

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO MEDIANTE
HYBRID CAPTURE 2 EN POBLACIÓN FEMENINA DE 30 A 65 AÑOS
DEL CENTRO DE SALUD RURAL DISPERSO LA LAGUNA, SAN
PABLO AUTOPAN, 2012-2013.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA PRESENTA:

M.P.S.S. YEDID MEDINA NAVA

DIRECTORES DE TESIS:
PH. D. JAVIER JAIMES GARCÍA
M. EN A. M. RICARDO PAULINO GALLARDO DÍAZ

REVISORES DE TESIS
M. EN I.C. JOAQUÍN ROBERTO BELTRÁN SALGADO
M. C. ABRAHAM DIEGO REYES
E. EN GAST. DAVID CAMPUZANO LOZA
E. EN ANEST. J. MARIOL PALACIOS LARA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013.

**DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
MEDIANTE HYBRID CAPTURE 2 EN POBLACIÓN FEMENINA DE
30 A 65 AÑOS DEL CENTRO DE SALUD RURAL DISPERSO LA
LAGUNA, SAN PABLO AUTOPAN, 2012-2013.**

El que entre ustedes quiera ser grande, deberá servir a los demás. Soy yo quien los ha elegido y los ha destinado para que vayan y den fruto y su fruto permanezca.

Mat 20, Jn 15.

AGRADECIMIENTOS

A MI CREADOR.

Por cada una de las bendiciones con las que ha llenado e iluminado mi vida.

A MI PADRE. DR. BENJAMIN MEDINA MIRANDA

Por su confianza a cada paso que doy, por transmitirme su amor fiel y constante a este bello arte.

A MI MADRE. DRA. AVELINA NAVA CEDILLO

Por su amor, por ser mi guía y ejemplo de vida, perseverancia y fortaleza.

A MIS HERMANAS.

DIANA ITZEL MEDINA NAVA

SANDRA SARAHI MEDINA NAVA

JESSICA MICHELLE MEDINA NAVA

Por permitirme compartir este bello camino a su lado.

A la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO, le ofrezco mi eterna gratitud por haberme brindado el mejor de los conocimientos y forjarme como Médica Cirujana.

A mis Directores y Revisores de Tesis, con admiración y afecto, gracias.

ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Marco Teórico.....	2
I. 1 Virus del Papiloma Humano (VPH)	
I.2 Epidemiología de infecciones por VPH	
I.3 Cáncer Cervicouterino y VPH	
I.4 Cribado para VPH	
I.5 Vacunas contra VPH	
III. Planteamiento del problema.....	21
IV. Justificación.....	22
V. Hipótesis.....	23
VI. Objetivos.....	24
VII. Metodología.....	25
VI.1 Tipo y diseño de estudio.....	25
VI.2 Operacionalización de variables.....	26
VI.3 Universo de trabajo y muestra.....	27
VI.3.1 Criterios de inclusión.....	27
VI.3.2 Criterios de no inclusión.....	27
VI.4 Instrumento de investigación.....	27
VI.5 Desarrollo de proyecto.....	28
VI.6 Límite de espacio.....	28
VI.7 Límite de tiempo.....	28
VI.8 Cronograma.....	28
VI.9 Diseño de análisis.....	29
VIII. Implicaciones éticas.....	30
IX. Resultados (tablas y gráficos).....	31
X. Resultados (descripción).....	37
XI. Discusión.....	39
XII. Conclusiones.....	42
XIII. Recomendaciones.....	43
XIV. Bibliografía.....	44
XV. Anexos.....	47

RESUMEN

Una infección persistente por tipos virales de alto riesgo del Virus del Papiloma Humano (VPH) desde el punto de vista biológico y epidemiológico es importante para el desarrollo de Cáncer Cervicouterino, siendo copartícipe de la evolución a neoplasias en el 70% de los casos. **Objetivos:** Determinar los resultados de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en población femenina de 30 a 65 años del Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan, durante el periodo de un año. **Material y métodos:** Se revisan los expedientes de pacientes que acudieron para detección de VPH mediante Hybrid Capture 2 (HC2) siendo un total de 188 pacientes, de las cuales se excluyeron 19 pacientes por estar fuera de rango de edad y 31 por no contar con resultado de la muestra de detección; de tal manera que el estudio quedó representado por 138 pacientes. **Resultados:** El intervalo por grupo de edad en el que predomina la detección es de 35 a 39 años con 40 casos (28.9 %). Referente al resultado de Hybrid Capture 2; 131 casos fueron negativos (94.93%) y 7 positivos (5.07%); 2 casos fueron del grupo de 30 a 34 años, 4 casos del grupo de 35 a 39 años y un caso de 40 a 44 años. **Conclusiones:** En el estudio los resultados de detección del VPH mediante captura de híbridos arrojaron una prevalencia del 5.07%. El cribado mediante HC2 para detección de serotipos con alto poder oncogénico resulta importante para intervenir en la transformación de éste, la infección persistente y su evolución a displasia.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano (VPH), Hybrid Capture 2 (HC2), detección de VPH, tamizaje.

SUMMARY

A persistent infection by high-risk viral types of Human Papilloma Virus (HPV) from biological and epidemiological point of view is important for the development of Cervical Cancer, being partner of the evolution to neoplasms in 70% of cases. **Objectives:** Determine the results of detection of Human Papilloma Virus by using Hybrid Capture 2 in female population 30 to 65 years from the Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan, for a period of one year. **Material and methods:** The files of patients who came for detection of HPV by Hybrid Capture 2 (HC2) had being reviewed with a total of 188 patients, 19 patients were excluded because they were outside the age range and 31 by not having the detection result; so the study was represented by 138 patients. **Results:** The range by age group in which predominated the detection was 35 to 39 years with 40 cases (28.9%). Concerning the result of Hybrid Capture 2; 131 cases were negative (94.93%) and 7 were positive (5.07%); 2 cases were from the group 30-34 years, 4 cases from 35 to 39 age group and a case from 40 to 44 years. **Conclusions:** In the study results of detection of HPV by Hybrid Capture 2 showed a prevalence of the 5.07%. HC2 by screening for detection of serotypes with high oncogenic risk is important to intervene in its transformation, persistent infection and progression to dysplasia.

Key words: Human Papilloma Virus (HPV), Hybrid Capture 2 (HC2), HPV detection, screening.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Estructura y clasificación del Virus de Papiloma Humano

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un agente de la familia Papovaviridae perteneciente al género Papilomavirus, descrito por primera vez en los años 30. Usualmente, el resultado de la infección es la formación de un crecimiento benigno, verruga o papiloma, ubicado en cualquier lugar del cuerpo. Existe un gran interés en el VPH como factor de riesgo para desarrollar Cáncer Cervicouterino.

Virus de tamaño 52 a 55 nm, peso 72 kD, cápside con una estructura icosaédrica organizada en 72 capsómeros y una doble cadena de ADN circular de 7.500 a 8.000 pb.

Las cápside proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros heicosaédricos. Hacia el interior de la cápside se encuentra un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación.

El genoma del VPH está conformado por dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés Early: temprano), y aquellos codificados durante las etapas tardías del ciclo de replicación del mismo, conocidos como L (del inglés Late = tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es un gene tardío), y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado los genes tardíos codifican las proteínas

estructurales que conforman la cápside viral. (1)

La E2 codifica para tres proteínas que funcionan como factores de transcripción; éstos son reguladores intragenómicos a través de la formación de dímeros en sitios específicos de unión. E1 promueve la

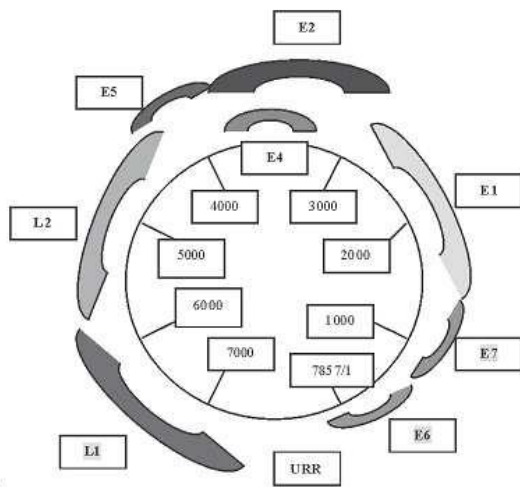


Fig. 2. Representación esquemática del genoma del VPH. E-1.a E7, genes de expresión

replicación viral. E5 participa en las fases tempranas de la infección. E6 y E7 participan en el proceso de transformación viral mediante la unión a las proteínas celulares p53 y Rb, respectivamente, desregulando el crecimiento celular e inhibiendo la apoptosis. Los genes tardíos L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside viral. La L1 tiene un peso molecular de 55 Kd, es la proteína principal de la cápside y presenta similitudes en los diferentes tipos de VPH, a diferencia de la L2, que presenta muchas más variaciones. De acuerdo con el tipo de VPH se presentan variaciones en el tamaño y composición de nucleótidos. Dentro de esta región se regula la transcripción de los genes E6 y E7.

Una región de aproximadamente 4000 pares de bases codifica las proteínas para la replicación viral y la transformación celular; otra región que posee 3000 pares de bases codifica proteínas estructurales de las partículas virales y finalmente una región de 1000 pares de bases que no codifica y contiene los elementos reguladores de la replicación y transcripción del ADN viral.

Tipos de Virus de Papiloma Humano

La clasificación de los tipos y subtipos se fundamenta en la especificidad de especie y en la homología de las secuencias de polinucleótidos. Los genomas de VPH que se han secuenciado hasta el momento tienen una estructura básica muy interesante, con homología del 45 al 85% en su secuencia de nucleótidos. Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápside presentan una diferencia secuencial superior al 10%. (2)

De los más de 100 genotipos diferentes, aquellos capaces de infectar la mucosa genital se clasifican en tres grandes grupos: cutáneos, epidermodisplasia verrugociformis (EV) y mucosos.

Los tipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas (tipos 6 y 11 principalmente) son conocidos como tipos de "bajo riesgo" y se encuentran preferentemente en los condilomas acuminados, mientras que aquellos tipos asociados a lesiones malignas (tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 45, 51 y 52, principalmente) son conocidos como virus de "alto riesgo". Entre ellos, los VPH 16 y 18 son los oncogénicos más comunes, que causan aproximadamente el 70 % de los cánceres cervicales en todo el mundo. Otras clasificaciones menos estrictas incluyen a los tipos 56, 58 y 59, 68, 73 y 82, y los tipos 26, 53 y 66 como probablemente carcinogénicos. (3)

De acuerdo a la predilección por órganos comprenden:

Epitelio cutáneo: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 48, 49, 58.

