



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica del Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4  
“Luis Castelazo Ayala”**

**Frecuencia de los genotipos de alto riesgo más comunes de VPH en mujeres  
con prueba de PCR positiva en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4**

**“Luis Castelazo Ayala”, IMSS.**

**REGISTRO R- 2024- 3606-019**

### **TESIS**

Para obtener el título de especialista en

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**Médico tesista**

Dra. Guadalupe Valeria Rivera Piña

**Investigador responsable y tutor de la tesis**

Nombre: Rogelio Apolo Aguado Pérez

**Investigador asociado y asesor metodológico**

Nombre: Eunice López Muñoz



Ciudad de México, abril 2024.



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.

Agradecimientos	3
Carta de aceptación del trabajo de tesis	4
Resumen	5
Summary	6
Marco teórico	7
Justificación	17
Planteamiento del problema	19
Objetivo del estudio	20
Variables	21
Criterios de selección.	21
Tipo de estudio	21
Universo de trabajo	23
Material y métodos	23
Consideraciones éticas del estudio	27
Resultados	28
Discusión	28
Conclusiones	30
Tablas	32
Bibliografía	33
Declaración de autenticidad y no plagio	36
Anexos	36

## INDICE GENERAL

### HOJA DE AGRADECIMIENTOS

Mi carrera, mi vida y quien soy se lo debo a mis papás, por su amor, su esfuerzo y sacrificio, por hacerme una mejor persona y doctora.

A mis hermanas Estrella y Naty por ser mis compañeras y mi compañía en este camino llamado vida.

A mi abuelita Elvira que me mira desde el cielo y que siempre me quiso ver feliz y realizada como toda una doctora.

Mariana y Brenda mis mejores amigas, que han caminado a mi lado desde hace más de una década, me han acompañado en mis mejores momentos y en los peores, las llevo en mi corazón por siempre.

A mi novio que me impulsa a ser mejor profesionalista, por tantos cafés, visitas al hospital y a ver la vida con amor, cariño y respeto.

Hoy soy quien soñé ser desde pequeña, gracias a mi por nunca rendirse, por luchar a pesar de las adversidades en este camino lleno de obstáculos.

En el hospital conocí amigos que se convirtieron en parte fundamental de mi formación, sin ustedes no habría concluido este camino, que la felicidad se regrese multiplicada por mil, Ixchel, Celina, Diana, Kevin, Iván, Samantha, estoy agradecida por su amistad.

A mis pacientes y profesores de Veracruz, por su confianza y sus enseñanzas, sin ustedes no habría sido posible ser una buena ginecóloga.

Al doctor Aguado y la doctora Eunice por creer en mi trabajo y su ayuda para concluir este trabajo.

## **CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS.**

Por medio de la presente informamos que la Dra. Guadalupe Valeria Rivera Piña, residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis: Frecuencia de los genotipos de alto riesgo más comunes de VPH en mujeres con prueba de PCR positiva en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS, con número de registro **R- 2024- 3606-019**, por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa.

---

**Dr. Oscar Moreno Álvarez**

Director General  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" Instituto Mexicano del  
Seguro Social

---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chequer**

Director de Educación e Investigación en Salud Unidad Médica de Alta  
Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" Instituto Mexicano Del  
Seguro Social

---

**Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez**

**Investigador responsable y tutor de la tesis**

Jefe de la División de Educación en Salud  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" Instituto Mexicano del  
Seguro Social

## RESUMEN

### Frecuencia de los genotipos de alto riesgo más comunes de VPH en mujeres con PCR positiva en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

**Antecedentes:** La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una infección de transmisión sexual prevalente que afecta a un número significativo de personas en todo el mundo. Entre los numerosos genotipos de VPH, ciertos tipos de alto riesgo están fuertemente asociados con el desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales, incluidas las lesiones de alto grado. Comprender la prevalencia de estos genotipos de alto riesgo en mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado es crucial para desarrollar estrategias de detección, prevención y manejo efectivas.

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de los genotipos de alto riesgo más comunes de VPH en mujeres con PCR positiva en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, descriptivo, retrospectivo, que incluyó a mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de lesión intraepitelial cervical de alto y bajo grado en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, con prueba de detección y genotipado para VPH en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de agosto de 2022. Se obtuvo información de variables descriptivas como la edad, gestaciones, tabaquismo y antecedente de displasia cervical. Como variable de resultado se recolectó información sobre el resultado de la PCR (VPH positivo o negativo a genotipos de alto riesgo), el genotipo del VPH individual (16 y/o 18) y el *pool* de otros genotipos de alto riesgo. Se realizó el análisis estadístico descriptivo en SPSS v.26 con tablas y gráficos de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la distribución de las variables cuantitativas. Se calculó la frecuencia de genotipos de alto riesgo, la frecuencia de genotipos de bajo riesgo y el número de genotipos de alto riesgo por paciente.

**Resultados:** Se registraron 44 pacientes con un rango de edad de 25 a 75 años, con un promedio de 45 años. El grupo de edad más común fue el de 35 a 45 años con 22 pacientes (50%), seguido del de 45 a 55 años con 11 pacientes (25%) (Tabla 1).

El tiempo medio de permanencia en el servicio de colposcopia previo a la realización de la PCR fue de 12.6 meses.

Las pacientes con resultados de PCR de alto riesgo fueron multi gestas.

Se investigó el tabaquismo en la totalidad de pacientes (44) de las cuales presentaban lesiones de bajo grado 11 (32%) eran fumadoras, 21 (62%) no fumaban y 2 pacientes dejaron de fumar (6%).

Los pacientes con alteraciones colposcópicas correspondientes con lesiones de alto grado y que fuman son 2 (25%), 6 pacientes no fuman (75%), ninguno dejó de fumar (Tabla 2). Dos pacientes con reporte colposcópico de lesión invasiva, una no fumaba y el otro lo hizo.

Se registraron 44 resultados de PCR con los siguientes resultados: corresponden a lesiones de bajo grado positivos para *pool*, 2 pacientes (5%), 0 positivos para genotipo 16, 25 pacientes positivos para genotipo 18 (57%), un paciente positivo para genotipo 16 y 18 (2%), 6 pacientes con resultado de PCR negativo (14%) (Tabla 3).

Los resultados de pacientes con lesiones colposcópicas de alto grado que resultaron positivos para el genotipo 16 son 4 (9%), positivos para el genotipo 18 fueron 2 (5%).

**Conclusión:** Las lesiones provocadas por virus de papiloma humano requieren un diagnóstico oportuno y seguimiento para evitar progresión de la enfermedad, conocer la frecuencia de genotipos de alto riesgo en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, es fundamental, siendo el virus 18 (57%) en pacientes con lesiones de alto grado seguido del 16 (9%) los más frecuentes, este estudio es parteaguas para describir las características demográficas de nuestra población y tomar medidas preventivas que impacten de manera positiva la salud de las mujeres mexicanas.

Palabras clave: VPH, lesión alto grado, lesión bajo grado, PCR, genotipo alto grado

## SUMMARY

### **Frequency of the most common high-risk HPV genotypes in women with positive PCR at the UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.**

Background: Human papillomavirus (HPV) infection is a prevalent sexually transmitted infection that affects a significant number of people worldwide. Among the numerous HPV genotypes, certain high-risk types are strongly associated with the development of cervical intraepithelial lesions, including high-grade lesions. Understanding the prevalence of these high-risk genotypes in women with high-grade cervical intraepithelial lesions is crucial to developing effective screening, prevention, and management strategies.

