral fue similar en todas las clasificaciones de Papanicolaou.

### **Manifestaciones Clínicas de VPH y enfermedades ginecológicas asociadas**

Las infecciones de transmisión sexual estuvieron presente en 125 pacientes (55.1%). Las principales enfermedades reportadas fueron candidiasis vaginal en 21 pacientes (9.3%), y vaginosis bacteriana en 8.4%. Se analizó la presencia de infección vaginal y VPH no encontrándose una significancia estadística.

En 111 pacientes (48.9%) presentó o tenía antecedente previo de manifestaciones clínicas por VPH. De estas 47 (20.7%) presentaron lesiones clínicas por VPH (condilomas genitales, infección subclínica por VPH), 24 (10.6%) se diagnosticó con colposcopia LIEBG cervical, 19 (8.4%) LIEAG, 18 (7.9%) cáncer cervicouterino in situ, y 3 (1.9%) se diagnosticó durante el estudio datos clínicos de Cáncer cervicouterino invasor.

En 103 pacientes (47.9%) con manifestaciones clínicas y colposcópicas de VPH se detectó infección por VPH en cérvix. En mucosa oral 99 (47.8%) de las muestras positivas a VPH, presentaron alguna manifestación clínica o colposcópica de infección por VPH en cérvix.

## **IV. DISCUSIÓN**

Este es uno de los primeros estudios que estudia la prevalencia de VPH oral y cervical en población latinoamericana. Es conocido que las mujeres VIH positivas tienen un mayor riesgo de adquirir una infección cervical por el virus del papiloma humano en relación a las mujeres VIH negativas, dado al estado inmunosupresor. La prevalencia de este en cérvix es de 80 a 92% según lo reportado en la literatura mundial y latinoamericana, nuestro estudio reporta una prevalencia de 94.7% en cervix.<sup>2, 13,27, 28,29</sup>

Actualmente se ha observado un aumento de neoplasias en cavidad oral y orofaringe, por lo que ha suscitado el interés del papel del VPH en la carcinogénesis en este sitio anatómico; los estudios actuales reportan infección por VPH en boca de 7.9% en mujeres sanas<sup>21,30</sup>, y hasta 40% en VIH (+).<sup>8,18,31,32</sup> Nosotros encontramos una alta prevalencia de VPH en mucosa oral, (92.1%) y de infección simultánea (88.1%) con mayor riesgo de VPH oral si la paciente tiene una infección cervical. Estos resultados sugieren que la infección cervical puede representar una condición predisponente para infección oral; y del mecanismo de transmisión como lo es el sexual. Otro dato encontrado que puede sustentar esta

hipótesis es que son los mismos genotipos de alto, bajo e indeterminado riesgo encontrados en ambos sitios. Aunque una asociación causal no puede ser evaluado adecuadamente en estudios transversales, que podría ser la teoría de que las mujeres con infección por VPH cervical y oral reflejan un subgrupo con un aumento de susceptibilidad subyacente a la infección.

Uno de los datos de mayor relevancia en el estudio son los tipos virales de alto riesgo (52, 51, 66, 39, 16 y 18) con una frecuencia de 69.6% del VPH 51 en mucosa oral y 62.2% cervical, por la diferencia con lo reportado en Latinoamérica, donde los tipos de mayor frecuencia en cérvix son el 16 seguido del 39. Los tipos de VPH 52, y 51 han sido reportados ya en estudios asiáticos.<sup>33</sup> Estos nuevos hallazgos en población mexicana y nicaraguense dan pie a nuevos estudios multicéntricos con la finalidad de conocer cuales son los tipos virales y el poder oncogénico que pueden tener y si son propios de la población VIH positiva.

Cuando se evaluaron los diferentes tipos de VPH, se encontró una media de 5-6 a nivel de boca y 4-5 en cérvix, teniendo un comportamiento similar en ambas mucosas; estos hallazgos coinciden con datos publicados en Mexico y Nicaragua en relación a las infecciones múltiples hasta de 4-8 tipos de VPH.<sup>14</sup>

La edad media (38 años), fue similar a lo ya reportado, lo que sugiere la infección de VPH en pacientes VIH positivas es común en la edad reproductiva.<sup>2,34</sup> El resto de características demográficas no hubo diferencia significativas.