Epitelio anogenital: 5, 6, 11, 16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 73, 82.

Mucosa oral: 1, 2, 6, 7, 11, 13, 16, 30, 32, 57.

Ciclo Vital del Virus del Papiloma Humano

El virus inicialmente se presenta como un elemento extracromosómico autoreplicativo que se denomina episoma. En esta fase, la replicación del virus se hace sincrónicamente con la división de la célula del huésped, por lo que el número de las copias virales no se disminuye con el tiempo.

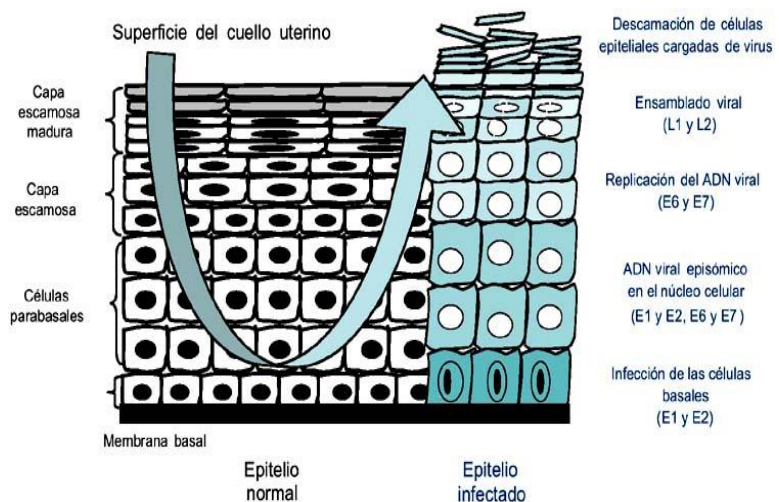
Hay infección productiva, cuando el virus expresa los genes tempranos en las capas basal y parabasal y los genes tardíos en las capas suprabasales, de manera paralela a la maduración del epitelio cervical dando lugar a la producción de partículas infecciosas; e infección latente (persistente) cuando el virus permanece en el núcleo de las células de la capa basal replicándose como un plásmido multicopia estable (episoma) pero sin la producción de virus infeccioso.

La fase de incubación dura aproximadamente 6 semanas a 8 meses, período en el cual grandes zonas del epitelio genital y anal son colonizadas sin que ocurran manifestaciones clínicas ni histológicas; en este momento la infección es conocida como latente (replicación episomal viral). Esta infección puede progresar a una expresión activa (replicación viral productiva o vegetativa), con el efecto citopático viral concomitante, lo que representa la pérdida del control celular local; para esto se requiere la interacción con la célula huésped y su permiso, en interacción con el estado inmune del huésped y factores de riesgo, tales como infección por otros virus, comienzo de relaciones sexuales a temprana edad, uso de nicotina, tipo de HLA y genotipo del HPV.

El ciclo de vida del VPH sigue estrictamente el programa de diferenciación de la célula huésped, el queratinocito.

Durante la infección del epitelio de las mucosas, los viriones deben alcanzar las células basales no diferenciadas. Una vez en contacto con las células, el virión se asocia con receptores como son las alfa-integrinas, la heparina y las lamininas. Los viriones entran en las células epiteliales basales por endocitosis mediada

por vesículas recubiertas de clatrina y/o caveolina, dependiendo del tipo de VPH. Una vez en el interior celular, el genoma viral es transportado al núcleo por mecanismos desconocidos, donde se mantiene como un minicromosoma circular



libre. Se transcriben entonces los genes tempranos (E), lo que permite realizar una replicación del ADN inicial que resulta en un número de copias de entre 50-100 genomas virales por célula (replicación tipo plásmido).

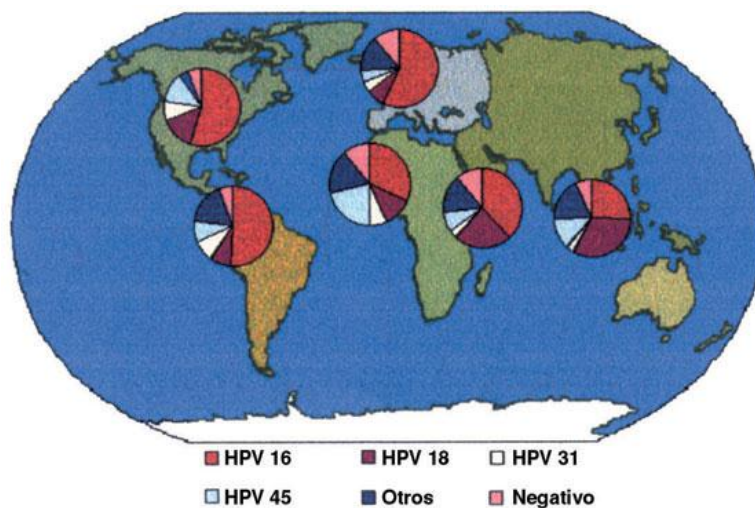
Cuando las células basales entran en el proceso de diferenciación que las convertirá en queratinocitos, tiene lugar un aumento en la replicación del ADN viral, (replicación vegetativa). En las capas superiores del epitelio del huésped se desencadena un complejo mecanismo de transcripción en cascada y se expresan los genes tardíos L1 y L2. El ensamblaje de los viriones hijos tiene lugar en el núcleo, liberándose cuando se descaman las células muertas del epitelio del huésped, de manera que el ciclo de vida viral continua. Actualmente se desconocen las señales intracelulares que regulan la transición del virus hacia la replicación vegetativa durante la diferenciación de los queratinocitos. (4)

EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIONES POR VPH

La epidemia de infecciones de transmisión sexual está proliferando en nuestro país y en todo el mundo, alcanzando en la actualidad una proporción sin precedentes. La infección causada por el virus del papiloma humano se ha incrementado de forma alarmante sólo en los últimos 20 años y las tasas de mayor prevalencia son en adolescentes y mujeres jóvenes, con incremento en los casos de lesiones intraepiteliales en este grupo, lo que pudiera reflejar cambios en el comportamiento de mayor riesgo asociados con los factores biológicos del desarrollo en la adolescente.

En México, las frecuencias reportadas de infección por VPH son heterogéneas y oscilan entre 14.4% y 51.7%. El VPH ha sido detectado en prácticamente la totalidad de los casos de CaCu invasor. México y Centroamérica tienen una de las tasas de incidencia de CaCu más altas en el mundo. En México, la tasa de mortalidad por CaCu es de 9.9 por cada 100,000 habitantes, y Chiapas tiene una de las tasas estandarizadas de mortalidad más altas del país. (5)

La mayor prevalencia de HPV de alto riesgo oncogénico tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59, se encuentra en África y América Latina. VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto Indonesia y Argelia donde VPH 18 es el más común, HPV 45 presenta alta frecuencia en África Occidental. Los tipos 33, 39 y 59 se concentran en Centroamérica y Sudamérica.



Es difícil establecer estimaciones del volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y del espectro de lesiones asociadas. Mediante técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad (por ejemplo, PCR específicas de tipo), una aproximación plausible de la prevalencia de ADN de VPH en la población femenina oscila entre el 5 y 10% en los países desarrollados y en cifras ligeramente superiores al 15% en los países en vías de desarrollo. (6)

La prevalencia máxima de VPH cervical estudiada por técnica de PCR se presenta entre los 20 y 25 años de edad, 10-20% de las mujeres VPH positivas en cérvix presentan alteraciones citológicas; 20% de las mujeres jóvenes sin actividad sexual presentan VPH en cérvix y el 60% de las mujeres sexualmente activas. Las mujeres con citología cervical negativa presentan una prevalencia de VPH variable entre 3.7-47.9% según método y población estudiada; 40-60% de los hombres cuyas parejas presentan VPH cervical tienen lesiones clínicas o subclínicas. Un 50% de los hombres cuyas parejas femeninas presentan condilomas acuminados tienen lesiones visibles, 25% adicional presenta lesiones subclínicas. (7)

Se encuentran diversas lesiones producidas por VPH. Destacan los condilomas acuminados con los tipos 6, 11 y con menos frecuencia el tipo 16. En las lesiones intraepiteliales destacan los tipos 16,18, 31, 6 y 11. Y la presencia de VPH 16 en los papilomas orales.

Los cánceres en los que se ha detectado VPH, según técnica de PCR son; cáncer de cérvix los tipos 16, 18, 31, 45, 33, 35, 51, 52, 58, 59 y 73 han sido clasificados como de alto riesgo oncogénico, cánceres de vulva, vagina, pene, región perianal y anal, destacan los tipos 16 y 18 también presentes en cánceres de vía aérea superior y esófago.

CÁNCER CERVICOUTERINO Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Si bien la infección por el VPH es necesaria para el desencadenamiento de las lesiones cervicales de mayor severidad, no es suficiente. Otros factores del hospedero; genética e inmunodepresión y la presencia de otros cocarcinógenos, juegan papel fundamentalmente en su desarrollo.

El inicio precoz de actividad sexual ha sido reconocido como un factor de riesgo central en la infección por VPH. Respecto al número de parejas sexuales, se ha demostrado la presencia de VPH, cervical o vulvar en 17-21% de las mujeres con 1 pareja sexual y en 69-83% de aquellas con 5 o más parejas sexuales. La paridad ha sido asociada a un mayor riesgo de infección por VPH. Respecto a factores nutricionales, el déficit de folato sérico ha sido vinculado como factor de riesgo independiente. El consumo de cigarrillo aumenta el riesgo de NIE II-III 2.6 veces con efecto dosis dependiente. El uso de anticonceptivos orales (ACO) por 5 a 9 años, en presencia de VPH, cervical, aumenta el riesgo de Ca de cérvix a 2.82 y a 4.03 con el uso por más de 10 años. El uso de ACO por más de 12 años, en presencia de HPV cervical se asocia a un aumento del riesgo de adenocarcinoma *in situ* de 5.5 veces. Al considerar la inmunodeficiencia, se ha establecido que pacientes con VIH presentan prevalencias de VPH cervical entre 38 a 75%. Respecto al sistema HLA, el antígeno DR15-DQ6, en presencia de VPH 16 cervical aumenta el riesgo de NIE. HLA - DRB1 y DQB1, se encuentran elevados en Ca cervical con DNA positivo para VPH 16. (8)

Mecanismos moleculares de malignización del epitelio cervical uterino

Las proteínas derivadas de los genes E6 y E7 de los VPH de alto riesgo son capaces de interactuar con moléculas implicadas en la regulación del crecimiento y replicación celular, así como para la reparación de daños sufridos por el DNA de las células sanas.