Objective: To know the frequency of the most common high-risk genotypes of HPV in women with positive PCR at the UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

Methodology: An observational, longitudinal, descriptive, retrospective study was carried out, which included women over 18 years of age with a diagnosis of high and low grade cervical intraepithelial lesion at the UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, with detection test and genotyping for HPV in the period between January 1 and August 31, 2022. Information was obtained on descriptor variables such as age, pregnancies, smoking and history of cervical dysplasia. As an outcome variable, information was collected on the PCR result (HPV positive or negative for high-risk genotypes), the individual HPV genotype (16 and/or 18), and the pool of other high-risk genotypes. The frequency of high-risk genotypes, the frequency of low-risk genotypes, and the number of high-risk genotypes per patient were calculated.

Results: A total of 44 patients with an age range of 25 to 75 years were registered, with an average age of 45 years. The most common age group was 35 to 45 years old with 22 patients (50%), followed by 45 to 55 years old with 11 patients (25%) (Table 1).

The mean length of stay in the colposcopy service prior to PCR was 12.6 months.

Patients with high-risk PCR results were multi-stage.

Patients with colposcopic alterations corresponding to high-grade lesions and who smoke were 2 (25%), 6 patients did not smoke (75%), and none quit smoking (Table 2). Two patients with colposcopic reports of invasive lesion, one did not smoke and the other smoked.

A total of 44 PCR results were recorded with the following results: 2 patients (5%) were low-grade positive, 0 genotype-16 positive, 18 (57%) genotype-positive patients, 16 and 18 (2%) genotype-positive, 6 patients had negative PCR results (14%) (Table 3).

The results of patients with high-grade colposcopic lesions who tested positive for genotype 16 are 4 (9%), positive for genotype 18 were 2 (5%).

Conclusion: Lesions caused by human papillomavirus require timely diagnosis and follow-up to avoid disease progression. Knowing the frequency of high-risk genotypes at the UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, is essential. Virus 18 (57%) being the most frequent in patients with high-grade lesions followed by 16 (9%), this study is a watershed in describing the demographic characteristics of our population and taking preventive measures that positively impact the health of Mexican women.

Keywords: HPV, high-grade lesion, low-grade lesion, PCR, high-grade genotype.

## MARCO TEÓRICO

### Definición y epidemiología de VPH en el mundo y en México

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus frecuente de transmisión sexual que es causante de la infección viral más común del aparato sexual y puede causar desde verrugas genitales en la piel, hasta lesiones precancerosas que pueden progresar a un cáncer, principalmente el cáncer de cuello uterino. Sin embargo, más del 90 % de las poblaciones afectadas con VPH consiguen eliminar la infección. (1,2).

Se dice que al menos, el 80 % de las mujeres se habrán infectado por lo menos con un tipo de VPH a lo largo de su vida. En mujeres asintomáticas de la población general, la prevalencia de la infección por el VPH oscila entre un 2 y un 44 % (3).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), mundialmente, el cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, con una incidencia de 604,000 nuevos casos en 2020 y la tasa de mortalidad mundial es de 13.3/100,000 en 2020. Más del 95 % de este tipo de cánceres se debe al VPH (1).

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la prevalencia regional del VPH fue del 16.1 % al 2017 y esas tendencias se mantienen. Se prevé que el cáncer cervicouterino aumente en América Latina y el Caribe en un 27% por lo que respecta al número de nuevos casos y en un 34% por lo que respecta al número de muertes para el 2030 (2).

En un estudio global, la prevalencia del VPH estandarizada por edad varió casi 20 veces entre las poblaciones, desde el 1.4 % en España hasta el 25.6 % en Nigeria. Además, la prevalencia del VPH16 fue más alta en África, pero las mujeres VPH positivas en Europa tenían significativamente más probabilidades de infectarse con el VPH16 (4).

## Características del VPH y patogénesis de su infección

Los VPH pertenecen a la familia *Papillomaviridae* y son virus con ADN de doble cadena circular con aproximadamente 8,000 pb, icosaédricos, sin envoltura, de aproximadamente 55 nm de diámetro que infectan epitelios cutáneos y mucosos (5). Todos los VPH poseen un genoma de ADN episomal de aproximadamente 8 kb de tamaño, el cual se puede dividir en tres secciones funcionales: la región temprana (E, *early*) que codifica al menos siete proteínas virales que tienen funciones reguladoras en la célula epitelial infectada y la replicación viral (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8); la tardía (L, *late*) que codifica las dos proteínas estructurales virales L1 y L2 de la cápside; y la región de control larga (LCR, *long control region*), también llamada región reguladora. El LCR contiene las secuencias reguladoras virales que actúan en cis y controlan la replicación y transcripción viral, así como el control postranscripcional. El genoma está encapsulado en una capa icosaédrica que comprende 360 copias de la proteína L1 organizadas en 72 capsómeros pentaméricos (6,7).

El VPH puede ingresar al epitelio a través de microabrasiones o para los VPH-AR que infectan el epitelio cervical, ingresan a las células de la unión celular escamosa de una sola capa entre el endo y el ectocérvix; además, para los VPH-AR, parece necesario que se infecten células epiteliales basales o madre en división activa (8,9).

La proteína de la cápside L1 del VPH se une a los receptores celulares ubicados en la membrana basal y los proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPG) parecen ser el principal receptor. Cuando el VPH se une, se produce un cambio conformacional en la cápside viral y esto permite la unión a un receptor secundario en la membrana de la célula diana. Posteriormente, el VPH ingresa por endocitosis y cuando los lisosomas se unen a estas vesículas endocíticas formando los fagolisosomas, se produce una reducción del pH, lo que provoca el

desmontaje de la cápside viral y, por tanto, la liberación del genoma viral que se transporta a través tubulina al núcleo, donde puede ingresar a través de poros nucleares (8,9).

Tras la entrada del virus al núcleo, se inicia la transcripción viral temprana donde participan E1 y E2. La replicación inicial de un genoma de VPH genera aproximadamente de 50 a 100 copias por núcleo. En las células infectadas, los genomas virales circulares se replican junto con la replicación del ADN celular y se dividen por igual en las células hijas mediante la unión de los genomas del virus a los cromosomas de la célula huésped a través de E2. Las proteínas virales probablemente se expresan en niveles bajos en las células basales infectadas para evitar la activación de la respuesta inmunitaria local, de esta forma, el VPH es capaz de mantener la infección de las células epiteliales durante un período de tiempo significativo. Es por esto por lo que el VPH es más agresivo en pacientes inmunodeprimidos (8,9).

La división de una célula epitelial basal infectada puede producir una célula amplificadora de tránsito que es capaz de diferenciarse y trasladarse a las capas epiteliales superiores. Estas células llevan consigo los genomas virales (8).

Los VPH poseen un promotor temprano (para VPH16 y 18) que es responsable de la expresión de proteínas en las primeras etapas del ciclo de replicación. Estos incluyen las oncoproteínas virales E6 y E7. E7 activa el ciclo celular de las células infectadas y estimula la actividad de los genes de control del crecimiento. Normalmente, las células responden a cualquier evento de proliferación celular no programado induciendo la apoptosis; por lo tanto, se podría esperar que la actividad de E7 induzca la muerte celular, pero, para evitar esto, se expresa la proteína E6, que se une a la ubiquitina ligasa, un regulador clave de la apoptosis, y la degrada; además, induce la traducción de proteínas y la proliferación celular. La acción hiperproliferativa de estas oncoproteínas puede provocar estrés en la horquilla de replicación del ADN celular, lo que da como resultado inestabilidad

genómica causando mutaciones y posteriormente la transición de la infección por VPH a cáncer (10,11).

La última fase del ciclo de vida viral implica la replicación vegetativa del ADN viral y, posteriormente, la formación de viriones. Las células infectadas causan entonces las verrugas genitales que pueden ser el primer síntoma de una infección por VPH (12).