Acerca de los hábitos conductuales el único factor que podría presentar un mayor riesgo para infección de VPH oral es el tabaquismo, ya reportado previamente.<sup>18,35,36</sup> Estos resultados nos sugieren la importancia del seguimiento de estas mujeres para evaluar la persistencia o regresión de la infección en pacientes fumadoras con infección por VPH oral por el riesgo oncogénico que representa.

Los resultados publicados actualmente acerca del factores de riesgo comportamiento sexual son heterogeneos. Nosotros no encontramos alguna asociación significativa en relación a la infección de VPH con el número de compañeros sexuales, inicio de vida sexual, así como conductas sexuales, sin embargo, estudios mexicanos y nicaraguenses consideran estos como factores de riesgo para infección por VPH.<sup>20,27,36,37,29</sup>

Al evaluar el estado inmunológico en relación a VPH oral y cervical no encontramos diferencias estadísticas, se tuvo la limitante de no tener datos longitudinales del estado inmunológico previo del paciente. Estos hallazgos se correlacionan con estudios publicados en el laboratorio de virus y cáncer del INCan en pacientes VIH positivos donde no se ha relacionado la inmunosupresión con mayor presencia de VPH.<sup>14, 16,18,29</sup>

Las alteraciones citológicas se encontraron en 23.7% de las mujeres VIH positivas, si comparamos estos resultados con estudios de VIH negativas son similares.<sup>38,27</sup>

A pesar de las limitantes que presenta el estudio por ser descriptivo que no permitió que se pudiera hacer un mayor análisis de factor de riesgo en relación a mujeres VIH negativas, es uno de los primeros estudios a nivel de Latinoamérica que brinda información de datos epidemiológicos del VPH oral y cervical en la población Mexicana y Nicaraguense. Estos resultados nos permite comprender la transmisión sexual del virus a nivel oral, su epidemiología que son bases para realizar medidas encaminadas a la prevención de esta infección y tratamiento de las lesiones preinvasoras e invasoras en boca y cérvix en las pacientes VIH positivas.

## **V. CONCLUSIONES**

Este estudio nos da una nueva visión de lo que es la infección por el VPH en la población Mexicana y Nicaraguense, y no únicamente a nivel de cérvix uterino que es ampliamente conocido, sino en mucosa oral. La prevalencia encontrada en estos sitios anatómicos, las coinfecciones e infecciones simultáneas es mas alta en relación a lo reportado en la literatura actual. Otro dato relevante fue la mayor prevalencia de tipos virales de alto riesgo como el 52, 51, 39, 66; causantes de lesiones preinvasoras y cancer en cavidad oral y cérvix, no reportado previamente en población latina; y un mayor riesgo de presentar una infección por VPH oral en pacientes fumadoras.

Todo lo antes mencionado son datos epidemiológicos con relevancia clínica, que permitirá realizar nuevos estudios multicéntricos, no únicamente en prevención sino en conocimiento de la fisiopatogenia de la infección de VPH oral y tratamiento de la misma.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biggar, R. J., Chaturvedi, A. K., Goedert, J. J. & Engels, E. A. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 962–972 (2007).
2. Lopez Rivera, M. G., Flores, M. O. M., Villalba Magdaleno, J. D. & Snchez Monroy, V. Prevalence of human papillomavirus in women from Mexico City. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* **2012**, (2012).
3. Torre, L. A. *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* (2015). doi:10.3322/caac.21262
4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, C. V. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol. Apr;10(4):321-2.* **4**, 321–2 (2009).
5. De Sanjosé, S. *et al.* Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur. J. Cancer* **49**, 3450–3461 (2013).
6. Jong, E. *et al.* The prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in paired urine and cervical smear samples of HIV-infected women. *J. Clin. Virol.* **41**, 111–115 (2008).
7. Grulich, A. E., Jin, F., Conway, E. L., Stein, A. N. & Hocking, J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sexual Health* **7**, 244–252 (2010).
8. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, *et al.* c. 2211WHO global HIV/AIDS response: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Global summary of the AIDS epidemic,. (2011).
9. Maiman, M. *et al.* Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol. Oncol.* **38**, 377–382 (1990).
10. Frisch, M. Human Papillomavirus-Associated Cancers in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Journal of the National Cancer Institute* **92**, 1500–1510 (2000).

