



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

"Prevalencia de Co-infección del Virus del Papiloma humano y *Chlamydia trachomatis* en Mujeres del Instituto Nacional de Perinatología"

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGIA

PRESENTA:

DR. JOSÉ GUADALUPE GASPAR MUÑOZ GÓMEZ

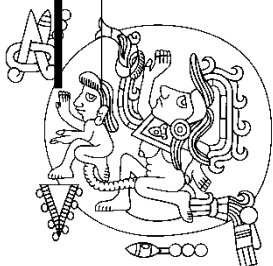
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
DRA NOEMI PLAZOLA CAMACHO

DIRECTOR DE TESIS
DR. JESÚS ROBERTO VILLAGRANA ZESATI

ASESOR METODOLÓGICO
DR. FERNANDO MARTIN GUERRA INFANTE

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

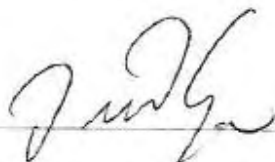
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“Prevalencia de Co-infección del Virus del Papiloma humano y *Chlamydia trachomatis* en Mujeres del Instituto Nacional de Perinatología”

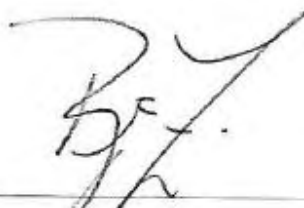
Título de tesis



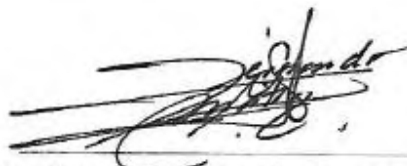
Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la Salud



Dra. Noemí Plazola Camacho
Profesor titular



Dr. Jesús Roberto Villagrana Zesati
Director de tesis



Dr. Fernando Martín Guerra Infante
Asesor metodológico

TABLA DE CONTENIDOS

I.MARCO TEÓRICO	
1. ANTECEDENTES GENERALES	4-5
2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	5-11
3. CHLAMYDIA TRACHOMATIS	11-14
4. CO INFECCION VPH - CHLAMYDIA TRACHOMATIS	14-16
II.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16-17
III.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
IV.JUSTIFICACIÓN	17-18
V.OBJETIVOS	
1. OBJETIVO GENERAL	18
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
VI.HIPÓTESIS	18
VII.DISEÑO DE ESTUDIO	18
VIII.MATERIAL Y MÉTODOS	
1. POBLACIÓN	19
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
3. CRITERIOS DE ENTRADA	19
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
4. CRITERIOS DE SALIDA	19
4.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	19
4.2. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	19
4.3. RECOLECCION DE MUESTRAS	20-21
4.4. DETECCION DE MICROORGANISMOS	21-22
IX.ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
X.TABLA DE VARIABLES	22-23
XI.DEFINICIONES OPERACIONALES	23-24
XII.RECURSOS	24
1. RECURSOS FÍSICOS	24
2. RECURSOS FINANCIEROS	24
3. RECURSOS HUMANOS	24-25
XIII.RESULTADOS	25-41
XIV.DISCUSIÓN	41-45
XV.CONCLUSIONES	46
XVI.BIOÉTICA	47
XVII.REFERENCIAS	47-50

I. MARCO TEÓRICO
II. ANTECEDENTES GENERALES

El término de Enfermedades de Transmisión Sexual (ITS) comprende una variedad de síndromes clínicos e infecciones causados por microorganismos patógenos que son adquiridos y transmitidos por la actividad sexual.¹

Las ITS se encuentran entre las causas de morbilidad más importantes en mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo y en el periodo perinatal. Estas infecciones pueden llegar a producir complicaciones reproductivas graves como el cáncer genital, embarazo ectópico, enfermedad pélvica inflamatoria, trabajo de parto prematuro, aborto espontáneo o simplemente alterar el curso normal del embarazo, el parto, el puerperio y la lactancia.²

Existen más de 30 microorganismos involucrados como agentes causales de las ITS bacterias, virus, hongos, parásitos y protozoarios siendo lo más frecuentes el Virus del Papiloma Humano (VPH), *Chlamydia trachomatis* (CT), *Ureaplasma parvum* (UP), *Ureaplasma urealyticum* (UU), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Trichomonas vaginalis* (TV), *Mycoplasma genitalium* (MG) y *Mycoplasma hominis* (MH).³

Las ITS suelen ser asintomáticas en la mayoría de los casos, por lo que suelen ser subdiagnosticadas y poco tratadas.⁴

Algunas mujeres con ITS pueden estar coinfectadas con uno o más microorganismos siendo la más estudiada la infección entre *Chlamydia trachomatis* (CT) y el Virus del papiloma humano, ya que estudios recientes han implicado a *Chlamydia trachomatis* (CT) como cofactor importante en el desarrollo de cáncer cervicouterino.³

Las infecciones de transmisión sexual representan un serio problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 900 mil personas se infectadas y diariamente se registran 340 millones de casos nuevos.⁵

A pesar de que algunas de estas enfermedades son consideradas de notificación obligatoria en la mayoría de los países, continúan teniendo una frecuencia inaceptablemente alta, principalmente en la población en edad reproductiva, siendo similar en ambos sexos con ligero predominio en hombres,⁶ teniendo un gran impacto en la morbilidad de los países representando un alto costo a los sistemas de salud en Estados Unidos,(EUA) la incidencia de las 8 enfermedades más frecuentes representa un costo por año de 19.7 millones de dólares. El costo total se estima que puede llegar a ser de US \$ 516.7 millones para *Chlamydia trachomatis* (CT), US\$162.1 millones para *Neisseria gonorrhoeae* (NG) ,US\$ 1.7 billones para Virus del Papiloma Humano (VPH).⁷

La prevalencia para las ITS en países desarrollados como los EUA es estimada en 110,197,000 casos, en nuestro País el Problema de las ITS no se conoce debidamente, existen pocas clínicas especialmente instaladas con este propósito y en los que principalmente acuden trabajadores sexuales, de tal forma que la información que se desprende de su actividad no es representativo de lo que ocurre a la población general. En México, se ha estimado una frecuencia de ITS en la población general entre 0.1 y 0.5% mientras que para la población considerada de alto riesgo (trabajadoras sexuales) se calcula una frecuencia del 10 a 20%. La población más afectada se encuentra entre los 18 y 24 años de edad.⁶

En nuestro estudio se valoró la prevalencia de *Chlamydia trachomatis* y Virus del Papiloma humano en mujeres que son atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, así como la prevalencia de coinfección existente entre ambos patógenos.

Virus del Papiloma Humano (VPH)

Es un virus perteneciente a la familia *Papillomaviridae*. Son virus carentes de envoltura lipídica con un diámetro de 55 nm y una cápside icosaédrica constituida por 72 capsómeros con un genoma de ADN⁸. Se sabe que este virus es el principal factor

etiológico para el cáncer cervico uterino (CaCu). Existen más de 100 genotipos de VPH de los cuales aproximadamente 40 son responsables de infección genital. El VPH se clasifica como de bajo y alto riesgo con base en su asociación con lesiones malignas o pre malignas. Los VPH de bajo riesgo incluyen los genotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70,72 y 81. De éstos genotipos el 6 y 11 causan hasta el 90% de los condilomas ano genitales y lesiones cervicales de bajo grado.

Los genotipos de alto riesgo incluyen el 16,18,31,33,35,45,52 y 58, de los cuales 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de todos los casos de cáncer cervical.

En 2005, la International Agency for Research on Cancer HPV, reportó una distribución a nivel mundial de los Genotipos de VPH en mujeres con citología normal. El genotipo más frecuente fue el 16, seguido de 42, 58, 56,81, 35,33 y 45. En nuestro país los Genotipos 16, 18,31, 33, 39, 45, 53,58 y 59 son los más frecuentes en caso de citología cervical normal.⁹

La infección por el VPH es la infección Viral de transmisión sexual más frecuente en el mundo, a nivel mundial se estima una prevalencia de 10.4% en mujeres con citología Normal,⁸ Estudios realizados en EUA reportan una prevalencia de hasta el 27% de los cuales 60% eran genotipos de alto riesgo para desarrollar Cáncer.

La prevalencia de infección por VPH está asociada a la edad. Generalmente, la prevalencia es más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde al patrón de comportamiento sexual entre los 15 a 25 años de edad siendo tan alta hasta del 30%. Este primer pico de prevalencia va seguido por una disminución muy marcada, de modo que en las edades intermedias (25-40 años) la detección viral se estabiliza a niveles de entre el 3 y el 10%. Finalmente se ha reportado un nuevo incremento en la edad posmenopáusica. En nuestro país de acuerdo a la Dirección General de Epidemiología en el 2015 se reportaron 33 427 casos.¹⁰

En un estudio realizado en mujeres de la Ciudad de México en 2012, se reportó una prevalencia de 9.1% de VPH. De las cuales el 84.7% contaban con citología normal y 15.3% de las mujeres presentaron neoplasia cervical,⁹ la distribución de los Genotipos de VPH en nuestro país es heterogénea en un meta análisis con 8 706 casos se encontró que en Norte del país se identificaron con mayor frecuencia los serotipos 16, 58, 18 y 33, mientras

que en la región central se registraron los genotipos 16,18,45 y 58. En la región sur se observó la presencia de los tipos 16, 18,31 y 58. ¹¹

En el estudio realizado en la Ciudad de México se identificó en un 43% genotipos de VPH de alto riesgo, siendo el Genotipo 18 el más frecuente aislado en un 48%. ⁸ En cuanto a la prevalencia del tipo del VPH por grado de lesión Cervical un estudio de pacientes de clínicas que atienden displasias en diferentes estados de la República Mexicana con un total de 2956 muestras, donde se identificó VPH en 1986 casos representando una prevalencia del 67.1%. De acuerdo con el tipo de lesión cervical se reportó 1) citología normal: se encontró VPH en 344 de 1,020 muestras (33.8%); 2) lesión intraepitelial escamosa de bajo grado se identificó VPH en 720 de 931 muestras (77.3%); 3) lesión intraepitelial escamosa de alto grado: se observó VPH en 445 de 481 muestras (92.4%); 4) cáncer cervicouterino (CaCu): se registró VPH en 477 de 524 muestras (91.2%). El genotipo más frecuente hallado en pacientes con CaCu fue el VPH 16 (57%). ¹¹

Los factores de riesgo para adquirir la infección por VPH en mujeres son: la edad siendo dos grupos los más afectados por un lado las mujeres menores de 20 años y las mujeres entre 70 y 76 años, la raza no blanca, alto consumo de bebidas alcohólicas y tabaco, uso de anticonceptivos orales por más de 5 años, número de parejas sexuales, coinfección con otras ITS, inicio de vida sexual activa y embarazo a edades tempranas, estado inmunológico, factores genéticos y ciertos factores hormonales asociados al embarazo.⁹

Patogenia

El periodo de incubación se ha establecido en un periodo entre 6 semanas y 2 años de la inoculación. El VPH puede infectar cualquier tipo de epitelio escamoso. El aspecto histológico macroscópico de las lesiones varía según la localización y el tipo de virus. El VPH penetra las células supra basales del epitelio cervical

Virus del Papiloma Humano (VPH) y embarazo

Durante el periodo gestacional se presenta una reducción de la inmunidad, específicamente en los órganos genitales, la biota vaginal presenta un desequilibrio esto asociado al aumento de la zona de endocérvix, favorece el desarrollo de agentes infecciosos entre ellos el VPH. Por otro lado los factores hormonales e inmunológicos que son necesarios para mantener el embarazo, predisponen a la mujer a la adquisición y desarrollo de lesiones inducidas por el VPH.^{11,12}

La prevalencia estimada de infección por VPH en mujeres embarazadas se ha reportado desde un 5% hasta un 80% con mayor riesgo en mujeres menores de 26 años, un estudio realizado en población mexicana en el 2005 encontró una prevalencia del 37.2% de infección por VPH de alto riesgo en mujeres embarazadas. Así mismo se ha establecido que un número de 6 embarazos es factor de riesgo para cáncer cervico uterino.¹²

Virus del Papiloma Humano (VPH) asociado lesiones cervicales y cáncer

El potencial oncogénico de los papiloma virus ya ha sido demostrada, encontrándose un 99.7% de ADN de VPH en muestras de cáncer cérvico uterino. Existe una fuerte asociación entre los tipos de VPH denominados de alto riesgo oncogénico (15 genotipos) y el cáncer cervicouterino. El 40% de los carcinomas de vulva, vagina y pene se asocian a VPH. En cáncer anal se ha encontrado hasta en 90% de los casos mientras en cáncer de orofaringe se puede atribuir hasta en un 60%. Los genotipos denominados de alto riesgo son el 16,18,31,33,35,45,52 y 58, de los cuales 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de todos los casos de cáncer cervical.^{9,11}

La infección por VPH precede al desarrollo de anomalías cervicales y cáncer. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y duran 13.5 meses en promedio para los VPH de alto riesgo y 4.8 meses para los tipos de bajo riesgo. Sin embargo entre el 15 y 30% de las mujeres con citología cervical normal pero con alto riesgo de infección por VPH desarrollan en los siguientes 4 años una neoplasia intraepitelial.¹²

La asociación temporal entre el VPH y las lesiones pre malignas de cuello uterino han demostrado ser útiles para las estrategias de prevención. Por lo tanto, la detección de VPH ha demostrado ser más sensible que la citología cervical en las identificaciones de lesiones intraepiteliales de alto grado.¹¹

Salcedo et al. Reporto la prevalencia del VPH de alto riesgo de acuerdo al tipo de lesión en mujeres mexicanas con una mayor prevalencia del virus 16 y 18 para la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, mientras que para la lesión intraepitelial escamosa de alto grado se detectó al VPH 16 seguido del VPH 31, y para cáncer cervico uterino hasta un 44% de los casos se detectó VPH 16 seguido del VPH 18.¹⁴

Los determinantes conocidos de la progresión neoplásica asociados al VPH son el serotipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y probablemente, la carga viral por unidad celular.