### **Clasificación de genotipos de VPH**

Casi 280 tipos de VPH se han descrito en vertebrados y más de 200 tipos infectan a humanos (13). La caracterización de los nuevos VPH implica la secuenciación del genoma viral y la comparación con genomas de VPH conocidos. Por lo tanto, los VPH se clasifican en genotipos y cada genotipo difiere de otro en al menos un 10 % de diferencia de secuencia en la región del gen L1 altamente conservada (9,12). Actualmente, se han definido cinco grupos evolutivos de genotipos de VPH ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  y  $\nu$ ), de los cuales, el grupo más grande es el  $\alpha$ , el cual contiene 64 VPH que infectan principalmente los epitelios de las mucosas (14,15). El siguiente grupo más grande son los VPH del grupo  $\beta$  que infectan principalmente el epitelio cutáneo y se han identificado y caracterizado más de 50 tipos, que, junto con la radiación UV, pueden asociarse con carcinomas de células escamosas no melanoma (16). Los VPH de los tres grupos restantes ( $\gamma$ ,  $\mu$  y  $\nu$ ) normalmente solo causan enfermedad benigna (15).

Todos los VPH pueden inducir lesiones benignas; sin embargo, 12 tipos están estrechamente relacionados con las neoplasias malignas. Por esta razón, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó estos VPH como de alto riesgo (AR) ya que son oncogénicos y pueden infectar el tracto anogenital (11,16). Las proteínas virales E6, E6 y E7 son oncoproteínas que participan en la evolución a cáncer de la infección por VPH (9). Los VPH de bajo riesgo (BR) causan verrugas genitales o hiperplasia epitelial focal oral, según el

sitio de la infección, mientras que los VPH-AR causan neoplasia intraepitelial, que puede progresar a carcinoma invasivo (17).

Los VPH-AR son los agentes causales de aproximadamente el 5.2 % de todos los cánceres humanos en todo el mundo y el carcinoma de cuello uterino asociado al es el cuarto cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial (18,19). Este cáncer es causado principalmente por los genotipos VPH16 y VPH18, los cuales se detectan en hasta el 70 % de todos los cánceres de cuello uterino (20,21).

Los VPH-AR incluyen los genotipos: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82; mientras que los VPH-BR incluyen principalmente el VPH 6 y 11, aunque también los siguientes pueden causar verrugas en la piel (VPH 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 77, 80, 88, 92, 93, 95, 96). Los genotipos 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81 causan neoplasia intraepitelial de bajo riesgo (8).

#### **4. Detección de genotipos de VPH con prueba de híbridos**

El diagnóstico de infección por VPH, desde el punto de vista virológico, se hace mediante técnicas de biología molecular. Las más utilizadas son la captura de híbridos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (22,23).

La prueba de captura de híbridos es un ensayo de captura de anticuerpos con hibridación de ADN con sondas de ARN y amplificación de la señal, en la que el VPH se detecta por quimioluminiscencia en microplaca. Los resultados se expresan como presencia de VPH-BR (genotipos 6, 11, 42, 43 y 44) o presencia de VPH-AR (genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) (23). Esta prueba es la más antigua utilizada en tamizaje y ha sido validada clínicamente en múltiples estudios ya que permite detectar al VPH antes de que

genere lesiones en el cuello de la matriz y ha demostrado efectividad de 94 % (23,24).

La toma de la muestra se realiza mediante un cepillo que se introduce en el canal endocervical. Este cepillo se coloca en el tubo que acompaña la prueba, que contiene el medio para su transporte al laboratorio y ahí, las células cervicales se someten a una solución alcalina desnaturizante que expone el material genético. Posteriormente, mediante el uso de un cóctel de sondas de ARN, se produce, en presencia de cualquiera de los genotipos ya mencionados, la formación de un híbrido ADN viral-ARN. La hibridación se identifica mediante anticuerpos específicos y una solución quimio-luminiscente que produce una emisión de luz cuando hay presencia de híbridos. La lectura final de la señal de quimioluminiscencia permite reportar la prueba como positiva cuando hay emisión de luz o negativa cuando no la hay, sin embargo, en el resultado positivo, la prueba no permite identificar cuál genotipo es y tampoco si la paciente tiene uno o varios de estos tipos (25).

La detección de virus de papiloma humano se puede realizar a través de pruebas directas identificando el genoma de VPH de alto riesgo, amplificando un fragmento de ADN viral con o sin genotificación o mediante la detección de ARN mensajero, estas amplifican un fragmento del ADN viral mediante una reacción en cadena de polimerasa (PCR), las pruebas de genotipificación permiten detectar de manera específica virus como el 16 y 18, y los ARNm identifican oncoproteínas como E6 y E7 (25).

### **Clasificación de los hallazgos del Papanicolau con clasificación Bethesda y características de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo y alto grado**

Desde 1988, la *American Cancer Society* (ACS) y el *National Cancer Institute* (NCI) han recomendado que se realice una prueba de Papanicolaou y un examen pélvico anualmente después del inicio de la actividad sexual o a la edad de 18 años. Los objetivos del Sistema Bethesda (TBS) son proporcionar una

comunicación eficaz del laboratorio al proveedor clínico; facilitar la correlación citológico-histológica; facilitar la investigación sobre la epidemiología, biología y patología de la enfermedad cervical; y proporcionar datos reproducibles y confiables para comparaciones de análisis estadísticos nacionales e internacionales (26).

La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)

Las lesiones de bajo grado constituyen el 1.7 % de los resultados en las mujeres que se realizan tamizaje primario con toma de citología cervicouterina.

No se recomienda la determinación de VPH en mujeres con citología de LSIL ya que menos del 20 % de los casos son VPH negativos, por lo tanto, no es eficiente una prueba VPH como método de triage para remitir a colposcopia.

Las infecciones transitorias en mujeres menores de 25 años que manifiestan con alteraciones citológicas menores (ASC-US, LSIL) representan un riesgo significativo de sobrediagnóstico y sobretratamiento.

Las mujeres con resultado LSIL cuya colposcopia no evidencia lesión o tienen una zona de transformación tipo 3 se recomienda realizar un estudio endocervical con cepillado o biopsia y una vaginoscopia (27).

El sistema tiene cinco componentes de un informe de prueba de Papanicolaou: tipo de muestra, adecuación de la muestra, categorización general, interpretación/resultados y pruebas complementarias. Se pueden agregar dos componentes adicionales cuando corresponda: interpretación asistida por computadora de la prueba de Papanicolaou y notas educativas y comentarios adjuntos al informe de citología. Esta clasificación se muestra en la Tabla 1 (27).

**Tabla 1.** Sistema Bethesda 2014 (28).

<b>Componente</b>	<b>Resultados</b>
<b>Tipo de muestra</b>	Frotis convencional (Papanicolaou)/preparación en base líquida/otros.
<b>Adecuación de la muestra</b>	<p><i>Satisfactorio para la evaluación</i> (describa la presencia/ausencia de componentes endocervicales/zona de transformación y cualquier otro indicador de calidad: sangre parcialmente oculta, inflamación, etc.).</p> <p><i>Insatisfactorio para la evaluación</i> (especifique el motivo).</p> <p><i>Especímenes rechazados/no procesados</i> (especifique el motivo).</p> <p><i>Especímenes procesados y examinados, pero no</i></p>