11. Muñoz, N. *et al.* Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* **348**, 518–527 (2003).
12. Frisch, M., Biggar, R. J. & Goedert, J. J. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 1500–1510 (2000).
13. Fakhry C, D'souza G, Sugar E, Weber K, GoshuE, Minkoff H, Wright R, Seaberg E, G. M. Relationship between prevalent oral and cervical human papillomavirus infections in human immunodeficiency virus-positive. *J Clin Microbiol.* **44**, 4479–85 (2006).
14. Clifford, G. M., Gonçalves, M. A. G. & Franceschi, S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* **20**, 2337–2344 (2006).
15. Chaturvedi, A. K. *et al.* Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* **29**, 4294–4301 (2011).
16. Palesfky JM. Human Papillomavirus related disease in people with HIV. *AIDS* **4**, (2009).
17. Kumaraswamy, K. L. & Vidhya, M. Human papilloma virus and oral infections: an update. *J. Cancer Res. Ther.* **7**, 120–127
18. Richter, K. L., Van Rensburg, E. J., Van Heerden, W. F. P. & Boy, S. C. Human papilloma virus types in the oral and cervical mucosa of HIV-positive South African women prior to antiretroviral therapy. *J. Oral Pathol. Med.* **37**, 555–559 (2008).
19. Kreimer, A. R. *et al.* Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex. Transm. Dis.* **37**, 386–391 (2010).
20. Beachler, D. C. *et al.* population of HIV-positive and at-risk HIV-negative adults. 1–22 (2013). doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0734.Risk
21. Chung, C. H., Bagheri, A. & D'Souza, G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol.* **50**, 364–369 (2014).
22. Giraldo, P. *et al.* Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **126**, 104–106 (2006).

23. Secretaría De Salud. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH / SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 30 de junio de 2013 ( CENSIDA ) Resumen de la Vigilancia Epidemiológica del Registro. *Artículo* **2013**, 1–20 (2013).
24. Situación Epidemiológica del VIH y TARV Nicaragua, Año 2013. (2014).
25. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. *Secr. Salud* 1–31 (2000). at <<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmp.html>>
26. Asamblea, N. Constitución política de la república de Nicaragua. 65 p. (2014).
27. Hindryckx, P. *et al.* Prevalence of high risk human papillomavirus types among Nicaraguan women with histological proved pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix. *Sex. Transm. Infect.* **82**, 334–336 (2006).
28. De Sanjose, S. *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* **11**, 1048–1056 (2010).
29. Volkow, P. *et al.* High prevalence of oncogenic human papillomavirus in the genital tract of women with human immunodeficiency virus. *Gynecol. Oncol.* **82**, 27–31 (2001).
30. Termine, N. *et al.* Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: New data from an Italian cohort and a metanalysis of the literature. *Oral Oncol.* **47**, 244–250 (2011).
31. Vogt, S. L., Gravitt, P. E., Martinson, N. a, Hoffmann, J. & D'Souza, G. Concordant Oral-Genital HPV Infection in South Africa Couples: Evidence for Transmission. *Front. Oncol.* **3**, 303 (2013).
32. Fakhry, C. *et al.* Comparison of the immune microenvironment of the oral cavity and cervix in healthy women. *Cytokine* **64**, 597–604 (2013).
33. Couture, M.-C. *et al.* Cervical human papillomavirus infection among young women engaged in sex work in Phnom Penh, Cambodia: prevalence, genotypes, risk factors and association with HIV infection. *BMC Infect. Dis.* **12**, 166 (2012).
34. González-Ramírez, I. *et al.* Association between age and high-risk human papilloma virus in Mexican oral cancer patients. *Oral Dis.* **19**, 796–804 (2013).

35. Vaccarella, S. *et al.* Smoking and human papillomavirus infection: Pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int. J. Epidemiol.* **37**, 536–546 (2008).
36. Gillison, M. L. *et al.* Eurogin Roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int. J. Cancer* **134**, 497–507 (2013).
37. D'Souza, G. *et al.* Oral Human Papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J. Clin. Oncol.* **32**, 2408–2415 (2014).
38. Lazcano-Ponce, E. *et al.* Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int. J. Cancer* **91**, 412–420 (2001).