La E6 se une a la molécula p53, un importante factor regulador de la replicación celular, y el principal represor de tumores en el ser humano, e induce su degradación. Detecta los cambios sufridos por el ADN en cualquier célula del organismo. Si el daño ha sido en una etapa del ciclo celular en la que aún no ha ocurrido la replicación del ADN, p53 envía una señal para que el ciclo celular se pare y el daño sea reparado, una vez ocurrida la reparación la célula continúa su ciclo normal. Cuando el daño es sufrido durante o inmediatamente después de la replicación del DNA, p53 envía una señal para detener el ciclo celular, y como a este nivel es imposible reparar los daños, la célula sufre un proceso de eliminación por apoptosis orquestado por la misma p53. Con esto no se permite que los daños causados al ADN sean heredados a células hijas que pueden, eventualmente, ser el origen de un tumor maligno. Una alta proporción de cánceres humanos demuestra tener daños en el gen que codifica la proteína p53, el cáncer cervical es una excepción, ya que en este caso el gen se encuentra intacto pero la

proteína no se encuentra presente en las células infectadas por VPH, ya que E6 se ha encargado de eliminarla. De esta manera la célula queda desprotegida y los tumores se desarrollan cuando el número de mutaciones desfavorables aumenta y se incrementa la malignidad de las células.

La proteína codificada por el gen E7 se une específicamente al producto del gen represor de tumores Rb, otro factor regulador del ciclo celular, que se une directamente al factor transcripcional E2F, que a su vez induce la transcripción de elementos involucrados con la replicación celular. La proteína E7 de los VPH de alto riesgo tiene una alta afinidad por el sitio de unión de Rb a E2F, cuando la célula ha sido infectada por el virus la proteína E7 se une a este sitio en vez de Rb impidiendo que éste mantenga controlado a E2F, el cual queda libre e induce la replicación celular continua. De esta manera E6 y E7 cooperan eficientemente en la transformación de las células, produciendo tumores cervicales a largo plazo.

El ciclo de infección viral depende del programa de diferenciación del queratinocito. El intervalo de tiempo transcurrido entre la infección y la liberación de las nuevas partículas víricas es muy variable pero puede estimarse en un mínimo de 4-6 semanas. Los estudios sugieren que en el caso de la infección del epitelio cervical por VPH 16, el intervalo es como mínimo 3-4 meses. (9)

Cáncer Cervicouterino

En México el Cáncer Cervicouterino (CaCu) es la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres mayores de 25 años. El Sistema Nacional de Salud Mexicano brinda atención médica aproximadamente a 9,000 casos de cáncer cervicouterino invasor y se registran 4,000 muertes anualmente. En México existe un Programa Nacional de Detección Oportuna del Cáncer (DOC), mediante la prueba de Papanicolaou desde 1974. En nuestro país entre 1990 y el año 2000 se reportaron 48,761 defunciones. (10)

Una infección persistente de VPH de tipos virales de alto riesgo oncogénico, es el factor etiológico principal en el desarrollo de esta neoplasia. La mayor parte de las infecciones con VPH en mujeres jóvenes son temporales, y tienen poca importancia a largo plazo. El 70 % de las infecciones desaparecen en 1 año y el 90 % en 2 años. Sin embargo, cuando la infección persiste, 5 al 10%, existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el cuello del útero, que puede progresar a CaCu. Este proceso normalmente lleva entre 15 y 20 años, dando oportunidades a la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas, a menudo con altas tasas de curación. (11)

La neoplasia cervical intraepitelial (NIC) es un crecimiento anormal y precanceroso de células escamosas en el cuello uterino. La mayoría de los casos de NIC permanecen estables o son eliminados por el sistema inmune. Sin embargo un pequeño porcentaje de casos progresan a cáncer cervical.

La NIC tiene tres grados, basados en el espesor de la invasión por parte de las células escamosas:

- **NIC1** (Grado I), es el tipo de menor riesgo, representa solo una displasia leve o crecimiento celular anormal y es considerado una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Se caracteriza por estar confinado al 1/3 basal del epitelio cervical.
- **NIC2** (Grado II), es considerado una lesión escamosa intraepitelial de alto grado y representan una displasia moderada, confinada a los 2/3 basales del epitelio cervical.
- **NIC3** (Grado III): en este tipo de lesión, considerada también de alto grado, la displasia es severa y cubre más de los 2/3 de todo el epitelio cervical, en algunos casos incluyendo todo el grosor del revestimiento cervical. Esta lesión es considerada como un carcinoma *in situ*.

Recientemente, la clasificación de las lesiones precancerosas ha sido reformulada, agrupándose en solo dos tipos, de acuerdo con las dos posibles decisiones terapéuticas (observación o intervención quirúrgica):

- NIC-I: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo riesgo (LSIL).
- NIC-II y NIC-III: lesiones intraepiteliales escamosas de alto riesgo (HSIL).

La mayoría de las LSIL se curan espontáneamente, y sólo un pequeño porcentaje progresan a HSIL, por lo que las LSIL no se tratan como una lesión premaligna. La frecuencia de las HSIL es una décima parte de la frecuencia de LSIL.

Cáncer in situ: De acuerdo con la definición de la OMS, es una lesión en la que todo el epitelio o la mayor parte de él muestra el aspecto celular de carcinoma. No hay invasión del estroma subyacente.

Cáncer microinvasor: Invasión del estroma cervical con una medida máxima de profundidad de 5 mm y una extensión horizontal máxima de 7 mm.

Cáncer invasor: Cualquiera de las etapas de carcinoma invasivo, desde aquellos diagnosticados sólo por microscopio, hasta las lesiones de gran magnitud con invasión al estroma, extensión a todo el órgano, órganos adyacentes y propagación a órganos distantes.

La mayoría de los carcinomas de células escamosas se originan en la unión escamocolumnar (UEC). En mujeres jóvenes la UEC es localizada fuera del orificio cervical externo y el tumor tiende a crecer hacia afuera (crecimiento exofítico), en contraste, en pacientes de mayor edad, la UEC es localizada en el canal cervical, por lo que el cáncer cervical tiende a crecer hacia adentro y a lo largo (crecimiento endofítico). Las células de reserva en la unión escamocolumnar han sido vigiladas con interés como origen del adecocarcinoma cervical.

- Mujeres de 25 a 64 años de edad.
- Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años.
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
- Infección cérvico vaginal por virus del papiloma humano.
- Múltiples parejas sexuales (del hombre y de la mujer).
- Tabaquismo.
- Desnutrición.
- Deficiencia de antioxidantes.
- Pacientes con inmunodeficiencias.
- Nunca haberse practicado el estudio citológico.

Factores de riesgo para desarrollar CaCu.

La Organización Mundial de la Salud (WHO) reconoce dos tipos histológicos principales de cáncer invasivo: Carcinoma de células escamosas, que constituye cerca del 75% de todos los casos y el adenocarcinoma que constituye cerca del 15-25% de todos los casos. Otros tipos de carcinoma como el carcinoma adenoescamoso, carcinoma adenoide quístico y carcinoma

metastásico constituyen el restante 3-5% de casos. (12)

Carcinoma de células escamosas del cérvix: clasificados a su vez en queratinizados o no queratinizados. Los carcinomas queratinizados pueden ser bien diferenciados o moderadamente diferenciados y están compuestos de grandes células tumorales. Los carcinomas no queratinizados (carcinomas pobremente diferenciados) pueden ser de tipo de células grandes o de células pequeñas. Los cánceres verrucosos verdaderos del cérvix son raros.

Adenocarcinoma cervical: menos frecuente y a pesar que cada tipo es diferente histológicamente no es infrecuente que dos o más formas histológicas de adenocarcinoma se encuentren en el mismo tumor. Típicamente surgen del endocérvix, pueden ser más difíciles de detectar por inspección visual del cérvix. El tipo de adenocarcinoma más frecuentemente encontrado en el cuello uterino es el adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical. Estos tumores pueden infiltrar de manera profunda hacia el estroma del cérvix, algunas veces con extensión parametrial y metástasis a ganglios sin una destrucción importante del exocérvix. Además existen otras variantes histológicas que incluyen el carcinoma endometriode, villoglandular, mesonéfrico seroso, tipo intestinal y en anillo de sello. El adenocarcinoma de células claras del cérvix es asociado con la exposición in útero al dietilestilbestrol (DES), diagnosticado en mujeres jóvenes, se ha asociado a células de apariencia benigna, tiende a ser recurrente.

Carcinoma adenoescamoso: consiste en un componente glandular maligno y un componente escamoso maligno, ocupando aproximadamente la tercera parte de los carcinomas cervicales con diferenciación glandular, es pobremente diferenciado, algunas veces se asocia a eosinofilia, de crecimiento rápido, con una diseminación regional temprana y un incrementado riesgo de recurrencia después de la terapia quirúrgica o radioterapia.

Tumores neuroendocrinos de cérvix: Se dividen en tumores carcinoides típicos y atípicos, en carcinomas neuroendocrinos de células grandes o de células pequeñas y en carcinoma de células pequeñas no diferenciado. Son similares a los que aparecen en pulmón o tubo digestivo. Los carcinomas de células pequeñas no diferenciados son histológicamente similares al carcinoma de células

anaplásicas del pulmón. Estos tumores son agresivos, con metástasis a distancia, incluyendo hueso, hígado, piel y otros sitios. Las metástasis cerebrales pueden ocurrir en la enfermedad avanzada, pero usualmente son precedidas por metástasis pulmonares.

Las neoplasias preinvasivas y la invasión temprana pueden ser asintomáticas, por ello es necesario el tamizaje con evaluación citológica de endocérnix y exocérnix. Algunos síntomas que se pueden presentar son la molestia postcoital, sangrado intermenstrual o postmenopáusico, descarga vaginal con mal olor, dispareunia, dolor pélvico que puede ser ocasionado por contracciones uterinas causadas por la acumulación de sangre menstrual en pacientes con oclusión del canal endocervical. El sangrado crónico leve puede ocasionar anemia en algunas pacientes. Un sangrado mayor es raro, pero se puede presentar en estadios avanzados. Se puede presentar dolor pélvico y edema de extremidades inferiores por oclusión de linfáticos o trombosis venosa de la vena iliaca externa, en casos avanzados, así como problemas con la micción y defecación. Se pueden presentar síntomas relacionados con metástasis a distancia y constitucionales en enfermedad muy avanzada.

El diagnóstico definitivo se establece únicamente con el examen histopatológico por medio de biopsia dirigida o pieza quirúrgica. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-014SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino, el CaCu se clasificará: (13)

Displasias

Displasia de cuello uterino.

