



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL REGIONAL  
GRAL. IGNACIO ZARAGOZA

**CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA DE VPH EN PACIENTES CON  
PCR POSITIVA SIN LESIÓN COLPOSCOPICA.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

**DRA. CONSUELO DEL CARMEN VILLAFÁÑE CERDA.**

**ASESORES:**

DRA. ARACELI ESPINOSA MONTESINOS.

DRA. MARINA NERI MEJIA.

DR. DIONISIO PARRA ROLDAN.

Ciudad Universitaria, CDMX. 30 junio 2016



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.

# INDICE

<b>CONTENIDO</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>iv</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>v</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>vi</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<hr/>	
<b>Marco de referencia y antecedentes</b>	<b>1</b>
<b>Justificación</b>	<b>1</b>
<b>Objetivos</b>	<b>1</b>
Objetivo General	1
Objetivos Específicos	1
<b>Hipótesis</b>	<b>2</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>3</b>
<hr/>	
<b>Tipo de estudio</b>	<b>3</b>
<b>Población en estudio y tamaño de la muestra</b>	<b>3</b>
<b>Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</b>	<b>3</b>
<b>Variables y escalas de medición</b>	<b>3</b>
<b>Recolección de datos y análisis de los resultados</b>	<b>3</b>
<b>Implicaciones Éticas del Estudio</b>	<b>4</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>5</b>
<hr/>	
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>7</b>
<hr/>	
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>8</b>
<hr/>	
<b>REFERENCIAS</b>	<b>9</b>
<hr/>	
<b>ANEXOS</b>	<b>12</b>
<hr/>	
<b>I. Consentimiento informado</b>	<b>12</b>
<b>II.... Otros anexos</b>	<b>14</b>

## LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1 Poner título a todas las tablas.</i> .....	6
---	---

## **LISTA DE FIGURAS**

<i>Figura 1 Poner título a todas las figuras.</i> .....	5
---	---

## ***AGRADECIMIENTOS***

## ***ABREVIATURAS***

VPH: Virus de papiloma humano

CaCu: Cáncer cérvicouterino

CIN

L-SIL

H-SIL

ASCUS

## ***RESUMEN***

**Introducción:** La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%<sup>16</sup>, más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos. Se estima que más del 50% de las mujeres se infectara con uno o más de los genotipos de virus de papiloma humano sexualmente transmitidos a lo largo de su vida. Casi todos (99,8%) los casos de cáncer cérvicouterino se asocia a este tipo virus. La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la progresión a cáncer. Los métodos principales de diagnóstico han sido la histopatología y métodos citológicos como el Papanicolaou. Recientemente se han introducido los métodos moleculares para detectar VPH en muestras clínicas, mejorando cada vez más el diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Objetivo:** Determinar la correlación del estudio histológico con los resultados de PCR y citología cervical cuando estas son positivas y las pacientes no presentan lesiones evidentes por colposcopia, en pacientes del servicio de colposcopia del Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza durante el periodo enero-diciembre 2015.

**Material y métodos:** Mediante un diseño de prueba diagnóstica, se realizó revisión de expedientes de pacientes del servicio de colposcopia a las cuales se les realizo colposcopia, PCR, Papanicolaou y legrado cervical y/o biopsia. Se analizó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

**Resultados:**

**Conclusiones :**

## **INTRODUCCIÓN**

La infección por virus de papiloma humano (VPH) representa una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes (1). El VPH es considerado el principal factor de riesgo para el desarrollar cáncer de cérvix (CaCu) (2), el ADN del virus se encuentra en 99.7% de los casos de CaCu (1). Se ha demostrado que más de 40 tipos de VPH están asociados con una amplia variedad de lesiones epiteliales benignas y malignas; los tipos de VPH se han subdividido en tipos de bajo riesgo que habitualmente producen verrugas genitales benignas, y tipos de alto riesgo, que se asocian más frecuente con cáncer invasor de cuello y otras lesiones malignas. Estudios epidemiológicos han identificado 15 VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), 3 probables tipos de VPH de alto riesgo (23, 56 y 63), 12 tipos de VPH de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108) (2).

Como parte de la historia natural de la infección por VPH se ha establecido el inicio de infecciones latentes y subclínicas. La tendencia del virus es permanecer en estado latente por largos periodos, para luego reactivarse o desaparecer espontáneamente (1).

Se estima que más del 50% de las mujeres se infectara con uno o más de los genotipos de virus de papiloma humano sexualmente transmitidos a lo largo de su vida. En la edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de las infecciones subclínicas por VPH, pueden aparecer incluso, en 40% de la población femenina, con tasas de infección de 10 a 15% anual (1).

La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la progresión a cáncer. Los métodos principales de diagnóstico han sido la histopatología y métodos citológicos como el papanicolaou, que busca cambios en las células de la zona de transformación. Recientemente se han introducido los métodos moleculares para detectar VPH en muestras clínicas (3).