## VII. ANEXOS

### 7.1 Ficha de recolección



#### FICHA RECOLECCIÓN DE DATOS PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL EN MUJERES VIH POSITIVAS POR MEDIO DE PCR EN 2 MUESTRAS: 2013-2015

I. DATOS PERSONALES Y SOCIODEMOGRÁFICOS Y BIOLÓGICOS	
<b>Código de ficha</b> _____ <b>Institución:</b> INCAN _____ LA CONDESA _____ NICARAGUA _____ <b>Originaria:</b> México _____ Estado _____ Municipio _____ Nicaragua _____ Departamento _____ Urbana _____ Rural _____ <b>Edad:</b> <18 años _____ 18-35 años _____ > 35 años _____ <b>Estado Civil:</b> Soltera _____ Unión Libre _____ Casada _____ Viuda _____ <b>Escolaridad:</b> Primaria _____ Secundaria _____ Universidad _____ Técnico _____ Analfabeta _____ <b>AGO:</b> Gestas: _____ Para: _____ Aborto: _____ Cesárea _____ Legrado _____	
II. CARACTERÍSTICAS CONDUCTUALES	
TABAQUISMO	ALCOHOL
Ha fumado tabaco alguna vez en su vida? SI: _____ N° cigarrillos _____ al día. Años: _____ NO: _____ Prefiero no responder _____ En los últimos 12 meses ¿ha fumado tabaco? Si _____ No _____	¿Ha consumido alguna vez cualquier bebida que contenga alcohol? SI _____ NO _____ ¿ Con que frecuencia toma alguna bebida que contenga alcohol? A diario _____ Casi diario _____ 3-4 veces a la semana _____ 1-2 veces a la semana _____ 2-3 veces al mes _____ 1 ves al mes _____ 1 ves al año _____ Nunca _____
III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
RELACIÓN A INFECCIÓN POR VIH	RELACIÓN A INFECCIÓN POR VPH
<b>Edad de la paciente de contagio por VIH:</b> _____	<b>Infecciones de transmisión sexual documentados</b> _____ <b>Se ha documentado infecciones por VPH</b> _____
<b>Tiempo de diagnóstico de la enfermedad</b> _____	<b>Infecciones relacionadas con VPH que ha presentado o presenta la paciente</b> - Infección por VPH documentada _____ - Condilomatosis en tracto genital inferior _____ - Condilomatosis en cavidad oral _____ - Lesiones intraepiteliales de bajo grado cervicales _____ - Lesiones intraepiteliales de alto grado cervicales _____ - Cáncer cervico-uterino in situ _____ <b>Recibe algún tratamiento actualmente la paciente:</b> <b>Especificar</b> _____
<b>Conteo CD4:</b> MAS DE 500 _____ 200-450 _____ < 200 _____	PATOLOGÍAS ASOCIADAS
<b>Carga viral:</b> detectable _____ indetectable: _____	<b>Patologías ginecológicas que ha presentado la paciente</b> _____
<b>CLASIF DE CDC DE LA ENFERMEDAD:</b> VIH ASINTOMÁTICO _____ VIHSINTOMÁTICO _____ SIDA _____	<b>Patologías orales que ha presentado o presenta la paciente</b> _____
<b>TERAPIA RETROVIRAL:</b> SI _____ NO _____	<b>Patologías asociadas que ha presentado o presenta</b> _____
<b>LINEA DE RETROVIRALES</b> _____	
<b>CONDICIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE</b> _____	
<b>INICIO DE TRATAMIENTO RETROVIRAL</b> _____	
IV. INFORMACIÓN RECOLECTADA DE MUESTRA DE CITOLOGÍAS Y ADN-VPH EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL	
<b>CITOLOGÍA CERVICAL</b> adecuada _____ negativo: _____ Anormalidades del epitelio: _____ cáncer: _____ inadecuada: _____ <b>MUESTRA DE VPH: Oral</b> _____ cervical _____ Ambas _____ <b>MUESTRAS DE VPH ORAL:</b> Evaluable: _____ No evaluable _____ <b>MUESTRAS DE VPH CERVICAL:</b> Evaluable _____ no evaluable _____ <b>RESULTADO: VPH PRESENTE</b> _____ <b>AUSENTE</b> _____ <b>VPH ALTO RIESGO:</b> _____ <b>VPH BAJO RIESGO:</b> _____	

## 7.2 Cuestionario



### CUESTIONARIO PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO c EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL EN MUJERES VIH POSITIVAS POR MEDIO DE PCR EN 2 MUESTRAS: 2014-2015



El siguiente apartado será contestado a solas por la paciente. Incluido en un sobre cerrado y separado.