	<i>satisfactorios para la evaluación de anomalías epiteliales debido a</i> (especifique el motivo).
<b>Categorización general (opcional)</b>	<i>Negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NILM). Otro: Referir interpretación/resultado. Anormalidad de células epiteliales: Referir interpretación/resultado. Especifique escamoso/glandular según corresponda.</i>
<b>Interpretación/resultado*</b>	<p><i>Hallazgos no neoplásicos (opcional para informar)</i></p> <p><i>Variaciones celulares no neoplásicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metaplasia escamosa</li> <li>• Cambios queratósicos</li> <li>• Metaplasia tubárica</li> <li>• Atrofia</li> <li>• Cambios asociados al embarazo</li> </ul> <p><i>Cambios celulares reactivos asociados con:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación incluyendo reparación</li> <li>• Cervicitis linfocítica</li> <li>• Radiación</li> <li>• Dispositivo anticonceptivo intrauterino (DIU)</li> </ul> <p><i>Estado de las células glandulares después de la histerectomía:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismos</li> <li>• <i>Trichomonas vaginalis</i></li> <li>• Organismos fúngicos morfológicamente consistentes con <i>Candida spp.</i></li> <li>• Cambio en la flora que sugiere vaginosis bacteriana</li> <li>• Bacterias morfológicamente consistentes con <i>Actinomyces spp.</i></li> <li>• Cambios celulares compatibles con el virus del herpes simple</li> <li>• Cambios celulares compatibles con citomegalovirus</li> </ul> <p><i>Otro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células endometriales (en mujer &gt; 45 años), (especificar si lesión intraepitelial escamosa es negativa)</li> </ul>
<b>Anomalías de células epiteliales</b>	<p><i>Células escamosas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Células escamosas atípicas (ASC) <ul style="list-style-type: none"> <li>-De importancia indeterminada (ASC)</li> <li>-No se puede excluir HSIL células escamosas atípicas (ASC-H)</li> </ul> </li> <li>2. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL, que abarca VPH/displasia leve/NIC 1)**</li> <li>3. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL, que abarca displasia moderada y grave/NIC 2 y NIC 3)</li> <li>4. Con características sospechosas de invasión (si se sospecha)</li> <li>5. Carcinoma de células escamosas</li> </ol>

	<p><i>Célula glandular</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atípico <ul style="list-style-type: none"> <li>-Células endocervicales</li> <li>-Células endometriales</li> <li>-Células glandulares</li> </ul> </li> <li>2. Atípico <ul style="list-style-type: none"> <li>-Células endocervicales</li> <li>-Células glandulares</li> </ul> </li> <li>3. Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i></li> <li>4. Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>-Endocervical</li> <li>-Endometrial</li> <li>-Extrauterino</li> </ul> </li> </ol>
<p>*NILM cuando no hay evidencia celular de neoplasia, este término debe indicarse en la sección de categorización general o en la sección de interpretación/resultado del informe, ya sea que haya o no organismos u otros hallazgos no neoplásicos.  NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical.</p>	

Las lesiones de alto grado (HSIL) agrupan a la displasia moderada/NIC II, displasia severa/NIC III y el carcinoma *in situ* (29). Las células HSIL se encuentran dispersas individualmente, como láminas con patrón de tablero de ajedrez (NIC2) o en agregados sincitiales de múltiples grupos hiper cromáticos tridimensionales. Las células HSIL son más pequeñas y muestran menos citoplasma que las células LSIL; además, poseen contornos nucleares irregulares con hendiduras frecuentes y surcos nucleares longitudinales (30,31). Por lo general, se observan núcleos hiper cromáticos, pero ocasionalmente normocrómicos o rara vez incluso hipocromáticos; también se observa cromatina gruesa distribuida uniformemente; pero a veces puede estar bien y los nucleolos generalmente están ausentes, pero pueden verse a lo largo de la periferia de los grupos de células HSIL en casos con extensión glandular endocervical (30,31). El citoplasma varía desde "inmaduro" denso "metaplásico" con vacuolación focal hasta citoplasma ocasionalmente densamente queratinizado (en contraste con el adenocarcinoma *in situ* con citoplasma delicado y en forma de encaje) (30,31).

**Estudios originales previos sobre genotipos de alto riesgo más comunes identificados en mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado en hospitales de México**

En un estudio realizado por Flores-Medina y cols. se determinó la frecuencia de infección por el VPH en mujeres del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) Isidro Espinosa de los Reyes en la Ciudad de México. Para ello, se incluyeron 65 mujeres entre 15 a 46 años que asistieron a consulta para atención gineco-obstétrica y se les tomó una muestra cervical para la detección/genotipificación del VPH. Se encontró que un total de 55.4 % mujeres resultaron positivas al VPH, en las que se identificaron 65 genotipos virales tanto en infección única (38.9%) como en infección por múltiples (61.1 %) genotipos, y el 29.2 % de los genotipos identificados, fueron de alto riesgo. Los genotipos de alto riesgo más comunes fueron VPH 52 (11.1 %) y VPH 51 (8.3 %), seguidos del 16, 31, 35 y 58 (todos con 5.6 %) y 33, 39, 18, 56 (todos con 2.8 %). Los genotipos de bajo riesgo más comunes fueron VPH 6 (44.4 %) y 53 (16.7 %). Un tercio de las mujeres con infección mostraron al menos un genotipo de alto riesgo. Los autores concluyeron que se observó una frecuencia relativamente baja de genotipos de alto riesgo, sin embargo, se identificó un porcentaje importante de coinfección por múltiples genotipos (32).

González Yebra y cols. identificaron infecciones múltiples de VPH en lesiones cervicales de bajo y alto grado en un grupo de mujeres en Guanajuato, a las cuales se les realizó citología y genotipificación del VPH. Se analizaron 90 casos y se encontró que el 26 % de positividad a VPH en mujeres sanas y 62 % presentó algún grado de lesión, siendo los genotipos más frecuentes el 59, 31, 16 y 51, aunque en la mayoría de las muestras se encontró infección múltiple. Por lo tanto, se identificó heterogeneidad de VPH en las muestras estudiadas en contraste con reportes internacionales (33).

González Losa y cols. investigaron la prevalencia y genotipos del VPH en biopsias de mujeres con lesión intraepitelial escamosa y cáncer de cuello uterino. Para ello, se estudiaron 200 mujeres secuenciales de la clínica de colposcopia del Hospital O'Horan en Mérida, Yucatán y el diagnóstico de VPH se realizó por PCR. Entre los

resultados, se observó que 186 mujeres fueron positivas para beta globina; 55.9 % tenían diagnóstico histológico de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, 36 % lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y 8.1 % cáncer de cuello uterino invasivo. La prevalencia de VPH fue del 56.4 % y el genotipo más común fue el VPH 58 en 28.5 % de todas las mujeres positivas, seguido del VPH 16 en 25.7 %, VPH 18 en 13.3 %, VPH 33 en 11.4 % y VPH 31 en 8.5 %; además, en todos los grados de las lesiones, el VPH 58 fue el más frecuente (34).

Amador y cols. tuvieron el objetivo de determinar la prevalencia y distribución del VPH de alto riesgo en mujeres entre 25 y 34 años en el servicio de colposcopia del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Guadalajara, Jalisco. Para ello, se incluyeron 84 mujeres con resultados citológicos anormales que habían sido probados con genotipado de 14 genotipos del VPH de alto riesgo por PCR. Se encontró un 17.85 % de mujeres con atipia escamosa cervical, 76.35 % con lesión intraepitelial de bajo grado, 4.7 % con lesión intraepitelial de alto grado y 1.1 % con células glandulares atípicas. El 78.5 % resultaron positivos para el panel de alto riesgo con 12 genotipos: 7.14 % fueron positivos para VPH 16, 3.5 % para VPH 18, y 4.76 % de casos fueron negativos. Por lo tanto, la prevalencia de VPH oncogénico de alto riesgo es alta (95%) en mujeres jóvenes con citología anormal (35).