Las características histológicas sugestivas de infección por VPH son un predictor extremadamente pobre de la detección de ADN. Los miembros de la familia VPH no se pueden cultivar in vitro; por lo tanto la detección de VPH depende estrictamente de análisis moleculares de la secuencia de ADN del virus. Las pruebas para el diagnóstico de VPH de alto riesgo se han propuesto como métodos de estratificación de mujeres con anormalidades de leve a limítrofe hallados en los frotis de Papanicolaou en programas de tamizaje convencionales y como suplemento o posible reemplazo de la

citología como prueba primaria de tamizaje. Existen varias técnicas moleculares suficientemente sensibles y confiables para la detección del VPH, tales como la hibridación in situ, que implica el empleo de sondas para detectar secuencias específicas de ADN, además de la visualización de los núcleos teñidos infectados por el VPH, bajo visión microscópica. Desafortunadamente, este último método es relativamente inexacto y ha sido superado por métodos biológicos moleculares, tales como la reacción en cadena de la polimerasa, el Southern Blot y la captura de híbridos.

Hay esencialmente tres tipos de métodos de hibridación de ácidos nucleicos usados para detectar el VPH: las sondas directas de ácidos nucleicos (Southern Blot), métodos de amplificación de blanco (reacción en cadena de la polimerasa) y la amplificación de la señal de hibridación (Captura de híbridos). La captura de híbridos es un método altamente específico para el diagnóstico de infección por VPH tanto de alto como de bajo riesgo, y ha sido utilizado como método de tamizaje en poblaciones de bajo y alto riesgo, además como método de control en estudios de vacunas contra la infección del VPH. En nuestro medio se han puesto en práctica métodos como la PCR con el fin de determinar la prevalencia de infección por VPH de bajo y alto riesgo en diversas poblaciones (4).

### **Antecedentes.**

Desde la primera década del siglo XX se estableció la etiología viral de las

verrugas humanas mediante la inoculación con extractos de tejido condilomatoso libres de células, lo que demostró en forma experimental la naturaleza transmisible de esta infección. En 1933, Shope aisló el primer papillomavirus en los conejos cola de algodón y posteriormente en estos mismos animales se provocaron carcinomas escamosos aplicando alquitrán de hulla como promotor tumoral de los papilomas. En 1956 Koss y Durfee acuñaron el término atipia coilocitótica para describir los cambios de las células escamosas anormales caracterizadas por grandes vacuolas perinucleares (coilocitos) que se encontraban en citología cervical de pacientes con displasia y carcinoma invasor. En 1976 Meisels y Fortín y en 1977 Purola y Savia propusieron que las células del condiloma acuminado que por ultraestructura contenían partículas virales compatibles con VPH eran idénticas a los coilocitos descritos por Koss y Durfee. Desde 1977, Zur Hausen sugirió que podía existir asociación entre VPH y cáncer cervical. En la misma década de los setentas se describieron los modelos de carcinogénesis inducida por virus en humanos en pacientes con carcinomas escamosos cutáneos originados en epidermodisplasia verruciforme, enfermedad causada por un tipo de VPH. Finalmente, con el advenimiento de la biología molecular fue posible la caracterización molecular de este virus (4).

### **Epidemiología .**

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer cérvicouterino (CaCu) es la segunda mayor causa de mortalidad femenina por cáncer en todo el mundo, con unas 300.000 muertes al año. El 80% de los casos corresponden a los países en vías de desarrollo y cerca de 500 000 casos nuevos se presentan cada año. Tan solo en el año 2002 se presentaron 493 243 y de estos, 273 505 fueron decesos. En México, en el año 2002, se presentaron 12 512 nuevos casos de cáncer cérvicouterino, de los cuales 5 777, el 46% de los casos, fueron decesos. Esta enfermedad fue la primera causa de muerte entre las mujeres mexicanas con cáncer, ocupando un 16.6% de otros cánceres. La mayoría de las mujeres que desarrollan este cáncer tienen entre 40 y 50 años de edad. Sin embargo, cada vez es más común ver mujeres jóvenes infectadas, que a edades de 20 y 30 años se les diagnostica cáncer cérvicouterino (3).

**Son los países latinoamericanos los que informan las tasas de incidencia más altas. Dentro de éstos, México ocupa el primer lugar de mortalidad por esta enfermedad y es la primera causa de muerte por neoplasias malignas entre las mujeres de 25 a 64 años. En el 2005, la tasa media nacional de mortalidad fue del 15.46 por 100,000 mujeres de 25 años y más, que corresponde a 4,247 defunciones. El 84% ocurrieron en mujeres con escolaridad primaria o menos y predominantemente en edad productiva.**

**En los últimos años se realizaron investigaciones que han permitido el avance, en el conocimiento de la etiología, diagnóstico y tratamiento del CaCu, que han impactado en el decremento de las tasas de mortalidad por esta patología. En 1990 la tasa fue de 24.97 y para el 2005 fue de 15.46 por 100,000 mujeres de 25 años y más la disminución fue de 9.51 puntos.**

**La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%<sup>16</sup>, más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos. Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH; sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL por las siglas en inglés bajo el sistema Bethesda de clasificación de células displásicas cervicales). Después, solo del 20 a 40% de estas LSIL progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL). Esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 o 10% de ellas desarrollarán una HSIL, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses.**