Existen factores ambientales adicionales de progresión entre los que se encuentran la utilización prolongada de anticonceptivos orales, la alta paridad y el tabaquismo.

Además, se han estudiado como posibles factores de aumento de la oncogenicidad la coinfección con otras infecciones transmitidas sexualmente, en particular por *Chlamydia trachomatis* o por el virus de herpes simple tipo 2.¹⁴

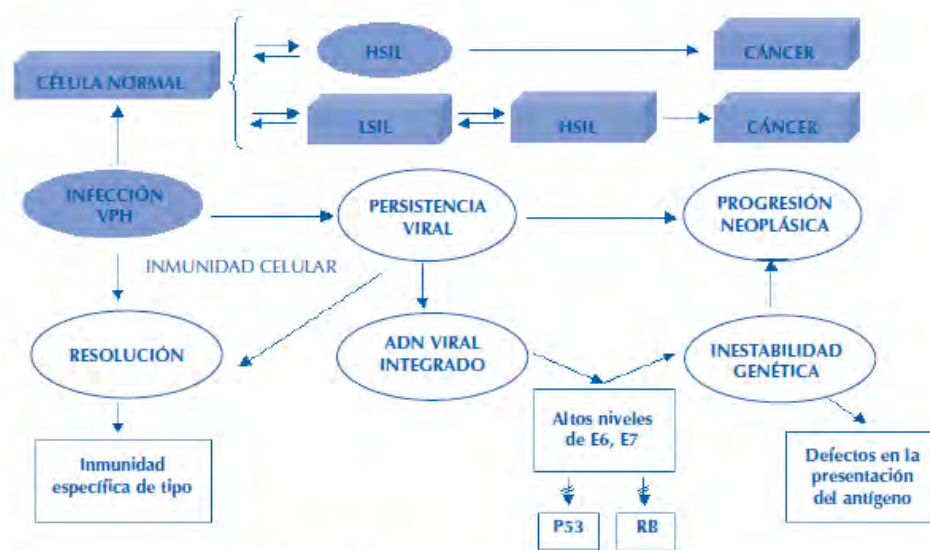


FIG 1. FISIOPATOLOGIA DE LA LESION CERVICAL SECUNDARIA A INFECCION POR VPH

Diagnóstico de infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)

Tradicionalmente el diagnóstico sigue estando basado en la triada clásica de colposcopia, citología y biopsia cervical. Desde 1950 se cuenta con pruebas citológicas; en la década de los ochenta y noventa se describió el VPH como agente causal del cáncer cervicouterino.

Actualmente las pruebas moleculares son un avance tecnológico de los más significativos derivados de la ingeniería genética cuyo fundamento involucra la manipulación de los ácidos nucleicos (ADN/RNA); lo que se busca con estas técnicas es detectar si el virus está presente a través de la identificación del DNA o mRNA viral en las muestras de mujeres aun antes de la presencia de lesiones pre malignas o malignas de cérvix.^{12,15} Existe un gran repertorio de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la hibridación in situ, la secuenciación, entre otras. Por esta razón, el tamizaje de la detección del VPH mediante técnicas de detección molecular ha reportado una alta efectividad, con un valor predictivo negativo cercano al 100% y un valor predictivo positivo para el desarrollo de lesiones cervicales superior al de la citología. Estos métodos ofrecen una detección rápida, precisa y específica, eliminando el componente de la observación subjetiva que ocurre en la citología o la colposcopia. El impacto en el tamizaje de las pruebas moleculares es tal que ha sido aprobado por organismos internacionales.¹⁵

TABLA 1. Pruebas moleculares para la detección de virus de papiloma humano		
Nombre comercial	Descripción del ensayo	Aprobación IVD
HR-HPV (QIAGEN)	Detecta mediante la captura de híbridos y quimioluminiscencia 13 tipos de VPH de alto riesgo	FDA
Cobas 4800 HPV Test (Roche)	Detecta mediante PCR multiplex en tiempo real VPH-16 y VPH-18 mediante sondas específicas. Identifica con una sonda consenso 12 tipos de VPH de alto riesgo: -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68. Identifica un control de celularidad interno (b-globina). El ensayo es de alto rendimiento y está totalmente automatizado	FDA (2009) CE (2007)
Cervista (Hologic)	Dispone de tres ensayos, uno detecta 14 tipos de VPH y control interno (HPV Cervista, HPV HR assay), otro ensayo detecta VPH-16 y VPH-18 (Cervista HPV 16/18 assay) y otro detecta VPH -16, -18 y -45 (Aptima HPV 16, 18/45 genotype assay)	FDA

Aptima (Hologic)	Identifica RNAm de E6 y E7 de VPH de alto riesgo mediante RT-PCR FDA	FDA
Real Time High Risk HPV Test (Abbot)	Detecta 14 tipos de VPH y simultáneamente identifica de manera específica VPH16 y VPH-18	CE
Clart (HPV2) (Genómica)	Detecta y Genotipifica 35 tipos virales de VPH mediante PCR multiplex y posterior Genotipificación mediante micro arreglos de baja densidad. Puede utilizarse para muestras citológicas e incluidas en parafina. Contiene un control interno de celularidad	CE
BD Onclarity Assay	Identifica E6 y E7 mediante PCR en tiempo real	CE
Anyplex II HPV HR Detection (Seegene)	Detecta y cuantifica con control interno 14 tipos virales de alto riesgo mediante PCR en tiempo real	CE
Papillocheck (Greiner Bio-One)	Genotipifica 24 tipos de VPH basado en la detección de fragmentos de E1 mediante PCR e hibridación en micro arreglo	CE
Linear Array (Roche)	Genotipifica 37 tipos virales y control interno; se basa en PCR e hibridación en línea reversa	CE
Inno Lipa (Fujirebio)*	Genotipifica 28 tipos de VPH mediante PCR y posterior hibridación en línea reversa con controles internos	
<p>Estas son solo algunas de las pruebas moleculares para la detección de VPH, ya sea a nivel de DNA (detección y genotipificación) o a nivel de RNA (expresión de oncogenes virales). Varias pruebas han sido validadas para diagnóstico tanto por la Comunidad Europea como por la FDA. VPH = virus de papiloma humano; IVD = diagnóstico in vitro (por sus siglas en inglés: in vitro diagnostics); FDA = Federal Drug Administration [de los Estados Unidos]; CE = Comunidad Europea *Sólo para investigación, dado que no tiene aprobación para diagnóstico in vit</p>		

***Chlamydia trachomatis* (CT)**

Chlamydia trachomatis (CT) es una bacteria intracelular obligada con una distribución mundial, agente causal de la mayor cantidad de infecciones bacterianas de transmisión sexual. En las mujeres, la infección por esta bacteria produce secuelas y complicaciones graves desde una uretritis, linfogranuloma venéreo, enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, embarazo ectópico, abortos, ruptura prematura de membranas, artritis reactiva y endocarditis.¹⁶ De forma secundaria a la infección materna existe repercusión en el recién nacido ocasionando productos pretérmino, bajo peso al nacer, conjuntivitis, neumonía.

Chlamydia trachomatis (CT) es una bacteria no móvil tiene 2 fases un cuerpo elemental y cuerpo reticular.

Actualmente es la ITS más frecuente a nivel mundial y en un alto porcentaje de los casos es asintomática: habiéndose reportado ausencia de síntomas en el 70 % de las mujeres y el

50% de hombres, así la infección puede pasar desapercibida, y transformarse en una infección crónica hasta por 20 años, con efectos subclínicos y alteraciones de la fertilidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta una prevalencia global de 4.4 a 6.6%. En nuestro país no se conoce con exactitud la prevalencia de la infección genital existiendo reportes que varían de 3 a 18 % en mujeres asintomáticas, hasta un 40% reportado por Iglesias en pacientes con leucorrea y sintomatología vaginal. Esta variación tan amplia se debe a la metodología del diagnóstico y el tipo de población seleccionada. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología por Guerra y cols. En 2003 se reportó una prevalencia de 24.9% con una mayor frecuencia entre los 24 y 35 años de edad, identificando entre los principales factores de riesgo el uso de Dispositivo intrauterino (DIU).¹⁷ En pacientes embarazadas se ha reportado una prevalencia del 10 al 13.5 %.¹⁵

Los mecanismos a través de los cuales CT da lugar a inflamación y destrucción de tejidos son poco conocidos, en un inicio penetra a través de alguna interrupción de la barrera cutánea o infecta células epiteliales de las mucosas genitales o rectales. Las células diana son las células epiteliales escamoso columnares del endocérvix y del tracto genital superior en mujeres y las de la conjuntiva, la uretra y el recto.

La infección por *Chlamydia trachomatis* (CT) presentan diversas variedades clínicas linfogranuloma venéreo, uretritis, cervicitis, epididimitis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, complicaciones reproductivas embarazo ectópico infertilidad y perinatales neumonía y conjuntivitis.

En este trabajo está enfocado a la infección endocervical por *Chlamydia trachomatis* siendo un problema de salud pública de la mujer en edad reproductiva. Dado el alto porcentaje de pacientes asintomáticas entre 70 y 90% y que la infección puede persistir por meses o años. Por lo que estas pacientes al no ser identificadas ni tratadas se permite que el agente infeccioso invada los tejidos causando procesos patológicos como la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), infertilidad por obstrucción tubárica (OTB), embarazos ectópicos, artritis reactiva, endocarditis y durante el embarazo repercusiones perinatales.

Datos epidemiológicos en mujeres embarazadas han establecido una asociación entre la infección por CT y desenlaces adversos en el embarazo, en particular en amenaza de parto pre término, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer. Además de la transmisión perinatal al recién nacido durante el nacimiento en particular cuando ocurre ruptura prematura de membranas, es conocido el riesgo para desarrollar conjuntivitis, neumonía y sepsis. Por lo que dada la alta prevalencia de repercusiones perinatales de CT en el embarazo se recomienda el tamizaje universal a las pacientes embarazadas.¹⁹

Diagnostico Chlamydia trachomatis (CT)

De las variedades clínicas producidas por *C. trachomatis* solo el tracoma clásico puede diagnosticarse en función de criterios clínicos, por lo que es necesario la confirmación en el laboratorio para un diagnóstico definitivo. Entre las técnicas de laboratorio útiles para el diagnóstico se incluyen el examen citológico para la detección de inclusiones intra citoplasmáticas, el aislamiento de *Chlamydia trachomatis* en cultivo celular, la detección de antígeno de clamidia por análisis de inmuno absorción ligada a enzimas o por inmuno fluorescencia y la detección de ácido nucleico por hibridación directa o con técnicas de amplificación.⁸

Actualmente las técnicas moleculares, como la amplificación del ácido desoxirribonucleico (ADN) por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son ensayos relativamente simples que han demostrado mayor sensibilidad que otros métodos.

El primer reporte de uso de PCR para detectar *C. trachomatis* en muestras clínicas apareció en 1989. Los estudios se basaron en la amplificación del plásmido críptico (PC), que son moléculas de ADN circulares auto replicativas encontradas en todos los serotipos de *C. trachomatis*. Estudios recientes de PCR han utilizado para amplificación el plásmido críptico, la proteína principal de membrana externa (MOMP) y subunidades ribosomales (rRNA), lo que indica que la PCR tiene una excelente sensibilidad, incluso algunos han confirmado que es más sensible que el cultivo y los métodos inmunológicos.¹⁵

En general, estas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son entre un 15% y un 20% más sensibles que los sistemas de cultivo de mayor calidad, y pueden llegar a ser hasta un 40-50% más sensibles que determinadas técnicas de cultivo o de enzimoanálisis.