En un estudio realizado por Heredia-Caballero y cols. se determinó la prevalencia del VPH y se describieron los genotipos más frecuentes. El estudio se realizó en mujeres atendidas en la consulta externa del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología en la Ciudad de México, aptas para prueba de PCR para la detección del VPH. Para los resultados se registraron 142 mujeres y la prevalencia del VPH fue de 9 %, de las cuales el 77 % estaba en riesgo alto, con el serotipo VPH56 siendo el más frecuente (además del 16, 31, 45, 51, 58, 59, 66, 68, 73); el resto 33 % que se clasificó con riesgo bajo, ninguno fue VPH6 u 8. Los autores concluyeron que la prevalencia del VPH varía entre los diferentes estudios realizados en México (36).

Finalmente, un estudio realizado por Mendoza y cols. tuvo como objetivo determinar la prevalencia de genotipos de alto riesgo del VPH en mujeres embarazadas del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE. El estudio incluyó a 61 mujeres embarazadas con 26 años media, a las cuales se les realizó citología cervical, colposcopia y genotipado de VPH de alto riesgo, mediante PCR. Los resultados arrojaron que el 29.51 % de las mujeres resultaron positivas al VPH de alto riesgo; 2 mujeres (11 %) eran VPH16 y 16 mujeres (89 %) eran VPH de alto riesgo con genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Se concluyó que la prevalencia de VPH de alto riesgo en gestantes es alta, aunque el genotipo más prevalente contenía el panel de 12 genotipos asociados a menor riesgo de cáncer con respecto a los tipos 16 y 18 (37).

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud e impacto.** El cáncer cérvico uterino continúa siendo un importante problema de salud pública en México, ocupando el segundo lugar entre los cánceres en mujeres. Una infección persistente con virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Además, una fracción significativa de otros tipos de cáncer, incluidos los de orofaringe, ano y pene, también están relacionados con la infección por VPH. La prevalencia general del virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) aumenta del 12 % en la citología normal al 89 % en el cáncer de cuello uterino, por lo que las infecciones persistentes con cepas específicas del HR-HPV son la principal causa de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado y cáncer de cuello uterino.

**Trascendencia.** Al realizar esta investigación se evaluaron los genotipos de alto y bajo riesgo más comunes identificados en mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. La infección por VPH es una de las infecciones de

transmisión sexual más comunes. La exposición a largo plazo a cepas específicas del HR-HPV conduce a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG). Estas lesiones, deben de ser detectadas y tratadas a tiempo para evitar su progresión y desarrollo a cáncer cuello uterino. El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia del genotipo de alto riesgo en mujeres con LIEAG y LIEBG. El conocimiento sobre la distribución de los genotipos del HR-HVP es crucial para guiar la introducción de vacunas profilácticas. Los resultados se podrían comunicar a la comunidad médica, académica y científica y apoyar así, una toma correcta de decisiones en el tratamiento de otras mujeres.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial, con un estimado de 604,000 casos nuevos y 342,000 muertes en 2020. Alrededor del 90% de los casos nuevos y muertes en todo el mundo en 2020 ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos.

Alrededor del 99.7% de los casos de cáncer cérvico uterino son causados por una infección genital persistente por HR-HVP. La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen espontáneamente, pero la infección persistente con los tipos oncogénicos o de alto riesgo puede causar cáncer de la orofaringe y las regiones anogenitales. El virus generalmente infecta el epitelio mucocutáneo y produce partículas virales en las células epiteliales maduras y luego provoca una interrupción en el control del ciclo celular normal y la promoción de la división celular descontrolada que conduce a la acumulación de daño genético.

Los VPH pueden infectar las células epiteliales basales de la piel o el revestimiento interno de los tejidos y se clasifican como tipos cutáneos o tipos mucosos. Los tipos cutáneos de VPH son epidermitróficos y atacan la piel de las

manos y los pies. Los tipos mucosos infectan el revestimiento de la boca, la garganta, las vías respiratorias o el epitelio anogenital. Según su asociación con el cáncer de cuello uterino y las lesiones precursoras, los VPH también se pueden agrupar en tipos de VPH de alto y bajo riesgo. Los tipos de VPH de bajo riesgo incluyen los tipos 6, 11, 42, 43 y 44. Los tipos de VPH de alto riesgo incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, y 70. La detección temprana de los tipos de VPH de alto riesgo en lesiones intraepiteliales puede mejorar la clasificación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes infectados.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto y bajo grado de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, con prueba de detección y genotipado para VPH en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de agosto de 2022:

¿Cuál es la frecuencia de los genotipos de alto riesgo más comunes de VPH?

### **OBJETIVOS**

#### **General**

Conocer la frecuencia de los genotipos de alto riesgo más comunes de VPH en mujeres con prueba de PCR positiva en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

#### **Específicos**

En mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de lesión intraepitelial cervical de alto y bajo grado en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, con prueba de detección y genotipado para VPH en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de agosto de 2022:

1. Describir las características demográficas de las pacientes, edad, gestas.
2. Conocer la frecuencia de factores de riesgo para infección por VPH incluyendo, tabaquismo, y el antecedente de displasia cervical.
3. Estimar la frecuencia de genotipos de VPH 16 y 18 y *pool* de alto riesgo.
4. Identificar los genotipos de VPH de alto riesgo más frecuentes.

## **HIPÓTESIS**

Por el diseño del estudio, no requiere hipótesis.

Sin embargo, se estima que la frecuencia de genotipos de alto riesgo identificados en mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto y bajo grado en la UMAE Hospital Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS con prueba de detección y genotipado para VPH en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de agosto de 2022, es mayor o igual al 30 %.

### **Tamaño de la muestra**

Por periodo de estudio. Se incluirán todas las mujeres que cumplan los criterios de selección en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de agosto de 2022.

### **Criterios de selección**

#### *Criterios de inclusión*

- Mujeres con diagnóstico de VPH asociado a lesión intraepitelial cervical de alto y bajo grado.
- Mayores de 18 años
- Con pruebas de detección e identificación del genotipo para VPH realizadas en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
- En el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de agosto de 2022.

### *Criterios de no inclusión*

- Mujeres con información sobre la variable de resultado incompleta.

### *Criterios de eliminación*

- Ninguno.

### **Definiciones operacionales**

	<b>Definición conceptual (diccionario)</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>Frecuencia</b>	Número de veces que se presenta un evento en una muestra o población con características específicas.	Número de veces que se detectó un estado positivo para VPH de alto riesgo, número de veces que se presentó el genotipo 16 y/o 18 y el <i>pool</i> de alto riesgo.
<b>Genotipo</b>	Conjunto de genes de acuerdo con su composición alélica en un individuo.	Positividad o negatividad a un tipo de VPH según su amplificación en la prueba de PCR (positivo o negativo a 16 y/o 18) y <i>pool</i> de alto riesgo.
<b>Alto riesgo</b>	Combinación de la probabilidad de que se produzca un evento y sus consecuencias negativas mayor al esperado en una población sin el factor de riesgo.	Combinación de la probabilidad de que se produzca displasia, cáncer cervicouterino, progresión de las lesiones cervicales, mayor al esperado en un grupo de mujeres con infección por VPH 16 y/o 18 y <i>pool</i> de alto riesgo vs un grupo sin la infección.
<b>VPH</b>	Grupos de virus relacionados	VPH se define como la

	entre sí que pueden ocasionar verrugas, células con displasia y cáncer. Es un virus que infecta a las células de la superficie y el revestimiento corporales de algunas cavidades y órganos.	presencia del virus del papiloma humano asociado a lesiones de bajo y alto grado identificado por colposcopia.
<b>Lesión intraepitelial cervical de bajo o alto grado</b>	Lesión dentro del epitelio del cérvix que tiene la capacidad o no de desarrollar eventos celulares que conducen al desarrollo del cáncer.	Detección de lesión dentro del epitelio del cérvix que tiene la capacidad o no de desarrollar eventos celulares que conducen al desarrollo del cáncer cervicouterino identificada por colposcopia.
<b>Pool</b>	Genotipos de VPH de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 73, 82 y 68).	Detección de positividad o negatividad a la amplificación por PCR de los siguientes genes incluidos en la prueba (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 73, 82 y 68).