**Las estimaciones del tiempo necesario para que se desarrolle el cáncer a partir de la infección por el VPH varían. El 70% o más de los casos de displasia leve se resolverán espontáneamente y sólo el 10% progresan a displasia moderada o grave en 2 a 4 años aproximadamente; en algunos casos puede observarse una displasia moderada o grave sin un estadio previo detectable de displasia leve. Menos del 50% de los casos de displasia grave progresan a carcinoma invasor y los porcentajes son mucho menores en las mujeres más jóvenes. El curso natural de la progresión, habitualmente de unos 10 a 20 años entre la displasia leve y el carcinoma, hace que el CaCu sea una enfermedad relativamente fácil de prevenir y es la razón fundamental del cribado.**

## **Etiología y factores de riesgo.**

Está demostrado que el cáncer cérvico-uterino (CaCu) es una consecuencia poco frecuente de la infección persistente por VPH) de alto riesgo oncogénico (5). Los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 nm a 55 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases de longitud, contiene nueve o 10 regiones codificantes, denominadas zonas abiertas de lectura (4).

La infección persistente por VPH oncogénicos es el primer requisito para la carcinogénesis cervical, aunque en ocasiones se han identificado otros cofactores (ambientales o congénitos) capaces de modular la persistencia y progresión de la infección a neoplasia. Los cofactores más importantes son mujeres con infección por VPH que han estado expuestas a uso prolongado de anticonceptivos orales, que iniciaron actividad sexual a edad temprana, multiparidad, otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo y factores nutricionales, como la deficiencia de antioxidantes, folatos, vitamina A, E y C. En la actualidad se sabe que la simple modificación de la dieta, mantener un peso corporal óptimo y actividad física regular puede prevenir, incluso 30% de los cánceres, y con la sola modificación de la dieta a mayor ingestión de vegetales y frutas pueden prevenirse en 20%. La identificación de los cofactores son de suma importancia porque al modificarlos disminuyen la persistencia de la infección y evolución de esta a neoplasia (1).

## **Formas clínicas**

La infección por VPH del tracto genital inferior puede presentarse en forma:

- Clínica: (Condiloma acuminado) Las imágenes clásicas son apreciables a simple vista.
- Subclínica: Las características solo se identifican con ayuda de una solución de ácido acético y colposcopia u otra forma de aumento. La infección subclínica y la clínica solo difieren en grado.
- Latente: La “infección” solo es demostrable por medio de pruebas de hibridación HPV-DNA, ya que el tejido histológico, la colposcopia y la clínica son aparentemente normales (6).

## **Clasificación de las lesiones precursoras del cáncer cervical**

**Uno de los avances más significativos ha sido esclarecer el papel que juega**

**en el desarrollo de las lesiones intraepiteliales el Virus de Papiloma Humano (VPH), ya que se ha detectado hasta en el 99.7% de los carcinomas cervicales.**

**En más del 90% de los casos de cáncer se encuentra presente la infección por VPH, pero no todos los casos de infección por VPH desarrollarán cáncer o incluso lesiones precursoras, ello hace suponer que existen factores que están asociados directa o indirectamente con el aumento en la probabilidad de desarrollar lesiones precursoras o cáncer.**

La neoplasia cervical invasiva se inicia como una lesión intraepitelial (premaligna) en la zona de metaplasia escamosa, localizada en la unión de los epitelios escamoso y cilíndrico del cérvix. Microscópicamente estas lesiones premalignas o preinvasivas se caracterizan por la desdiferenciación o atipia de las células epiteliales, del estrato basal en las lesiones iniciales más leves y con afectación progresiva ascendente de todo el espesor epitelial en las lesiones más avanzadas (7).

La necesidad de mejorar el sistema de clasificación citológico llevó en 1989 a la introducción del sistema Bethesda, revisado y modificado en 2001 (7).

La fuerte asociación entre lesiones precancerosas y virus del papiloma humano (VPH) motivó que los cambios citopáticos producidos por infecciones subclínicas se clasificasen como *low grade squamous intraepithelial lesion* o lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL), conjuntamente con las lesiones de displasia leve o CIN-1. Por otro lado, las lesiones de CIN-2 (displasia moderada) y CIN-3 (displasia severa/carcinoma *in situ*) se clasificaron conjuntamente como *high grade squamous intraepithelial lesion* o lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL) dado que constituyen un grupo homogéneo en cuanto al potencial de progresión. Este sistema incluyó también las lesiones intraepiteliales del epitelio glandular o adenocarcinoma *in situ* y reconoció la existencia de atipias de significado incierto, en las que la valoración morfológica no permite una correcta categorización como lesiones premalignas o reactivas.

Dichas atipias se describen tanto en células escamosas (ASC) subdivididas en atipias de significado incierto (ASCUS) y atipias que no permiten descartar H-SIL (ASC-H) como en células glandulares (AGC).