Excluye: Carcinoma *in situ* del cuello del útero.

Displasia cervical leve.

Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC), grado I.

Displasia cervical moderada.

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), grado II.

Displasia cervical severa, no clasificada en otra parte.

Displasia cervical severa SAI.

Excluye: Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), grado III, con o sin mención de displasia severa.

Displasia del cuello del útero, no especificada.

Carcinoma *in situ* del cuello uterino

Carcinoma *in situ* del cuello del útero.

Incluye: Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), grado III, con o sin mención de displasia severa.

Excluye: Displasia severa del cuello Sal.

Melanoma *in situ* del cuello.

Carcinoma *in situ* del endocérnix.

Carcinoma *in situ* del exocérnix.

Carcinoma *in situ* de otras partes especificadas del cuello del útero.

Carcinoma *in situ* del cuello del útero, parte no especificada.

Tumor maligno del cuello de útero

Tumor maligno de cuello de útero.

Tumor maligno de endocérnix.

Tumor maligno de exocérnix.

Lesión de sitios contiguos del cuello del útero.

Tumor maligno de cuello de útero, sin otra especificación.

En 1995 se revisaron los criterios de estadificación de la International Federation of Obstetrics and Gynaecology (FIGO), donde se reúnen una serie de valoraciones histopatológicas, clínicas y radiográficas. El cáncer cervical es clínicamente estadificado en base primeramente a la inspección y palpación del cérvix, vagina, parametrios y paredes pélvicas. Solo el Estadio I (Ia1, Ia2) requiere de valoración patológica. El sistema de estadificación de la FIGO permite la valoración a través de biopsia, exploración física, cistoscopia, proctoscopia, urografía excretora y radiografías de tórax y series óseas. Los resultados de linfografía (LAG), Tomografía Computarizada (TC), Resonancia Magnética (IMR) y Tomografía por Emisión de Positrones (PET) pueden ser de gran valor en la planificación del tratamiento, pero no tienen influencia en la asignación de el estadio clínico de la FIGO en forma formal.

Cuando los hallazgos son equívocos, por convención, las pacientes son asignadas a la etapa más baja. Una vez que se ha asignado un estadio, no puede ser alterado por eventos subsecuentes o hallazgos. Los hallazgos de la evaluación quirúrgica (por laparoscopia o valoración quirúrgica o disección de ganglios linfáticos por vía extraperitoneal o transperitoneal) no alteran la asignación de la etapa clínica. Sin embargo, estos hallazgos pueden influenciar el tratamiento subsecuente. En forma similar, la evidencia de ganglios u otra diseminación, discierne a tiempo la histerectomía pero no alteran la etapa clínica. La Secretaría de Salud en México establece que el sistema de estadificación para cáncer cervicouterino se hará de acuerdo con el Sistema de Estadificación de la FIGO.

Sistema de estadificación para el Cáncer de Cuello Uterino según AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics):

AJCC TNM	FIGO	
Categorías	Estadio	
TX	—	Tumor primario no valorable.
T0	—	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	1	Carcinoma <i>in situ</i> confinado al cérvix (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino)
T1a	Ia	Carcinoma invasivo diagnosticado solo por microscopia. Todas las lesiones macroscópicamente visibles – incluso con invasión superficial – son T1b/Ib. Invasión estromal con un máximo de profundidad de 5 mm medidos de la base del epitelio, y una diseminación horizontal menor a 7 mm. La invasión al espacio vascular, venoso o linfático no afecta la clasificación.
T1a1	Ia1	Invasión estromal no más profunda de 3 mm y no mayor de 7 mm de diseminación horizontal.
T1a2	Ia2	Invasión estromal mayor de 3 mm, pero menor de 5 mm y no mayor a 7 mm de diseminación horizontal.
T1b	Ib	Lesión visible limitada al cérvix o enfermedad microscópica mayor que T1a2/Ia2
T1b1	Ib1	Lesión clínicamente visible no mayor de 4 cm.
T1b2	Ib2	Lesión clínicamente visible mayor a 4 cm.
T2	II	El tumor se extiende más allá del útero, pero no a las paredes laterales de la pelvis, ni al tercio inferior de la vagina.
T2a	IIa	Compromiso vaginal sin compromiso parametrial.
T2b	IIb	Tumor con compromiso parametrial.
T3	III	El tumor se extiende a las paredes laterales de la pelvis, causa hidronefrosis o se extiende al tercio inferior de la vagina.
T3a	IIIa	Compromiso del tercio inferior de la vagina sin extensión a la pared pélvica.
T3b	IIIb	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o desfuncionaliza el riñón.
T4	IVa	Tumor que invade la mucosa de la vejiga o recto, y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
M1	IVb	Metástasis a distancia.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	Ganglios linfáticos regionales no valorables.
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

MX	Metástasis a distancia no valorables.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Estadios por grupo

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio Ia1	T1a1	N0	M0
Estadio Ia2	T1a2	N0	M0
Estadio Ib1	T1b1	N0	M0
Estadio Ib2	T1b2	N0	M0
Estadio IIa	T2a	N0	M0
Estadio IIb	T2b	N0	M0
Estadio IIIa	T3a	N0	M0
Estadio IIIb	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	Cualquier N	M0
Estadio IVa	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1

Manejo de Cáncer Cervicouterino de acuerdo a la NOM-014SSA2-1994:

Estadio (FIGO)	Manejo (NOM)
Estadio I A1	Histerectomía extrafascial, con margen de vagina de 2 cm. (Clase I). Cuando existe contraindicación quirúrgica se considera tratamiento con braquiterapia. En pacientes con paridad satisfecha y posibilidad de vigilancia estrecha se valorará un tratamiento que preserve su fertilidad.
Estadio I A2	Histerectomía extrafascial Clase I o Clase II. En presencia de factores histopatológicos de mal pronóstico se realizará linfadenectomía pélvica. En pacientes para quien existe contraindicación quirúrgica, será considerado el tratamiento con radioterapia.
Estadio I B1 y II A < 4 cm	Histerectomía clase III o ciclo pélvico con radioterapia. Las pacientes tratadas con cirugía o con factores pronósticos adversos, recibirán tratamiento adyuvante de radioterapia con o sin quimioterapia simultánea mediante esquemas con Platino.
Estadio I B2 y II Voluminosos	Se tratan con radioterapia o con la combinación de radioterapia y quimioterapia simultáneas mediante esquemas con Platino. La decisión para utilizar esta combinación se tomará de acuerdo a las características de cada caso y teniendo en cuenta los protocolos de tratamiento de cada institución.
Estadio II no considerados, Estadio III y IV A	Se tratan con radioterapia. La decisión para utilizar la combinación simultánea se tomará de acuerdo a las características de cada caso.
Estadio IV B	En presencia de fistulas se realizará cirugía derivativa, previa a la radioterapia. Se trata individualmente de acuerdo a las manifestaciones predominantes de cada paciente.
CaCu recurrente posterior a cirugía	Radioterapia.
CaCu persistente o recurrente a radioterapia con tumor limitado a pelvis	Cirugía de rescate (excenteración pélvica).

Los métodos de tamizaje para la detección oportuna de cáncer del cuello uterino son: Citología Cervical y Visualización Directa con Ácido Acético (sólo cuando no se cuente con infraestructura para realizar la citología cervical). Las pruebas biomoleculares como Captura de Híbridos y RPC (Reacción de la Polimerasa en Cadena), pueden ser utilizadas como complemento de la citología. El resultado citológico se reporta de acuerdo con el Sistema de Clasificación Bethesda.

De acuerdo con la norma, las especificaciones establecidas para la realización de pruebas de tamizaje de detección oportuna son:

- Se realizará en todas las mujeres entre 25 a 64 años, en especial en aquellas con los factores de riesgo, así como a quien lo solicite independientemente de su edad.
- Se debe localizar a las mujeres con muestra citológica inadecuada para el diagnóstico en un lapso no mayor a cuatro semanas.
- En mujeres con dos citologías anuales consecutivas con resultado negativo a lesión intraepitelial o cáncer, se debe realizar la detección cada tres años.
- Cuando el resultado citológico reporte lesión intraepitelial o cáncer se debe informar a las pacientes que el resultado no es concluyente y que se requiere de un diagnóstico confirmatorio. Para ello se enviarán a una clínica de colposcopia. Cuando sean dadas de alta, se continuará con el manejo establecido.

Los métodos de diagnóstico confirmatorios indicados por la Secretaría de Salud son:

- El tamizaje de cáncer cervical se realizará en los tres años después de la primera relación sexual y no después de los 21 años.
- Las mujeres de 70 años o más con un cérvix intacto y con tres o más citologías negativas/normales documentadas, consecutivas, técnicamente satisfactorias y ninguna citología positiva/anormal en un periodo de 10 años antes de los 70 años pueden elegir finalizar su tamizaje de cáncer cervical.
- No está indicado el tamizaje después de una histerectomía total (con resección del cérvix) por patología ginecológica benigna. La presencia de NIC 2/3 no es considerada benigna. Las mujeres con historia de NIC 2/3 o sin documentación de ausencia de NIC 2/3 deberán seguir su tamizaje hasta documentarse tres citologías negativas/normales, consecutivas, técnicamente satisfactorias y ninguna citología positiva/anormal en un periodo de 10 años.
- Después de la iniciación del tamizaje, éste debe realizarse anualmente con citología convencional o cada dos años usando citología con base líquida; a partir de los 30 años, las mujeres que han tenido tres citologías consecutivas, técnicamente satisfactorias negativas/normales, pueden ser tamizadas cada dos a tres años.

CRIBADO PARA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Las pruebas para la detección del VPH analizan la presencia de secuencias de ADN viral y se basan en la especificidad complementaria entre las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos. Una secuencia de ADN solamente híbrida de modo muy específico con otros ADNs o ARNs complementarios. El modo de detección de los híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación marcan las diferencias entre las diferentes técnicas.

La reacción en cadena de polimerasa es un método de amplificación molecular que permite identificar muy pequeñas cantidades del ADN objetivo en la muestra analizada. Tiene una elevada sensibilidad y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células. La PCR usa primers o cebadores de consenso. Los más utilizados actualmente son PGMY09/11, GP5+/GP6+ y SPF10. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH. Para realizar la técnica PCR es preciso disponer de laboratorio y personal especializado, dada la posibilidad de contaminación cruzada y de interpretación diagnóstica errónea si no se tiene el material y entrenamiento adecuados.