Gracias por haber aceptado participar en el estudio, por lo que le solicitamos nos colabore con el llenado de este cuestionario ha sido elaborado con el propósito de identificar algunas características de la conducta sexual. La información que nos proporciones será manejada con estricta confidencialidad, el cuestionario tiene asignado un código, para que la información y su identidad sea respetada. Ninguna persona tendrá acceso a esta información excepto el responsable del proyecto. Al término del estudio, los cuestionarios serán destruidos.

**Si tiene alguna interrogante acerca el llenado de la misma, hágaselo saber a su médico y sus colaboradores, para brindarle ayuda.**

Instrucciones: lea cuidadosamente las preguntas y marque con una X la respuesta que considere se apegue más a la verdad. No deje alguna repuesta en blanco.

Código: _____	Fecha _____
1. Indique su edad al momento de tener su primera relación sexual? _____	
2. Indique con una X o marca su orientación sexual? Homosexual ( ) Heterosexual ( ) Bisexual ( ) Prefiero no responder ( )	
3. Indique el número de personas con quien ha tenido relaciones sexuales en toda su vida? _____ No he tenido relaciones sexuales de ningún tipo ( ) Prefiero no responder ( )	
4. Marque con una X o marca el tipo de relación sexual que usted practica? Oral ( ) Vaginal ( ) Anal ( ) Mixto ( )	
5. Indique su edad al momento de practicar por primera vez sexo vaginal activo _____ (años cumplidos) No he practicado sexo vaginal activo ( ) Prefiero no responder ( )	
6. Indique su edad al momento de practicar por primera vez sexo oral activo _____ (años cumplidos) No he practicado sexo oral activo ( ) Prefiero no responder ( )	
7. Si ha tenido relación sexual oral, indique el número de personas con quien ha practicado sexo oral activo en toda su vida: _____	
8. Indique si actualmente mantiene relaciones sexuales? Sí ___ No ___	
9. Alguna vez le han diagnosticado alguna enfermedad de transmisión sexual? Sí ___ No ___	
10. Si su respuesta es sí sabe qué tipo de enfermedad le fue diagnosticada? _____	
11. Con que frecuencia se ha realizado el examen del Papanicolaou? Nunca me han realizado tal examen _____ Anualmente _____ Menos de 1 vez al año _____ Prefiero no responder _____	
12. Alguna vez usted ha utilizado algún método de prevención y planificación de embarazo? Sí ___ No ___	
12. Si su respuesta fue sí, indique cuál de los siguientes métodos ha utilizado? Condón _____ Dispositivo Intrauterino _____ Inyectables _____ Anticonceptivos tomados _____ Algún otro método _____ Prefiero no responder _____	
13. Qué método de planificación familiar utiliza actualmente? Condón _____ Dispositivo Intrauterino _____ Inyectables _____ Anticonceptivos tomados _____ Algún otro método _____ Prefiero no responder _____	

## 7.3 Consentimiento informado

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL EN MUJERES VIH POSITIVAS POR MEDIO DE PCR EN 2 MUESTRAS: 2014-2015.

##### Datos generales

Investigador principal: David Cantú de León

Nombre David Cantú de León

Teléfono: 3156-28-04-00 ext. 177, 180

Correo electrónico dfcantud@gmail.com

Título del proyecto Prevalencia de virus de papiloma humano en mucosa oral y cervical en mujeres VIH positivas por medio de PCR en 2 muestras: 2014-2015

Versión del consentimiento

Sitio donde se realizará: Instituto Nacional de Cancerología, Clínica Especializada La Condesa México D.F., IV región de Nicaragua

#### 1. Participación voluntaria.

Usted cuenta con un Diagnóstico VIH. Por lo que le estamos invitando a participar en una investigación para detección del Virus Papiloma Humano en cavidad oral y cérvix se espera que participen un aproximado 100 (número) personas con su mismo diagnóstico de VIH. El estudio se esta realizando en el Instituto nacional de Cancerología, Clínica Especializada La Condesa, y la IV región de Nicaragua. Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará en su atención médica.