Biológicamente las lesiones de CIN-2 y 3 son lesiones pre-neoplásicas con

un alto riesgo de progresar a carcinoma invasor y por tanto tributarias de tratamiento. Por el contrario, las lesiones de la CIN-1 con mucha frecuencia constituyen la expresión de una infección transitoria producida por el VPH con una tasa de regresión espontánea del 60-80% (7).

### **Diagnostico**

La lesión cervical intraepitelial es un problema complejo, ya desde su génesis. Es evidente que se trata de una lesión premaligna, y su historia natural es la evolución, en una gran parte, a un cáncer invasivo de cuello uterino. Su identificación temprana es de gran importancia en el tratamiento y el pronóstico de las pacientes (8).

Esta situación ha promovido la búsqueda de pruebas diagnósticas rápidas y fiables, entre ellas el examen citológico de Papanicolaou, que es un método válido en la evaluación del grado de alteración celular del epitelio escamoso cervical; asimismo, se han desarrollado algoritmos que permiten predecir la probabilidad de neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Los casos en que se encuentra alteración del patrón normal del epitelio cervical se dirigen a examen colposcópico; la asociación de estos métodos es de gran importancia diagnóstica. Para una mejor precisión, las pacientes en las que se identifica lesión en la colposcopia, se remiten para realizar una punción biopsia (*punch* de biopsia) para diagnóstico histológico de anormalidad (8).

La citología cervical, como prueba de cribado para diagnóstico temprano de neoplasia cervical, en poblaciones no seleccionadas y con baja incidencia, está bastante cuestionada; sin embargo, si se realiza en mujeres que tienen una probabilidad alta de padecer un CIN y, a su vez, si se conjuga con colposcopia y *punch* de biopsia se puede esperar un alto rendimiento en el diagnóstico temprano del cáncer cervicouterino (8).

A pesar de que se ha establecido la correlación entre los diagnósticos citológico, colposcópico e histológico, varios trabajos expresan controversias entre los resultados de estas exploraciones en función de los criterios y las clasificaciones utilizadas (8).

En la actualidad, la tendencia de numerosos grupos de investigación es evaluar la posibilidad de emplear distintas técnicas moleculares para la detección del VPH como herramienta en el tamizaje primario del cáncer cervical y la atención de las pacientes con diagnóstico de ASC-US y lesiones de bajo grado. Pese a ello, es importante que las técnicas aplicadas tengan una gran sensibilidad y especificidad, además de una buena

reproducibilidad y valor predictivos negativo, para considerarlas y aplicarlas de la manera óptima para la detección de VPH en la práctica clínica. Las pruebas de diagnóstico sistemático de la infección por el VPH pueden ser clasificadas en visuales (colposcopia), microscópicas (citología) y moleculares (PCR, hibridación, secuenciación, etc.) (9).

La colposcopia es un procedimiento exploratorio instrumentado para observar la condición del epitelio, que se basan en la identificación anormal de tejido por 10 un emblanquecimiento al aplicar ácido acético (9). La colposcopia es considerada una técnica más sensible, menos específica y de mayor costo que la citología para la detección de enfermedad cervical preinvasiva e invasiva. Su utilización puede reducir significativamente los porcentajes de falsos negativos de la citología. Diversos estudios han reportado una sensibilidad para las lesiones premalignas entre el 80 y 90% y una especificidad de 50%; sin embargo, estos valores se incrementan considerablemente (por arriba del 90%) en cáncer invasor (10).

El examen de Papanicolaou es sencillo de procesar, de bajo costo, exento de riesgo y puede ser aplicado a un gran número de mujeres; sin embargo, varios autores coinciden en que el valor de la citología, en el diagnóstico de la infección por VPH es inferior a lo que se cree. La citología cervical no es una técnica diagnóstica, las evidencias científicas coinciden en que posee una sensibilidad y especificidad limitada 50-60% en la detección de lesión NIC II/III, debido a que únicamente reporta si hay algún cambio citopatológico en las células, pero no confirma si la anomalía citológica es provocada por la presencia de algún genotipo de VPH.

Los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la sensibilidad y especificidad de la técnica dependen principalmente de factores tales como el juego de oligonucleótidos empleados, el tamaño del fragmento amplificado y la habilidad de detectar múltiples tipos virales. En la actualidad uno de los sistemas más sensibles para determinar la infección por VPH, es la PCR en tiempo real, su utilización en estudios epidemiológicos enriquece la información clínica, ya que además de proporcionar datos sobre la presencia del virus con una gran sensibilidad, permite estimar con gran exactitud la carga viral (9).