La captura de híbridos es una técnica de amplificación de la señal, que da buenos resultados. La actual captura de híbridos de segunda generación "Hybrid Capture II®" (HC2) (única técnica molecular aceptada actualmente por la FDA para uso clínico), tiene una adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica adecuados (1 pg de ADN; equivalentes a 100.000 copias del genoma viral). La utilización de un cocktail de sondas de alto riesgo, que en la última versión incluye 13 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y otro para el grupo de bajo riesgo que incluye 5 tipos (6, 11, 42, 43 y 44), permite la detección de cualquiera de estos tipos en dos únicas reacciones, si bien en la práctica clínica sólo se usa habitualmente la sonda de alto riesgo (VPH-AR).

La exactitud de las técnicas PCR y HC2 para detectar NIC2 es semejante. En el estudio ALTS la PCR con primer PGMY09/11 obtuvo una sensibilidad y especificidad clínica de 87.4 y 55.6% mientras que con HC2 estas fueron 92.5 y 51.1% respectivamente. (14)

Cualquiera de las técnicas altamente sensibles para detectar VPH tiene una relativa menor especificidad y valor predictivo positivo. La especificidad es mejor en estudios de cribado primario, con cifras entre 82 y 96%, y mucho menor en estudios que incluyen solo mujeres seleccionadas, remitidas a colposcopia o en casos de citología ASCUS (Células Escamosas Atípicas de significado No Determinado), la mayoría de los cuales dan cifras de especificidad alrededor del 50% e incluso menores. (15)

La detección de ADN de VPH AR se considera que puede ser útil en las siguientes aplicaciones clínicas: 1) selección de mujeres con citología ASCUS para identificar las que precisan estudio colposcópico; 2) selección de mujeres posmenopáusicas con citología LSIL; 3) seguimiento de pacientes con diagnóstico de CIN1 confirmado por biopsia, seleccionadas después de colposcopia; 4) control de curación después del tratamiento de neoplasias intraepiteliales, y 5) como test de cribado primario, junto con la citología o único, empleando en este caso la citología como test de selección.

La utilización del test del ADN-VPH en el cribado primario se ha planteado en mujeres mayores de 30-35 años pues a estas edades la prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico está constantemente por debajo del 10% y en cambio aumenta la incidencia de NIC 3 y cáncer. El test puede utilizarse ya sea asociado con la citología para aumentar su sensibilidad o como técnica inicial de cribado y posterior selección de los casos positivos con citología

Recientemente, la IARC (International Agency for Research on Cancer) ha concluido que hay suficiente evidencia de que el test del ADN de VPH puede reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello y que es al menos tan efectivo como la citología. El uso más apropiado de los dos test, citología y ADN-VPH en el cribado primario, sería realizar primero el test más sensible (ADN-VPH) y si el resultado fuese positivo usar a continuación el más específico (citología)

VACUNAS CONTRA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

La clave en la prevención futura del cáncer cervical y sus lesiones precursoras pudiera ser la vacunación contra la infección del virus del papiloma humano durante la adolescencia. Los próximos años serán determinantes para evaluar los resultados a largo plazo en adolescentes vacunadas, lo que pudiera crear la necesidad de realizar modificaciones a los criterios y lineamientos actuales.

En términos generales, existen dos tipos de vacunas, las profilácticas que están en uso desde hace muchos años y que una gran parte de la población ha recibido y que tienen por objetivo prevenir la infección primaria, induciendo anticuerpos neutralizantes. La inmunogenicidad se basa en la presentación al sistema inmunológico de epítopes de las cápsides virales vacías del virus del papiloma humano compuestas por la proteína L1, llamadas *virus-like particles* (VLP) o partículas similares a virus que no contienen ADN, por lo que no son infectantes y tienen la capacidad de producir títulos elevados de anticuerpos. Las vacunas terapéuticas en desarrollo tienen diferentes mecanismos de acción, como: eliminar células que expresen las proteínas E6 y E7 a través de linfocitos T citotóxicos y tienen como objetivo prevenir la progresión de la infección por virus del papiloma humano o de la lesión displásica, ya sea de alto o bajo grado, inducir regresión de la lesión intraepitelial y erradicar el cáncer cervical residual. (16)

En la actualidad se dispone de dos vacunas estrictamente profilácticas para la prevención del cáncer de cuello uterino escamoso y glandular; ambas han demostrado ser seguras y eficaces y prometen inmunidad a largo plazo.

La vacuna cuadrivalente (Gardasil) actúa contra los tipos de virus del papiloma humano 6, 11, 16 y 18. Se indica de los 9 a los 45 años en mujeres, y en hombres hasta los 26 años de edad. Tiene como coadyuvante 225 µg de hidroxisulfato de aluminio amorfo. Sus estudios clínicos (FUTURE) reportan eficacia del 100% para los tipos 6, 11 (causantes de 90% de las verrugas) y 16, 18 de virus del papiloma humano (causantes de 70% del cáncer cérvico-uterino). Inicialmente, esta vacuna estaba indicada en individuos no mayores de 26 años de edad; sin embargo, recientemente se amplió su indicación hasta los 45 años. En estudios que comparan Gardasil con placebo, la vacuna previno 91% de los casos de infección persistente, enfermedad y lesiones precancerosas cérvico-uterinas, lesiones de los genitales externos y enfermedades vaginales y vulvares causadas por el virus del papiloma humano de los tipos 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 24 a 45 años de edad. La eficacia de 91% demostrada en mujeres de 24 a 45 años de edad es comparable con los resultados observados en mujeres más jóvenes. En un estudio fase II de mujeres entre 16 y 23 años de edad, con un punto final similar (el protocolo 007), la vacuna logró una reducción de 96% en la incidencia de infección persistente, NIC o lesiones de los genitales externos. A los cinco años de aplicación de Gardasil, las concentraciones de anticuerpos en sangre para virus del papiloma humano 18, disminuyen a casi valores normales, por lo que se

realizan estudios con una dosis de refuerzo (llamado reto inmunológico) en donde se ha observado gran incremento en los títulos de anticuerpos, lo que pudiera ser una prueba evidente que aún con bajas concentraciones de anticuerpos séricos, existe memoria inmunológica suficiente para producir anticuerpos ante la nueva presencia del mismo antígeno, incluso sin la aplicación de una dosis de refuerzo. Existe protección cruzada para el virus del papiloma humano 31 y 45 con una eficacia de 45% y sumando los tipos 31, 33, 45, 52, 58 una eficacia de 28%. En cuanto a seguridad, estudios efectuados en 21,464 mujeres demostraron buena tolerancia, con síntomas locales similares a los de la aplicación de otras vacunas, como dolor local, hinchazón, edema, prurito. Gardasil se aplica a los 0, 2 y 6 meses. Gardasil (vacuna tetravalente) ha demostrado su eficacia en hombres hasta de 26 años de edad, como lo demuestra Palefsky en Eurogin 2008, en eficacia por tipos: 6=88%, 11=93.4%, 16=78.7%, 18=96%. (17)

La vacuna bivalente (*Cervarix*) con los tipos de virus del papiloma humano 16 y 18, está indicada en mujeres de 10 a 55 años de edad, tiene como adyuvante ASO4 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de monofosforil lípido). Es un polisacárido no tóxico derivado de una bacteria gramnegativa, que estimula el sistema inmunológico y activa directamente mecanismos inmunitarios decisivos, que confiere un efecto intenso para la producción de títulos elevados, sostenidos y eficaces de anticuerpos. Tiene protección cruzada contra otros tipos de virus del papiloma humano, como el 31 y 45, con lo que se incrementa a 80% la protección en contra de los tipos de virus del papiloma humano que producen el cáncer cérvico-uterino. También previene lesiones precancerosas de alto grado y cáncer de cuello uterino, vagina, vulva, y región perianal. Cuenta con estudios clínicos (PATRICIA) de más de 19,000 mujeres con 100% de eficacia para lesiones ocasionadas por virus del papiloma humano 16 y 18. Los estudios actuales reflejan una potente y sostenida respuesta inmunitaria desde su inicio hasta 7.3 años, manteniendo anticuerpos elevados hasta once veces los niveles adquiridos en una infección natural. Para conservar una protección efectiva contra la infección del virus del papiloma humano es necesario mantener concentraciones elevadas, sostenidas y eficaces de anticuerpos séricos y en secreciones cérvicovaginales. Los estudios demuestran, a 5.5 años, que existe evidencia sostenida de protección cruzada contra los tipo 45 (78%) y 31 (60%), que son los tipos de virus del papiloma humano más frecuentes en el mundo, después del virus del papiloma humano 16 y virus del papiloma humano 18. Sus efectos adversos son mínimos, comparables con los de otras vacunas y en grupos control. Existe una base amplia de datos de seguridad en 30,000 mujeres; incluso en algunas que se embarazaron o estuvieron amamantando. La aplicación intramuscular de Cervarix es a los 0, 1 mes y 6 meses para tener el esquema completo. (18)

La Secretaría de Salud de México tiene entre sus planes ampliar el esquema de aplicación de las tres dosis recomendadas. Los títulos de anticuerpos obtenidos en niñas menores de 12 años (9 a 11 años) son más altos que en adolescentes y otros grupos de mayor edad, y tomando en cuenta que en estos grupos de edad aún no se han iniciado relaciones sexuales se ha propuesto

aplicar en las escuelas un esquema inicial con dos dosis (0 y 6 meses) a los 9 años y una tercera dosis extendida a los 60 meses que tendría ventajas en su administración. La tercera dosis se aplicaría a los 14 años, edad previa al inicio de la vida sexual en la mayoría de las adolescentes. La Secretaría de Salud considera que esta estrategia se aplicaría antes de que terminen la secundaria y este esquema 0, 6 y 60 meses ampliaría la cobertura de vacunación en un tercio. También es probable que con el tiempo los costos de las vacunas sean más accesibles, lo que las hará más costo-efectivas. Como medida de seguridad se seguirán vigilando las concentraciones de anticuerpos, lo que mostrará, si es necesario, adelantar la tercera dosis, sin riesgo de exponerlas a la infección.

• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el Virus del Papiloma Humano se ha incrementado en los últimos años y las tasas de mayor prevalencia son en mujeres jóvenes. En la actualidad está claro que desde el punto de vista epidemiológico y biológico una infección persistente por tipos virales de alto riesgo oncogénico, es el factor etiológico principal en el desarrollo de Cáncer de Cuello Uterino, este último siendo la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres mayores de 25 años.

La realización de cribado para Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2, con una especificidad y sensibilidad del 51.1 y 92.5 % respectivamente, resulta de vital importancia para la detección oportuna del virus; copartícipe del 70% de la evolución a neoplasias. En relación a lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en población femenina de 30 a 65 años del Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan, durante el periodo de un año (1° de Febrero de 2012 – 31 de Enero de 2013)?