#### 2. Información para el paciente sobre la justificación y objetivos del procedimiento.

El objetivo de la investigación es conocer la presencia de VPH en muestras de cavidad oral y cervical en mujeres VIH positivas. Para este estudio se espera que participen 100 personas con diagnostico de VIH positiva que reciben atención médica en el INCAN, CLÍNICA ESPECIALIZADA LA CONDESA MÉXICO D.F. Y LA IV REGION DE NICARAGUA, el número de pacientes será definido de acuerdo a la disposición de pacientes en cada una de las instituciones. Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

#### 3. Datos propios del procedimiento

Si usted acepta participar, le serán tomadas 2 muestras una a nivel de cavidad bucal asimismo, se le tomará una muestra de cérvix uterino, inmediatamente después de la toma de PAP. Una vez realizadas estas pruebas, se dará a conocer el resultado de las pruebas en su centro de atención a un plazo de 30 días; y consejería acerca de las implicaciones clínicas que esto representa. Dichas pruebas serán procesadas por técnicas especializadas de biología molecular en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

#### 4. Beneficios

Si usted acepta participar recibirá los resultados de este estudio, como es saber si presenta el virus del papiloma humano, en cavidad oral o cervical y, así como consejería de que medidas médicas debe seguir. Cabe destacar que la información obtenida en este estudio podría ayudarnos en el futuro a mejorar el control y la prevención de su enfermedad para otros pacientes.

#### 5. Riesgos.

LOS RIESGOS O POSIBLES EFECTOS QUE PUEDE TENER CON ESTA TOMA DE MUESTRA ORAL:  
las molestias que podría presentar son: náuseas o vómitos producidas por la toma, lesión de los carrillos bucales con el cepillo  
MUESTRA CERVICAL:  
Las molestias de la colocación de espejo vaginal, ligero sangrado en la toma de muestra cervical.

#### 6. Responsabilidades del paciente

Si usted acepta participar en el estudio, nos permitirá la realización de las pruebas, incluyendo la toma de cavidad oral y cervical y los procedimientos que conlleven los resultados de estas pruebas; y el uso de la información obtenida con la realización de estas. Si usted acepta a participar en el estudio, colaborará en la toma de la muestra y avisará a su médico cualquier molestia que presente durante los procedimientos de toma de muestra.

#### 7. Confidencialidad

Sólo su doctor y sus colaboradores sabrán que usted está Participando en el estudio. Los registros que se hagan se harán Identificándolo sólo con un código y no con el nombre \_\_\_\_\_.  
Se comunica que el personal autorizado podrá revisar su expediente clínico como parte de su actividad de supervisión del estudio.  
Si los resultados de este estudio son publicados, usted no será identificado por el nombre.

**8. Compensación**

USTED NO RECIBIRA REMUNERACION ALGUNA POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO.

**9. Indemnizaciones y pgo de eventos adversos**

En caso de presentar efectos secundarios por la toma de muestra, recibirá inmediatamente asistencia médica gratuita, de acuerdo con lo estipulado en: **Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos de la NORMA Oficial Mexicana NOM010 SSA2 2010 y de LA LEY GENERAL DE SALUD DE NICARAGUA.**

**10. Terminación del estudi**

Usted entiende que su participación en el estudio es voluntaria. En cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento médico posterior se vea afectado.  
Su médico también podrá detener el estudio por razones médicas u otras razones.

**11. Personas a contactar**

En caso de dudas sobre su participación en este estudio, podrá contactar al

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR. DAVID CANTU DE LEÓN,

INCan, MÉXICO D.F

TEL: 3156 521-56-28-04-00 ext. 177, 180

DR. UBALDO RAMOS ALAMILLO

Clínica Especializada La Condesa, México D.F:

TEL: 0552716133

DR ERVIN AMBOTA LOPEZ

IV REGIÓN DE NICARAGUA

TEL:55.5183-8153

En caso de dudas sobre sus derechos como paciente que participa en un estudio clínico, contactar al presidente: Dra. Myrna G. Candelaria Hernández.- O SECRETARIO Dr. Noel J. Castañeda Soto -- DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN AL TELEFONO: 5628-0400, EXT 338.

\_\_\_\_\_  
Persona autorizada para la obtención del consentimiento informado:

Nombre, fecha, firma.

YO ..... he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas has 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, por lo que acepta participar el estudio: **PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL EN MUJERES VIH POSITIVAS POR MEDIO DE PCR EN 2 MUESTRAS: 2014-2015**

. Así mismo, he recibido una copia de este consentimiento informado.