### **Prevención.**

**Programas de detección de la citología se asocia con una reducción en la**

**incidencia y la mortalidad por cáncer escamoso invasor y no escamosas. Teniendo en cuenta que las infecciones con el virus del papiloma humano (VPH) puede conducir a cáncer de cuello uterino, programas de detección y diagnóstico de participación de los frotis de Papanicolaou (prueba de Papanicolaou) y colposcopia son el estándar de la atención en América del Norte. A medida que más del 80% de los cánceres cervicales se pueden prevenir mediante el cribado de rutina, los Estados Unidos claramente ha tenido éxito en la reducción de los cánceres relacionados con el VPH en la aplicación de los programas de cribado del cáncer cervicouterino. En los países en desarrollo, donde la aplicación de programas de cribado del cáncer de cuello uterino puede ser un reto, las tasas de cáncer cervical son dignos de mención.**

**Por ejemplo, hubo 87.466 casos de cáncer cervical en el mundo desarrollado en 2007 frente a 473.430 casos en el mundo en desarrollo. Sin embargo, a pesar del hecho de que la evaluación cuidadosa puede ayudar a reducir la tasa de cáncer de cuello uterino, las mejoras en el triage de resultados anormales en los frotis de Papanicolaou siguen siendo necesarias en todo el mundo. El sistema de triage anormalidades cervicales citológicas e histológicas con frecuencia en proceso de revisión, el examen colposcópico real es menor frecuencia tela de juicio. Debido a que sólo un pequeño porcentaje de la displasia cervical progresa el cáncer, la investigación se dirige hacia el desarrollo de métodos alternativos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Las mejoras deberían centrarse en el reconocimiento de características de alto riesgo durante la colposcopia, y adecuadamente la identificación de los pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad durante el período de seguimiento.**

### ***Planteamiento del problema***

Actualmente se realizan pruebas de tamizaje en primer y segundo nivel de atención para detección oportuna de virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo (serotipos 16, 18 y catorce serotipos más), estas pruebas incluyen la realización de citología cervical y reacción en cadena de polimerasa (PCR), posteriormente son referidas a tercer nivel para complementar protocolo de estudio con colposcopia; de lo anterior hemos observado casos en los que la citología cervical y PCR son positivas pero la colposcopia no muestra lesiones clínicas, siendo necesaria la realización de legrado y/o biopsia cervical para confirmar o descartar la presencia de infección ya que de la conclusión diagnóstica dependerá la conducta a seguir (vigilancia o tratamiento).

Debido a lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es el valor predictivo de los resultados histológicos en pacientes con citología cervical y PCR positivas para VPH de alto riesgo sin lesiones clínicas evidentes por colposcopia?

## ***Justificación***

### **Magnitud.**

El CaCu, representa la segunda causa de mortalidad a nivel mundial y una de las principales causas de muerte de la población femenina mexicana, siendo el VPH, sobre todo de alto riesgo (16 y 18) el factor etiológico mas importante para su desarrollo.

### **Trascendencia.**

A pesar de que los programas de detección oportuna de cáncer son prioridad, en nuestro país en mujeres el 13.9% de las defunciones corresponden a cáncer cérvico uterino. La infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH), se observa como el factor más importante que contribuye al desarrollo de cáncer cérvico uterino. El diagnóstico temprano de VPH, es decir, antes de que se lleve a cabo la integración del virus en el genoma humano y se presenten las alteraciones fisiológicas y morfológicas, es de suma importancia ya que permitirá dar un manejo oportuno, previniendo de esta manera la evolución de las lesiones a una etapa avanzada. Por lo anterior es necesario la evaluación de las herramientas diagnosticas con las que contamos para mejorar la detección temprana.

### **Importancia.**

En este estudio analizaremos el grado de confirmación por medio de estudio histológico positivo y/o negativo para VPH en pacientes de la institución con citología cervical y PCR positivas, pero con colposcopia negativa, que permitan establecer patrones de comportamiento.

### **Factibilidad.**

A nivel institucional se cuenta con los resultados de PCR realizados desde la UMF, así como el estudio histopatológico ; ambos integrados al expediente clínico de las pacientes de clínica de displasias.

## ***Objetivos***

## **Objetivo General**

Determinar el valor predictivo del estudio histológico con los resultados de PCR y citología cervical cuando estas son positivas y las pacientes no presentan lesiones videntes por colposcopia.

## **Objetivos Específicos**

- Revisar expediente clínico de pacientes que son valoradas en el servicio de Displasias
- Correlacionar los resultados histopatológico que se encuentran en el expediente clínico con los resultados positivos de PCR y citología cervical.
- Determinar especificidad en la población de nuestra institución del legrado y/o biopsia endocervical en relación a PCR y citología cervical.
- Determinar sensibilidad en la población de nuestra institución del legrado y/o biopsia endocervical en relación a PCR y citología cervical.

## ***Hipótesis***

La PCR y la citología cervical positivas requieren de estudios complementarios como el legrado y/o biopsia endocervicales para el diagnóstico de lesiones clínicas no evidentes.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## ***Tipo de estudio***

Descriptivo, aleatorizado, retrospectivo. En mujeres entre 20 a 50 años de edad, con PCR y citología cervical positivas atendidas en la clínica de displasias del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” en el periodo enero-diciembre del 2015.

Se utilizará expediente clínico en el estudio para obtener resultados de estudios realizados, los cuales se anotarán en una hoja de recolección de datos.

### ***Población en estudio y tamaño de la muestra***

[Personas o “sujetos” (animales, células, etc.) a estudiar, ¿Cuáles?, ¿Cuántos?, ¿De qué características?. De preferencia mencionar brevemente la justificación para el tamaño de muestra, de ser posible con un cálculo de poder. Si hace falta, selección y descripción detallada del grupo control].

### ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

#### ***Criterios de inclusión:***

Mujeres de 20-50 años atendidas en la clínica de Displasias del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza en periodo de enero de 2015 a diciembre de 2015.

Resultado de PCR positiva.

Citología cervical positiva.

Contar con colposcopia satisfactoria inicial negativa a lesión clínica evidente. Contar con resultado histopatológico de legrado y /o biopsia endocervical .

#### ***Criterios de exclusión:***

Pacientes menores de 20 años o mayores de 50.

Pacientes que no cuenten con PCR positiva.

Pacientes sin estudio histológico.

Pacientes que no cuente con citología cervical.

Pacientes sin colposcopia satisfactoria.

Pacientes enviadas por interconsulta.

### ***Variables y escalas de medición (11)***

<b>Variable.</b>	<b>Definición conceptual.</b>	<b>Tipo de variable.</b>	<b>Nivel de medición.</b>	<b>Categoría.</b>
<b>Lesión clínica no evidente.</b>	Lesión que no se observa a simple vista o por método de aumento.	Cualitativa. Independiente.	Nominal.	1. Si 2. No
<b>Colposcopia satisfactoria</b>	Una colposcopia es satisfactoria cuando se puede visualizar la unión escamo-columnar o los límites de la lesión en el cuello uterino.	Cualitativa. Independiente.	Nominal.	1. Si 2. No
<b>PCR positiva.</b>	Prueba biomolecular en la que el DNA blanco se amplifica selectivamente por medios enzimáticos, a través de ciclos	Cualitativa Independiente.	Nominal	1. Si. 2. No.

	repetidos de desnaturalización, hibridación del fragmento precursor y extensión de éste.			
<b>Citología cervical</b>	Estudio que se realiza mediante la observación y análisis de una muestra de células del endocérvix y exocérvix a través de un microscopio, para determinar cambios o alteraciones en la anatomía y fisiología de las células. También conocida como Prueba de Papanicolaou.	Cualitativa Independiente.	Nominal.	1. Si. 2. No
<b>Biopsia endocervical</b>	Toma de tejido a nivel endocervical	Cualitativa Independiente	Ordinal	0. Sin lesión 1. NIC I 2. NIC II 3. NIC III 4. Ca in situ
<b>Legrado endocervical</b>	Procedimiento diagnóstico instrumentado mediante el cual se obtiene una muestra representativa del epitelio endocervical, para determinar grado o extensión de la lesión exocervical o endocervical.	Cualitativa Independiente	Nominal	0. Sin lesión 1. NIC I 2. NIC II 3. NIC III 4. Ca in situ
<b>Edad.</b>	Años cumplidos que tiene la paciente desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.	Cuantitativa. Independiente.	Razón.	Años.
<b>Nivel de escolaridad</b>	División de los niveles que conforman el Sistema Educativo Nacional.	Cualitativa. Independiente.	Ordinal.	1. Básico. 2. Medio superior 3. Superior.
<b>Estado conyugal.</b>	Condición de hecho o de derecho que tienen actualmente las personas de 12 y más años.	Cualitativa. Independiente.	Nominal.	1. Con pareja. 2. Sin pareja.
<b>Parejas sexuales</b>	Numero de personas con las cuales se llevó a cabo acto sexual (coito)	Cuantitativa. Independiente.	Razón	Número
<b>Paridad</b>	Número de partos con finalización del alumbramiento, más allá de la semana 20, o con un recién nacido de peso mayor a 500 gramos.	Cualitativa. Independiente.	Ordinal.	1. Nulípara. 2. Primípara. 3. Secundípara. 4. Multípara.

### ***Recolección de datos y análisis de los resultados***

[Poner subtítulos “título 3” dentro de este apartado si es necesario. Describir los procedimientos (en secuencia, tratando de que no falte alguno importante) indicando el material e infraestructura utilizada para cada procedimiento.

Selección de fuentes (expedientes, el paciente, sus familiares), métodos, encuestas,

escalas, cuestionarios, pruebas específicas, pruebas de laboratorio y en general técnicas y procedimientos a utilizar.

Metodología estadística empleada, pruebas de significancia estadística, sistemas informáticos utilizados].

### ***Implicaciones Éticas del Estudio***

Los datos se obtuvieron de expedientes clínicos de acuerdo a la norma oficial mexicana 168 del expediente clínico. Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptado por la Asamblea mundial de Helsinki, Finlandia junio de 1964 y enmendado por la 29 Asamblea médica mundial de Tokio, Japón octubre de 1975, 35 Asamblea mundial en Venecia Italia octubre de 1983, y La 52 Asamblea general de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000.

El presente estudio es de tipo descriptivo, aleatorio y retrospectivo y los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos en forma confidencial, no se mencionarán nombres en los resultados, las pacientes no se someterán a ninguna maniobra experimental, que incluyan algún material biológico o químico que ponga en peligro la salud de las pacientes, por lo que no existen implicaciones éticas en el presente estudio.