• JUSTIFICACIÓN

El virus del papiloma humano representa una de las infecciones de transmisión sexual más común y es factor importante para desarrollo de Cáncer Cervicouterino de mujeres en países en desarrollo.

Siendo posible el cribado mediante Hybrid Capture 2 para la detección de serotipos con alto poder oncogénico, resulta importante la extensión de esta prueba específica al medio de salud nacional; pudiendo intervenir en la transformación de este importante factor y disminuir las tasas de incidencia del gran problema de salud pública que representa el Cáncer Cervicouterino.

El propósito del presente trabajo de investigación es determinar los resultados de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en población femenina de 30 a 65 años de San Pablo Autopan, ya que no existen estudios previos en esta localidad.

- **HIPÓTESIS**

El presente estudio es de tipo descriptivo por lo que no requiere de hipótesis.

• OBJETIVOS

A.- GENERAL

Determinar los resultados de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en población femenina de 30 a 65 años del Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan, durante el periodo de un año.

B.- ESPECÍFICOS

- 1.- Clasificar a las pacientes que acudieron al Centro de Salud Rural Disperso para la toma de citología cervical e Hybrid Capture 2.
- 2.- Determinar la edad de mayor prevalencia de VPH positivo.
- 3.- Determinar espacio de tiempo entre tomas de Hybrid Capture 2.
- 4.- Determinar el motivo de detección en las pacientes que acuden a toma de Hybrid Capture 2.
5. Determinar si el tipo de toma se trata de dirigida o autónoma.

- **METODOLOGÍA**

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El presente trabajo es de tipo descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo; realizado en el Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan.

a) Primera etapa: se recopiló la información bibliográfica que dio soporte al marco teórico conceptual.

b) Segunda etapa: se elaboró marco metodológico de la tesis.

c) Tercera etapa: se presentó la tesis para su revisión, corrección y en su caso aprobación.

d) Cuarta etapa: se procedió al análisis de los expedientes clínicos y al llenado de las encuestas. (Anexo 1)

e) Quinta etapa: se realizó el análisis estadístico de los datos y su presentación en cuadros y gráficas.

f) Sexta etapa: se hizo la presentación final de estudio con sus resultados, conclusiones y sugerencias.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	ITEM
Detección	Motivo por la cual el personal de salud está llevando a cabo la toma de Hybrid Capture 2.	CUALITATIVA Dicotómica	Tamizaje Seguimiento	Anexo 1
Tipo de Toma	Intencionalidad por la cual se realiza la aplicación del método diagnóstico.	CUALITATIVA Dicotómica	Dirigida Autónoma	Anexo 1
Resultado	Se refieren a positivo cuando la detección de Hybrid Capture 2 tiene resultado satisfactorio para tipos oncogénicos de alto riesgo y negativo cuando no se presentan tipos oncogénicos de alto riesgo.	CUALITATIVA Dicotómica	Positivo Negativo	Anexo 1
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha actual.	CUANTITATIVA Continua	Años cumplidos	Anexo 1

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los expedientes clínicos de las pacientes en las que se realizó el método de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en el Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan; durante los años 2012 y 2013.

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Expedientes clínicos completos
- 2.- Pacientes femeninos
- 3.- Pacientes mayores de 30 años
- 4.- Pacientes menores de 65 años

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Expedientes clínicos incompletos.
- 2.- Pacientes masculinos
- 3.- Pacientes menores de 30 años
- 4.- Pacientes mayores de 65 años

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Previa autorización por la Coordinación de Enseñanza de la Jurisdicción Sanitaria Toluca, Estado de México, se diseñó el presente trabajo para conocer los resultados de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en población femenina de 30 a 65 años del Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan, durante un periodo de un año, para ello se diseñó un instrumento de recolección de la información (Anexo No 1) el cual contiene número de caso, edad de las pacientes, motivo de detección, tipo de la toma y resultado de la toma.

LÍMITE DE ESPACIO

Lo constituye el Centro de Salud Rural Disperso La Laguna del Instituto de Salud del Estado de México, de donde se recabó la información y la biblioteca de la Facultad de Medicina en donde se procedió al análisis de la misma.

LÍMITE DE TIEMPO

Lo constituyen 12 semanas a partir de la aceptación del presente protocolo de investigación, según el siguiente cronograma.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	SEMANAS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recopilación de la información	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX							
Crítica y tabulación de la información						XXX	XXX					
Cuadros y gráficos								XXX	XXX			
Análisis estadístico										XXX		
Redacción del trabajo final											XXX	XXX

DISEÑO DE ANÁLISIS

La información obtenida se analizó estadísticamente utilizando el programa STATS™, obteniendo para las variables cuantitativas media aritmética, desviación estándar, rango, valor mínimo, valor máximo y error estándar. Las variables cualitativas se presentarán en números absolutos y porcentajes. La información se presentará en cuadros y gráficas del tipo circuloograma.

- **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Aunque el estudio es de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, y únicamente se manejaron expedientes clínicos, está sujeto a las disposiciones de la Declaración de Helsinki y demás documentos relativos a estudios médicos. No se requiere de carta de consentimiento informado, ya que está autorizado por el Comité de Investigación. La información obtenida será empleada únicamente con fines estadísticos.

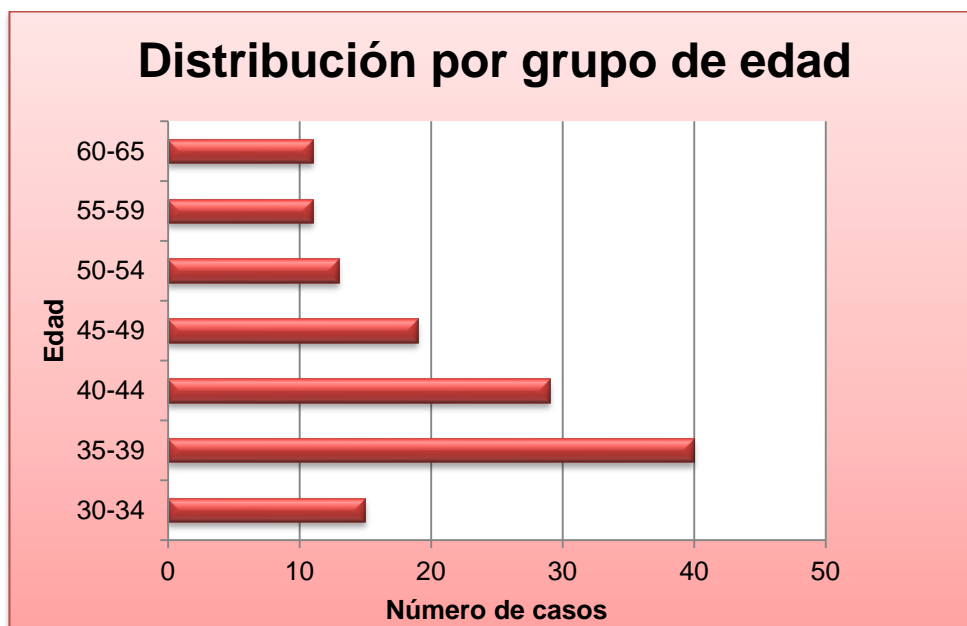
• **RESULTADOS (TABLAS Y GRÁFICOS)**

CUADRO N° 1. Distribución por edad de las pacientes en las que se realizó detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en el Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan.

EDAD	FEMENINO
30-34	15
35-39	40
40-44	29
45-49	19
50-54	13
55-59	11
60-65	11
TOTAL	138

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO CSRD LA LAGUNA

GRÁFICO N° 1. Distribución por edad de las pacientes en las que se realizó detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en el Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan.



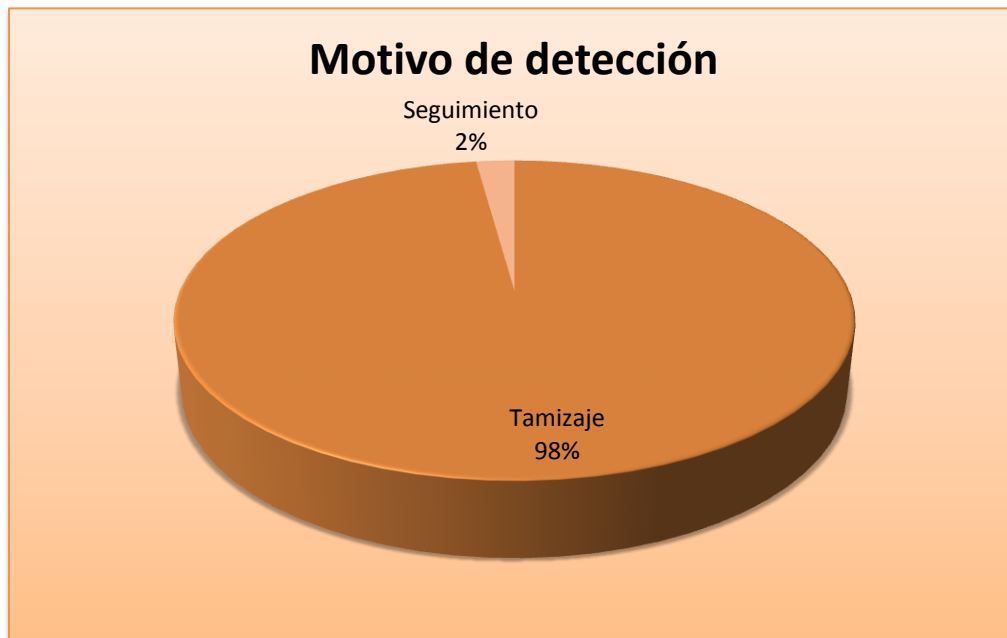
FUENTE: CUADRO N°1

CUADRO N° 2. Motivo de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2.

MOTIVO DE DETECCIÓN	CASOS	PORCENTAJES
Tamizaje	135	97.82%
Seguimiento	3	2.18%
Total	138	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO CSRD LA LAGUNA

GRÁFICO N° 2. Motivo de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2.



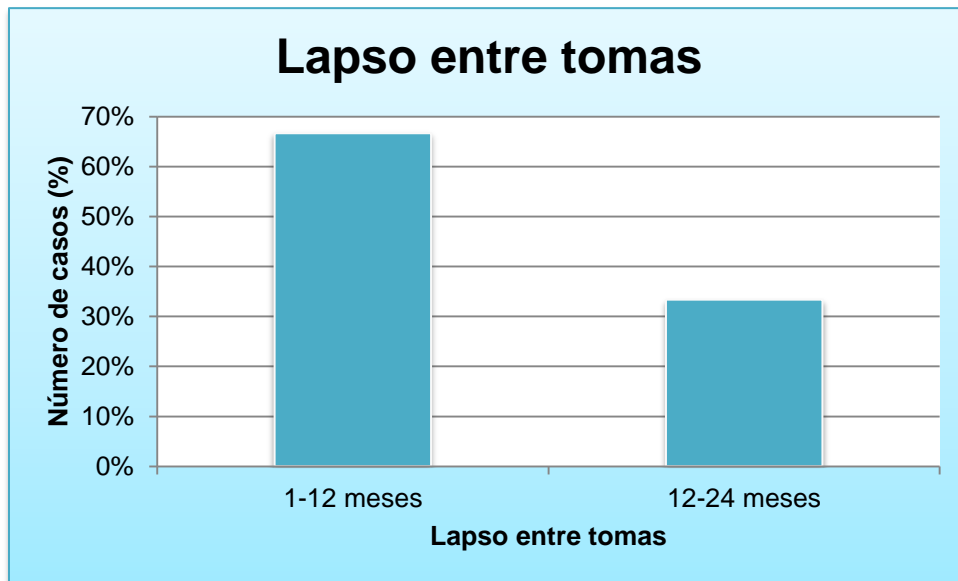
FUENTE: CUADRO N°2

CUADRO N° 3. Lapso entre tomas de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2.

LAPSO ENTRE TOMAS	CASOS	PORCENTAJES
1-12 meses	2	66.67%
12-24 meses	1	33.33%
Total	3	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO CSRD LA LAGUNA

GRÁFICO N° 3. Lapso entre tomas de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2.



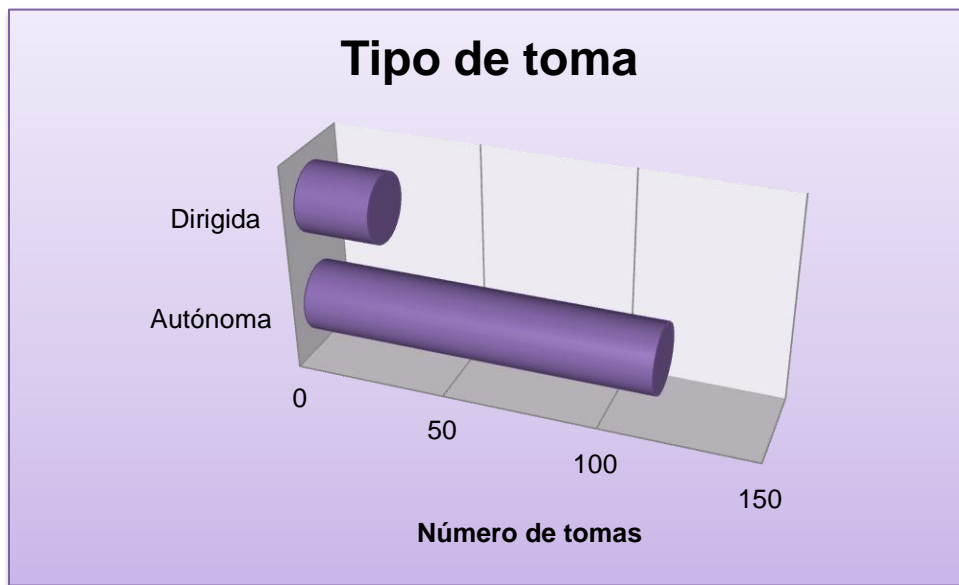
FUENTE: CUADRO N°3

CUADRO N° 4. Tipo de toma de detección del Virus del Papiloma Humano.

TIPO DE TOMA	CASOS	PORCENTAJES
Autónoma	115	83.34%
Dirigida	23	16.66%
Total	138	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO CSRD LA LAGUNA

GRÁFICO N° 4. Tipo de toma de detección del Virus del Papiloma Humano.



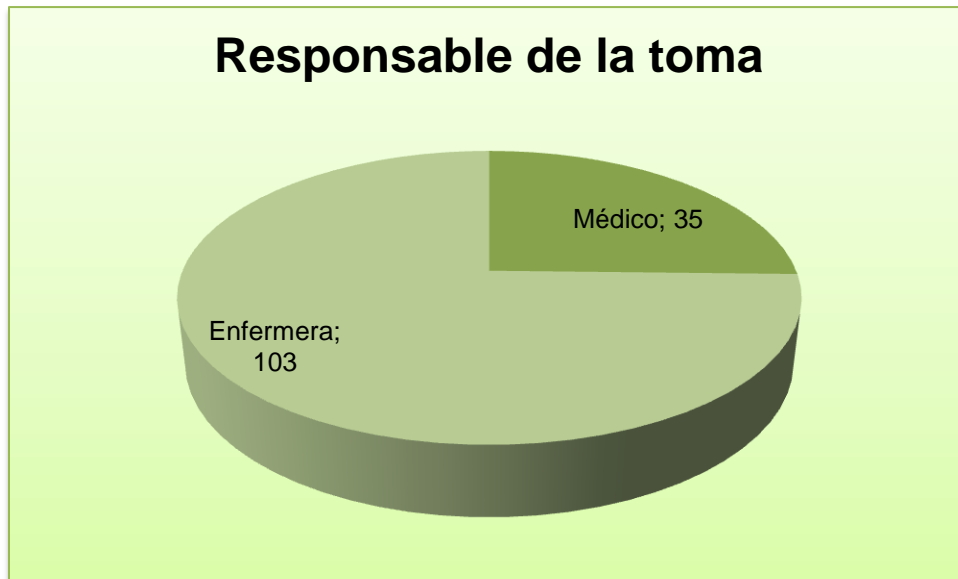
FUENTE: CUADRO N°4

CUADRO N° 5. Responsable de la toma de detección del Virus del Papiloma Humano mediante captura de híbridos.

RESPONSABLE DE LA TOMA	CASOS	PORCENTAJES
Médico	35	25.36%
Enfermera	103	74.64%
Total	138	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO CSRD LA LAGUNA

GRÁFICO N° 5. Responsable de la toma de detección del Virus del Papiloma Humano mediante captura de híbridos.



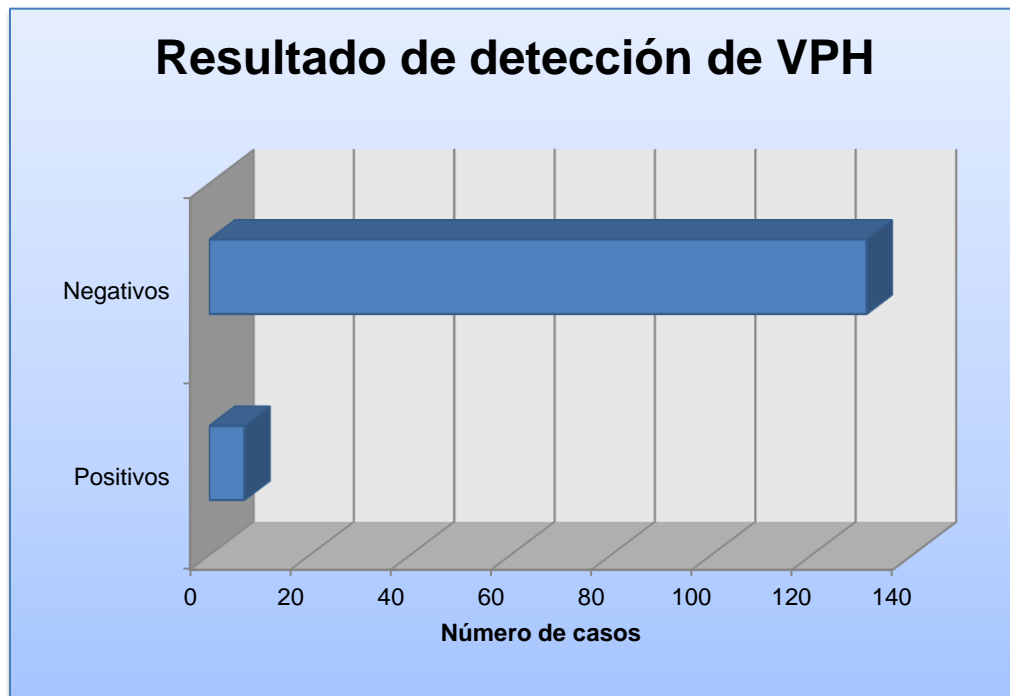
FUENTE: CUADRO N°5

CUADRO N° 6. Resultado de detección del VPH mediante Hybrid Capture 2 en el Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan.

RESULTADO DE DETECCIÓN DE VPH	CASOS	PORCENTAJES
Positivos	7	5.07%
Negativos	131	94.93%
Total	138	100%

FUENTE: ARCHIVO CLÍNICO CSRD LA LAGUNA

GRÁFICO N° 6. Resultado de detección del VPH mediante Hybrid Capture 2 en el Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan.



FUENTE: CUADRO N°6

• RESULTADOS (DESCRIPCIÓN)

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes que acudieron para detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 del Centro de Salud Rural Disperso La Laguna, San Pablo Autopan, durante el periodo comprendido del 1° de Febrero de 2012 al 31 de Enero de 2013, encontrándose los siguientes resultados.

Acudieron a detección del Virus del Papiloma Humano 188 pacientes, de las cuales se excluyeron 19 pacientes por estar fuera de rango de edad y 31 por no contar con resultado de la muestra de detección de VPH; de tal manera que el estudio quedó representado por 138 pacientes, cuya edad oscila entre 30 y 65 años, con una media aritmética de 43.71 años, con un rango de 35 años, desviación estándar de 8.94 y un error estándar de 0.94. El intervalo por grupo de edad en el que predomina la detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2, es de 35 a 39 años con 40 casos. El grupo de edad 40 a 44 años con 29 casos, seguido por el grupo 45 a 49 años con 19 casos, el rango comprendido entre 30 a 34 años con 15 casos, el grupo 50 a 54 años con 13 casos, por último el grupo etario de 55 a 59 años y de 60 a 65 años con 11 casos representativos cada uno (Cuadro N°1 y Gráfico N°1). Se determinó si el motivo de detección fue por tamizaje o por seguimiento encontrando que; 135 pacientes, es decir el 97.82% corresponde a tamizaje y 3 pacientes, se llevó a cabo por seguimiento (2.18%) (Cuadro N°2 y Gráfico N°2). De acuerdo al lapso entre tomas de detección; únicamente fue posible analizarlo para los casos de seguimiento, 2 de ellos se realizaron posterior a 12 meses (66.67%) y un caso (33.33%) a los 15 meses; los 135 casos restantes fueron realizados por primera vez (Cuadro N°3 y Gráfico N°3). Respecto al tipo de toma de detección del Virus del Papiloma Humano, resultó; 115 casos fueron autónomas correspondientes al 83.34%; y 23 casos fueron dirigidas representando el 16.66% (Cuadro N°4 y Gráfico N°4). En relación al responsable de la toma de captura de híbridos, de un total de 138

tomas, 25.36% (35 detecciones) fue tomado por personal médico y 74.64% (103 detecciones) por personal de enfermería (Cuadro N°5 y Gráfico N°5). Referente al resultado de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 se encontró lo siguiente; 131 casos fueron negativos (94.93%) y 7 positivos (5.07%) (Cuadro N°6 y Gráfico N°6); 2 casos fueron del grupo de 30 a 34 años, 4 casos del grupo de 35 a 39 años y un caso de 40 a 44 años.

• DISCUSIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) constituye hoy en día el principal factor desencadenante para el desarrollo de una neoplasia, sin embargo, per se no es capaz de desarrollar una neoplasia ya que es necesaria la participación de otros factores cocarcinogénicos. En el presente estudio se reportan los resultados obtenidos de la detección del VPH mediante captura de híbridos de segunda generación abarcando datos demográficos, motivo de detección, tipo de toma realizada y prevalencia del agente infeccioso, entre otros.

El número de pacientes que acudieron al Centro de Salud Rural Disperso La Laguna del 1° de Febrero de 2012 al 31 de Enero de 2013 para detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 fue de 188 pacientes, de las cuales se excluyeron 19 pacientes por estar fuera de rango de edad y 31 por no contar con resultado de la muestra de detección de VPH; de tal manera que el estudio quedó representado por 138 pacientes, cuya edad oscila entre 30 y 65 años, y así comparando con la literatura éste método de detección aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) es la única técnica molecular para uso clínico, con una sensibilidad 92.5% y especificidad del 51.1%. (14, 15). Aplicable

De acuerdo al análisis realizado de los datos demográficos es importante mencionar que el intervalo por grupo de edad en el que predomina la detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2, es de 35 a 39 años. Realizando la comparación con la bibliografía (10, 11, 14, 15) es importante mencionar que el cribado primario inicia a partir de los 30 a 35 años pues a estas edades la prevalencia del VPH de alto riesgo oncogénico se encuentra por debajo del 10% y en cambio aumenta la incidencia de NIC 3 y cáncer. Las tasas de mayor prevalencia se presentan en mujeres jóvenes (7, 10, 11) y en México el Cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres mayores de 25 años. (10)

Resulta importante determinar si el motivo de detección fue por tamizaje o por seguimiento encontrando que el estudio el 97.82% corresponde a tamizaje. En este sentido la especificidad es mejor en estudios de cribado primario, con cifras entre el 82% y 96% y mucho menor en estudios que incluyen solo mujeres seleccionadas, la mayoría de las cuales dan cifras de especificidad alrededor del 50% e incluso menores. (15)

El test puede utilizarse ya sea asociado a citología cervical para aumentar su sensibilidad o como técnica de cribado inicial y posterior selección de los casos positivos con citología. (10, 14)

En el análisis del lapso entre tomas de detección, se encontró que los casos de seguimiento acuden en un 66.67% posterior a 12 meses y el 33.33% entre 13 a 24 meses posteriores a la toma anterior.

Respecto al tipo de toma de detección del Virus del Papiloma Humano, en la muestra analizada de este estudio 83.34% fueron autónomas y el 16.66% fueron dirigidas.

En relación al responsable de la toma de captura de híbridos, 25.36% de las detecciones fue tomado por personal médico y 74.64% por personal de enfermería. Se debe tomar en cuenta que este procedimiento es operador dependiente por lo que una adecuada capacitación sobre todo al segundo grupo, debido a que es el mayor responsable de la toma de detección, es de vital importancia para alcanzar la sensibilidad y especificidad del test, 92.5% y 51.1% respectivamente. (14)

Finalmente, los resultados de detección del VPH mediante captura de híbridos arrojaron una prevalencia del 5.07%, 2 casos fueron del grupo de 30 a 34 años, 4 casos del grupo de 35 a 39 años y un caso de 40 a 44 años. Comparando las estadísticas nacionales que se tienen, con los resultados del estudio, se presentan variaciones y menor prevalencia en el mismo, ya que en México las frecuencias reportadas de infección por VPH oscilan entre 14.4% y 51.7% (5). La

estadística mundial reporta cifras del 15%. (6) La mayor parte de las infecciones por VPH en mujeres jóvenes son temporales, y tienen poca importancia a largo plazo. El 70 % de las infecciones desaparecen en 1 año y el 90 % en 2 años. Sin embargo, cuando la infección persiste, 5 al 10%, existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el cuello del útero, que puede progresar a Cáncer Cervicouterino. Este proceso normalmente lleva entre 15 y 20 años, dando oportunidades a la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas, a menudo con altas tasas de curación. (11).

• CONCLUSIONES

1. El grupo de edad en el que predominó la detección del Virus del Papiloma Humano es de 35 a 39 años, seguido del grupo de 40 a 44 años, representando el 28.98% y 21.01% respectivamente.
2. Los resultados de detección del VPH mediante captura de híbridos arrojaron una prevalencia del 5.07%, 2 casos fueron del grupo de 30 a 34 años, 4 casos del grupo de 35 a 39 años y un caso de 40 a 44 años.
3. El motivo de detección del Virus del Papiloma Humano mediante Hybrid Capture 2 en el Centro de Salud Rural Disperso la Laguna fue en el 97.82% tamizaje y únicamente 3 casos acudieron para seguimiento.
4. El lapso entre tomas de detección fue posible determinarlo para las pacientes que acudieron a seguimiento; 66.67% (2 casos) se realizaron la nueva toma de captura de híbridos 12 meses posteriores y el 33.33% (un caso) 15 meses ulteriores.
5. La toma de detección del Virus del Papiloma Humano en el 83.34% se realizó de forma autónoma y en 23 casos fue dirigida ya que existía erosión cervical.
6. El personal de enfermería es el responsable en el 74.64% de la toma de Hybrid Capture 2 para detección de VPH.

• RECOMENDACIONES

1. Que el presente estudio sirva de base para otras investigaciones.
2. Difundir los resultados de la presente investigación entre el personal médico de la región.
3. Promocionar el tamizaje para detección del VPH, sobre todo en el grupo de 30 a 34 años, debido a que el grupo acude en menor proporción al resto (35 a 65 años) y es posible la detección del agente para seguimiento y evitar la evolución a displasia.
4. Capacitación de personal médico y enfermería para toma adecuada de Hybrid Capture 2, sobre todo de éste último ya que es el que con mayor frecuencia es responsable de las tomas.
5. Continuar con la investigación dando seguimiento a largo plazo a las pacientes con resultado positivo de la captura de híbridos, a fin de contar con información sobre la evolución de la infección y desarrollo o no de displasia.

• BIBLIOGRAFÍA

- 2) Sanabria J. Virus del Papiloma Humano. Artículo de Revisión. Pinar del Río, 2009.
- 3) Muñoz, N. Classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 2003; 48(6): 18-27.
- 4) Domínguez S. Frecuencia genotípica del Virus de Papiloma Humano en población general de la frontera sur de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2011; 31(1): 6-10.
- 5) Grillo C. Virus del Papiloma Humano: aspectos moleculares y cáncer de cérvix. *Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia* 2008; 59 (4): 310-315.
- 6) Domínguez S. Frecuencia genotípica del Virus de Papiloma Humano en población general de la frontera sur de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2011; 31(1): 6-10.
- 7) Lizano M. Infecciones por Virus del Papiloma Humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología* 4 (2004): 205-216.
- 8) Baseman J. The epidemiology of Human Papillomavirus Infection. *Journal of Clinical Virology* 2005; 32 (5): 16-24.
- 9) Rodríguez M. Virus del Papiloma Humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. *Consejería de Salud. Andalucía* 2008.

- 10) Samagyi L. Virus del Papiloma Humano detección y tipificación. Revista de Obstetricia y Ginecología Venezuela 2010; 70(3): 160-166.
- 11) Sam S. Virus del Papiloma Humano y adolescencia. Ginecología y Obstetricia México 2011; 79 (4): 214-224.
- 12) Consuegra C. El Virus del Papiloma Humano, agente viral importante precursor de la mayoría de las displasias o cáncer cervical. Salud Uninorte. Barranquilla 2004; 19: 3-13.
- 13) Chavaro V. Cáncer Cervicouterino. Anales de Radiología México 2009; 1: 61-79.
- 14) Modificación a la Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994) para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino. Diario Oficial 2007.
- 15) Puig T. Utilización del Test VPH en el cribado primario del Cáncer de Cérvix. Epidemiología y Cribado del Cáncer de Cuello uterino. Granada 2006.
- 16) Lorinco O. HVP Testing by hybrid captures. Monsonego J (ed). Emerging Issues on HPV infections Science to Practice. Basel, Karger 2006: 54-62.
- 17) Concha M. Diagnóstico y Terapia del Virus del Papiloma Humano. Revista Chilena de Infectología 2007; 24 (3): 209-214.
- 18) Sam S. Virus del Papiloma Humano y adolescencia. Ginecología y Obstetricia México 2011; 79 (4): 214-224.

- 19) Díaz M. Virus del Papiloma Humano: Profilaxis y Tratamiento. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica. 35 (2008): 199- 217.

• **ANEXO 1**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACULTAD DE MEDICINA

I. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Clave de la paciente _____

1. Número de expediente _____

2. Entidad de nacimiento CURP 3. Fecha de nacimiento 4. Edad

5. Domicilio

6. Derechohabiencia

1. Seguro Popular 3. ISSSTE 5. SEDENA 7. IMSS Oportunidades

2. IMSS 4. PEMEX 6. SEDEMAR 8. NINGUNO 9. OTRO

II. PRUEBA DE PAPILOMA VIRUS

7. Fecha de estudio anterior _____ 8. Fecha de Toma _____

(Papiloma Virus) Día Mes Año Día Mes Año

9. Motivo de detección Tamizaje _____ Seguimiento _____

Invitación organizada VPH positivo previo

Derivada por personal de salud ASCUS o LEI

Espontánea (de la mujer) Control de Cáncer

10. Tipo de Toma _____ 1) Dirigida 2) Autónoma

11. Responsable de la toma 1) Médico 2) Enfermera 3) Otro

12. Fecha de análisis _____ 13. Resultado 1) Negativo 2) Positivo

Día Mes Año

14. Fecha de entrega de resultado _____

Día Mes Año

15. Observaciones 1) Muestra extraviada 2) Frasco abierto Otro _____