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

Teléfono Firma Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Nombre del testigo 1 \_\_\_\_\_

Teléfono Firma Fecha \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente \_\_\_\_\_

Nombre del testigo 2 \_\_\_\_\_

Teléfono Firma Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente. \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del quien toma \_\_\_\_\_

consentimiento \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Investigador \_\_\_\_\_

## 7.4 Autorizaciones por comités de ética e inve



SECRETARÍA DE SALUD  
SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL D.F.  
COORDINACIÓN DE VIH/SIDA  
CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA



Nº. de Oficio: PVS/290/2014

México D.F. a 20 de Enero de 2014

**Dr. Luis Alonso Herrera Montalvo**  
Presidente del Comité de Investigación  
**Presente**

**Dra. Myrna G. Candelaria Hernández**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación.  
**Presente**

Por medio de la presente informo a Ustedes que tengo conocimiento del protocolo de Investigación titulado:

**"PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL EN MUJERES VIH POSITIVAS POR MEDIO DE PCR EN 2 MUESTRAS: 2014-2015"**

He leído el proyecto y estoy de acuerdo en participar como miembro del Grupo de Investigadores, mi participación específica en este proyecto será:

- Identificación de pacientes candidatas.
- Verificación del cumplimiento de Criterios de Inclusión y Exclusión.
- Firma del Consentimiento Informado.
- Toma de las muestras para estudio.

Al fungir como Investigador Clínico Asociado para este proyecto, estaré comprometido para el desarrollo e implementación del estudio en Coordinación Clínica Especializada Condesa, de acuerdo a las buenas prácticas clínicas realizando las funciones previamente mencionadas.

Estoy de acuerdo en que las muestras sean enviadas al INCAN para su estudio y posteriormente nos serán entregados los resultados para que nosotros nos hagamos cargo del tratamiento de las pacientes, en caso de ser necesario serán referidas al INCAN para su evaluación y manejo.

Me comprometo a respetar y guardar la confidencialidad de los pacientes así como de la información generada del estudio y no hacerla pública sin previa autorización por parte del Investigador Principal.

**Atentamente**

  
**Dr. Ubaldo Ramos Alamillo**  
Subdirector médico clínica especializada la condesa  
Coordinación Clínica Especializada Condesa



Benjamín Hill N°24, Col. Condesa, C.P. 06140  
Del. Cuauhtémoc, Tel. 52716133, 55154093

df.gob.mx  
salud.df.gob.mx

stigación

## 7.5 Autorización por COFEPRIS



SECRETARÍA DE SALUD  
SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL D.F.  
COORDINACIÓN DE VIH/SIDA  
CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA



Nº. de Oficio: PVS/290/2014

México D.F. a 20 de Enero de 2014

**Dr. Luis Alonso Herrera Montalvo**  
Presidente del Comité de Investigación  
**Presente**

**Dra. Myrna G. Candelaria Hernández**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación.  
**Presente**

Por medio de la presente informo a Ustedes que tengo conocimiento del protocolo de Investigación titulado:

**"PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUCOSA ORAL Y CERVICAL EN MUJERES VIH POSITIVAS POR MEDIO DE PCR EN 2 MUESTRAS: 2014-2015"**

He leído el proyecto y estoy de acuerdo en participar como miembro del Grupo de Investigadores, mi participación específica en este proyecto será:

- Identificación de pacientes candidatas.
- Verificación del cumplimiento de Criterios de Inclusión y Exclusión.
- Firma del Consentimiento Informado.
- Toma de las muestras para estudio.

Al fungir como Investigador Clínico Asociado para este proyecto, estaré comprometido para el desarrollo e implementación del estudio en Coordinación Clínica Especializada Condesa, de acuerdo a las buenas prácticas clínicas realizando las funciones previamente mencionadas.

Estoy de acuerdo en que las muestras sean enviadas al INCAN para su estudio y posteriormente nos serán entregados los resultados para que nosotros nos hagamos cargo del tratamiento de las pacientes, en caso de ser necesario serán referidas al INCAN para su evaluación y manejo.

Me comprometo a respetar y guardar la confidencialidad de los pacientes así como de la información generada del estudio y no hacerla pública sin previa autorización por parte del Investigador Principal.

**Atentamente**

  
**Dr. Ubaldo Ramos Alamillo**  
Subdirector médico clínica especializada la condesa  
Coordinación Clínica Especializada Condesa



Benjamin Hill N° 24, Col. Condesa, C.P. 06140  
Del. Cuauhtémoc, Tel. 52716133, 55154093

df.gob.mx  
salud.df.gob.mx

## 7.6 Autorizaciones de las diferentes instituciones participant