## **RESULTADOS**

[En cada caso, elegir el tipo de figura más adecuada (tabla, gráfica, etc.). En el texto no se debe simplemente repetir exactamente lo que expresan las ilustraciones (ni tampoco repetir todos los detalles de la figura con palabras sino sólo lo más relevante). Deben describirse las tendencias o regularidades en los resultados. Esta sección es solamente para describir lo que se encontró. Se deben evitar los comentarios subjetivos o las citas bibliográficas]

Ilustraciones:

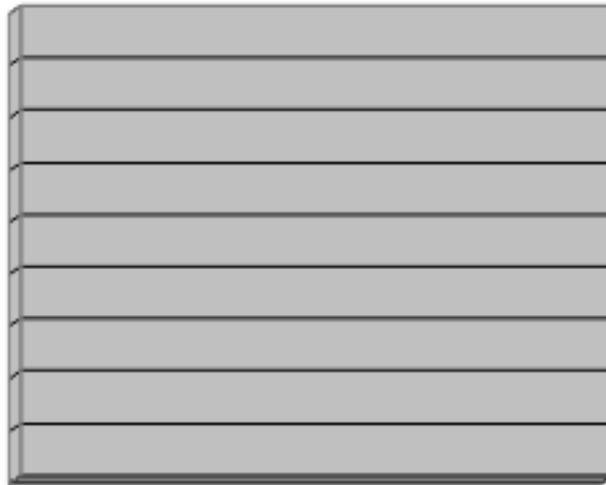
Incluirlas de manera ordenada y secuencial en el texto o ponerlas como anexo. **TODAS LAS FIGURAS Y TABLAS DEBEN ESTAR CITADAS EN EL TEXTO** (no solamente con la localización: “Figura 1”, sino también con un pequeño resumen sobre lo que la figura o tabla contiene). Todas las figuras y tablas deben tener un título. Cualquier línea, número o símbolo en las figuras debe ser **LEGIBLE** y en Español. Los distintos componentes deben estar en colores o símbolos fácilmente distinguibles unos de otros. El orden de las figuras en el texto corresponde al orden de la numeración.

Todas las ilustraciones incluidas son necesarias y no se omitió ninguna necesaria.

Cuando fue adecuado se utilizaron “tablas de síntesis” en lugar de varias figuras que de manera aislada tienen poco valor.

En cualquier parte de la tesis, si se utiliza una ilustración que no fue hecha por el autor y

se copió de algún texto, por ejemplo, es necesario poner la cita en el texto y la referencia completa en la sección de “Referencias”.



El título de las figuras se pone debajo de éstas, al igual que su leyenda. Como “leyenda” incluir una breve explicación si es necesario, indicando por ejemplo, las escalas, tiempos, etc, las abreviaturas y su significado, la técnica, versión del programa utilizado, etc. El lector debe entender lo que se graficó al ver la figura y leer su leyenda. Cualquier otra información al respecto puede incluirse en el texto o si se requiere, como anexo.

\*No olvidar agregar las abreviaturas también a la lista general al principio de la tesis.

**Tabla 1 Poner título a todas las tablas.**

	C	D
A	X	X
B	X	C

El título arriba de la tabla y la leyenda debajo de la tabla. Incluir una breve explicación si es necesario incluyendo por ejemplo el programa y versión utilizados, las abreviaturas y su significado y cualquier otra información que se requiera para que el lector entienda el contenido de la tabla.

## **DISCUSIÓN**

[Es necesario COMENTAR, EXPLICAR, INTERPRETAR los resultados, en lugar de sólo describirlos. Aquí entra la parte subjetiva de comentarios sobre los resultados: Los resultados “revelan”, “sugieren”, “proporcionan evidencia de”, “indican”, “demuestran”, “apoyan la hipótesis”, etc.

Los resultados se interpretan, se resaltan y se ubican dentro del campo de teorías aceptadas, creencias o prácticas comunes. Si es necesario, se comparan y evalúan diferentes series de datos del propio estudio o de otros. A diferencia de la sección de resultados, se deben utilizar aquí citas bibliográficas.

Si es necesario, se justifica brevemente la metodología tomando en cuenta los hallazgos obtenidos, determinando la confiabilidad que se puede tener en los resultados tomando en cuenta los métodos que los produjeron. Se citan concordancias o confirmación de hallazgos de estudios previos (no olvidar las referencias de los trabajos citados). Se admiten dificultades que haya en la interpretación de los datos. Se señalan discrepancias con otros estudios o con lo esperado. Se proponen investigaciones importantes futuras]

## **CONCLUSIONES**

[Contienen o expresan los puntos más sobresalientes de los resultados y la discusión y de las implicaciones de éstos. Se deben utilizar frases concluyentes adecuadas. No sobre-interpretar o llegar a conclusiones demasiado radicales y no justificadas. No afirmar más de lo que es razonable y demostrable. Se deben utilizar frases que describan la importancia de los resultados de manera adecuada, por ejemplo, valorar si palabras como “contribuyó” son más adecuadas que “causó”.