## Identificación de las variables

### Variables descriptoras

Edad, tabaquismo, gestaciones, antecedente de displasia cervical, tiempo de seguimiento.

### Variable de resultado

Genotipo del VPH

- Clasificación del genotipo (alto o bajo riesgo)
- Genotipo individual (16 y/o 18)
- Genotipo del *pool* (otros genotipos) (positivo o negativo)

### Definición y operacionalización de las variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidades de medición
<b>Variables descriptoras</b>				
<b>Edad</b>	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo de vida del paciente registrado en el expediente.	Cuantitativa discreta	Años
<b>Gestaciones</b>	Total de embarazos que ha tenido una mujer, sin importar el resultado.	Número de gestas de la paciente registradas en el expediente.	Cuantitativa discreta	Eventos
<b>Tabaquismo</b>	Es una enfermedad crónica, adictiva y recidivante a la nicotina.	Registro en el expediente médico, de la adicción del paciente a la nicotina.	Cualitativa nominal	Si No
<b>Antecedente de displasia cervical</b>	Presencia de uno o más parientes biológicos con displasia cervical.	Registro en el expediente clínico de la existencia de un familiar con displasia cervical.	Cualitativa nominal	Si No
<b>Tiempo de seguimiento</b>	Contabilización del tiempo que se ha empleado desde un evento inicial hasta un evento final.	Tiempo registrado en el expediente clínico desde la realización de la prueba de PCR hasta su egreso del servicio de colposcopia.	Cuantitativa discreta	Meses

<b>Variable de resultado</b>				
<b>Genotipo de alto riesgo</b>	Genotipos que pueden ocasionar cáncer de cervicouterino, tumores de vulva, vagina, entre otros	Registro en el expediente clínico de la infección por VPH de alto riesgo. Los genotipos de alto riesgo incluyen a: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 70.	Cualitativa nominal	Si No
<b>Genotipo de bajo riesgo</b>	Genotipos que casi no causan enfermedades.	Registro en el expediente médico, de la infección por VPH de bajo riesgo. Los genotipos de bajo riesgo incluyen a: 6, 11, 42, 43 y 44.	Cualitativa nominal	Si No
<b>VPH 16 y/o 18</b>	Genotipo de alto riesgo asociado a displasia o cáncer cervicouterino con más frecuencia a nivel mundial.	Registro en el expediente médico, de la infección por VPH 16 y/o 18	Cualitativa nominal	Si No Ambos
<b>Pool de genotipos de VPH de alto riesgo</b>	Conjunto de genes de una población específica de genotipos del VPH de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 73, 82 y 68).	Registro en el expediente clínico del resultado del pool de VPH.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
<b>Número de genotipos de alto riesgo</b>	Total, de genotipos de alto riesgo identificados en el paciente.	Registro en el expediente médico, del número de genotipos de alto riesgo.	Cuantitativa discreta	Número de genotipo

### **Descripción del estudio**

1. Este estudio fue sometido a revisión por los Comités de Ética en Investigación y Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.
2. Tras la aprobación del proyecto por los comités, se identificaron los casos de mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de lesión intraepitelial cervical de alto y bajo grado en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, a las cuales se les realizaron pruebas de detección y genotipado para VPH durante el periodo de estudio en los criterios de selección.
3. Posteriormente, de los expedientes y resultados de genotipado se obtuvo la información de interés incluyendo: Edad, gestas, tabaquismo, antecedente de displasia cervical, genotipo (16, 18) frecuencia de genotipos de alto riesgo.
4. Finalmente, los datos fueron capturados en hoja de datos de Excel, Microsoft y posteriormente analizados en SPSS, IBM.
5. Una vez obtenidos los resultados se realizó una tesis de especialidad y se entregará como reporte final de la investigación.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brindó mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto se consideró como **investigación sin riesgo** ya que únicamente se consultaron bases de datos o registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro R2024-3606-19.
  - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron bases de datos o registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitieran la identificación de las participantes, se solicitó exención de carta de consentimiento informado.
  - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

## RESULTADOS

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para las variables cuantitativas con media y desviación estándar como la edad cronológica y gestas. Para las variables cualitativas como la frecuencia de genotipos de alto riesgo, el análisis descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

Se registraron 44 pacientes en seguimiento por lesiones cervicales en el servicio de colposcopia, de las cuales se realizaron prueba de PCR con antecedente de lesiones de bajo grado y alto grado.

El rango de edad fue de 25 a 75 años, con una media de 45 años. El grupo etario más frecuente fue el de 35 a 45 años con 22 pacientes (50 %), seguido por el de 45 a 55 años con 11 pacientes (25 %) (Tabla 1).

La media de tiempo en el servicio de colposcopia previo a la toma de PCR fue de 12.6 meses.

Las pacientes con resultado de PCR de alto riesgo son multigestas.

El hábito tabáquico se investigó en las 44 pacientes de las cuales presentan lesiones de bajo grado y son fumadoras 11 (32 %), las que no fuman son 21 (62 %), 2 pacientes lo suspendieron (6 %).

Las pacientes con alteraciones colposcópicas que corresponden a lesiones de alto grado y que fuman son 2 (25 %), 6 pacientes no fuman (75 %), ninguna lo suspendió (Tabla 2).

Dos pacientes con reporte colposcópico de lesión invasora una no fumaba y la otra sí.

Se registraron 44 resultados de PCR con los siguientes resultados, corresponden a lesiones de bajo grado positivas a *pool*, 2 pacientes (5 %), 0 positivas a genotipo 16, 25 pacientes con positivas al genotipo 18 (57 %), una paciente positiva a genotipo 16 y 18 (2 %), 6 pacientes con resultado negativo en PCR (14 %) (Tabla 3).

Los resultados de pacientes con lesiones colposcópicas de alto grado que son positivas a genotipo 16 son 4, (9 %), positivas a genotipo 18 fueron 2 (5 %),

positivas a ambos genotipos 16 y 18 fueron 2 (5 %), ninguna paciente positiva a *pool*, y ninguna con resultado negativo (Tabla 3).

Dos pacientes con diagnóstico colposcópico de lesión invasora con resultado positivo a genotipo 18 (5 %) (Tabla 3).

## **DISCUSION**

El VPH es principal factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en México, por lo que una infección persistente y un diagnóstico certero del genotipo de alto riesgo es una herramienta útil para el seguimiento y actuar medico en el servicio de colposcopia. La detección temprana de los tipos de VPH de alto riesgo en lesiones intraepiteliales puede mejorar la clasificación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes infectados. (41,42).

El tabaquismo favorece la progresión de las lesiones cervicales aumentando el estrés oxidativo y daño celular, por lo que su suspensión es indispensable en la población infectada con virus de papiloma humano (13).

No hay estudios mexicanos reportando la frecuencia del tabaquismo y las gestaciones en asociación con genotipos de VPH, sin embargo, el tabaquismo y la progresión de lesiones de alto grado son motivo de estudio por lo que en dicho trabajo se describen los resultados obtenidos en nuestra población.

La frecuencia de genotipos de alto riesgo en comparación con lo reportado en un estudio del hospital "López Mateos" es distinto siendo la infección por *pool* de alto riesgo los más prevalentes (43).

Los grupos de edad son los mismos reportados en bibliografía nacional, siendo las pacientes entre 40 y 45 años las más afectadas por el VPH. (43, 5)

En estudios actuales se han descrito la presencia de diversos genotipos en diferentes poblaciones de México. Colín-Orozco y cols (11) encontraron frecuencias del 14,6 %, 8,2% y 7,9% para genotipos de alto riesgo VPH 16, 18 y 58, mientras que los genotipos de bajo riesgo más frecuentes fueron VPH 11 y 53.