TABLA 2 Comparativo de Pruebas Diagnósticas en la detección de Chlamydia trachomatis		
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Enzimonioanálisis	40-60	99.5
Sonda genética no amplificada	40-65	99
Inmunofluorescencia directa	50-80	99.8
Cultivo celular	50-90	99.9
Pruebas de amplificación de Ácidos nucleicos (PCR)	Cérvix 81-100 Orina M 80-96	99.7

Coinfección de Chlamydia trachomatis (CT) y Virus del papiloma humano (VPH)

Desde la década del 70 se han realizado observaciones clínicas que indican que la infección por Chlamydia trachomatis está asociada con la atipia y la neoplasia cervical, lo cual se demostró posteriormente tanto en estudios seroepidemiológicos prospectivos como en estudios retrospectivos basados en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Un meta análisis realizado por Zhu y col., De 19 estudios retrospectivos y 3 estudios prospectivos (un total de 4291 casos y 7628 controles) confirmó que la Infección por Chlamydia trachomatis se asocia significativamente con un incremento del riesgo de neoplasia cervical aumentando el riesgo de adquisición de VPH y su persistencia.^{16,20} Se ha encontrado una mayor prevalencia de CT en pacientes positivas a VPH como cofactor en la etiología de displasia, neoplasia cervical, y cáncer cervical.

La historia natural de la infección por VPH se ve afectada por CT induciendo inflamación cervical crónica, reducción de las células presentadoras de antígenos e inhibición de la inmunidad celular, por lo que la infección por CT puede ser responsable por el incremento de la persistencia de la infección por VPH.¹⁷

Chlamydia trachomatis, se ha identificado en estudios anteriores como un predictor independiente del Cáncer Cervical (OR= 1.76, IC= 95% P< 0.04), este riesgo incrementa cuando se mide la coinfección de VPH y CT, en el meta análisis realizado por Zhu y col. El riesgo de cáncer cervico uterino es significativamente más alto. (OR= 4.03, IC 95%, P< 0.001)²⁰

Un mecanismo por el cual *Chlamydia trachomatis* incrementa el riesgo de coinfección con VPH y desarrollo de Cáncer Cervical es que la respuesta inflamatoria produce una respuesta oxidativa con un incremento en la expresión de citosinas, quimosinas, factores de crecimiento y angiogénicos, que disminuyen la inmunidad celular aumentando la persistencia de infección por VPH y la generación de radicales libres los cuales causan daño en la generación celular.^{20,21} Un estudio prospectivo con 19 años de seguimiento demostró que la co infección de VPH-CT incrementa el riesgo de desarrollo de Neoplasia intraepitelial 3 veces más que pacientes sin co infección con *Chlamydia trachomatis*.^{20,22} La infección por VPH sobre los queratinocitos de la mucosa epitelial requiere de la presencia de micro abrasiones y alteraciones del epitelio.²² *Chlamydia trachomatis* es responsable de este daño epitelial facilitando la entrada del virus. En segundo lugar ambas infecciones tienen factores de riesgo comunes como son el alto número de parejas sexuales e inicio temprano de vida sexual, compartiendo factores epidemiológicos para ambas patologías.

Por este papel comprobado de la co infección entre *Chlamydia trachomatis* y VPH (Co VPH-CT) a nivel mundial se han realizado estudios para determinar la prevalencia de esta coinfección.^{22, 23,24} En un estudio multicéntrico en Colombia realizado por Quiñonez y cols. En 2015 se reportó una prevalencia de coinfección del 28%¹⁸ siendo más alta que la reportada en otros países, Penatto et al en su estudio realizado en Italia reporta una

prevalencia estimada en Europa de coinfección del 10% al 24 %, ¹⁷ en poblaciones de riesgo se han reportado prevalencias hasta del 60%, ²⁵ sin embargo se han realizado en cohortes de población previamente infectada por VPH. Mientras que en otro estudio italiano realizado en población abierta sana la prevalencia fue del 6%. ^{18, 20}

Otro aspecto descrito por los autores es el perfil epidemiológico de las pacientes con coinfección entre *Chlamydia trachomatis* y VPH (Co VPH-CT) estableciendo una media de edad de 30 ± 10 años, múltiples parejas sexuales, edad de inicio de vida sexual e infección con múltiples genotipos de VPH. ^{18,19}

En cuanto a establecer la coinfección de CT con los genotipos de VPH, el porcentaje de mujeres infectadas con múltiples genotipos de VPH ha presentado una mayor coinfección (77.42%) que en pacientes con un solo genotipo (22.8%). Siendo la coinfección entre CT y VPH genotipo 16 la más frecuente, seguida del genotipo 18, 45, 58, 31 y 33. ²⁶

Durante la revisión bibliográfica no se encontraron estudios realizados en nuestro país por lo que el propósito de esta investigación es establecer la prevalencia de coinfección entre Virus del papiloma humano y *Chlamydia trachomatis*, como objetivo secundario se describirá el perfil epidemiológico de la población estudiada.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones de transmisión sexual se encuentran entre las causas de morbimortalidad más importantes en mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo y en el periodo perinatal. Estas infecciones pueden llegar a producir complicaciones reproductivas graves como el cáncer genital, embarazo ectópico, la enfermedad pélvica inflamatoria, el trabajo de parto prematuro, el aborto espontáneo o simplemente alterar el curso normal del embarazo, el parto, el puerperio y la lactancia.

La infección por *Chlamydia trachomatis* es la infección bacteriana de transmisión sexual más frecuente con una prevalencia de 24.9% reportada en el Instituto Nacional de Perinatología de en el estudio realizado por Guerra y cols., en 2003. Por otro lado la

infección por Virus del papiloma humano es la infección viral más frecuente con una prevalencia estimada en la ciudad de México de 9.1% siendo un problema de salud pública debido a su papel ampliamente conocido en el desarrollo de cáncer cervico uterino. Actualmente, se ha correlacionado la co infección con *Chlamydia trachomatis* como factor de riesgo para la infección por VPH y su cronicidad. Siendo relevante destacar que diversos estudios reportan un incremento significativamente más alto del Cáncer cervical en pacientes co infectadas. (OR= 4.03, IC 95%, P< 0.001). Por lo que a nivel mundial se están haciendo estudios para determinar la prevalencia de esta coinfección encontrando reportes que varían entre un 6 y un 28%. Se desconocen resultados en población mexicana por lo que es importante estimar esta prevalencia para así disminuir el riesgo de cronicidad de infección por VPH y el desarrollo de cáncer cervical.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de coinfección de VPH Y CT en mujeres que acuden al Instituto Nacional de Perinatología y su asociación con neoplasia cervical?

V. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad es ampliamente conocido el papel de la infección por el virus del papiloma en el desarrollo de neoplasia cervical y cáncer cervico uterino, siendo esta la infección viral de transmisión sexual más frecuente en mujeres en edad reproductiva representando una prevalencia del 67.1%. En estudios en población mexicana. Por otro lado la infección por *Chlamydia trachomatis* es la infección bacteriana más frecuenté bacteriana de transmisión sexual con una prevalencia en población mexicana de hasta 25% de acuerdo a lo reportado por Guerra y cols. Desde la década de 1970 se ha estudiado el papel de la infección por *Chlamydia trachomatis* para facilitar y perpetuar la infección por el virus del papiloma humano y por lo tanto incrementar el riesgo de neoplasia cervical y cáncer cervico uterino.

Actualmente se han realizado estudios de prevalencia de coinfección entre estos dos agentes infecciosos reportando prevalencias que varían entre un 6 y un 28%, sin encontrar información en población mexicana.

Ante esta situación es de suma importancia conocer la prevalencia de la coinfección en nuestra población y conocer el impacto sobre el desarrollo de neoplasia cervical para establecer estrategias que nos permitan diagnosticarlas de forma temprana y de esta manera dar un tratamiento específico que nos permita evitar que la progresión de la neoplasia cervical y cáncer cervicouterino.

VI. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Describir la prevalencia de coinfección entre VPH y *Chlamydia trachomatis* en mujeres que reciben atención en el Instituto Nacional de Perinatología y su asociación con el grado de lesión cervical.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la prevalencia con que se presentan las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y el Virus del Papiloma humano de forma independiente
- Realizar la Genotipificación de la población infectada por VPH
- Investigar posibles asociaciones de la Coinfección por *Chlamydia trachomatis* y el Virus del Papiloma humano con los datos demográficos, comportamiento sexual y antecedentes ginecológicos de las pacientes en estudio.

VII. HIPÓTESIS

Se espera encontrar una prevalencia de coinfección entre un 6 y 28% en el Instituto Nacional de Perinatología similar a reportado en otras poblaciones.

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO

De acuerdo a los lineamientos de Argimon:

- Tipo de diseño: Descriptivo
- Por finalidad del estudio: Descriptivo
- Por dirección temporal: Transversal
- Cronología de los hechos: Retrospectivo
- Tipo de intervención: Observacional

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN

Mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de quienes se enviaron muestras al Departamento de Infectología e Inmunología para detección de *Chlamydia trachomatis* y *VPH* de forma simultánea en el periodo comprendido entre abril del 2015 a octubre de 2015

Reclutamiento estimado: 150 mujeres

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.1 CRITERIOS DE ENTRADA

2.1.1 Criterios de inclusión:

Mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de con diagnóstico de coinfección por *Chlamydia trachomatis* y *VPH*

2.2 CRITERIOS DE SALIDA

2.2.1 Criterios de exclusión:

Mujeres en las cuales no se reportó resultado.

2.2.2 Criterios de eliminación:

Aquellos casos en los que no se disponía de expediente clínico.

TOMA DE MUESTRA

La recolección de muestras se realizó colocando a la paciente en posición ginecológica para exponer correctamente el cuello uterino, se empleó un espéculo, se procedió a retirar

el exceso de secreción o de moco (si fuera necesario) y de la superficie del cuello se obtuvieron tres muestras endocervicales con hisopos de alginato de calcio, los cuales se depositarán en medios de transporte. Uno de los hisopos se colocó en un tubo de ensayo de polipropileno que contendrá el medio de transporte específico para *C. trachomatis*, el cual consiste en una solución de fosfatos al 0.2 m, pH 7,2 (no corrosivo, no inflamable, toxico leve, se anexa ficha de seguridad) suplementado con suero fetal bovino al 10 % y antibióticos (sulfato de Estreptomina a una concentración de 1 µg/ml, gentamicina a 1 µg/ml y Anfotericina b a 1 µg/ml). Otro hisopo se colocó en tubos de vidrio que contienen el medio Stuart, este medio se utiliza para la recolección, transporte y conservación de muestras clínicas aptas para exámenes bacteriológicos. Los tubos con este medio de transporte se subcultivaron en medios sólidos apropiados según la muestra y el microorganismo que se quiera aislar e identificar. El último hisopo se colocó en un tubo de ensayo que contenía solución salina (0.85%), para la observación en fresco de las secreciones vaginales. Posteriormente, los tubos de ensayo fueron depositados en una gradilla y transportados al laboratorio de microbiología y laboratorio de bioinmunología celular y molecular para su procesamiento. El personal que procesará las muestras utilizará para su protección bata blanca, guantes de polipropileno y lentes de acrílico transparente. Debido a que el laboratorio que procesará las muestras es el laboratorio de virología y que es considerado como un laboratorio de investigación, y de acuerdo NOM087 es un establecimiento generador de residuos peligrosos de nivel III. Debido a lo anterior, todo material que se utilice en este proyecto será considerado dentro de la clasificación de agentes biológico-infecciosos, que es cualquier microorganismo capaz de producir enfermedades cuando está presente en concentraciones suficientes (inóculo), en un ambiente propicio (supervivencia), en un hospedero susceptible y en presencia de una vía de entrada. Los tubos de ensayo de polipropileno, hisopos y agares utilizados para la obtención de las muestras estarán clasificados dentro de los apartados 4.2, 4.2.1, 4.2.2 y 4.3.2 de la clasificación de los residuos peligrosos biológico-infecciosos, todo este material será depositado en bolsa roja con símbolo de biopeligroso y con la leyenda que indique

“peligro desechos infecto-contagiosos”. Todo este material será almacenado y transportados de acuerdo a la norma nom-087-semarnat-2002 para productos RPBI.

En el caso de los residuos peligrosos de tipo químico (CRETI), estos serán clasificados e identificadas de acuerdo a la norma NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos Peligrosos y que se clasifican con base al código CRET I, como: corrosivos (C), reactivos (R), explosivos (E), tóxicos (T) e inflamables (I). Todos los reactivos de desecho serán envasados de acuerdo de acuerdo a su estado físico, características de peligrosidad e incompatibilidades. En este caso se deberán envasarse de forma individual y colocar en el frasco respectivo la etiqueta correspondiente a la clasificación. Además, se anotará en la bitácora de generación de desechos CRET I del laboratorio la cantidad de residuos

Desechados. El transporte de estos productos será de acuerdo a las normas NOM-004-SCT2-1994 y NOM-005-SCT2-1994.

Finalmente, todos estos productos serán entregados a empresas de recolección y transporte externo, especializadas y autorizadas tanto por la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), como por la Secretaría de Comunicaciones y Transportes (SCT), para realizar estas actividades

Detección de agentes microbianos.

Detección de *Chlamydia trachomatis*. La detección de *C. trachomatis* se realizó utilizando el ensayo de amplificación de ácidos nucleicos en tiempo real, para ello se utilizó el kit comercial COBAS® TaqMan CT Test v2.0 (Roche Molecular System, Inc., NJ, EE.UU.). La amplificación y detección automática se llevó a cabo en el analizador COBAS® TaqMan® 48. Este ensayo consiste en la amplificación de un fragmento del gen de una proteína principal de la membrana externa (182 pb) y del plásmido críptico (206 pb). La identificación de estas partículas se realizó mediante sondas marcadas con colorantes fluorescentes que se detectaron mediante PCR en tiempo real.

Detección del Virus de Papiloma Humano. La detección del virus de papiloma humano (VPH) se realizó utilizando el ensayo de amplificación de ácidos nucleicos en tiempo real, para ello se utilizó el kit comercial Sistema Anyplex II PCR (Seegene Inc. Songpa-gu, Seoul, Korea) el cual detecta 19 serotipos de alto riesgo del VPH (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82) y 9 de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70) a partir de muestras cervicales. La amplificación y la detección automática del VPH se llevaron a cabo con el termociclador de tiempo real CFX96TM de Bio-Rad (Redmon, WA, USA). Este ensayo consiste en la amplificación de los genes E₆, E₇ y L₁ que difieren en cada serotipo.

OBTENCIÓN DE DATOS CLÍNICOS. Para el análisis estadístico serán: demográficas, clínicas, reproductivas y de comportamiento.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para describir las características demográficas de la población. Se calculó la prevalencia de cada una de las infecciones de transmisión sexual consideradas en el estudio, se estableció el Riesgo relativo y se realizaron asociaciones para medidas paramétricas con T de student y para no paramétricas X².

X. TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	ESCALA	INSTRUMENTO	VALOR
EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA	EXPEDIENTE CLÍNICO	AÑOS
ESTADO CIVIL	CUALITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	SOLTERA CASADA UNION LIBRE SEPARADA, VIUDA, DIVORCIADA
ESCOLARIDAD	CUALITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	NIVEL BASICO NIVEL MEDIO NIVEL SUPERIOR

NIVEL SOCIOECONOMICO	CUALITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	ESCALA 1 AL 5
ESTADO GESTACIONAL	CUALITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	EMBARAZADA NO EMBARAZADA
INFERTILIDAD	CUALITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	1. SI 2. NO
ANTECEDENTE DE ABORTOS	CUALITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	1. SI 2. NO
EDAD DE PRIMERA RELACIÓN SEXUAL	CUANTITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	AÑOS
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	CUANTITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	NUMERO DE PAREJAS
INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)	CUALITATIVA	DETECCIÓN DE DNA EN MUESTRAS CERVICOVAGINALES MEDIANTE PCR	INFECCIÓN POR VPH
INFECCION POR <i>Chlamydia trachomatis</i> (CT)	CUALITATIVA	DETECCIÓN DE DNA EN MUESTRAS CERVICOVAGINALES MEDIANTE PCR	INFECCIÓN POR CT
COINFECCION POR VPH-CT	CUALITATIVA	DETECCIÓN DE DNA EN MUESTRAS CERVICOVAGINALES MEDIANTE PCR	CO INFECCIÓN CT-VPH
LESIÓN CERVICAL	CUALITATIVA	EXPEDIENTE CLÍNICO	CITOLOGIA NORMAL LIEBG LIEAR CANCER CERVICAL

XI. DEFINICIONES OPERACIONALES

Infección por Virus del Papiloma Humano: detección de DNA en muestras cervico vaginales del Virus del Papiloma humano.

Infección por *Chlamydia trachomatis*: detección de DNA en muestras cervico vaginales de *Chlamydia trachomatis*.

Co infección de Chlamydia trachomatis y Virus del Papiloma Humano: detección de DNA en muestras cervico vaginales de *Chlamydia trachomatis* y Virus del Papiloma humano.

Infertilidad. Incapacidad de la pareja de lograr una gestación que lleve al nacimiento de un hijo, después de un año de mantener relaciones sexuales sin métodos de planificación familiar. Esta infertilidad puede ser primaria o secundaria a un previo embarazo.

Embarazo. Período de tiempo comprendido entre la fecundación del óvulo por el espermatozoide hasta el momento del parto

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Técnica de biología molecular que consiste en amplificación de un fragmento del gen de interés mediante el empleo de una enzima (taq polimerasa) y calor

PCR multiplex. Amplificación simultánea de más de un gen de interés en un solo paso.

XII. RECURSOS

1. Recursos Físicos:

Material del Laboratorio de Bioinmunología celular y molecular, Computadora, material de escritorio, impresora, formato de recolección de datos, plumas, papelería, y expediente clínico.

2. Recursos Financieros:

Fueron aportados por el Departamento de Infectología e inmunología del INPer.

3. Recursos humanos:

Investigador principal, Investigador asociado, asesor de tesis y personal de laboratorio del Laboratorio de Bioinmunología celular y molecular.

Investigador Principal:

Nombre	Fernando Martín Guerra Infante		
Departamento de Adscripción	Infectología	Cargo	Investigador en Ciencias Médicas D
Nivel máximo de estudios	Doctor en Ciencias	Status en el Sistema Nacional de Investigadores SNI	2
e-mail	fguerra_96@yahoo.com	Extensión del Servicio	261

Investigador Asociado

Nombre	Dr. José Guadalupe Gaspar Muñoz Gómez		
Departamento de Adscripción	Infectología	Cargo	Médico Residente de Infectología
Nivel máximo de estudios	Segundo año de Especialidad Medica	Status en el Sistema Nacional de Investigadores SNI	NA

Director de Tesis

Nombre	Dr. Jesús Roberto Villagrana Zesati		
Departamento de Adscripción	Infectología	Cargo	Médico adscrito del Depto. de Infectología
Nivel máximo de estudios	Maestro en Ciencias	Status en el Sistema Nacional de Investigadores SNI	NA

XIII. RESULTADOS

Características de la población

Participaron en el estudio 150 mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido entre el 1 de Abril de 2015 y el 30 de Octubre de 2015 de las cuales se eliminó una paciente por no contar con el expediente clínico. El 57% de las pacientes eran residentes de la ciudad de México, 40% del Estado de México y 4% de otros estados de la República Mexicana. El rango de edad fue de 15 a 67 años con una media de edad 34.6 años (DE 9.6).(Tabla3) En su mayoría las pacientes eran casadas (39%), con un nivel básico de educación (40%), de ocupación amas de casa (68.5%) y el 65% se clasifico de acuerdo al tabulador del INPER con un nivel socioeconómico 2 que

corresponde, agrupándose para su posterior análisis en dos grupos; un primer grupo como vulnerable y un segundo como no vulnerable. (Tabla 4)

Características Ginecológicas

De las 149 mujeres, el 28% (42) estaban embarazadas. La mayoría de las participantes en el estudio tuvo su primera relación sexual a los 18.3 años (DE 3.9) y refirieron en promedio 2.4 (DE 1.6) parejas sexuales. Se reportó uso de anticonceptivos en el 43% (63) siendo los métodos de barrera los más utilizados en un 39.5%. las características de la población se muestran en las tablas 3 y 4.

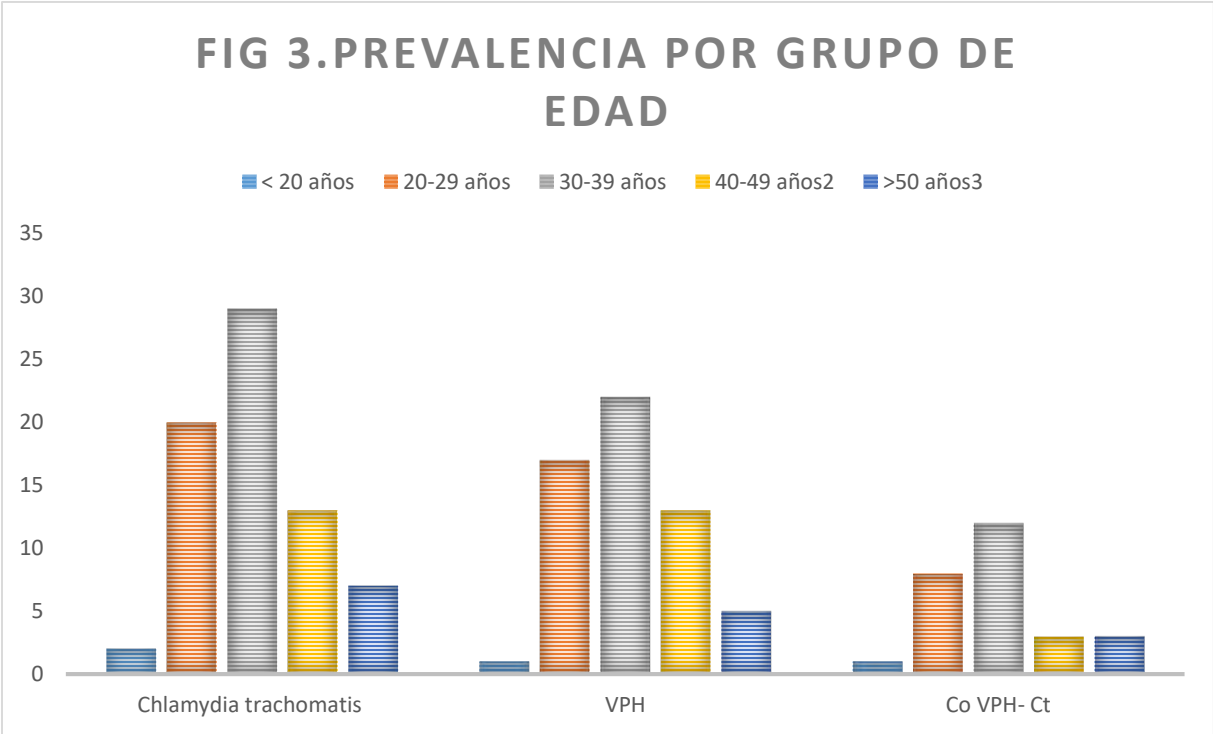
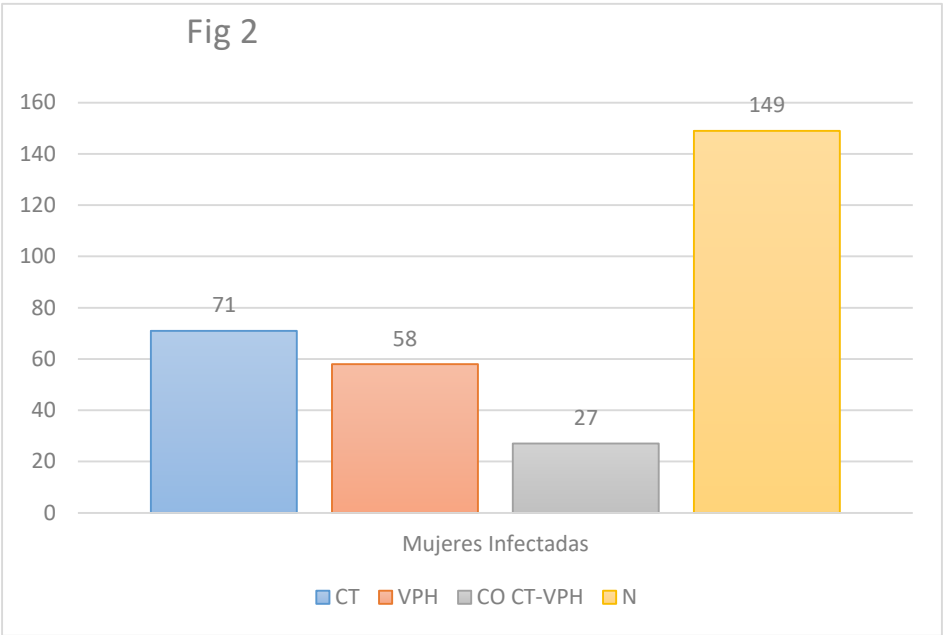
Se detectó presencia de CT en 71 mujeres, VPH en 58 mujeres y coinfección en 27 pacientes. (Fig 2)

TABLA 3. Características de la población estudiada

	n	%	Med ia	DE
Total	149	100%	-	-
Edad			34.6	9.3
< 20 años	6	4%	-	-
20--29 años	40	27	-	-
30 -39 años	58	39	-	-
40-49 años	33	22	-	-
> 50 años	12	8	-	-
Número de parejas sexuales			2.4	1.6
1	52	35	-	-
2	40	27	-	-
3	34	23	-	-
>4	23	15	-	-
IVSA			18.3	3.9
<18 años	89	59.7	-	-
>18 años	60	40.3	-	-

TABLA 4. Características de la población estudiada

	n	%
Total	149	100%
Lugar de Residencia		
CDMX	85	57
Edo. De México	60	40
Otro	4	3
Estado civil		
Soltera	37	25
Casada	59	39
Unión libre	45	31
Separada (viuda, divorciada)	8	5
Educación		
Nivel primario	60	40
Nivel Medio	55	37
Nivel superior	34	23
Ocupación		
Empleada con remuneración	22	15
Auto empleo	12	8
Ama de casa	102	68.5
Desempleada	8	5.5
Estudiante	5	3
Nivel socioeconómico		
1	24	16
2	97	65
3	22	15
4	4	2.7
5	2	1.3
Embarazadas	42	28%
No embarazada	107	72%
Infertilidad	28	19%
PGR	6	4%
Antecedente de Abortos	40	27%
Antecedente de ITS	6	4%
Antecedente de VIH	1	0.7%
Uso de Metodos anticonceptivos	63	42
Hormonales	6	9.5
DIU	22	35
Preservativo	25	39.5
Otros	10	16



Prevalencia de VPH

Se detectaron 58 mujeres infectadas, lo que corresponde al 39% del total de la población estudiada, con una media de 34.81 años (DE 9.8) lo que no representa una diferencia significativa al comparar la media de edad de las mujeres no infectadas ($t= 0.20$ $p> 0.05$). La prevalencia específica por grupos de edad se observa en la Fig. 3.

Un total de 60.3 % fueron mujeres casadas o que vivían en unión libre con resultado positivo a VPH, sin embargo se encontró una asociación significativa en las mujeres que no tenían una pareja estable. (RR= 2.06 IC95% (1.01 a 4.2) $p< 0.05$).

El nivel educativo predominante en la población infectada fue el nivel medio y superior, sin encontrar una relación directa entre el nivel de educación como factor de riesgo para VPH. (RR= 0.75 IC95% (0.38 a 1.49) $p> 0.05$. El nivel socioeconómico bajo o vulnerable fue el predominante en las pacientes infectadas (72.4%) sin representar un factor de riesgo estadísticamente significativo. (RR= 1.18 IC95% (0.5 a 2.7) $p> 0.05$).

El perfil epidemiológico completo de la población estudiada y su asociación con la prevalencia de VPH se muestra en la tabla 7

La media de inicio de vida sexual de las mujeres infectadas fue de 18.17 años (DE 4.04) vs 18.51 años (DE 3.82) en las mujeres no infectadas ($t= -0.5$, $p > 0.05$). No se encontró asociación significativa con el inicio de vida sexual antes de los 18 años en la población estudiada. ($p>0.05$).

Las pacientes infectadas tuvieron una media de vida sexual de 2.69 (DE 1.86), encontrando que el tener ≥ 2 parejas sexuales incremento en 2.25 veces el riesgo de adquisición de VPH siendo estadísticamente significativo. (RR= 2.25 IC 95% 1.08 – 4.6) $p< 0.05$.

El uso de métodos anticonceptivos no estableció una diferencia significativa para la adquisición de VPH, reportándose una prevalencia de infección del 50% en ambos grupos. (RR= 0.59 IC 95% 0.3- 1.16 $p> 0.05$). Se detectó una prevalencia del 29.3 % en mujeres embarazadas vs 70.7 % de las mujeres no embarazadas. Al realizar el análisis estadístico no se estableció asociación significativa entre el embarazo y la multiparidad para la adquisición VPH. (Tabla 7)

Al analizar la población infectada por VPH se detectó que la presencia de infección por múltiples genotipos virales, existiendo casos con combinación de hasta 4 genotipos virales. El 53.4% de las mujeres presentaron un genotipo único, en tanto 27 (46.6%) presentaron la combinación de más de 2 genotipos. Los genotipos VPH de alto riesgo se detectaron en 34 mujeres (58.6%), mientras los de bajo riesgo se detectaron en el 41.4%. En las tablas 5 y 6, se muestra los genotipos detectados en la población estudiada. De los de alto riesgo se detectaron en orden de frecuencia el VPH 66, 52, 16, 59, 58, 53, 51, 39, 73, 18 y 31. Por los de bajo riesgo los genotipos detectados en orden de frecuencia fueron el 62, 61, 54, 6, CP6108, 71, 83, 42, 84, 77, 67, 55, 70, 26 y 18.

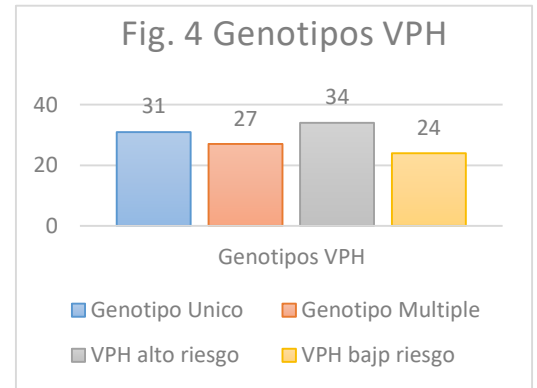


Tabla 5 Genotipos		VPH (No 58)	
		n.	%=
Bajo riesgo	6	3	5
	11	1	1.7
	26	1	1.7
	42	3	5
	54	4	6.8
	61	7	12
	70	1	1.7
	CP6108	3	5
	62	9	15.5
	55	1	1.7
	67	1	1.7
	77	1	1.7
	71	3	5
Riesgo indeterminado	83	3	5
	84	2	3.4

Tabla 6 Genotipos		VPH (No 58)	
		n.	%=
Alto riesgo	16	6	10.3
	18	1	1.7
	31	1	1.7
	39	2	3.4
	51	3	5
	52	7	12
	53	3	5
	56	6	10.3
	58	3	5
	59	6	10.3
	66	8	13.7
	73	1	1.7

TABLA 7	VPH (+)	VPH (-)	TOTAL	RR	IC 95%	SIGNIFICANCIA
N	58 n	91 n	149	-	-	-
EDAD MEDIA (DE)	34.81 (9.86)	34.46 (10.03)	-			t=0.20 p= 0.83 (p>0.05)
IVSA	18.17 (4.04)	18.51 (3.82)				t=-0.50 p= 0.61 (p>0.05)
≤ 18	32	57	89	0.73	(0.37 a 1.43)	χ ² =0.81 p= 0.36 (p>0.05)
>18	26	34	60			
PAREJAS SEXUALES	2.69 (1.86)	2.21 (1.47)				t=1.74 p= 0.82 (p>0.05)
≥2 PS	44	53	97	2.25	(1.08 a 4.6)	χ ² =4.84 p= 0.02 (p<0.05)
ESTADO CIVIL						
PAREJA ESTABLE (CASADA O UNION LIBRE)	35	69	104			
PAREJA INESTABLE (SEPARADA, SOLTERA)	23	22	45	2.06	(1.01 a 4.2)	χ ² =4.02 p= 0.04 (p<0.05)
EMBARAZO	17	41	58	1.09	(0.52 a 2.26)	χ ² =0.59 p= 0.80 (p>0.05)
NO EMBARAZO	25	66	91			
NUMERO DE GESTACIONES	1.95 (1.40)	2.02 (1.46)				t=-0.30 p= 0.76 (p>0.05)
≤3	49	74	26			
>3	9	17	123	0.80	(0.33 a 1.93)	χ ² =0.24 p= 0.62(p>0.05)
USO DE ANTICONCEPTIVOS						
SI	29	34	63	0.59	(0.30 a 1.16)	χ ² =2.31 p= 0.12 (p>0.05)
NO	29	57	86			
ANT. DE ABORTOS						
0 a 3	56	85	141			
>3	2	6	8	0.50	(0.99 a 0.18)	χ ² =0.69 p= 0.40 (p>0.05)
NIVEL SOCIOECONOMICO						
VULNERABLE	48	73	121	1.18	(0.50 a 2.78)	χ ² =0.150 p= 0.69 (p>0.05)
NO VULNERABLE	10	18	28			
ESCOLARIDAD EN AÑOS						
<9 AÑOS	21	39	60	0.75	(0.38 a 1.49)	χ ² =0.65 p= 0.42 (p>0.05)
>9 AÑOS	37	52	89			
Citología Normal	26	45	78			
Neoplasia cervical	32	46	71	1.20	(0.62 a 2.33)	χ ² = 0.30 p= 0.58 (p>0.05)

Tabla 8 Genotipos		Citología Normal		LIEBG		LIAG		CACU	
		n. 39	%=	N 28	%	n 15	%	n 7	%
Alto riesgo	16	1	2.5	2	7.1	3	20	-	-
	18	1	2.5	-	-	-	-	-	-
	26	-	-	-	-	1	6.6	-	-
	31	1	2.5	-	-	-	-	-	-
	33	-	-	-	-	-	-	-	--
	35	-	-	-	-	-	-	-	-
	39	-	-	2	7.1	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-	-	-
	51	1	-	2	7.1	-	-	-	-
	52	4	10.2	2	7.1	1	6.6	-	-
	53	1	2.5	1	3.5	1	6.6	1	14.2
	56	1	2.5	1	3.5	2	13.3	2	28.5
	58	3	7.7	-	-	-	-	-	-
	59	1	2.5	4	14.3	1	6.6	-	-
	66	2	5.1	3	10.7	2	13.3	1	14.2
	68	-	-	-	-	-	-	-	-
	69	-	-	-	-	-	-	-	-
	73	-	-	1	3.5	-	-	-	-
	82	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		16		17		10		4	
Bajo riesgo	6	2	5.1	1	3.5	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	1	6.6	-	-
	26	-	-	-	-	-	-	-	-
	40	-	-	-	-	-	-	-	-
	42	1	2.5	1	3.5	-	-	-	-
	43	-	-	-	-	1	6.6	-	-
	44	-	-	-	-	-	-	-	-
	54	4	10.2	-	-	-	-	-	-
	61	5	12.8	1	3.5	1	6.6	-	-
	70	1	2.5	-	-	-	-	-	-
	CP6108	1	2.5	2	7.1	-	-	-	-
	62	5	12.8	2	7.1	2	13.3	-	-
	55	-	-	1	3.5	-	-	-	-
	67	-	-	-	-	-	-	1	14.2
	77	1	2.5	-	-	-	-	-	-
	71	2	5.1	-	-	-	-	1	14.2
Riesgo indeterminado	83	1	2.5	1	3.5	-	-	1	14.2
	84	-	-	2	7.1	-	-	-	-
Total		23		11		5		3	

Prevalencia de *Chlamydia trachomatis*

Se detectaron 71 mujeres infectadas lo que corresponde al 47.6 % del total de la población estudiada, con una media de 35.15 años (DE 10 años) lo que no representa una diferencia significativa al comparar la media de edad de las mujeres no infectadas ($t= 0.65$ $p> 0.05$).

La prevalencia específica por grupos de edad se observa en la Fig.3

Un total de 73.2 % fueron mujeres casadas o que vivían en un unión libre con resultado positivo a CT, lo que no represento una diferencia significativa y no incremento el riesgo de infección en mujeres sin pareja estable. (RR= 0.73 IC95% (0.34 a 1.78) $p> 0.05$).

El nivel educativo predominante en la población infectada fue el nivel medio y superior, sin encontrar una relación directa entre el nivel de educación como factor de riesgo para CT. (RR= 0.74 IC95% (0.38 a 1.44) $p> 0.05$. El nivel socioeconómico demostró no incrementar el riesgo para adquirir CT. (RR= 0.74 IC95% (0.38 a 1.70) $p> 0.05$).

El perfil epidemiológico completo de la población estudiada y su asociación con la prevalencia de CT se muestra en la tabla 9

La media de inicio de Vida sexual de las mujeres infectadas fue de 18.17 años (DE 4.04 años) vs 18.56 años (DE 3.82 años) en las mujeres no infectadas ($t= -0.65$, $p > 0.05$). No se encontró asociación significativa con el inicio de vida sexual antes de los 18 años en la población estudiada. ($p>0.05$).

Las pacientes infectadas tuvieron una media de parejas sexuales de 2.42 (DE 1.58), encontrando que el tener ≥ 2 parejas represento un incremento en la posibilidad de contraer CT en 1.39 veces; sin embargo esta asociación no fue significativa. (RR= 1.39 IC 95% 0.70 – 2.74) $p> 0.05$.

El embarazo represento un incremento del riesgo para adquirir sin embargo esta asociación no fue significativa, (RR= 1.48 IC 95% 0.72 – 3.4) $p> 0.05$. Encontrando una mayor prevalencia de pacientes sin embarazo infectadas por CT. (23 vs 48).

En la mayoría de las pacientes infectadas no usaban métodos anticonceptivos (42 vs 39), siendo el DIU el método más utilizado. Otros factores de riesgo asociados a la adquisición de CT como son la perdida gestacional recurrente (> 3 abortos) y la infertilidad no reportaron un incremento significativo del riesgo en la población estudiada.

TABLA 9	CT (+)	CT (-)	TOTAL	RR	IC 95%	SIGNIFICANCIA
N	71	78	149			-
EDAD MEDIA (DE)	35.15 (10.5)	34.09 (9.38)				t=0.65 p= 0.51 (p>0.05)
IVSA	18.17 (4.29)	18.56 (3.53)				t= -0.61 p= 0.53 (p>0.05)
≤ 18	42	47	89	0.95	(0.49 a 1.84)	X ² =0.019 p= 0.89 (p>0.05)
>18	29	31	60			
PAREJAS SEXUALES	2.42 (1.58)	2.37 (1.71)				t=0.18 p= 0.85 (p>0.05)
≥2 PS	49	48	97	1.39	(0.70 a 2.74)	X ² =0.91 p= 0.33 (p>0.05)
ESTADO CIVIL						
PAREJA ESTABLE (CASADA O UNION LIBRE)	52	52	104			
PAREJA INESTABLE (SEPARADA, SOLTERA)	19	26	45	0.73	(0.36 a 1.48)	X ² =0.76 p= 0.38 (p>0.05)
EMBARAZO	23	19	42	1.48	(0.72 a 3.04)	X ² =1.18 p= 0.27 (p>0.05)
NO EMBARAZO	48	59	107			
NUMERO DE GESTACIONES	1.99 (1.49)	2 (1.38)				t=-0.60 p= 0.95 (p>0.05)
≤3	57	66	236			
>3	14	12	26	1.35	(0.57 a 3.15)	X ² =0.48 p= 0.48 (p>0.05)
USO DE ANTICONCEPTIVOS						
SI	29	34	63			
NO	42	44	86	1.11	(0.58 a 2.14)	X ² =0.11 p= 0.73 (p>0.05)
ANT. DE ABORTOS						
0 a 3	68	73	141			
>3	3	5	8	0.64	(0.14 a 2.79)	X ² =0.34 p= 0.55 (p>0.05)
INFERTILIDAD	16	55	71	1.3	(0.5 a 1.6)	X ² =0.48 p= 0.48 (p>0.05)
NIVEL SOCIOECONOMICO						
VULNERABLE	56	65	121	0.74	(0.32 a 1.70)	X ² =0.48 p= 0.48 (p>0.05)
NO VULNERABLE	15	13	28			
ESCOLARIDAD EN AÑOS						
<9 AÑOS	26	34	60	0.74	(0.38 a 1.44)	X ² =0.75 p= 0.38 (p>0.05)
>9 AÑOS	45	44	89			
Citología Normal	28	43	71			
Neoplasia cervical	43	35	78	1.88	(0.98 a 3.62)	X ² = 3.66 p= 0.05 (p≤0.05)

Prevalencia de Co infección de *Chlamydia trachomatis*

Nuestra muestra fue de 149 mujeres, de las cuales 71 contaron con resultado positivo a CT y 58 a VPH. Se encontró una prevalencia de coinfección CT-VPH en 27 mujeres (tabla 10)

TABLA 10

PREVALENCIA DE CO INFECCION CT-VPH

	VPH (+)	VPH (-)	CO CT-VPH	RR	IC 95%	SIGNIFICANCIA
CT (+)	27	44	27	0.93	0.48	$\chi^2=0.04$ $p= 0.83$ ($p>0.05$)
CT (-)	31	47	-	-	-	-

Lo que corresponde al 18.1 %, con una media de 34.8 años (DE 10.3 años) lo que no representa una diferencia significativa al comparar la media de edad en las mujeres no infectadas ($t= 0.125$ $p> 0.05$). La prevalencia específica por grupos de edad se observa en la Fig. 3 Obteniendo la más alta prevalencia en el grupo entre 30-40 años.

62.9% fueron mujeres casadas o que vivían en un unión libre con resultado positivo a Co CT-VPH, sin embargo el no contar con una estabilidad de la pareja no represento una asociación significativa para el desarrollo de la coinfección. (RR= 1.46 IC95% (0.61 a 1.35) $p< 0.05$).

Dentro de los factores sociodemográficos el nivel de educación básico no demostró una relación directa para incrementar el riesgo de contraer la infección. (RR= 0.69 IC95% (0.28 a 1.67) $p> 0.05$. El nivel socioeconómico bajo o vulnerable fue el predominante en las pacientes infectadas (74%) sin representar un factor de riesgo estadísticamente significativo. (RR= 0.59 IC95% (0.22 a 1.58) $p> 0.05$).

El perfil epidemiológico completo de la población estudiada y su asociación con la prevalencia de coinfección de CT- VPH como se muestra en la tabla 11.

La media de inicio de vida sexual de las mujeres coinfectadas fue de 17 años (DE 4.58) vs 18.68 años (DE 3.6) en las mujeres no infectadas, demostrando una diferencia de medias estadísticamente significativa ($t= -2.04$, $p < 0.05$).

Las pacientes infectadas tuvieron una media de parejas sexuales de 2.59 (DE 1.73), encontrando que el 74 % de las mujeres habían tenido ≥ 2 parejas sexuales, encontrando

incremento en 1.6 veces el riesgo de adquisición de la coinfección sin ser estadísticamente significativo. (RR= 1.6 IC 95% 0.65 – 4.25) $p > 0.05$.

El uso de métodos anticonceptivos no estableció una diferencia significativa para la adquisición de coinfección CT-VPH, reportándose una prevalencia de infección del 55.5% en las mujeres que negaron el uso de métodos anticonceptivos. (RR= 0.89 IC 95% 0.3- 2.08 $p > 0.05$). El embarazo como factor de riesgo no reportó un incremento significativo en la posibilidad de adquirir la coinfección. (RR= 1.09 IC 95% 0.43– 2.7) $p > 0.05$. Se reportó una prevalencia del 29.6% en mujeres embarazadas vs 30.4 % de las mujeres no embarazadas. La multiparidad y la pérdida gestacional recurrente no demostraron una asociación significativa para el desarrollo de la coinfección CT-VPH. Tabla 11.

Al analizar la genotipificación viral del VPH en las mujeres coinfectadas con CT se mostró una mayor prevalencia de un solo genotipo vs genotipos múltiples (67.7% y 22.3 % respectivamente) sin encontrar un incremento del riesgo significativa relacionado con el número de Genotipos virales. El genotipo viral más frecuente aislado fue el 16 en 5 pacientes.

Los genotipos VPH de alto riesgo se detectaron en 17 mujeres (62.9%), mientras los de bajo riesgo se detectaron en el 26.1%. La presencia de genotipos de alto riesgo presentó un incremento del riesgo en 1.4 veces para adquirir la infección sin embargo este incremento no fue significativo. (RR= 1.4 IC 95% 0.48 – 4.01) $p > 0.05$.

En la tabla 12 se muestra los genotipos detectados en la población estudiada. De los de alto riesgo se detectaron en orden de frecuencia el VPH 16, 59, 51, 39, 52, 56, 18, 53, 58 y 66. Por los de bajo riesgo los genotipos detectados en orden de frecuencia fueron el 6, 84, 71, 62, 11, 54, 61, CP6108, 55 y 67.

TABLA 11	CO CT-VPH (+)	CO CT-VPH (-)	TOTAL	RR	IC 95%	SIGNIFICANCIA
N	27	122	149			-
EDAD MEDIA (DE)	34.81 (10.35)	34.55 (9.88)				t=0.125 p= 0.90 (p>0.05)
IVSA	17 (4.58)	18.68 (3.6)				t= -2.04 p= 0.04 (p<0.05)
≤ 18	17	72	89	1.18	(0.49 a 2.79)	X ² =0.14 p= 0.70 (p>0.05)
>18	10	50	60			
PAREJAS SEXUALES	2.59 (1.73)	2.35 (1.63)				t=0.18 p= 0.85 (p>0.05)
≥2 PS	20	7	27	1.6	(0.65 a 4.25)	X ² =1.16 p= 0.28 (p>0.05)
≥3 PS	12	15	27	1.36	(0.58 a 3.18)	X ² =0.53 p= 0.46 (p>0.05)
ESTADO CIVIL						
PAREJA ESTABLE (CASADA O UNION LIBRE)	17	87	104			
PAREJA INESTABLE (SEPARADA, SOLTERA)	10	36	45	1.46	(0.61 a 1.35)	X ² =0.73 p= 0.39 (p>0.05)
EMBARAZO	8	34	42	1.09	(0.43 a 2.72)	X ² = 0.03 p= 0.84 (p>0.05)
NO EMBARAZO	19	88	107			
NUMERO DE GESTACIONES	1.89 (1.45)	2 (1.43)				t= -0.41 p= 0.67 (p>0.05)
≤3	22	101	123			
>3	5	21	26	1.09	(0.37 a 3.21)	X ² =0.26 p= 0.87 (p>0.05)
USO DE ANTICONCEPTIVOS						
SI	12	51	63			
NO	15	71	86	0.89	(0.38 a 2.08)	X ² =0.06 p= 0.80 (p>0.05)
ANT. DE ABORTOS						
0 a 3	26	115	141			
>3	1	7	8	0.63	(0.07 a 5.3)	X ² =0.18 p= 0.67(p>0.05)
NIVEL SOCIOECONOMICO						
VULNERABLE	20	101	121	0.59	(0.22 a 1.58)	X ² =1.10 p= 0.29(p>0.05)
NO VULNERABLE	7	21	28			
ESCOLARIDAD EN AÑOS						
<9 AÑOS	9	51	60	0.69	(0.28 a 1.67)	X ² =0.65 p= 0.41 (p>0.05)
>9 AÑOS	18	71	89			
Citología Normal	9	62	71			
Neoplasia cervical	18	60	78	2.06	(0.86 a 4.95)	X ² = 2.71 p= 0.10 (p>0.05)

Tabla 12 Genotipos		VPH (No 58)		Co infección Ct- VPH (No 27)	
		n.	%=	N.	%
Alto riesgo	16	6	10.3	5	18.5
	18	1	1.7	1	3.7
	26	-	-	-	-
	31	1	1.7	-	-
	33	-	-	-	-
	35	-	-	-	-
	39	2	3.4	2	7.4
	45	-	-	-	-
	51	3	5	3	11.1
	52	7	12	2	7.4
	53	3	5	1	3.7
	56	6	10.3	2	7.4
	58	3	5	1	3.7
	59	6	10.3	5	18.5
	66	8	13.7	1	3.7
	68	-	-	-	-
	69	-	-	-	-
	73	1	1.7	-	-
	82	-	-	-	-
				-	-
Bajo riesgo	6	3	5	2	7.4
	11	1	1.7	1	3.7
	26	1	1.7	-	-
	40	-	-	-	-
	42	3	5	-	-
	43	-	-	-	-
	44	-	-	-	-
	54	4	6.8	1	3.7
	61	7	12	1	3.7
	70	1	1.7	-	-
	CP6108	3	5	1	3.7
	62	9	15.5	2	7.4
	55	1	1.7	1	3.7
	67	1	1.7	1	3.7
	77	1	1.7	-	-
	71	3	5	2	7.4
Riesgo indeterminado	83	3	5	1	-
	84	2	3.4	2	7.4

Chlamydia trachomatis y Grado de lesión cervical

En pacientes positivas CT se observó una frecuencia del 74.1% con algún grado de neoplasia cervical, lo que demostró una relación estadísticamente significativa entre la detección de CT con la presencia de lesión cervical. (RR= 1.88 IC 95% 0.98 – 3.62) $p < 0.05$. Al realizar la estadificación de las lesiones cervical encontramos un 34.8% de mujeres con lesiones de alto grado vs un 65.2% de pacientes con Neoplasia cervical de bajo riesgo (tabla 14)

VPH y Grado de lesión cervical

De las 58 mujeres en quienes se detectó VPH, 26 mujeres presentaron citología normal representando el 44.8% vs 32 mujeres el 55.2% presentaron algún grado de neoplasia cervical. Tabla 14

De las 32 mujeres con neoplasia cervical, 19 mujeres presentaron n Lesión intraepitelial de bajo grado, 9 mujeres lesión intraepitelial de alto grado y 4 Mujeres cáncer cervical. Tabla

Al realizar el análisis estadístico no se encontró una relación significativa entre la presencia de VPH y el grado de lesión cervical sin embargo se reportó un aumento de la posibilidad de infección en 2.17 veces para adquirir neoplasia de alto riesgo. (RR= 2.17 IC 95% 0.81 – 5.79) $p > 0.05$.

Los pacientes con Genotipos de alto riesgo presentaron un mayor número de LIEAG y cáncer cervical. La distribución se observa específicamente en la tabla 13.

Co CT-VPH y Grado de lesión cervical

Se detectaron 27 caso de coinfección CT- VPH de las cuales 18 casos, el 67.7% presentaron algún grado de lesión cervical, lo que estableció un riesgo de 2 veces más posibilidades de presentar lesión cervical en mujeres coinfectadas CT-VPH, sin embargo no fue significativo (RR= 2.06 IC 95% 0.86 – 4.95) $p > 0.05$.

De las 18 mujeres coinfectadas, 11 mujeres presentaron lesión de bajo grado y 7 lesión de alto grado. (RR= 1.61 IC 95% 0.53 – 4.84) $p > 0.05$. De las 7 mujeres con lesión de alto grado en 3 mujeres se presentó cáncer cervical. Tabla 14

La presencia de coinfección CT-VPH con genotipos de alto riesgo no demostró una asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de neoplasia cervical. Sin embargo se reportó un incremento en el riesgo de contraer la infección en 2.27 veces. (RR= 2.27 IC 95% 0.35 – 13.9 $p > 0.05$).

En la tabla 15 se analizaron las características epidemiológicas específicamente a la población con coinfección CT-VPH y su asociación con el desarrollo neoplasia cervical. Donde se observa como un nivel socioeconómico vulnerable presenta un incremento significativo para presentar neoplasia cervical hasta en 10 veces. (RR= 10 IC 95% 1.3 – 71) $p < 0.05$. Sin existir asociación significativa al realizar la asociación con LIEAG. El no contar con una pareja estable es factor de riesgo significativo en 3.89 veces (RR= 3.89 IC 95% 0.82 – 77.8) $p < 0.05$.

En este caso el embarazo es incrementa el riesgo de neoplasia cervical en 2.27 veces siendo un valor significativo. (RR= 2.27 IC 95% 1.19 – 2.39) $p > 0.05$.

La presencia de antecedente de infertilidad se asoció significativamente con el desarrollo de neoplasia cervical. Otros factores de riesgo como la edad, el inicio de vida sexual activa, el número de parejas sexuales, la escolaridad, la multiparidad, el uso de anticonceptivos y la presencia genotipos múltiples de VPH y genotipos de alto riesgo no presentaron asociación significativa para el desarrollo de neoplasia cervical en las mujeres coinfectadas CT-VPH.

Tabla 13	VPH positivo	VPH Alto riesgo	VPH bajo riesgo	Co VPH-CT
	58	34	24	27
Citología Normal	26	13	13	9
LIEBG	19	12	7	11
LIAG	9	7	2	4
Cáncer Cervical	4	2	2	3
P=	$X^2=0.30$ $p= 0.58$ ($p>0.05$)	$X^2=1.44$ $p= 0.23$ ($p>0.05$)		$X^2=2.7$ $p= 0.10$ ($p>0.05$)
RR CUALQUIER ALTERACION CERVICAL	RR= 1.20 IC 95% (0.62 – 2.33)	RR= 1.90 IC 95% (0.66 A 5.50)		RR= 2.06 IC 95% (0.86– 4.95)
RR LESION DE ALTO RIESGO	RR= 2.17 IC 95% (0.81 – 5.79)	RR= 1.31 IC 95% (0.29 A 5.8)		RR= 1.61 IC 95% (0.53 – 4.84)

TABLA 14	TOTAL DE MUJERES CON NEOPLASIA CERVICAL	NEOPLASIA DE BAJO RIESGO	NEOPLASIA DE ALTO RIESGO	VPH GENOTIPO UNICO	VPH GENOTIPO MULTIPLE	VPH ALTO RIESGO	VPH BAJO RIESGO
VPH N=58	n=32 55.17 % $X^2=0.30$ $p= 0.58$ ($p>0.05$) RR= 1.20 IC 95% (0.62 – 2.33)	n=19 59.3 %	n=13 40.7 % $X^2= 2.47$ $p= 0.11$ ($p>0.05$) RR= 2.17 IC 95% (0.81 – 5.79)	n=31 53.4 %	n=27 46.6 %	n=34 58.6 %	n=24 41.4 %
CT (+) N= 71	n=43 74.1 % $X^2=3.66$ $p= 0.05$ ($p<0.05$) RR= 1.88 (IC 95% 0.98- 3.62)	n=28 65%	n=15 34.8% $X^2=0.76$ $p= 0.38$ ($p>0.05$) RR= 1.54 IC 95% (0.57 – 4.13)	-	-	-	-
CO CT-VPH N= 27	n= 18 67.7 % $X^2=2.7$ $p= 0.10$ ($p>0.05$) RR= 2.06 IC 95% (0.86– 4.95)	n=11 61.1%	n= 7 28.9 % $X^2=0.72$ $p= 0.39$ ($p>0.05$) RR= 1.61 IC 95% (0.53 – 4.84)	n=18 67.7 %	n= 9 23.3 % $X^2=3.54$ $p= 0.06$ ($p>0.05$) RR= 0.36 IC 95% (0.12– 1.05)	n= 17 62.9 % $X^2=0.39$ $p= 0.53$ ($p>0.05$) RR= 1.4 IC 95% (0.48– 4.01)	n=10 26.9 %

TABLA 15. ASOCIACION DE FACTORES DE RIESGO PARA NEOPLASIA CERVICAL EN MUJERES CO INFECTADAS CT-VPH

N= 27 MUJERES		CITOLOGIA NORMAL	NEOPLASIA CERVICAL	LIEBG	LIEAG	RR PARA NEOPLASIA CERVICAL	RR PARA LIEAG
EDAD	< 25 años	3	3			RR 0.4 IC 95% (0.06 a 2.56) X ² =24 P= 0.196 (P=> 0.05)	RR= 0.75 IC 95% (0.55 a 10.26) X ² = 0.047 P= 0.82 (P=> 0.05)
	>25 años	6	15				
IVSA ≤ 18		5	12	8	4	RR= 1.6 IC 95% (0.31 a 8.24) X ² = 0.318 P= 0.57 (P=> 0.05)	RR= 3.42 IC 95% (0.29 a 39.6) X ² = 0.46 P= 0.49 (P=> 0.05)
PS ≥ 2		7	13	7	6	RR= 0.74 IC 95% (0.11 a 4.86) X ² = 0.09 P= 0.75 (P=> 0.05)	RR= 2.0 IC 95% (0.27 a 14.78) X ² = 1.03 P= 0.30 (P=> 0.05)
PS ≥ 3		6	6	3	3	RR= 0.25 IC 95% (0.46 a 1.36) X ² = 2.7 P= 0.10 (P=> 0.05)	RR= 2.0 IC 95% (0.27 a 14.78) X ² = 0.46 P= 0.49 (P=> 0.05)
NIVEL SOCIOECONOMICO VULNERABLE		2	16	10	1	RR= 10.00 IC 95% (1.3 a 71.9) X ² =6.17 P= 0.01 (P=< 0.05)	RR= 0.6 IC 95% (0.03 a 11.4) X ² =0.11 P= 0.73 (P=> 0.05)
PAREJA ESTABLE		1	9	5	4	RR= 8 IC 95% (0.82 a 77.8) X ² = 3.89 P= 0.04 (P=< 0.05)	RR= 0.62 IC 95% (0.09 a 4.2) X ² = 0.23 P= 0.62 (P=> 0.05)
PAREJA INESTABLE		9	9	6	3		
ESCOLARIDAD							
< 9 AÑOS		1	8	5	3	RR= 6.4 IC 95% (0.65 a 62.4) X ² = 3.00 P= 0.08 (P=> 0.05)	RR= 0.90 IC 95% (1.33 a 6.08) X ² = 0.01 P= 0.91 (P=> 0.05)
>9 AÑOS		8	10	6	4		
EMBARAZO	SI	4	4	4	0	RR=0.35 IC 95% (0.64 a 1.99) X ² =6.82 P= 0.03 (P=< 0.05)	RR=2 IC 95% (1.18 a 3.37) X ² =3.27 P= 0.07 (P=> 0.05)
	NO	5	14				
MULTIPARIDAD >3		0	5	3	2	RR= 1.69 IC 95% (1.19 a 2.39) X ² = 3.06 P= 0.08 (P=> 0.05)	RR= 1.06 IC 95% (0.12 a 8.7) X ² = 0.04 P= 0.95 (P=> 0.05)
GENOTIPO VPH UNICO		2	7	6	5	RR= 2.27 IC 95% (0.35 a 13.9) X ² = 0.75 P= 0.38 (P=> 0.05)	RR= 0.48 IC 95% (0.06 a 3.6) X ² = 0.51 P= 0.47 (P=> 0.05)
GENOTIPO VPH MULTIPLE		7	11	5	3		
VPH ALTO RIESGO		4	13	9	4	RR= 2.27 IC 95% (0.35 a 13.9) X ² = 1.98 P= 0.15 (P=> 0.05)	RR= 0.29 IC 95% (0.35 a 2.5) X ² = 1.29 P= 0.25 (P=> 0.05)
VPH BAJO RIESGO		5	5	2	3		
USO DE ANTICONCEPTIVOS		4	8	4	4	RR= 1.00 IC 95% (0.20 a 5.00) X ² =0.001 P= 1.00 (P=> 0.05)	RR= 0.42 IC 95% (0.06 a 2.9) X ² =0.74 P= 0.38 (P=> 0.05)
INFERTILIDAD		3	1	1	9	RR= 0.11 IC 95% (0.10 a 1.3) X ² = 3.66 P= 0.05 (P=≤ 0.05)	RR= 1.7 IC 95% (1.1 a 2.5) X ² = 0.67 P= 0.05 (P=> 0.41)

X. DISCUSIÓN

En este estudio se exploró la prevalencia y características epidemiológicas en 149 mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de Infección por VPH y su coinfección con *Chlamydia trachomatis* (CT).

En primer lugar se determinó de forma independiente la prevalencia de cada microorganismo para así poder establecer la prevalencia de coinfección. A nivel mundial la prevalencia de CT se ha reportado en un rango del 5% al 22% en la población general, y con una prevalencia mayor en aquellas poblaciones de riesgo de hasta un 41%.^{21,26} En nuestro estudio detectaron 71 casos positivos a *Chlamydia trachomatis* lo que corresponde a una prevalencia del 47.6%, la cual es ligeramente mayor a la reportada en población Mexicana descrita en estudios previos, lo anterior posiblemente radique en que son pacientes con infección por VPH, lo que indica que posiblemente estas pacientes ya han estado expuestas a infecciones por otros microorganismos de transmisión sexual.²⁶

En la población estudiada, se detectaron 58 casos de mujeres infectadas con VPH lo que corresponde a una prevalencia del 39%. Valor superior a lo reportado en otros estudios realizados en nuestro país. A nivel mundial la prevalencia se encuentra en un rango muy amplia entre un 2 a 44%, siendo inferior a lo reportado por Deluca y cols., en la población Argentina.^{20,28}

Estas altas prevalencias para ambos microorganismos podrían ser secundarios a dos factores; en primer lugar la muestra utilizada en el estudio es exclusivamente población de riesgo que acude al instituto por un problema obstétrico o ginecológico a diferencia de la media de otros estudios realizados en población general.⁹ En segundo lugar debido a la sensibilidad y especificidad del método de diagnóstico molecular usado en el estudio.

Al realizar la Genotipificación del VPH se identificó que el 58.6% de los genotipos son de alto riesgo y 41.4% de bajo riesgo. En este estudio el porcentaje de genotipos de alto riesgo fue mayor a la reportada en 2 estudios previos y que fueron realizados en la ciudad de México.^{9,11} Sin embargo el resultado coincide con estudios anteriores como en

lo publicado por López y cols. Donde la mayor parte de los casos son de alto riesgo.^{9, 11,14} Así mismo es importante señalar que el 43.3% de las pacientes presentaron infección con más de un genotipo.

En el estudio realizado por Ochoa y cols., describió que la distribución de los genotipos de VPH es heterogénea en el país, identificando en el Norte con mayor frecuencia los serotipos 16, 18, 33 y 58; en la región central los genotipos 16, 18, 45 y 58; y en la región sur los genotipos 16, 18, 31 y 58.¹¹ En nuestro estudio los genotipos de alto riesgo que se registraron con mayor frecuencia fueron 16, 18, 52, 59 y 66. Evidenciándose una distribución de genotipos de forma diferente para 52, 59 y 66 que es diferente a lo reportado por Ochoa y cols.¹¹

Por otro lado, se ha informado que la infección por CT favorece la infección del VPH y que la coinfección aumenta del riesgo de neoplasia cervical. La infección por CT induce inflamación cervical crónica mediada principalmente por una respuesta inmune contra lo propio, lo que provoca adelgazamiento o pérdida de las células epiteliales de la mucosa genital y reparo por tejido fibroso, lo que produce la oclusión tubárica y por lo tanto la infertilidad. Aunado a esto, puede haber reducción de las células presentadoras de antígenos, reducción de la expresión de las citocinas e inhibición de la inmunidad celular, lo anterior puede contribuir para el desarrollo de metaplasia cervical y células blanco para la infección con VPH. Debido a lo anterior, la infección por CT se asocia con el incremento de la adquisición y persistencia de la infección por VPH.²¹

En el estudio que presentamos reporta la prevalencia de coinfección entre ambos microorganismos en un 18.1% del total de la población estudiada. Un resultado similar fue reportado en Italia por Pennatto y cols. Además la prevalencia estimada en Europa se encuentra entre el 10% y 24%. En la población latinoamericana, Tabora y cols., así como Quiñones y cols., informaron de una prevalencia del 28% tanto en Honduras, como en Colombia, respectivamente.^{28,18}

Una deficiencia que tiene el estudio es que no se puede conocer y establecer si la infección por CT fue primero que la de VPH o viceversa ya que la muestra fue estudiada simultáneamente para ambos microorganismos. Aunque se ha difundido ampliamente en

la literatura el papel de la infección primaria por *Chlamydia trachomatis* en la coinfección con VPH sin embargo este estudio no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa entre estas dos enfermedades.²² Esto puede explicarse al tamaño reducido de la muestra, ya que solo contamos con 27 casos de pacientes coinfectadas.

Al analizar la genotipificación encontramos al VPH 16 como genotipo más frecuente reportado, lo que coincide con la mayoría de publicaciones, sin embargo diferimos en el segundo genotipo que en nuestro caso fue el VPH 59. Resultados reportados por Fajardo-Ramírez y col.,²³ con muestras Monterrey informaron que el genotipo más frecuente fue el 59 en 17.6% mientras que el genotipo 16 fue del 7.6% (ocupo el tercer lugar en frecuencia) de las 1158 muestras analizadas. La disminución del genotipo 16 podría deberse posiblemente al uso de la vacuna de VPH que se aplica en niñas de 11 años y que se aplica desde el 2009

Las infecciones por *Chlamydia trachomatis*, VPH y la coinfección entre ambas comparten factores de riesgo sociodemográficos y ginecológicos. Dentro de los más estudiados encontramos la edad, el nivel socioeconómico, la escolaridad, el estado marital, el inicio de vida sexual, el número de parejas sexuales, el uso de métodos anticonceptivos, el embarazo y la multiparidad.^{18,29} En nuestro estudio se reporta una media de edad de 35 años (DE 10) en promedio para ambos microorganismos y su coinfección, sin embargo no se estableció una asociación significativa con respecto a la edad, esta falta de asociación es debido posiblemente a que son pacientes infértiles de mayor edad a la asociada con VPH.

A pesar de lo reportado en la literatura, en este estudio el embarazo, el nivel socioeconómico, el uso de anticonceptivos, la escolaridad y la multiparidad no mostraron un incremento significativo del riesgo para adquirir estos microorganismos o su coinfección.

Sin embargo, el análisis de riesgo relativo con respecto al estado marital se demostró que las pacientes que refirieron no estar casadas o en unión libre presentaron 2 veces mayor riesgo para presentar infección por VPH (RR= 2.06 IC95% (1.01 a 4.2) p< 0.05) y un

incremento no significativo en 1.46 veces para coinfección CT-VPH (RR= 1.46 IC95% (0.61 a 1.35) $p < 0.05$).

El inicio de vida sexual activa demostró una diferencia estadísticamente significativa, las mujeres que iniciaron sus relaciones sexuales menores a 17 años ($t = -2.04$, $p < 0.05$) tuvieron más riesgo de adquirir una coinfección CT-VP (RR= 1.18 IC 95% 0.49 a 2.79 $p > 0.05$). Nonato y cols., asocian la coinfección CT-VPH con un inicio de vida sexual a edad temprana a la inmadurez cervical, en la cual hay presencia de microtraumas que favorece el daño epitelial y facilita la entrada de microorganismos de transmisión sexual.³⁰

Aunque el número de parejas sexuales mostró una asociación significativa para la adquisición de VPH, en la coinfección no se presentó la misma asociación, pero cabe señalar que las mujeres con coinfección mostraron una relación de unión libre por lo que hay un factor externo como el causante de la infección y que posiblemente se debe a su pareja sexual esta infección.²¹

El potencial oncogénico de los papiloma virus se demostró hace mucho tiempo, encontrándose un 99.7% de ADN de VPH en muestras de cáncer cervicouterino. Existe una fuerte asociación entre los tipos de VPH denominados de alto riesgo oncogénico (15 genotipos) con el desarrollo de neoplasia cervical de alto grado. Sin embargo, en este estudio no se logró establecer relación significativa entre la presencia de VPH y el grado de lesión cervical.²¹ A pesar de lo anterior existe un riesgo de 2.17 veces para adquirir neoplasia de alto riesgo al tener genotipos de alto riesgo. (RR= 2.17 IC 95% 0.81 – 5.79).

Así mismo la infección por *Chlamydia trachomatis* mostró en este estudio una asociación significativa ($p = 0.05$) con la presencia de una lesión cervical (RR= 1.88 IC 95% 0.98 – 3.62). Se ha informado que el serotipo D de *C. trachomatis* produce una citotoxina que tiene efecto sobre las vellosidades de la mucosa epitelial de las Trompas de Falopio, así como la destrucción misma de las células.³⁵

Múltiples estudios han demostrado que la coinfección de VPH-CT incrementa el riesgo de desarrollo de Neoplasia intraepitelial, entre los que se encuentran los que reportan un riesgo de 3 veces más que en los pacientes sin coinfección con *Chlamydia trachomatis*.^{24,31,32}

Nosotros encontramos un riesgo de 2 veces más posibilidades de presentar lesión cervical en mujeres coinfectadas CT-VPH, sin embargo no fue significativo (RR= 2.06 IC 95% 0.86 – 4.95) $p>0.05$, esto podría deberse a que algunas pacientes infectadas solo con CT muestran lesión cervical lo que podría alterar el análisis.

Al analizar específicamente la población coinfectada VPH-CT la presencia de coinfección con genotipos de VPH de alto riesgo se reportó un incremento no significativo de contraer la infección en 2.27 veces. (RR= 2.27 IC 95% 0.35 – 13.9 $p>0.05$).

Al realizar esta investigación coincidimos con lo descrito por autores como Shew et al y Smith y cols. en que es importante señalar como en las mujeres coinfectadas existen asociaciones que pueden ser aplicadas a la población, como factores de riesgo para neoplasia cervical, sin embargo estas asociaciones no pueden generalizarse.^{31,24}

Las asociaciones estadísticamente significativas para desarrollo de neoplasia cervical que identificamos solo son aplicables a nuestra población que acude al Instituto Nacional de Perinatología y dado el diseño del estudio no podemos extrapolarlo a toda la población.

XI. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de VPH en mujeres atendidas en el instituto Nacional de Perinatología fue de 39%
2. La prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en mujeres atendidas en el instituto Nacional de Perinatología fue de 47.6%
3. La prevalencia de coinfección VPH- *Chlamydia trachomatis* en mujeres atendidas en el instituto Nacional de Perinatología fue de 18.1%
4. Las prevalencias de infección fueron superiores a lo reportado en población general, sin embargo se asemejan a lo reportado en población de riesgo
5. Se comprobó un asociación significativa en el incremento del riesgo de neoplasia cervical en población coinfectada CT-VPH
6. Es necesario tener un tamaño de muestra más grande que permita obtener mayores datos y establecer las asociaciones esperadas.

XII. BIOÉTICA

Al ser un estudio descriptivo, en donde no se hizo ninguna intervención directa con el paciente, ni ninguna maniobra, se consideró una investigación sin riesgo (menor al mínimo) de acuerdo al Art 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación. No ameritó consentimiento informado.

Los datos obtenidos en el estudio se analizaron y se publicarán sin vincular los resultados con la identidad de los sujetos de investigación, guardando estricta confidencialidad.

Se respetaron los principios éticos básicos en la Investigación, tomando en cuenta las normas internacionales y del país, tales como:

- Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud.
- Los principios básicos de la declaración Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

XIII. REFERENCIAS:

1. Workowski K. Bolan A. Sexually Transmitted Disease Guidelines Center for Disease Control and Prevention. MMWR 2015;64:3.
2. Organización Mundial de la Salud: Infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto reproductivo 2005
3. Camporiondo M. Farchi F. Ciccozzi M. Detection of HPV an co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real time PCR. Infezioni in Medicina,2016;1: 12-17.
4. Mckechnie ML, Hillman R, Couldwell D, et al. Simultaneous Identification of 14 Genital Microorganisms in Urine by Use of a Multiplex PCR-Based Reverse Line Blot Assay. Journal of Clinical Microbiology.. Journal of Clinical Microbiology, 2009;47: 1871-1877.

5. Cruz C. Ramos A. González R. Guía de prevención, diagnóstico y tratamiento de las ITS dirigida a personal de servicios de salud. 2011
6. Calderón E. Tratamiento y prevención de las enfermedades de transmisión sexual. Salud pública de México. 1999;41:4.
7. Gaydos Ch. Hardick J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. Expert Rev Anti Infect Ther.2014;12:657–672.
8. Mandell, Douglas, Bennett . Enfermedades Infecciosas. España: Principios y Práctica. 7° edición 2012
9. Lopez M. Medel M. Villalba J. et al. Prevalence of Human papillomavirus in woman from Mexico City Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2012;12:150-155.
10. Cortes M, Zarate G. Morbilidad materna. Manual de procedimientos estandarizados, 2015;2:15-17
11. Ochoa F. Guarneros D. Velasco M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015 ;14(3):157-163
12. Hernández G, Smith S. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. Salud Pública de México. 2005;47:6.
13. *Oswaldo C*.et al. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping, Rio de Janeiro 2009;104,755-763.
14. Salcedo P. Vallejo R. V, et al. Human papilloma-virus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican Institute for Social Security. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:23
15. Herrera Y. et al. Historia del tamizaje en el cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Social ; 2015;53: 670-7
16. Monroy V. Torres E. Villalba J. Et al. Diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* mediante PCR en pacientes que acuden a la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional Ginecol Obstet Mex.2009 ;77,13-20.

17. Panatto D, Daniela Amicizia D. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian females with normal cytology *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. Bioscience. 2015;11:1, 270–276.
18. Quiñones E, Rios D, Soto S. et al Chlamydia trachomatis frequency in a cohort of HPV- infected colombian women. *PLOS One Journal*. 2016;15,15-30.
19. Schmid R, Muniz R. Maternal Chlamydia trachomatis Infections and Preterm Births In a University Hospital in Vitoria, Brazil. *PLOS One Journal* . 2015;12,20-50
20. Zhu H., Luo H. et al. Chlamydia trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer. *Medicine Journal*. 2016;95:13
21. Frontela N, Rodríguez Y . Infección por Chlamydia trachomatis como cofactor en la etiología del cáncer cervical. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014;40(1):68-78
22. Marcial S, Aaron C. Association of Chlamydia trachomatis Infection With Redetection of Human Papillomavirus After Apparent Clearance. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;208:1416–21
23. Neerja B, Kriti P. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia - A pilot study . *Sreenivas Indian J Med Res*. 2013;137:535-539.
24. Smith J, Muñoz N .Evidence for Chlamydia trachomatis as a Human Papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer in Brazil and the Philippines 2002;185:324–31
25. Melo A, Lagos A. Virus papiloma humano y Chlamydia trachomatis según número de parejas sexuales y tiempo de actividad sexual en estudiantes universitarias en la Región de La Araucanía, Chile, *Rev Chilena Infectol*. 2016 ;33 (3): 287-292 .
26. Sanchez V, Torres A, et al. Diagnóstico de infección por Chlamydia trachomatis mediante PCR en pacientes que acuden a la clínica de especialidades de la mujer de la secretaria de la defensa nacional. *Ginecol Obstet mex*. 2009 ;77:13-18

27. Contreras M. Contreras A. Prevalence of Sexually Transmitted Pathogens Associated With HPV Infection in Cervical Samples in a Mexican Population, *Journal of Medical Virology*. 2015;87:2098–2105.
28. Deluca, Basiletti, Schelover, et al. *Chlamydia trachomatis* as a probable cofactor in HPV infection in aboriginal women from northeastern Argentina. 2013;15:5-8.
29. Nelba T. *Chlamydia trachomatis* and genital human papillomavirus infections in female university students in honduras. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2015;73(1):50–53
30. Nonato A. Ribeiro A et al. Prevalence and factors associated with coinfection of human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* in adolescents and young women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215:753.e1-9.
31. Verteramo R, Pierangeli A. et al. Human papiloma viruses an genital co infections in gynaecological outpatients *BMC infectious disease*.2009:9-16
32. Mahboobeh S., Koen Q. *Chlamydia trachomatis* and Risk of Prevalent and Incident Cervical Premalignancy in a Population-Based Cohort . *JNCI* 2010;102:23.
33. Tapio L.1, Proscovia B. *Chlamydia* infections and cervical high-grade precancer risk: A case-cohort study, *Int. J. Cancer*. 2013;133 :1756–1760.
34. Seraceni et al. Infectious Agents and Cancer High prevalence of hpv multiple genotypes in women with persistent *chlamydia trachomatis* infection ,*BioMed Central*. 2014;15,250-255
35. Stephens AJ. Et al. Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011: 9