Evitar generalizaciones como:

- El consumo de alcohol provoca violencia.
- El ejercicio físico disminuye la severidad de la depresión.

Mejor indicar en quiénes pasa, o exceptuando a quiénes, en qué condiciones, etc.]

## Referencias

- 1- Carrillo-Pacheco A, Hernández-Valencia M, Hernández-Quijano T, Zárate A. Modalidades terapéuticas en infección por virus del papiloma humano. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(11):712-719.
- 2- Arias Renteria A, Botero Bahena S, et al. Hallazgos en la citología vaginal y colposcopia y su asociación en infección por VPH y otros factores de riesgo para cáncer de cérvix en mujeres atendidas en entidades de Manizales (Colombia) 2000-2007. *Archivos de Medicina*, vol. 10, num. 2. Julio-diciembre de 2010.
- 3- López -Saavedra, Lizano-Soberón, Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina; *Cancerología* 1 (2006): 31-55.
- 4- De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez R. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico, *Medicina Universitaria* 2010;12(49):231-238.
- 5- Picconi M. Alejandra, Detección de virus papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino, *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73: 585-596.
- 6- Sarduy Nápoles Miguel. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]*. 2009 Mar [citado 2016 Jun 09] ; 35( 1 ).
- 7- Torné A. Aspectos clínicos de las lesiones precursoras y del cáncer de cérvix. *SEMERGEN*. 2007;33 Supl 2:22-6.
- 8- Reyero MP, et al. Evaluación diagnóstica de la citología, la colposcopia y la biopsia en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia cervical intraepitelial, *Prog Obstet Ginecol* 2004;47(4):155-61.
- 9- Gutiérrez Rojo R. Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino, Año III – Número 5 – Octubre 2011.
- 10- Dzul-Rosado K, Puerto-Solís M, González-Losa M, Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección. *Rev Biomed* 2004; 15:233-241.
- 11- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino. diario oficial de la federación. 2007;52-69.

- 1- Bharti A, Shukla S, Mahata S, Hedau S. Anti-human papillomavirus therapeutics: Facts & future. *Indian J Med Res.* 2009; 130:296-310.
1. Fontaine V, Mascaux C, Weyn C, Bernis A, Celio N, Lefevre P et al. Evaluation of Combined General Primer-Mediated PCR Sequencing and Type-Specific PCR Strategies for Determination of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Cell Specimens. *Journal of Clinical Microbiology.* 2007;45(3):928-934.
4. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual Nacional de Normas y Procedimientos para la Prevención y el Control del Cáncer de Cuello Uterino. -- Asunción: OPS, 2010. 120 págs.
5. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruíz V, Mendoza-Rodríguez M, Taniguchi-Ponciano K, González-Yebra B et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infectious Agents and Cancer.* 2012;7(1):34.
6. Ochoa Carrillo F, Guarneros de Regil D, Velasco Jiménez M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2015;14(3):157-163.
7. Cortés Bordoy J, Xercavins J, Garrido R, Miranda P, Ramón y Cajal J, Velasco J. Conocimientos y adherencia a las nuevas recomendaciones de la SEGO para la prevención del cáncer de cuello de útero, por parte de los ginecólogos españoles en la práctica diaria. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2012;55(4):153-164.
8. De Sanjosé LLongueras S, García García A. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. *Sociedad Española de Epidemiología.* 2006;140.
9. Puig-Tintoré L. Utilización del test de VPH en el cribado primario del cáncer de cérvix. XVIII Congreso de la AEPCC - GRANADA. 2006;4.
10. Amador Pérez C, López Velázquez J, Herrera Cintora J, Tamariz Herrera E. Genotipificación del Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) mediante PCR en pacientes de 25 a 34 años de edad con resultado de citología anormal. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior.* 2013; V (9):8.
11. Castaño Ignacio M, Hurtado Estrada G. Test de VPH (captura de híbridos II) en pacientes tratadas con radiofrecuencia. *Archivos de Investigación Materno Infantil.* 2016; IV (1):13 a 21.
3. Reyer MP, et al. Evaluación diagnóstica de la citología, la colposcopia y la biopsia en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia cervical intraepitelial, *Prog Obstet Ginecol* 2004;47(4):155-61
14. Vargas Hernández Víctor, et al; Rendimiento de la citología cervicouterina en la era de la biología molecular. *Revista de enfermedades del tracto genital inferior*, Vol. 5, núm., 1, Enero-Diciembre 2011, pp 11-14.

## **Anexos**

### **HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.**

**Nombre:**

**Expediente:**

**Edad:**

**Estado civil:**

**Religión:**

**Escolaridad:**

**Comorbilidades asociadas:**

**DM2:**

**HAS:**

**OTRAS:**

**Tabaquismo:**

**Alcoholismo:**

**Gestas:**

**Para:**

**Abortos:**

**Cesáreas:**

**Menarca:**

**IVSA:**

**NPS:**

**MPF:**

**Diagnostico:**

**PCR:**

**Citología cervical:**

**Colposcopia:**

**Legrado y/o biopsia cervical:**