Por su parte, Lazcano-Ponce y cols (4), reportaron frecuencias iguales o menores

al 2% para genotipos de alto riesgo VPH16, 31 y 18. En otro reporte, Peralta-Rodríguez y cols (15), en un meta-análisis identificaron VPH16, 58 y 18 como los genotipos más frecuentes en el Oeste del país, para la región Central fueron los genotipos VPH16, 18 y 45, mientras que para la región Sur fueron VPH16, 18 y 31. (4).

## **CONCLUSION**

Las lesiones provocadas por el virus de papiloma humano requieren un diagnóstico oportuno y seguimiento para evitar progresión de la enfermedad. Conocer la frecuencia de genotipos de alto riesgo en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, es fundamental, siendo el virus 18 (57%) en pacientes con lesiones de alto grado seguido del 16 (9%) los más frecuentes. Este estudio es parteaguas para describir las características demográficas de nuestra población y tomar medidas preventivas que impacten de manera positiva a la salud de las mujeres mexicanas.

## TABLAS

Tabla 1. Grupos de edad

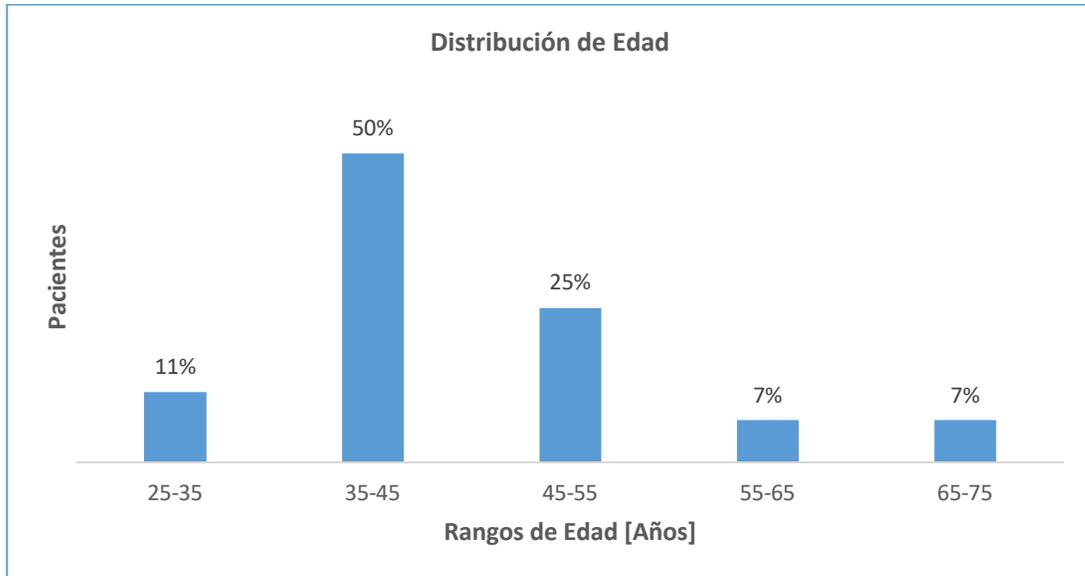


Tabla 2. Tabaquismo

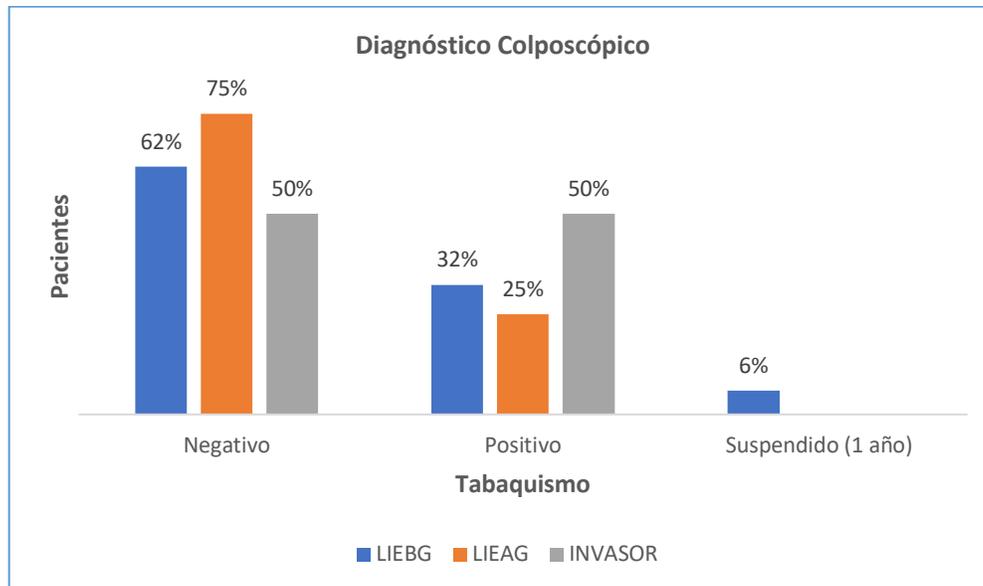
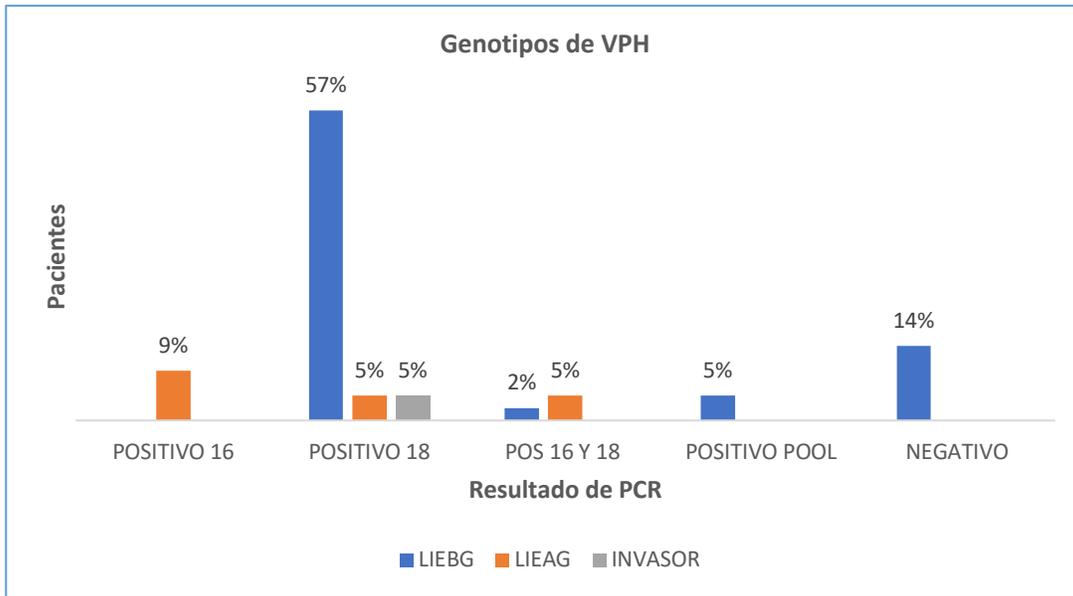


Tabla 3. Resultados de PCR.



>

<

## REFERENCIAS

1. OMS. Cáncer cervicouterino. Organización Mundial de la Salud. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. OPS. Virus del Papiloma Humano (VPH). Organización Panamericana de la Salud. 2018.
3. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24. <https://www.paho.org/es/vacuna-contraviruspapiloma-humano-vph>
4. Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet*. 2005;366(9490).
5. Bravo IG, Félez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1).
6. Van Doorslaer K. Evolution of the Papillomaviridae. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2).
7. Reina J, Muñoz N, Gloria Inés Sánchez G. El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano. *Colomb Med*. 2008;39(2).
8. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci*. 2017 Sep 1;131(17).
9. Araldi RP, Sant'Ana TA, Módolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018 Oct;106.
10. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2).
11. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2014 Jun;26.
12. Araldi RP, Assaf SMR, Carvalho RF de, Carvalho MACR de, Souza JM de, Magnelli RF, et al. Papillomaviruses: a systematic review. *Genet Mol Biol*. 2017 Feb 16;40(1).
13. Munday JS. Bovine and Human Papillomaviruses. *Vet Pathol*. 2014 Nov 30;51(6).
14. Barrionuevo-Rosas L, Bosch FX, Bruni L, de Sanjose S, Gomez D, Munoz MM. Human papillomavirus and related diseases in the world [Internet]. 2017 [cited 2023 May 31]. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf?t=1596108932106>
15. Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*. 2017 Jan 4;45(D1).

16. Tommasino M. The biology of beta human papillomaviruses. *Virus Res.* 2017 Mar;231.
17. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* 2017 Apr;772.
18. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, deVries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies. *Prev Med (Baltim).* 2011 Oct;53.
19. Chaturvedi AK. Beyond Cervical Cancer: Burden of Other HPV-Related Cancers Among Men and Women. *Journal of Adolescent Health.* 2010 Apr;46(4).
20. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine.* 2006 Jun 22;354(25).
21. Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt PE, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016 Jun 15;138(12).
22. Sasieni P, Castanon A. Safe thresholds for hybrid capture 2 test in primary cervical screening. *BMJ.* 2011 May 23;342(may23 1).
23. Chacón J, Mateos ML, Sanz I, Rubio MD, Baquero F. Genotipos de virus del papiloma humano más frecuentes en mujeres con citología cervicovaginal alterada utilizando técnicas de captura de híbridos y reacción en cadena de la polimerasa. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2006 Jun;33(3).
24. Serour Y, Bendahmane M, Abbou Baker F, Medles M, Moueddene B, Kraiba R. HPV test by Hybrid Capture II for the diagnosis of HR-HPV persistent infection. *Med Mal Infect.* 2017 Nov;47(7).
25. OPS/OMS. Sección 2: Resumen de las pruebas de VPH disponibles. In: Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. OPS/OMS; p. 9–17. <https://www.paho.org/es/>
26. Nguyen H, Nordqvist S. The Bethesda system and evaluation of abnormal pap smears. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(3):217–21.
27. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal.* 2022 Apr 30;19.
28. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. Springer; 2015.
29. Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2017;77:58–66.
30. Chivukula M, Shidham VB. ASC-H in Pap test--definitive categorization of cytomorphological spectrum. *Cytojournal.* 2006;3(1).
31. Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal.* 2021 Jul 17;18.
32. Flores-Medina S, García-Romero CS, Soriano-Becerril DM, Figueroa-Damián R, Márquez-Acosta G. Genotipificación del virus del papiloma humano en mujeres que asisten a un hospital gineco-obstétrico de tercer nivel de la Ciudad de México. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81(5).

33. González-Yebra B, Mojica-Larrea M, Alonso R, González AL, Romero-Morelos P, Taniguchi-Ponciano K, et al. HPV infection profile in cervical lesions. *Gaceta de México*. 2022 Oct 18;158(4).
34. González Losa M, Rosado-Lopez I, Valdez-González N, Puerto-Solís M. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients. *J Clin Virol*. 2004 Mar;29(3).
35. Amador P, López V, Herrera C. 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. *Arch Med Actual Trac Gen Inf*. 2013;5(9).
36. Heredia-Caballero A, Palacios-López G, Castillo-Hernández M, Hernández-Bueno A, Medina-Arizmendi F. Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecol Obstet Méx*. 2017;85(12).
37. Mendoza L, López V, Tamariz H. Genotipificación del Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo en pacientes embarazadas. *Arch Med Actual Trac Gen Inf*. 2012;5(9).
38. Cervical cancer [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
39. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023;11(2):e197–206.
40. Okunade KS. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602.
41. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(1):1–17.
42. Chacón J, Sanz I, Rubio MD, De La Morena ML, Díaz E, Mateos ML, et al. Detección y genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras de lesiones cervicales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(5):311–6.
43. Martínez-Portilla RJ, López-Velázquez JL, Martínez-Rojas GC, Aguilar-Villagómez MI, De la Torre-Rendón FE, Villafán-Bernal JR. Prevalencia de serotipos de VPH de alto riesgo detectados por PCR en pacientes con citología normal del Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE. *Ginecol Obstet Mex* 2016 sept;84(9).

### **Declaración de Autenticidad y No Plagio**

Por el presente documento, yo **Rivera Piña Guadalupe Valeria** alumno de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco - Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", del IMSS. Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado "*Frecuencia de los hallazgos citológicos en lesiones quísticas de la mama*" y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas "strictu sensu", así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Rivera Piña Guadalupe Valeria

**NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE**

## ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Frecuencia de los genotipos de alto riesgo más comunes de VPH en mujeres con prueba de PCR positiva en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

Folio: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años

<b>Gestas</b> _____	<b>PCR positiva o negativa</b> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
<b>Tabaquismo</b> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<b>Pool de alto riesgo</b> Positivo Negativo
<b>Antecedente de displasia cervical</b> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<b>Genotipos de alto riesgo (16, 18)</b> <input type="checkbox"/> 16 <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/> 16 y 18

Nombre de quien recolectó: \_\_\_\_\_

Fecha de recolección: \_\_\_\_\_



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3606**  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**  
Registro CONBIOTICA **CONBIOTICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Viernes, 23 de febrero de 2024**

**Doctor (a) Rogelio Apolo Aguado Pérez**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **GENOTIPOS DE ALTO RIESGO PARA VPH MÁS COMUNES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES DE ALTO GRADO DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4 DE LA CIUDAD DE MÉXICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **PROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2024-3606-019

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Doctor (a) Oscar Moreno Alvarez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Impreso

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**"Dictamen de Enmienda Aprobada"**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA**

FECHA: Jueves, 21 de marzo de 2024

**Doctor (a) Rogelio Apolo Aguado Pérez  
PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **GENOTIPOS DE ALTO RIESGO PARA VPH MÁS COMUNES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES DE ALTO GRADO DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4 DE LA CIUDAD DE MÉXICO** y número de registro institucional: **R-2024-3606-019** que consiste en:

Modificar Título

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**

**ATENTAMENTE**

**Doctor (a) Oscar Moreno Álvarez  
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606**

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**"Dictamen de Enmienda Aprobada"**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

FECHA: Miércoles, 20 de marzo de 2024

Doctor (a) Rogelio Apolo Aguado Pérez  
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **GENOTIPOS DE ALTO RIESGO PARA VPH MÁS COMUNES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES DE ALTO GRADO DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4 DE LA CIUDAD DE MÉXICO** y número de registro institucional: **R-2024-3606-019** que consiste en:

**Modificar Colaboradores**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**

**ATENTAMENTE**

Doctor (a) Oscar Moreno Álvarez  
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606

**IMSS**  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**"Dictamen de Enmienda Aprobada"**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

FECHA: Miércoles, 20 de marzo de 2024

Doctor (a) Rogelio Apolo Aguado Pérez  
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **GENOTIPOS DE ALTO RIESGO PARA VPH MÁS COMUNES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES DE ALTO GRADO DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4 DE LA CIUDAD DE MÉXICO** y número de registro institucional: **R-2024-3606-019** que consiste en:

Modificar Metodología

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**

**ATENTAMENTE**

Doctor (a) Oscar Moreno Alvarez  
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606

IMSS  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL