



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICAS

LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y SU TIPIFICACIÓN EN MUJERES MEXIQUENSES, CICMED, UAEMex.”

TESIS

que para obtener el título de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Presenta:

MICHELLE PÉREZ ROGEL

TUTOR DE TESIS:

M. en C. S. María del Carmen Colín Ferreyra

ASESORES DE TESIS:

M. en C. Q. Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez

Dra. María del Socorro Camarillo Romero

Toluca, Estado de México, 2012



ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

CaCu: Cáncer cervicouterino.

CDCHUC: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo.

Cdk: Ciclina dependiente de kinasa.

CICMED: Centro de Investigación en Ciencias Médicas

CIN: Neoplasia intraepitelial cervical.

CSCMPS: Compañero sexual con más parejas sexuales.

dNTP: Desoxinucleotidos trifosfato.

HMPMP: Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini".

IC: Intervalos de confianza.

IFMm2500: Ingreso familiar mensual menor a \$2500.

IRSm16: Inicio de relaciones sexuales antes de 16 años.

KDa: kilodalton.

LCR: *Long Control Region*.

LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado.

LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado.

M2PS: Tener más de 2 parejas sexuales.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PIB: Producto interno bruto.

RM: Razón de momios.

RMa: Razón de momios ajustada.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

TMB: 3, 3', 5, 5'- tetrametilbencidina.

UAEMex: Universidad Autónoma del Estado de México.

UAH: Uso de anticonceptivos hormonales.

VPH: Virus del Papiloma Humano.

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico.

VPH-BR: Virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico.

X²: Chi cuadrada.

3OMPVV: Haber tenido 3 o más partos por vía vaginal.

RESUMEN

La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) representa una de las enfermedades de transmisión sexual más común y es el principal factor predisponente de casi todos los casos de cáncer cervicouterino (CaCu), siendo éste la segunda causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo (Muñoz N, cols., 2003; World Health Organization IARC, 2008).

El objetivo del presente trabajo es identificar los factores de riesgo asociados a la infección por VPH tipificado en mujeres mexiquenses. Los factores analizados son ingreso familiar mensual, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, compañero sexual con más parejas sexuales, número de partos por vía vaginal y uso de anticonceptivos hormonales.

Se realizó un estudio prospectivo transversal. Se seleccionaron 50 mujeres que participaron en el proyecto "Genotipificación y factores predisponentes en la infección del VPH y su asociación con el marcador tumoral CA-125", de enero a abril del 2011. Se aplicó un cuestionario que incluía los factores de riesgo a analizar y se realizó la tipificación del VPH empleando la plataforma de Roche® *Linear Array HPV genotyping test*. Se estimaron razones de momios, intervalos de confianza de 95% y chi cuadrada, así como razón de momios ajustada por edad.

Se encontró una frecuencia de 38% del VPH en las mujeres de 20 a 30 años. El VPH 16 fue el genotipo más frecuente (12%), junto con los genotipos de alto riesgo oncogénico (48%). Los factores de riesgo con mayor fuerza de asociación fueron el inicio de relaciones sexuales menor a 16 años (IRSm16) (RM= 7.045; IC95% 1.190 - 41.705 y $p < 0.05$), compañero sexual con más parejas sexuales (CSCMPS) (RM= 4.286; IC 95% 1.143 - 16.071 y $p < 0.05$) y haber tenido 3 o más partos por vía vaginal (RM= 3.857; IC 95% 1.067 - 13.943 y $p < 0.05$). En la razón de momios ajustada por edad se encontró que los únicos a considerar como factores de riesgo fueron el IRSm16 (RMA= 6.135; IC 95% 1.092 - 34.458) y CSCMPS (RMA= 4.58; IC 95% 1.177 - 17.819).

Estos resultados coinciden con lo analizado en estudios anteriores, donde reportan que el IRSm16 y tener un CSCMPS son factores de riesgo asociados a la infección por VPH (Flores y cols., 2008; Hernández-Girón C y cols., 2005).

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como fin identificar los factores de riesgo asociados a la infección por VPH tipificado en mujeres mexiquenses (ingreso familiar mensual, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, compañero sexual con más parejas sexuales, número de partos por vía vaginal y uso de anticonceptivos hormonales); es por ello que, se presenta una revisión de las generalidades del VPH, tales como su estructura, ciclo viral, modo de transmisión y periodo de incubación, para comprender la naturaleza y comportamiento de este virus; además, se fundamenta el mecanismo del efecto oncogénico que presentan algunos genotipos sobre las células diana, con lo cual se explica la relación del VPH con el CaCu. De manera general, se mencionan las manifestaciones clínicas más comunes, tales como las verrugas genitales y el CaCu; el diagnóstico, tratamiento y vacunas utilizadas actualmente para este virus.

Así también, se muestra una recopilación bibliográfica de la epidemiología del VPH y del CaCu, tanto a nivel mundial como a nivel nacional, para entender la magnitud de la problemática, y se describen los factores de riesgo propuestos en otros estudios.

En los siguientes apartados se presentan el planteamiento del problema, la pregunta de investigación, justificación y objetivos, que proponen la utilidad y meta de este trabajo; así mismo, se plantea la metodología que se llevó a cabo para lograr lo estipulado en los anteriores capítulos. Además, se incluye un apartado de implicaciones éticas.

Como parte primordial, se presentan gráficos y tablas que nos permiten visualizar de manera práctica los resultados obtenidos y se hace un análisis detallado de los mismos, apoyándose en lo referenciado por otros autores. Con base a los resultados, se plantean las conclusiones acerca de los factores de riesgo analizados y las recomendaciones derivadas de este trabajo.

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1. Generalidades

El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*, una familia recientemente reconocida como distinta de los *Polyomavirus* por el Consejo Internacional para la Taxonomía de los Virus (De Villiers, cols., 2004). El VPH es un grupo grande de virus de los cuales se han identificado más de 100 tipos, de éstos cerca de 40 son transmitidos sexualmente e infectan el aparato genital masculino y femenino. En relación a su patogenia oncológica, los VPH se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo. La clasificación no está definida totalmente, pero se consideran de bajo riesgo (VPH-BR) los VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108, y de alto riesgo (VPH-AR) los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los tipos 26, 53 y 66 deben considerarse probables carcinógenos (De San José S, cols., 2007).

1.2. Estructura

Cápside

La cápside del VPH es de simetría icosaédrica sin envoltura (Figura 1) y está formada por dos proteínas: La proteína L1 o mayor, de 55 kDa y que representa el 80% de la cápside, y la proteína L2 o menor, de 74 kDa (Lowy D, cols., 2001). El diámetro de la cápside es de aproximadamente 60 nm y está constituida por 72 capsómeros pentaméricos, cada uno constituido por 5 monómeros de la proteína L1 (Modis Y, 2002; Chen X, 2000; Casini G, 2004).

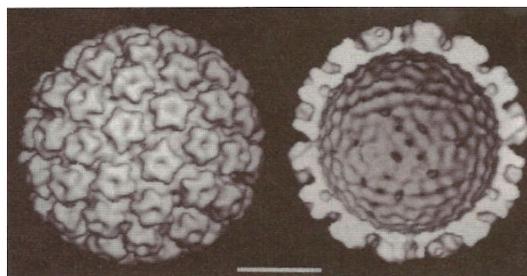


Figura 1. Reconstrucción por ordenador de microfotografías electrónicas del papilomavirus humano (Murray, 2005).

Genoma

El genoma del VPH es ADN circular de doble cadena con un tamaño de 8 kilobases. Funcionalmente, se puede dividir en 4 regiones diferentes (Figura 2): la conformada por los genes E1 y E2 que regulan la replicación y la transcripción viral, la región constituida por los genes E5, E6 y E7 que codifican proteínas con alto poder oncogénico, la región LCR o *Long Control Region* en donde se localizan las secuencias de ADN que contienen los promotores y sitios de iniciación de replicación del genoma viral, y la región conformada por los genes estructurales L1 y L2 que codifican las proteínas que forman la cápside. La transcripción consiste en la producción de una molécula de ARN mensajero que contiene una copia de la información genética a partir del ADN. Aún se ignora cuál es la función del gen E4, mas se estima que fomenta la fase productiva del ciclo vital del VPH. El gen E5 mejora la actividad del factor de crecimiento epidérmico. Los genes E6 y E7 obstaculizan el control de la transcripción y el ciclo celular de la célula huésped (Lowy D, Howley PM, 2001).

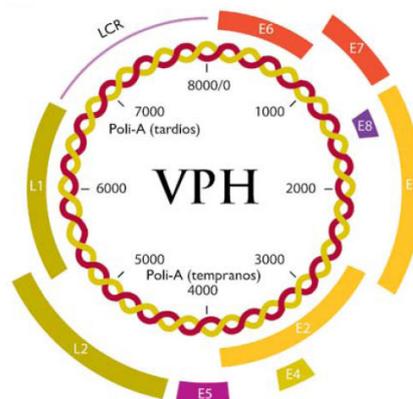


Figura 2. Genoma del VPH (The European Consortium for Cervical Cancer, 2004).

1.3. El ciclo viral

En la figura 3 se resume el ciclo viral del VPH y a continuación se describe brevemente cada una de sus etapas.

Infección y desensamble del virión

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una abertura en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o microtrauma.

Para los VPH de alto riesgo como el VPH 16, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo integrina $\alpha 6 - \beta 4$ se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor (Evander M, Frazer IH, Payne E, 1997; Giroglou T, cols., 2001; Yoon CS, cols., 2001). La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina (Day PM, Lowy DR, Schiller JT, 2003). El desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del ADN viral al núcleo de ésta (Li M, Beard P, Estes P, 1998).

Mantenimiento del genoma

Después de la infección y desensamble en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias, 10 a 200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2 (Wilson VG, cols., 2002), que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. En VPH 31, en líneas celulares epiteliales, se ha visto que si hay una falla para expresar E1, se pierde el estado episomal y el genoma viral se integra al de la célula. La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S (Frattini MG, Lim HB, Laimins LA, 1996).

Fase proliferativa

La expresión de E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato suprabasal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular (Sherman L, Jackman A, Itzhaki H, 1997).

Amplificación del genoma y síntesis de los viriones

Para que se produzcan viriones infecciosos, los VPH deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2. Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de éste. El VPH es estable extracelularmente, ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el VPH sea transmitido a una nueva superficie epitelial. El VPH no es lítico y se ha sugerido que la proteína E4 contribuye a su egreso de las capas superiores del epitelio mediante el rompimiento de los complejos de citoqueratina (Doorbar J, Ely S, Sterling J, 1991).

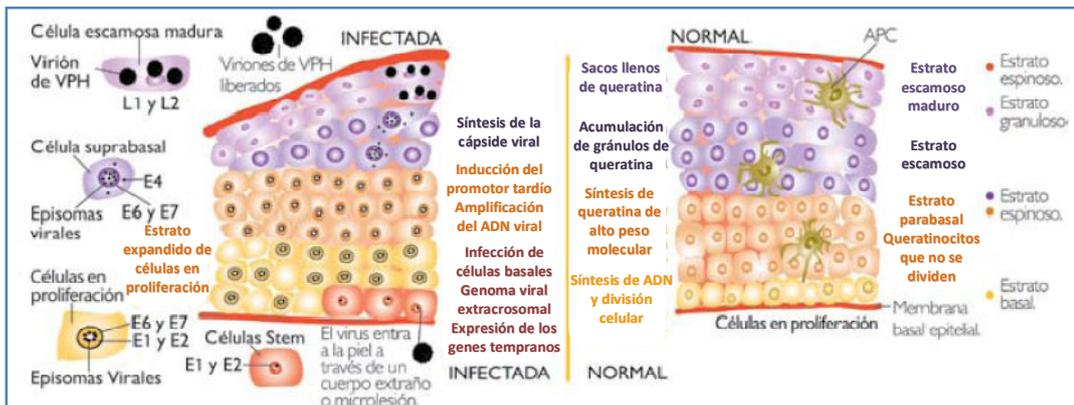


Figura 3. El ciclo viral en el epitelio estratificado. Arquitectura de la célula epitelial estratificada del cérvix y expresión de las proteínas virales después de la infección. Las células germinales normales se dividen a lo largo de la membrana basal y maduran verticalmente a través del epitelio sin división posterior (derecha). Después de que el VPH infecta estas células en la membrana basal (izquierda), se expresan las proteínas tempranas. Bajo la influencia de estas proteínas, las células que están en división se expanden verticalmente y la diferenciación celular es retrasada e incompleta. Las proteínas virales se expresan secuencialmente con la diferenciación y los viriones se producen en las capas superiores del epitelio. Las células presentadoras de antígenos intraepiteliales (APC) son abatidas en la célula infectada por VPH (Frazer Ian H, 2004).

1.4. Modo de transmisión

Las infecciones en el cuello uterino y en la vagina se transmiten por contacto sexual; no obstante, hay evidencia de otras formas de contagio como son: instrumentos médicos inadecuadamente esterilizados y juguetes sexuales. Otra forma de contagio, aunque poco frecuente, es de la madre al niño durante el parto en los casos que existen verrugas genitales en el canal vaginal. En estos casos puede producirse en el niño un cuadro denominado papilomatosis laríngea. Este tipo de transmisión del virus es poco común y se previene practicando una cesárea en el momento del parto. Las verrugas vulgares pueden autoinocularse. Las verrugas genitales pueden transmitirse por contacto directo de la piel con las verrugas (Cox Thomas, 2001).

1.5. Período de incubación

El periodo de incubación por lo general es de dos a tres meses, aunque puede ser de años. La mayoría de las infecciones transcurren sin lesiones aparentes y desaparecen sin dejar evidencias de la infección. Un porcentaje pequeño de las infecciones persisten al cabo del tiempo (5-10%) provocando lesiones que podrían evolucionar a lesiones pre-cancerosas (Lesión intraepitelial de alto grado, LIEAG o neoplasia intraepitelial cervical grado 3, NIC 3) o cáncer al cabo de los años (10 a 12 años) (Rivera R, cols., 2002).

1.6. Efecto oncogénico

La función de los anti-oncogenes p53 y pRb, es bloqueada por la producción de las proteínas virales E6 y E7 del VPH (Figura 4), las cuales interrumpen las vías de crecimiento celular que normalmente inducen arresto del crecimiento y la muerte celular. Tal inhibición puede hacer a las células susceptibles a la acumulación de lesiones génicas asociadas con carcinogénesis.

La proteína pRb secuestra factores de transcripción como E2F y DP1 los cuales son necesarios para la progresión del ciclo celular. La concentración de pRb se mantiene constante a lo largo del ciclo celular y solo se regula por fosforilación.

pRb se encuentra bajo dos formas: hipofosforilada e hiperfosforilada; en el primer caso la proteína se encuentra activa secuestrando a los factores de transcripción E2F y DP1 los cuales al no estar disponibles se genera un paro en el ciclo celular, pero cuando la célula recibe señales mitogénicas el complejo cdk/ciclina se encargan de fosforilar a la proteína Rb inactivándola, liberando así a los factores de transcripción necesarios para que el ciclo celular prosiga. La proteína E7 se une a una forma hipofosforilada de la proteína supresora de tumor del cáncer pRb y desplaza a los factores de transcripción E2F y DP1 normalmente captados por pRb en la transición G1-S del ciclo celular e inducir estos factores de transcripción a que entre la célula en fase de síntesis de manera continua y así estar en mitosis indefinidamente sin que haya el control negativo que lo detenga, consecuentemente se acumulan mutaciones, provocando inestabilidad genómica y proliferación celular sin control, dando como consecuencia inmortalización de la célula y transformación maligna. La proteína E6 se une al producto del gen p53 y facilita su degradación. La afinidad de estas proteínas virales por los productos de los genes supresores del cáncer difiere en función del potencial oncogénico el VPH (Robbins, cols., 2000).

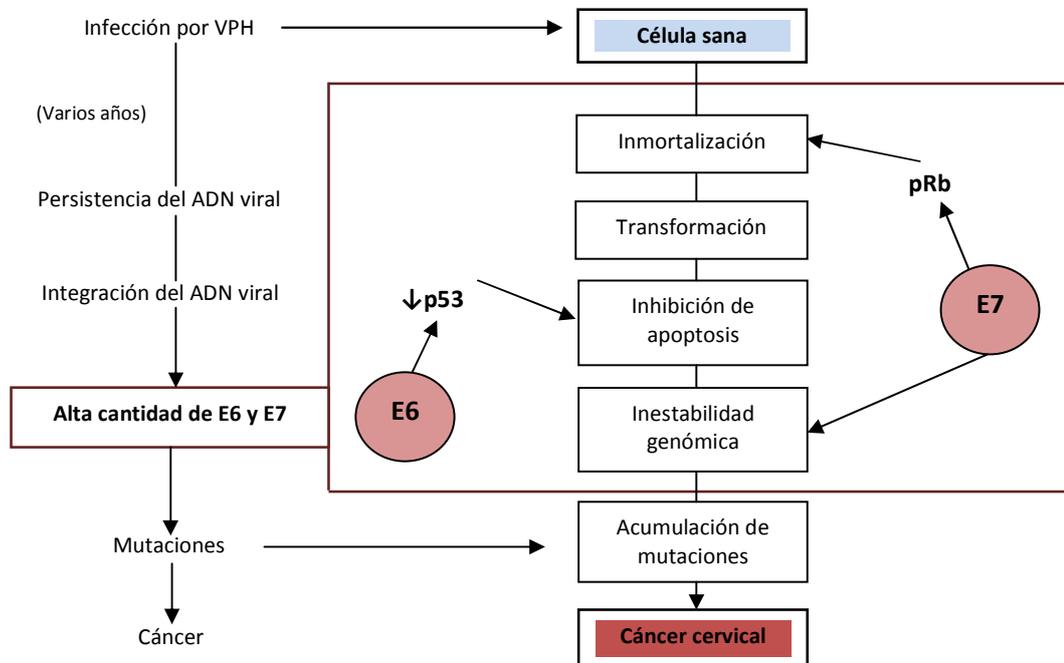


Figura 4. Proteínas blanco de las oncoproteínas E6 y E7 (Modificado de Sterlinko H, cols., 2009).

1.7. Manifestaciones clínicas

La infección del VPH se expresa clínicamente en 4 localizaciones anatómicas:

1. Piel
2. Mucosas
3. Mucosa laríngea
4. Mucosa oral

En la tabla 1 se muestra la enfermedad que se presenta en relación al tipo de VPH:

Enfermedad	Tipo de VPH
Verruga común	2, 7
Verruga plantar	1, 2, 4
Verruga cutánea chata	3, 10
Verruga genital anal	6, 11, 42, 43, 44, 55
Malignidades genitales	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51
Epidermodisplasia verruciforme	Más de 15 tipos
Hiperplasia focal epitelial (V. orales)	13, 32
Papilomas orales	6, 7, 11, 16, 32
Papilomas laríngeos	6, 11

Tabla 1. Síndromes clínicos asociados a los papilomavirus (Cabral S, cols., 2007).

El VPH infecta los epitelios estratificados (mucosas), siendo las células diana los queratinocitos. La mayoría de las infecciones producidas por el VPH son asintomáticas y en el caso de la mujer alrededor del 70 % de ellas cura sin tratamiento. En la mayoría de los casos la infección permanece asintomática y la manifestación clínica de la lesión es el condiloma acuminado, que es producido por los tipos 1, 2, 3, 4, 6, y 11 que son los formadores de verrugas vulgares.

En el caso de las mujeres cuando la infección se localiza a nivel cervical, no da síntomas. La infección persiste con tipos de VPH-AR, éste es el factor de riesgo más importante para la neoplasia cervical y el cáncer. También se ha demostrado la participación del VPH en los cánceres de vulva, vagina, orofaringe y cáncer de pene (Cabral S, cols., 2007).

Condiloma acuminado (Verrugas genitales)

Los condilomas o verrugas genitales representan el signo más fácil de reconocer la infección genital por VPH. Los genotipos responsables de la mayoría de las infecciones genitales son VPH 6, 11, 16, 18 y 31. Un número importante de personas presentan la

forma subclínica, lo que significa que no se manifiestan por condilomas perceptibles. Generalmente los sitios de localización en mujeres son vulva (Figura 5), la pared vaginal, el periné, el cérvix y el ano. En el caso del hombre en el pene, glande, surco balanoprepucial, uretra masculina, cuerpo del pene, escroto y el ano.



Figura 5. Condilomas acuminados vulvares (Cabral S, cols., 2007).

El condiloma acuminado es blando de color rosa pálido, pediculados, en forma de racimo de uvas, o en forma de coliflor, no doloroso y en ocasiones sangrantes por el rose del tejido, sobre todo cuando se localiza a nivel del recto (D'Souza G, cols., 2007).

Cáncer cervicouterino (CaCu)

El CaCu obedece a un cambio en las células de las paredes del cuello uterino (en las células columnares de la zona de transformación) (Figura 6). Estas células son inicialmente normales y gradualmente se convierten en pre-cancerosas, manifestándose como lesiones en la pared del útero. Eventualmente pueden cambiar a células cancerígenas, sin embargo en más del 50% de las mujeres con lesiones pre-cancerosas, las células permanecen benignas. Con frecuencia, en sus etapas iniciales el CaCu no muestra síntomas, por lo que a menudo no se detecta hasta que se hace severo (D' Souza G, cols., 2007).

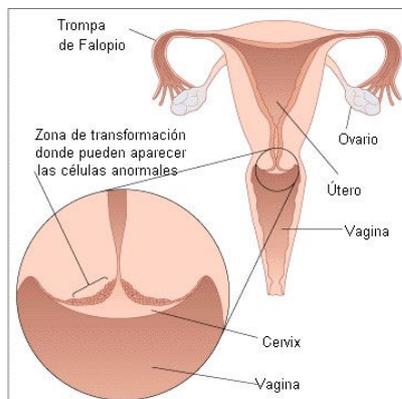


Figura 6. Zona de transformación del cérvix (Sánchez TR, 2010).

El factor de riesgo más común del CaCu es la exposición a ciertas variedades del VPH. Aunque las infecciones por VPH son muy comunes, la mayoría aparecen sin síntomas y desaparecen sin tratamiento alguno en el transcurso de unos pocos años. Sin embargo, algunas infecciones por VPH permanecen por muchos años. Las infecciones persistentes por VPH-AR pueden causar anomalías en las células. Si no se tratan las zonas que tienen anomalías celulares, las cuales se llaman lesiones, pueden algunas veces convertirse en cáncer (Figura 7). Las infecciones persistentes por VPH se consideran ahora como la causa prácticamente de todos los casos de CaCu (D'Souza G, cols., 2007; Parkin DM, 2006).

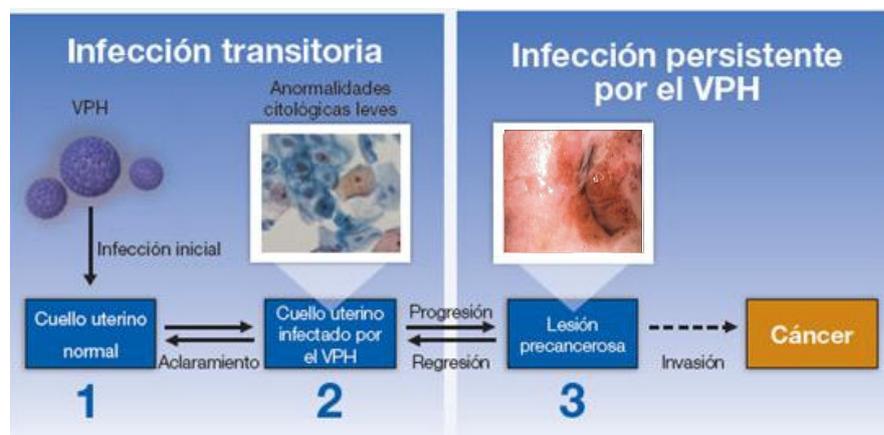


Figura 7. Los tres pasos de la carcinogénesis cervicouterina (Wright TC, Schiffman M, 2003).

1.8. Diagnóstico

La confirmación microscópica de una verruga se basa en su aspecto histológico característico, el cual consta de hiperplasia de células espinosas y un exceso de producción de queratina (hiperqueratosis). En el frotis de tinción de Papanicolaou se puede detectar la infección por papilomavirus por la presencia de células epiteliales escamosas coilocíticas (citoplasma vacuolado), las cuales tienen forma redondeada y aparecen agrupadas. La utilización de sondas moleculares de ADN y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de frotis cervical e hísticas constituyen los métodos de elección para confirmar el diagnóstico y clasificar la infección por VPH (Tabla 2) (Murray P. R, cols., 2005).

Los métodos serológicos de VPH no se utilizan en el diagnóstico habitual; hasta el momento no hay ningún método comercial validado. Las limitaciones de los métodos serológicos en el estudio de la infección por VPH, desde el punto de vista clínico, están asociadas con la gran variedad de tipos, con las reacciones cruzadas que existen entre diversos tipos y la respuesta inmunológica variable (Castle PE, cols., 2005).

PRUEBA	DETECTA
Citología	Células collocitóticas
Análisis <i>in situ</i> de sondas de ADN*	Ácido nucleico vírico
Reacción en cadena de la polimerasa*	Ácido nucleico vírico
Hibridación de Southern	Ácido nucleico vírico
Tinción de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa	Antígenos víricos estructurales
Microscopía electrónica	Virus
Cultivo	Carente de utilidad

*Método más frecuentemente utilizado.

Tabla 2. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por papilomavirus (Murray P. R, cols., 2005).

Colposcopia

Etimológicamente colposcopia proviene del griego: *Kólpos* = vagina, *Skopein* = ver. La colposcopia es una técnica de observación ampliada de la superficie del cuello uterino, vagina y vulva, que permite identificar determinadas alteraciones no visibles a la inspección ocular directa y hacer biopsia dirigida, evidenciando así el CaCu en sus estadios más precoces o aquellas lesiones pre-clínicas no invasoras (Austocker J, 1994). En la colposcopia se aplica solución de ácido acético del 3 al 5%, la solución coagula y despeja el moco; causa una precipitación o coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas, con lo que se da el llamado efecto acetoblanco que revela la zona de lesión (Castellanos T. C, 2009).

Biopsia cervical

Consiste en la escisión de uno o más fragmentos del epitelio cervical para estudio histológico. La biopsia puede ser dirigida, idealmente por colposcopia, o cuando menos orientada mediante la Prueba de Schiller, en la cual se aplica solución de yoduro de

potasio sobre el cuello uterino y se toman los fragmentos de cérvix de las zonas yodo-negativas, es decir, en donde el yodo no fue fijado por ausencia del glucógeno del epitelio normal ausente. Únicamente el estudio histológico establece el diagnóstico definitivo de la lesión. Las lesiones histológicas en el epitelio escamoso que observamos en el cérvix secundarias a la infección por VPH son: Lesión intraepitelial de bajo grado o LIEBG (Condilomas y CIN 1), lesión intraepitelial de alto grado o LIEAG (CIN 2 y CIN 3), carcinomas microinvasivos, carcinoma escamoso (Bueno M, 2000).

Genotipificado del VPH *Linear Array (Roche)*[®]

Es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección del VPH en muestras clínicas. Se utiliza la amplificación del ADN objetivo mediante la técnica de PCR y la hibridación del ácido nucleico. Detecta 37 genotipos de ADN de VPH anogenitales (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51-56, 58, 59, 61, 62, 64, 66-73 (MM9), 81, 82, 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 y CP6108) en células cervicales obtenidas y conservadas en PreservCyt[®].

Principios del procedimiento (Figura 9):

* **Preparación de la muestra:** El ADN del VPH se libera por acción de la lisis de las muestras de células cervicales bajo condiciones de desnaturalización a temperaturas elevadas, ésta se lleva a cabo ante la presencia de la proteinasa K, un agente caotrópico y detergente. A continuación se procede al aislamiento y purificación del ADN en una columna y a la elución. El gen de la β -globina se aísla de forma simultánea y garantiza la adecuación celular, la extracción y amplificación de cada muestra procesada individualmente.

* **Amplificación mediante PCR:**

Selección del objetivo.- Utiliza primers biotinilados para definir una secuencia de nucleótidos en la región L1 polimórfica del genoma del VPH. Un lote de primers de VPH presentes en la mezcla maestra está diseñado para amplificar el ADN de 37 genotipos del VPH, incluidos 13 genotipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Un par de primers adicional se dirige al gen de la β -globina.

Amplificación del objetivo.- La polimerasa de ADN AmpliTaq® Gold se utiliza para iniciar la amplificación del ADN objetivo de VPH y el control de la β -globina. En la fase de alineación los primers se unen al ADN objetivo. La polimerasa de ADN AmpliTaq® Gold, en presencia de Mg^{2+} y un exceso de dNTP, prolonga la alineación de los primers a lo largo de las plantillas objetivo para producir una molécula de ADN objetivo de VPH bicatenario y una molécula de ADN de β -globina denominada amplicón.

Amplificación selectiva.- La amplificación selectiva del ADN objetivo de la muestra se logra mediante el uso de la enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) y el trifosfato de desoxiuridina (dUTP).

* **Reacción de hibridación:** Después de la amplificación mediante PCR, se añade una solución para desnaturalizar químicamente el amplicón del VPH y de β -globina, para crear así ADN monocatenario. El amplicón desnaturalizado se coloca con una tira de genotipado del VPH *LINEAR ARRAY* (revestida con VPH y sondas de β -globina) y se añade el tampón de hibridación. El amplicón marcado con biotina se hibridará con las secuencias de mayor similitud complementarias con esta línea de sonda.

* **Reacción de detección:** Después de la reacción de hibridación, la tira se lava para eliminar todo el material no fijado. Se añade el conjugado de estreptavidina y peroxidasa de rábano picante. El conjugado se une al amplicón marcado con biotina e hibridado con las sondas oligonucleótidas sobre la tira. Tras lavar nuevamente, se añade a cada tira 3, 3',5, 5'- tetrametilbencidina (TMB) y peróxido de hidrógeno, el conjugado fijado cataliza la oxidación de la TMB para formar un complejo de color azul que se precipita en las posiciones de las sondas donde tiene lugar la hibridación. La tira se lee visualmente comparando el patrón de las líneas azules con la guía de referencia de la tira de genotipado (Roche Molecular Systems Inc, 2008).

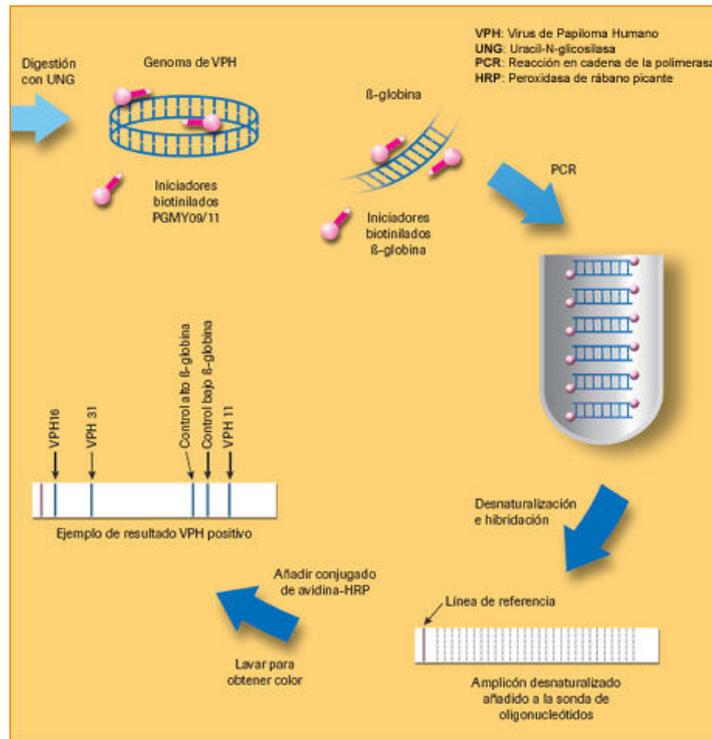


Figura 8. Procedimiento de la prueba de genotipado de VPH Linear Array de Roche® (Shepard A, cols, 2011).

1.9. Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para la infección genital por el VPH que consiga una erradicación del ADN viral, de forma que todas las estrategias terapéuticas tradicionales están enfocadas hacia la exéresis (escisión o extirpación) o destrucción de las lesiones exófitas (verrugas genitales o condilomas) en un intento de disminuir su contagiosidad y eliminar los síntomas acompañantes, así como de las lesiones intraepiteliales (LIEBG y LIEAG) asociadas, habiendo demostrado todos los tratamientos, una efectividad sub-óptima, en menor o mayor grado, en la prevención de las recurrencias.

Los tratamientos destructivos tienen como objetivo destruir la lesión visible por diferentes mecanismos, como el podofilino; los tratamientos immuno-moduladores pretenden una repuesta inmunológica que consiga la eliminación de las lesiones, como Imiquimod e Interferones; también existen tratamientos antiproliferativos diferenciadores, como retinoides (isotretinoína, ácido transretinóico) y Cidofovir (Hernández T, 2006).

Los tratamientos quirúrgicos más comunes son la crioterapia, la electro-cirugía, los tratamientos con láser y extirpación quirúrgica (Carrasco G. Miguel A, 2010).

1.10. Vacunas

Existen dos tipos de vacunas: a) las profilácticas y b) las terapéuticas. Las primeras deben ser aplicadas antes de la infección con la finalidad de producir anticuerpos neutralizantes contra el VPH, mientras que las segundas serán usadas en los estadios subsecuentes a la infección, para evitar la replicación del virus, contra proteínas tempranas del virus, o bien, para controlar el crecimiento tumoral cuando el VPH está integrado (Muñoz N, Bosch X, 1996).

Las vacunas profilácticas disponibles hoy en día son Cervarix® (*GlaxoSmithKline Biological Inc*) y Gardasil® (*Merck Sharp & Dhome*) que contienen los genotipos VPH 16 y 18. Adicionalmente, la vacuna Gardasil® contiene los genotipos VPH 6 y 11 (Ho GY, cols., 1998).

CAPITULO II: ANTECEDENTES

2.1. Epidemiología

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; se le atribuyen 7,6 millones de defunciones ocurridas en 2008 (World Health Organization IARC, 2008).

La infección por VPH es la causa principal de casi todos los casos de CaCu, aunque en la mayor parte de las infecciones con este tipo de virus no se produce ninguna patología. (Walboomers JM, cols., 1999). El médico alemán Harald zur Hausen recibió el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de VPH como una causa de CaCu (El economista, 2008).

Un estudio internacional sobre CaCu detectó ADN de VPH en 92.7% de 1.000 biopsias procedentes de 22 países. Los virus más frecuentes fueron los tipos 16 (49.2%), 18 (11.7%), 45 (8%) y 31 (5%) (Muñoz N, Bosch FX, 2004).

El CaCu a nivel mundial, es el segundo en frecuencia en mujeres, después del carcinoma de mama. Cerca del 80% de los tumores malignos del cuello uterino registrados en el mundo se encuentran en mujeres de los países en desarrollo. La Investigación interamericana de mortalidad realizada en 1962-64, estableció que en las ciudades latinoamericanas que participaron en el estudio, el 18 % de las muertes por cáncer en mujeres eran causadas por CaCu invasor (Robles, Sylvia C, cols., 1996).

En México la morbi-mortalidad por CaCu constituyen un problema de salud pública. En Latinoamérica causa más de 30,000 muertes por año. En 1992, la Organización Mundial de la Salud reconoció a la infección por el VPH, como la causa más importante del CaCu (Muñoz N, cols., 2003).

Según *The World Health Report*, 1996, de la Organización Mundial de la Salud, las tasas de mortalidad para CaCu en América Latina y el Caribe están entre las más altas del mundo (National Institutes of Health, 1997).

La incidencia y mortalidad estimadas para el CaCu en México en 2000 fueron de 40.5 y 17.1, respectivamente. Un estimado de 6 650 mujeres murieron por CaCu en México, el segundo más alto en América Latina después de Brasil (Arrossi S, cols., 2003).

En 2001, el CaCu ocupó en México el primer lugar entre los tumores malignos en la población femenina, con un total de 4 512 defunciones y una tasa de mortalidad de 18.3 por 100 000 mujeres de 25 y más años (Secretaría de Salud, 2001).

En México, en el año 2002, se presentaron 12 512 nuevos casos de CaCu, de los cuales 5 777, el 46% de los casos, fueron decesos (Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin, 2004).

En México, el CaCu es el más frecuente en mujeres mayores de 25 años y la undécima causa de mortalidad en la población femenina con 4,270 defunciones en 2005, equivalentes a una tasa de mortalidad de 8 casos por cada 100,000 mujeres (Secretaría de Salud, 2005).

El CaCu fue la primera causa de muerte entre las mujeres mexicanas con cáncer, ocupando un 16.6% de otros cánceres (López -Saavedra y Lizano-Soberón, 2006).

En el GLOBOCAN 2008 se reporta una incidencia del CaCu de 15.3 y una mortalidad de 7.8 a nivel mundial, y en México de 19.2 y 9.7 respectivamente, ocupando el segundo lugar de los cánceres más frecuentes en mujeres, después del cáncer de mama (World Health Organization IARC, 2008).

2.2. Factores de riesgo

A partir de la década de los años ochenta se ha identificado al VPH como una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar la CaCu; así, Walboomers y cols. (1999) han informado que el CaCu invasor se asocia con la presencia de VPH en 99.7% de los casos. Otros factores deben coincidir con el VPH, ya que se notifica una prevalencia de 38% de infección por VPH en mujeres sanas jóvenes, misma que puede remitir con el tiempo (Tirado-Gómez LL, cols., 2005).

De acuerdo con algunos autores, los factores de riesgo asociados al CaCu son (Negrini BP, Schiffman MH, Kurgan RJ, 1990; Castañeda Iñiguez MS, cols., 1998; Magnusson PKE, cols., 2000; Tirado-Gómez LL, cols, 2005; Aguirre HR, cols., 2007; Flores YN, cols., 2008):

- Infección por el VPH.
- Carga viral. Correlacionada directamente con la severidad de la enfermedad. El VPH 16 puede alcanzar una carga viral más alta que otros tipos virales.

- Persistencia viral. Común entre los genotipos VPH-AR, pues los cambios genéticos secundarios debido a las proteínas virales que interfieren con los puntos de control del ciclo celular, inducen inmortalización de los queratinocitos.
- Historial de otras enfermedades transmitidas sexualmente.
- Hábitos sexuales (antecedentes de dos o más parejas sexuales o el inicio de la vida sexual a edad temprana).
- Pareja sexual con cáncer de pene.
- Multiparidad vaginal, así como edad temprana al primer embarazo.
- Uso prolongado de anticonceptivos hormonales. La LCR en el genoma del VPH, contiene elementos de respuesta a glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroideas como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona.
- Predisposición genética. Representa el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, por la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad.
- Tabaquismo.
- Baja condición socioeconómica y la falta de accesibilidad a los servicios de salud (analfabetismo, desnutrición, nunca haberse realizado un estudio citológico).

Así mismo, los factores de riesgo para la infección por VPH, descritos en una serie de estudios realizados en mujeres son los siguientes (Ho GY, cols., 1998; Sellors JW, cols., 2003; Baseman JG, Koutsky LA, 2005; Oviedo G, cols., 2004; Hernández-Girón C, cols., 2005):

- Edad joven (menos de 25 años), por la inmadurez del cérvix en la pubertad.
- Edad temprana de inicio de relaciones sexuales (16 años o menos).
- Promiscuidad, ya que si la persona tiene varios compañeros sexuales en un corto período de tiempo, mayor será la exposición al VPH.
- Pareja masculina que tiene o ha tenido múltiples parejas sexuales.
-

- Alto consumo de bebidas alcohólicas y tabaco. Medero (1999) menciona que existen elevadas concentraciones de nicotina en el moco cervical y disminución de células de Langerhans en tejido cervical en pacientes fumadoras, lo que favorece la infección.
- Trauma cervical durante el parto, permite el paso del VPH a las células basales.
- Factores genéticos.
- Ciertos factores hormonales endógenos asociados con el embarazo.

Los factores de riesgo descritos para el VPH son similares a los del CaCu, pues como ya se mencionó, el VPH es la principal causa del CaCu; pero es importante aclarar que algunos factores están más relacionados con la adquisición de la infección por VPH que con el desarrollo del CaCu.

CAPÍTULO III: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

3.1. Planteamiento del problema

La infección por VPH representa una de las enfermedades de transmisión sexual más común; se sabe que cerca de 1 de cada 10 mujeres en México son portadoras de algún genotipo del VPH (Muñoz N, cols., 2003). Desafortunadamente, esta enfermedad suele pasar desapercibida, ya que es asintomática en la mayoría de los casos y no se le da la atención debida; sin embargo el virus puede quedar latente en el portador y contagiar a otras personas.

Según la Organización Mundial de la Salud, el CaCu es la segunda causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con unas 300,000 muertes al año (López -Saavedra y Lizano-Soberón, 2006). En México, el CaCu es el más frecuente en mujeres mayores de 25 años y la undécima causa de mortalidad en la población femenina con 4,270 defunciones en 2005, equivalentes a una tasa de mortalidad de 8 casos por cada 100,000 mujeres (Secretaría de Salud, 2005).

En un estudio internacional se detectó ADN de VPH en 92.7% de 1.000 biopsias procedentes de 22 países (Muñoz N, Bosch FX, 2004). En una investigación realizada en el occidente de México se concluye que el VPH coexiste en el 41% de las pacientes con LIEAG, y en 69% de las que padecieron CaCu (Montoya FH, cols., 2001).

Entre los factores de riesgo relacionados al CaCu se encuentran las condiciones socioeconómicas y la accesibilidad a los servicios de salud (edad, nivel socio-económico, analfabetismo, deficiencias nutricionales, tabaquismo), el comportamiento sexual (inicio temprano de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, cervicitis y enfermedades de transmisión sexual) y los factores gineco-obstétricos (edad temprana al primer embarazo, multiparidad, nunca haberse realizado un estudio citológico, abortos y anticoncepción hormonal) (Aguirre HR, cols., 2007). Como el VPH es un factor predisponente para el CaCu, se pueden proponer los factores de riesgo para este cáncer como factores de riesgo para la infección por VPH.

Actualmente en el Estado de México no se cuenta con estudios específicos que permitan identificar estos factores de riesgo que son útiles para tomar medidas preventivas y de cribado que contribuyan a detectar oportunamente la infección por VPH y de este modo reducir el número de casos reportados, así como colaborar indirectamente a disminuir la incidencia del CaCu.

El presente trabajo tuvo como fin determinar qué factores de riesgo están asociados a la infección por VPH; para lo cual, durante el periodo comprendido de enero a abril de 2011, se aplicó el cuestionario “Factores predisponentes para infección por VPH” del proyecto “Genotipificación y factores predisponentes en la infección del virus del papiloma humano y su asociación con el marcador tumoral CA-125” llevado a cabo en el CICMED, así también en colaboración con el proyecto se realizó la tipificación del VPH en muestras citológicas de cérvix de mujeres que residen en el estado de México.

3.2. Pregunta de investigación

¿Cuáles serán los factores de riesgo asociados a la infección por VPH tipificado en una muestra de la población de mujeres mexiquenses?

CAPITULO IV: JUSTIFICACIÓN

Con el presente estudio se pretende identificar los factores de riesgo para la infección por el VPH, pues con ello se colaborará a mejorar el nivel sociocultural de la mujer mexiquense en cuanto a una educación sexual adecuada para prevenir enfermedades de transmisión sexual como lo es ésta, la cual tiene la alarmante repercusión del CaCu.

El gasto en salud reproductiva en México durante el año 2003 fue de 2 912,6 millones de dólares estadounidenses y representó 0.5% del PIB nacional y poco más de 8% del gasto en salud. En general, 5.7% del gasto en salud reproductiva se concentró en el programa de CaCu; el gasto principal se dedicó al tratamiento de esta enfermedad en los servicios de asistencia curativa. Este programa representó 8.1% de ese gasto a nivel estatal. Los gastos destinados para la prevención y atención del cáncer en la mujer apenas alcanzan el 0.4% del Presupuesto de Egresos de la Federación (Cahuana-Hurtado L, cols., 2006).

La experiencia internacional ha comprobado rotundamente que en el caso de enfermedades prevenibles, resulta mucho más económico para el Sistema de Salud, la inversión en la prevención que los posteriores tratamientos que se requieren una vez que ésta se presenta (Peredo Aguilar R, 2010).

Entonces, al fomentar una educación sexual adecuada en las mujeres mexiquenses se logrará fortalecer las medidas preventivas para la infección por VPH y consecuentemente para el CaCu, lo cual tendrá repercusiones favorables a nivel económico y de calidad de vida de la población.

CAPITULO V: OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los factores de riesgo asociados a la infección por VPH tipificado en mujeres mexiquenses.

Objetivos específicos

- Aplicar el cuestionario “Factores predisponentes para infección por VPH” del proyecto “Genotipificación y factores predisponentes en la infección del virus del papiloma humano y su asociación con el marcador tumoral CA-125”.
- Realizar la tipificación del VPH en colaboración con el proyecto, de las muestras de citología de cérvix de mujeres mexiquenses, para determinar si presentan o no infección por VPH.
- Seleccionar los factores de riesgo más frecuentemente estudiados en la literatura que se encuentran en el cuestionario.
- Asociar los factores de riesgo seleccionados con la infección por VPH.

CAPITULO VI: MÉTODO

6.1. Diseño de estudio

Estudio prospectivo transversal, analítico.

6.2. Tamaño de muestra

El muestreo se realizó por conveniencia debido a la cantidad de reactivo disponible, ya que este trabajo deriva del proyecto “Genotipificación y factores predisponentes en la infección del virus del papiloma humano y su asociación con el marcador tumoral CA-125”, el cual está financiado por la UAEM. Las participantes fueron pacientes que asistieron a la consulta de ginecología y colposcopia del CICMED y del HMPMP. Se recopilaron los datos y resultados en el periodo comprendido de enero a abril del 2011, siendo un total de 50 participantes seleccionadas para el presente trabajo.

6.3. Variables en el estudio

Dependientes: Infección por VPH.

Independientes: Edad, ingreso familiar mensual, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, compañero sexual con más parejas sexuales, número de partos por vía vaginal y anticonceptivos hormonales.

6.4. Conceptualización de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Infección por VPH	Resultado de la tipificación de VPH con la plataforma Linear Array genotyping test Roche®.	1. SI: Resultado positivo a VPH. 2. NO: Resultado negativo a VPH.	Dependiente	Nominal
Edad	Tiempo de existencia de una persona, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad, en años.	1. 20 a 30 años 2. 31 a 40 años 3. 41 a 50 años 4. 51 o más años	Independiente	Nominal
Ingreso familiar mensual	Suma de todos los sueldos, salarios, ganancias, pagos de interés, alquiler, transferencias y otras formas de ingreso de una familia en un mes.	1. SI: Ingreso económico familiar mensual menor a \$2 500. 2. NO: Ingreso económico familiar mensual mayor a \$2 500.	Independiente	Nominal
Edad de inicio de relaciones sexuales	Edad en años en que tuvo su primera relación sexual.	1. SI: Inicio de relaciones sexuales antes de los 16 años de edad. 2. NO: Inicio de relaciones sexuales después de los 16 años de edad.	Independiente	Nominal
Número de parejas sexuales	Número de personas con las que se ha tenido relaciones sexuales.	1. SI: Tener más de 2 parejas sexuales. 2. NO: Tener menos de 2 parejas sexuales.	Independiente	Nominal
Compañero sexual con más parejas sexuales	Persona con quien se tiene relaciones sexuales actualmente y que tiene relaciones sexuales con otras personas.	1. SI: Compañero sexual que tiene otras parejas sexuales. 2. NO: Compañero sexual que no tiene otras parejas sexuales.	Independiente	Nominal
Número de partos por vía vaginal	Número de expulsiones de uno (o más) fetos maduros y la(s) placenta desde el interior de la cavidad uterina al exterior.	1. SI: Haber tenido 3 ó más partos. 2. NO: Haber tenido menos de 3 partos.	Independiente	Nominal
Anti-conceptivos hormonales	Esteroides sintéticos que tienen por objeto inhibir la ovulación o disminuir la permeabilidad del moco cervical a la penetración espermática.	1. SI: Usar anticonceptivos hormonales. 2. NO: No usar anticonceptivos hormonales.	Independiente	Nominal

Tabla 3.- Conceptualización de variables.

6.5. Criterios de inclusión y de eliminación

Criterios de inclusión

Mujeres participantes del proyecto que cumplan con lo siguiente:

- Residir en el estado de México.
- Carta de consentimiento informado firmada por la participante.
- Cuestionario contestado con la información necesaria para asociar los factores de riesgo.
- Resultado de la tipificación del VPH.

Criterios de eliminación

- Resultado inválido de la tipificación del VPH.
- Que la participante se haya retirado del proyecto.

6.6. Procedimiento

6.6.1. *Recolección de datos*

Se realizó la lectura de la carta de consentimiento informado, en la cual se dio a conocer a cada una de las participantes el procedimiento que se llevaría a cabo, las participantes que estuvieron de acuerdo con los términos estipulados, firmaron la carta de consentimiento. Se les asignó un folio para proporcionarles confidencialidad. Se aplicó el cuestionario “Factores predisponentes para infección por VPH”, del cual se obtuvieron las variables dependientes e independientes a analizar. En el Capítulo XII se incluyen la carta de consentimiento informado y el cuestionario.

6.6.2. *Toma de muestra citológica de cérvix*

Las condiciones de la participante para la toma de muestra citológica de cérvix, fueron las siguientes:

- ✓ No haber tenido relaciones sexuales en un periodo mínimo de 3 días.
- ✓ No estar menstruando o dejar pasar mínimo 5 días después de su regla.
- ✓ No haberse aplicado óvulos, cremas o pomadas.
- ✓ Bañarse por la mañana (no duchas vaginales).

Se realizó la toma de muestra de citología de cérvix por medio de cepillado cervical con brocha citológica y se conservaron las células en un medio de transporte líquido PreservCyt®. El procedimiento se llevó a cabo por ginecólogos expertos.

6.6.3.- *Tipificación del VPH en muestras citológicas de cérvix*

Se realizó la tipificación del VPH en las muestras recolectadas, utilizando la plataforma de Roche® *Linear Array HPV genotyping test*, el cual consta de las siguientes etapas:

- *Extracción de ácidos nucleicos.
- *Amplificación de la región L1 polimórfica.
- *Tipificación: Hibridación y detección de genotipos.

6.7. **Análisis estadístico**

Se elaboró una base de datos con la información obtenida en los cuestionarios aplicados, la cual incluye las variables dependientes e independientes a analizar.

Se realizó un análisis descriptivo, cálculo de la Razón de Momios (RM), intervalos de confianza (IC) al 95% y chi cuadrada, para estimar el riesgo de la infección por VPH asociado a los diferentes factores de riesgo propuestos. Para controlar los efectos de los potenciales factores confusores se utilizó el procedimiento de Mantel-Haenszel, para obtener la RM ajustada (RMa) por edad para los factores que resulten con significancia estadística en los cálculos de la RM cruda.

*Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0 y para la elaboración de gráficas se empleó el programa Microsoft Excel 2007.

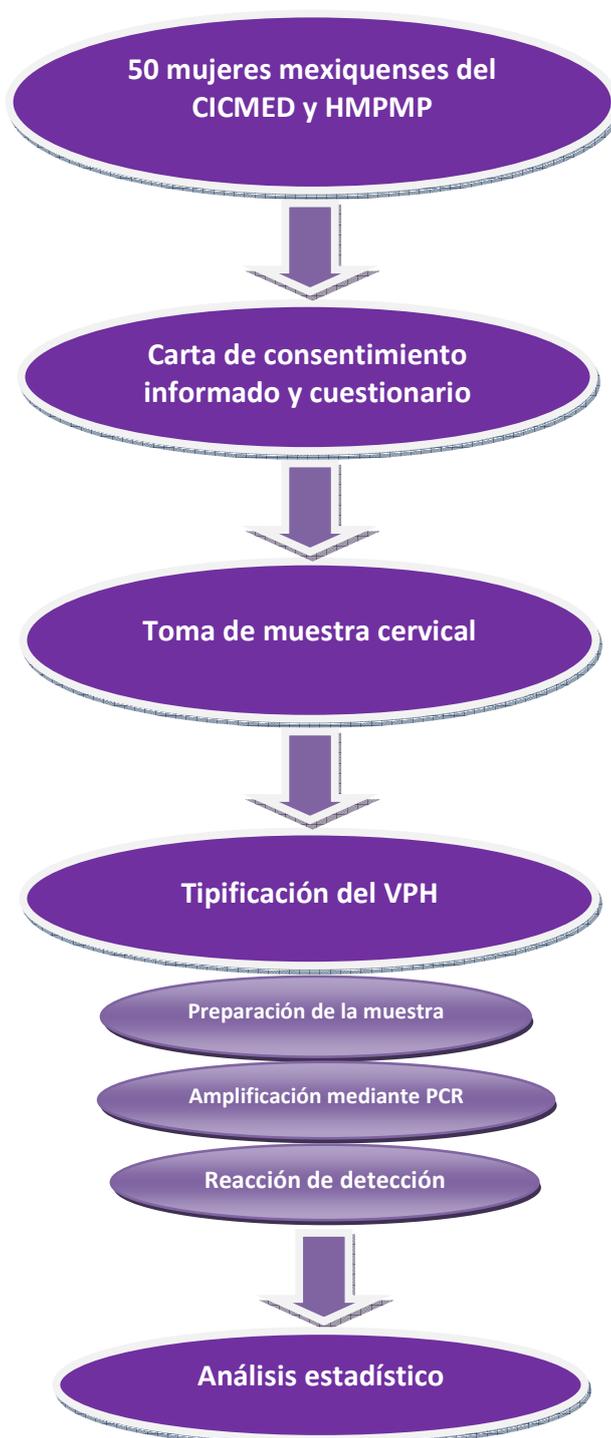


Figura 9. Diagrama de flujo del procedimiento general.

CAPITULO VII: ÉTICA DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación se realizará conforme a los principios estipulados en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2008), para respetar la ética de investigación llevada a cabo en seres humanos.

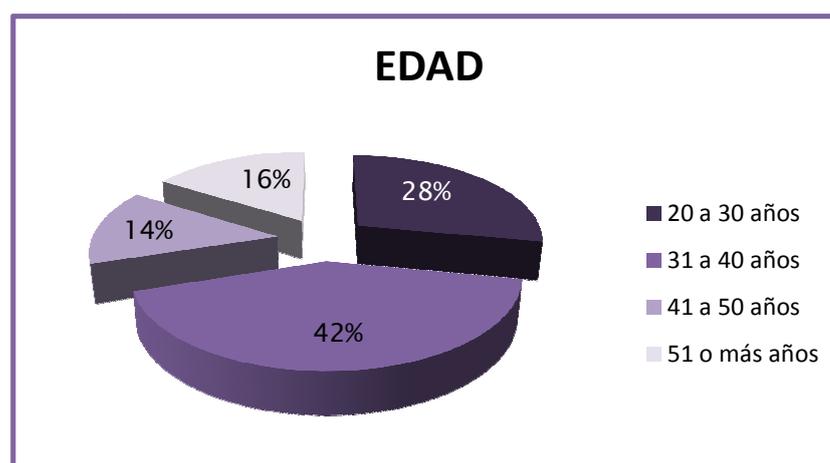
El presente trabajo es un estudio preliminar del proyecto: “Genotipificación y factores predisponentes en la infección por Virus del Papiloma Humano y su asociación con el marcador tumoral CA-125”, el cual se lleva a cabo en el Centro de Investigación en Ciencias Médicas de la Universidad Autónoma del Estado de México. Dicho proyecto cuenta con una carta de consentimiento informado (Anexo A), la cual servirá de respaldo para este proyecto; en ella, se da a conocer a la participante información general del tema y el objetivo del proyecto, se le explica el procedimiento que se llevará a cabo, los riesgos, inconvenientes, molestias que se pueden presentar a lo largo del estudio, y beneficios que recibirá, tales como la entrega de resultados. Para proporcionar confidencialidad se le asigna un folio.

CAPÍTULO VIII: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. Análisis descriptivo

La población total del presente trabajo es de 50 mujeres, las cuales tienen una edad promedio de 37.74 (+/- 11.14) años, la participante de menor edad fue de 20 años y la mayor de 68 años. Se esperaba contar con mujeres de menor edad (menores a 20 años), ya que actualmente es cada vez más común que a una edad más joven se presenten casos de infección por VPH.

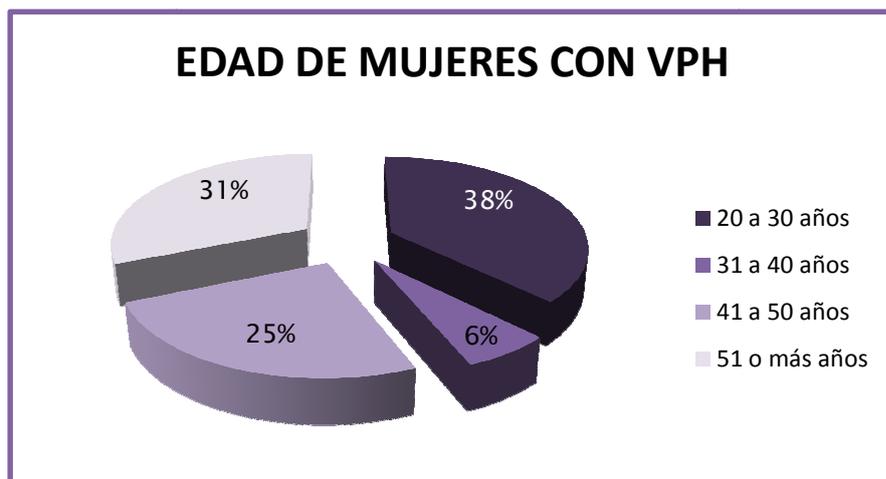
Se obtuvieron las frecuencias de cada grupo de edad, se encontró que el 42% tiene de 31 a 40 años (Gráfica 1).



Gráfica 1. Grupos de edades del total de la población.

Así también, al agrupar por edades a las mujeres que presentaron infección por VPH, se analizó que el grupo de mujeres de 20 a 30 años presenta una frecuencia del 38%, lo que representa la mayor frecuencia para la infección por VPH (Gráfica 2), esto coincide con un estudio en Venezuela (Oviedo G, cols., 2004), en el que se determinó que la edad promedio para el diagnóstico de VPH es de 25 años y la mayor incidencia de la enfermedad es alrededor de los 20 años, por lo que concluyen que el VPH afecta principalmente a las mujeres con edades menores a 25 años. De igual manera, en otro trabajo de investigación (CDCHUC, 2003) se encontró que el 58% de las mujeres portadoras del VPH tiene menos de 35 años, evidenciando que el virus está presente sobre todo en mujeres jóvenes.

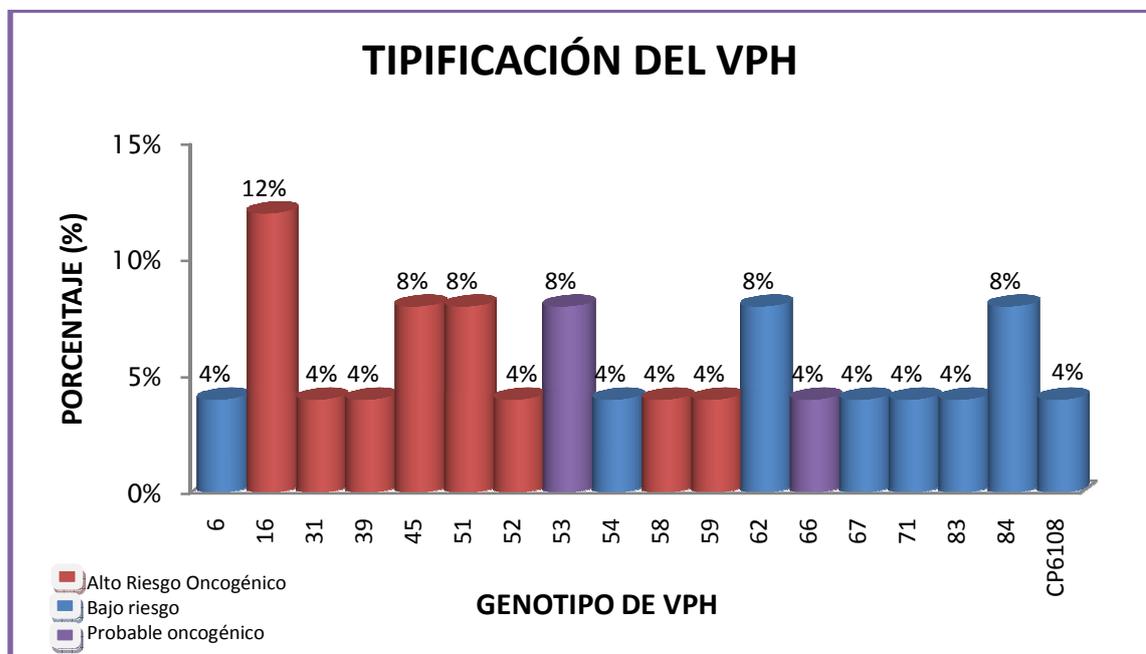
En un estudio realizado en Morelos (Hernández-Girón C, cols., 2005) se encontró que uno de los factores de riesgo asociados a infección por VPH fue la edad, entre 20 y 29 años ($RM = 2.82$; $IC95\% 1.02-7.76$); así también se observó que, por grupos de edad (quinquenio) hay mayor prevalencia de VPH en el grupo de 20-24 y en el de 30-34 años, sin mostrar una clara tendencia. Finalmente, en un estudio realizado en estudiantes de Lima (Valderrama, cols., 2007) encontraron que las lesiones cervicales o la presencia del VPH con más frecuencia se dio en edades de 21 a 23 años. Esto se explica debido a que en estas edades hay mayor actividad sexual y promiscuidad, por lo tanto tienen una mayor probabilidad de contagio. Otra de las razones con la que se fundamenta este hecho es que las mujeres mayores tienen menor riesgo de contraer infección por el virus, posiblemente debido a inmunidad adquirida al VPH por exposiciones pasadas (Ho GY, Bierman R, Beardsley L, cols., 1998).



Gráfica 2. Grupo de edades de mujeres con VPH.

Como resultado de la tipificación (Gráfica 3) encontramos que el genotipo VPH 16 con una frecuencia de 12%, es el más frecuente en las muestras de citología cervical analizadas, resultado que ya se esperaba, debido a que en múltiples investigaciones (Sánchez-Anguiano L, cols., 2006; Clifford G, cols., 2005), tanto en México como a nivel mundial, se ha reportado como el más frecuente en muestras cervicales, y como principal responsable de los casos de CaCu. También se reporta (Sánchez-Anguiano L, cols., 2006) que el VPH 18 es de los más frecuentes en cérvix, junto con el VPH 16, pero en este estudio no se encontró ningún

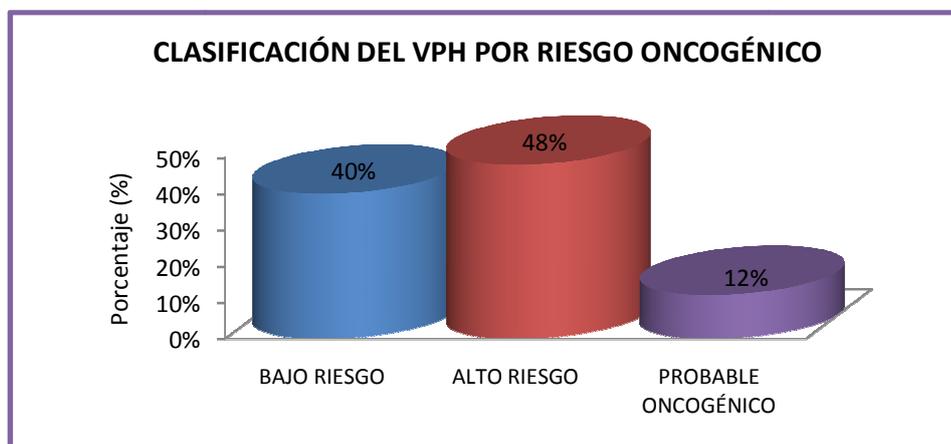
caso de VPH 18, tal vez por el tamaño de muestra o porque en el Estado de México no es tan frecuente este genotipo. Estos genotipos mencionados son de vital importancia ya que son considerados VPH-AR, por lo que deben ser tomado en cuenta para tomar medidas preventivas, tales como las vacunas que hoy en día se encuentran disponibles y que protegen contra estos genotipos. Así también, se puede observar que hay otros genotipos presentes en esta población, que son los segundos más frecuentes (8%) después del VPH 16, como son el 84, 62, 53, 51 y 45, los cuales sería importante analizarlos en un estudio con mayor número de población para revisar realmente la frecuencia de estos genotipos y evidenciar su posible importancia.



Gráfica 3.- Tipificación del VPH.

Se clasificó al VPH de acuerdo a su riesgo oncogénico, lo cual se reporta en la gráfica 4, en donde se observa que los genotipos de alto riesgo oncogénico son los que se presentan con mayor frecuencia (48%), lo que coincide con un estudio (Esquivas G J, cols., 2006) en el que se analizaron muestras de hombres y mujeres, se reporta que la presencia de VPH de alto riesgo fue significativamente más alto en las mujeres que en los hombres. Así también, un estudio realizando en consulta privada en Venezuela (Somogyi L, cols., 2010)

encontró 15 tipos diferentes de VPH en mujeres, de los cuales el 52.57% eran de alto riesgo. Esta situación explica por qué en las mujeres se presenta con mayor frecuencia casos de cáncer que en hombres, además de la susceptibilidad del cuello uterino.



Gráfica 4. Clasificación del VPH por riesgo oncológico.

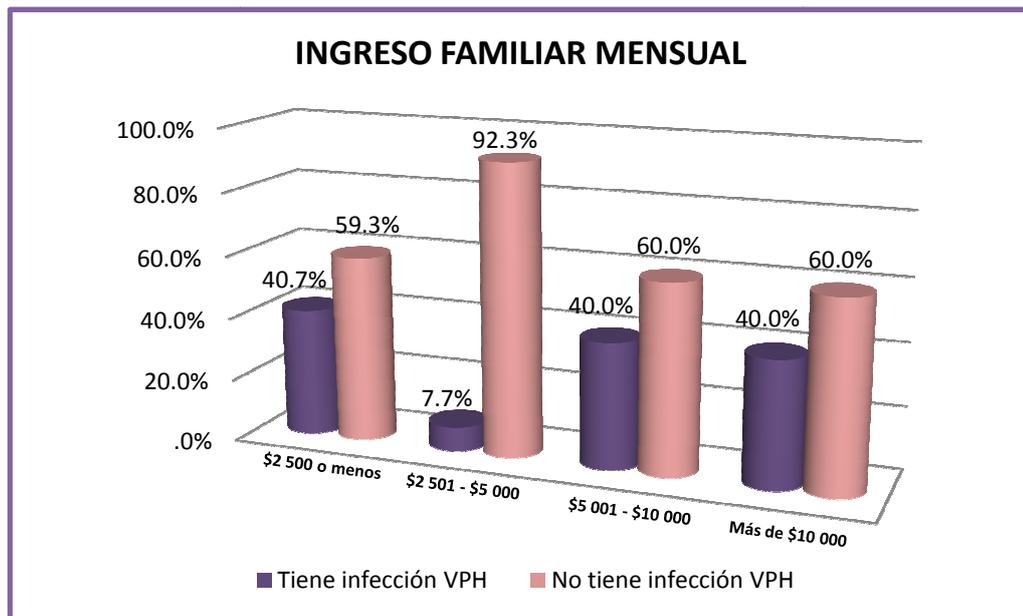
En la identificación del VPH en las muestras de citología cervical, se encontró que el 32% de las muestras presentaban infección por VPH, como se muestra en la gráfica 5:



Gráfica 5. Frecuencia de infección por VPH.

Al comparar las variables independientes entre el grupo que tiene infección por VPH y el grupo que no tiene la infección, se encontraron los siguientes resultados:

En la grafica 6 que corresponde a ingreso familiar mensual, se observa que en todos los casos el grupo que no tiene infección es el que predomina, por lo cual no se ve una clara relación entre tener un alto o un bajo ingreso mensual con la infección por VPH, probablemente exista un sesgo en el análisis debido a que el 68% de la población no presentan infección por VPH. Estos resultados ponen en duda considerarlo como un factor de riesgo para la infección por VPH.

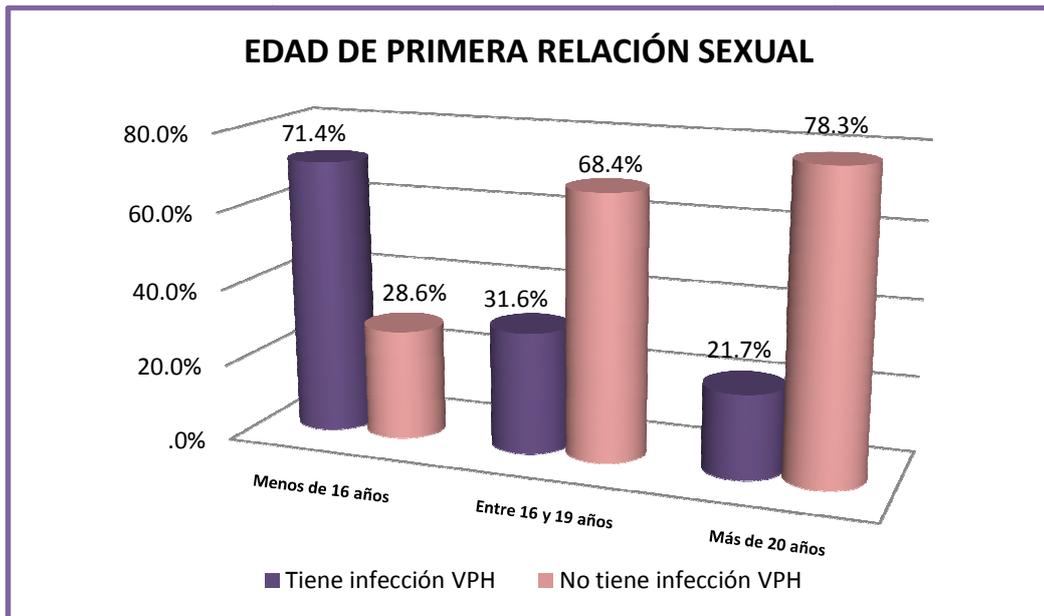


Gráfica 6. Ingreso familiar mensual.

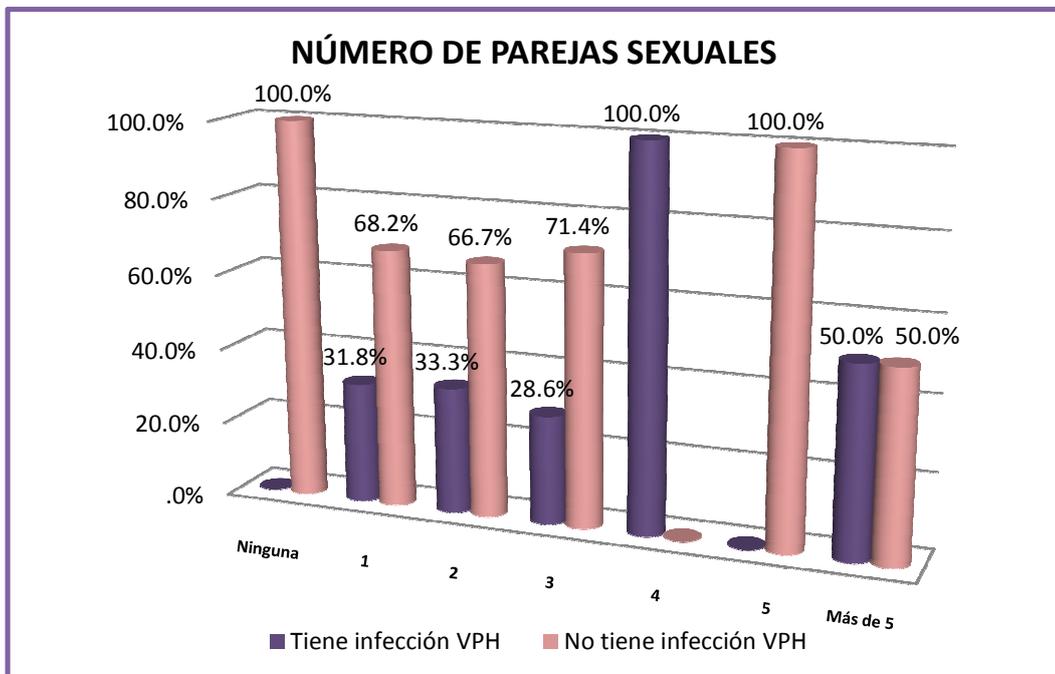
Los resultados del factor edad de primera relación sexual (Gráfica 7), nos marcan claramente que el 71.4% de las mujeres que comenzaron antes de 16 años tienen infección por VPH, y en contraste el 78.3% de las que iniciaron después de los 20 años no tienen infección. Con esto se puede deducir que, existe una mayor probabilidad de contraer la infección por VPH si se inicia una vida sexual antes de los 16 años que si se inicia después de los 20 años. Esto es sólo una observación de los resultados descriptivos, que tendrá que ser confirmado por otros métodos estadísticos, como se verá más adelante (ver sección 8.2).

La frecuencia del número de parejas sexuales de las participantes, se presenta en la gráfica 8. Se observa que las mujeres que no tienen pareja sexual son las que no presentan infección por VPH, en cambio las que han tenido hasta 4 parejas sexuales el

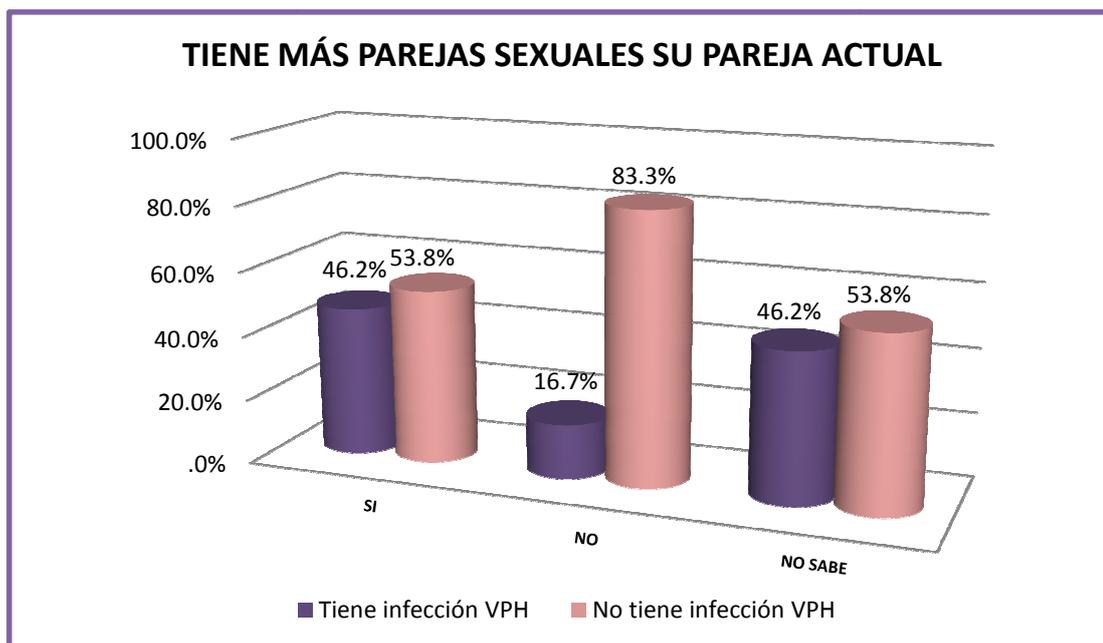
100% presentan la infección. El 100% de las que contestaron tener 5 parejas sexuales, no presentan infección por VPH; así también, las que dijeron tener más de 5 parejas sexuales, tuvieron un 50% para cada grupo, lo que resulta contradictorio respecto a la tendencia observada anteriormente.



Gráfica 7. Edad de primera relación sexual.

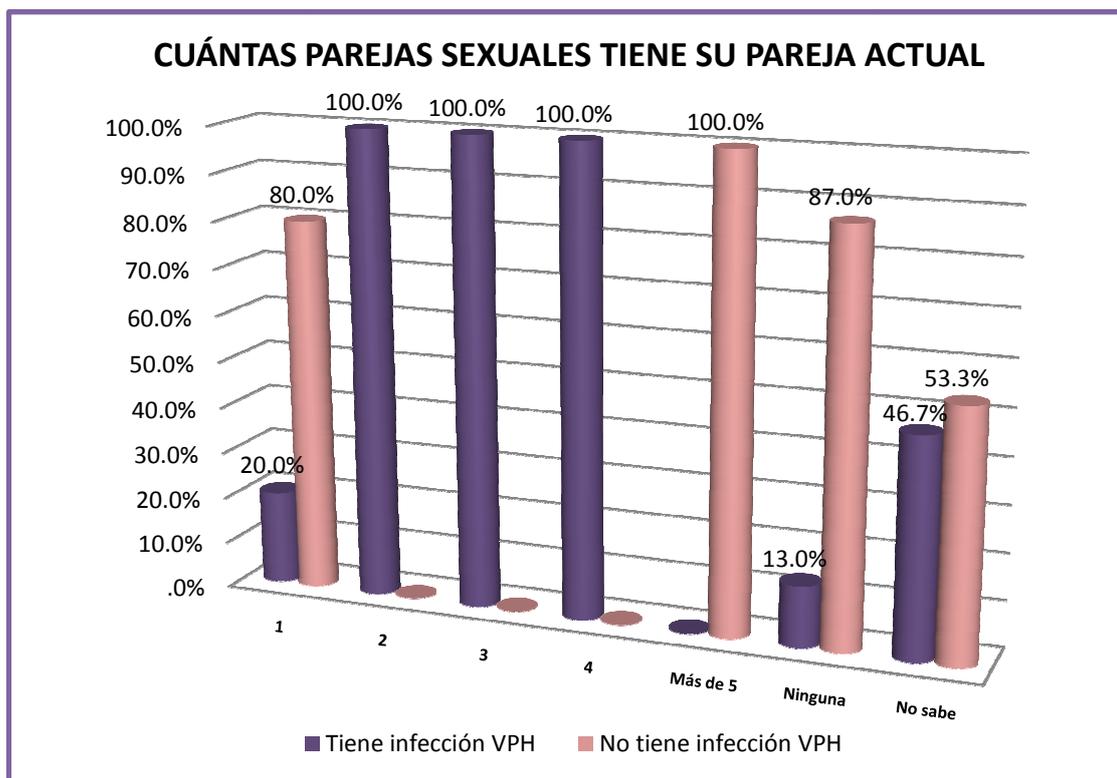


Gráfica 8.- Número de parejas sexuales.



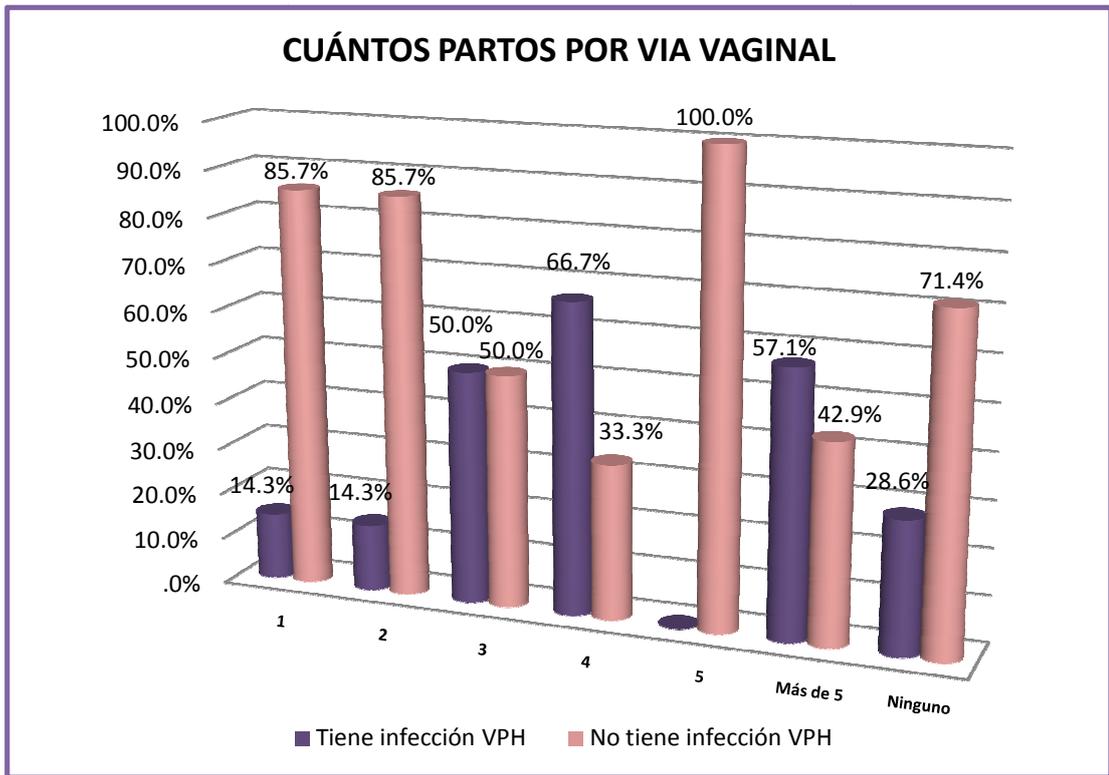
Gráfica 9. Tiene más parejas sexuales su pareja actual.

Otro factor importante a considerar es el número de parejas sexuales de su pareja, porque a mayor número de parejas sexuales aumenta la probabilidad de contagio. En la gráfica 9 se observa que en todos los casos se presenta un mayor porcentaje para las que no tienen infección. Sin embargo, en la gráfica 10, el 87% de las que contestaron que su pareja no tiene otra pareja sexual y el 80% de las que dijeron que su pareja tiene 1 pareja sexual, son las que no presentan infección; mientras que el 100% de las que contestaron que su pareja tiene “2, 3 y 4” parejas sexuales, tienen infección por VPH.

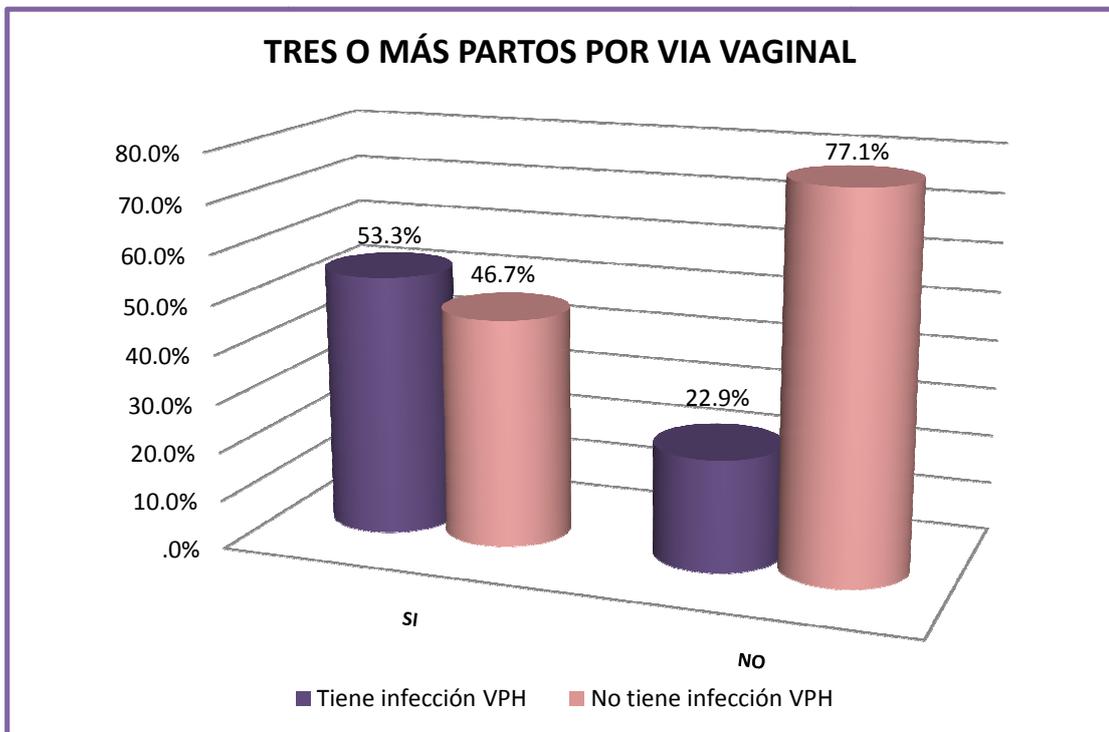


Gráfica 10. ¿Cuántas parejas sexuales tiene su pareja actual?

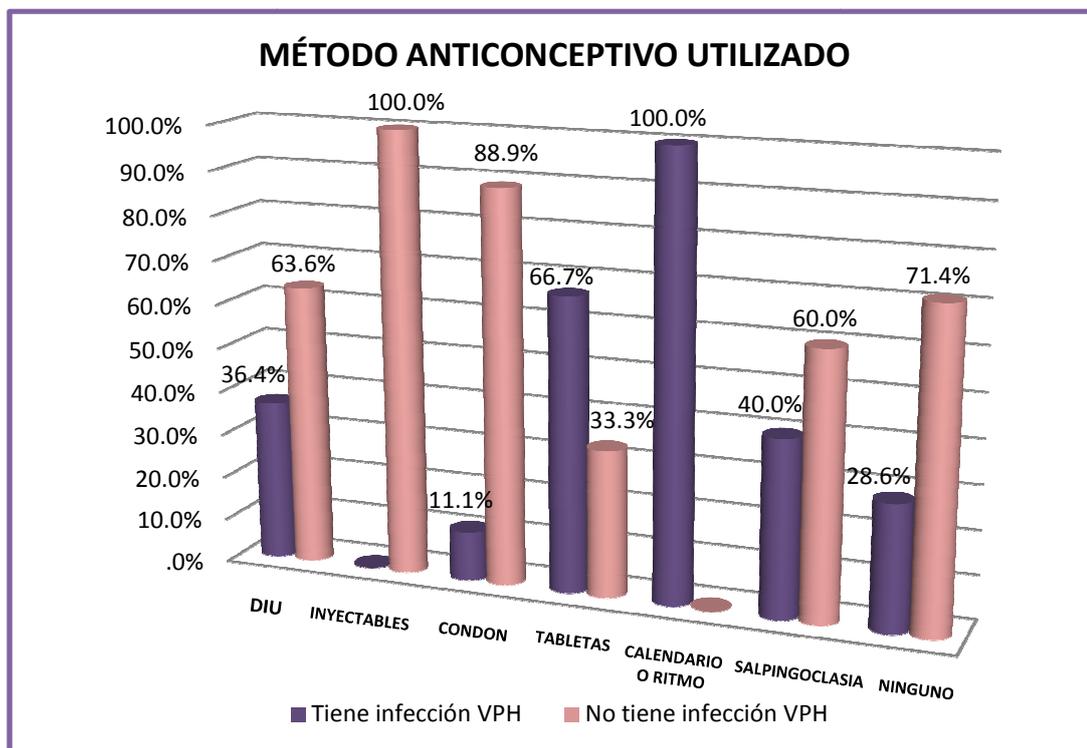
En la gráfica 11 no se ve una relación entre el número de partos por vía vaginal y la infección por VPH, pero en el caso de “4” y “más de 5” se observa que el 66.7% y el 57.1%, respectivamente, tienen infección por VPH; mientras el 85.7% de las que han tenido 1 o 2 partos por vía vaginal y el 71.4% de las que no han tenido partos, no presentan infección. Al clasificar las respuestas de la pregunta anterior en “Haber tenido 3 o más partos por vía vaginal”, la tendencia que se visualiza (Gráfica 12) es que el 77.1% de las que han tenido 3 o más partos por vía vaginal presentan infección por VPH, y que el 53.3% de las que no presentan esta situación son las que no tienen infección. Por lo anterior, podría considerarse a este factor como posible riesgo para la infección por VPH.



Gráfica 11.- ¿Cuántos partos tuvo por vía vaginal?



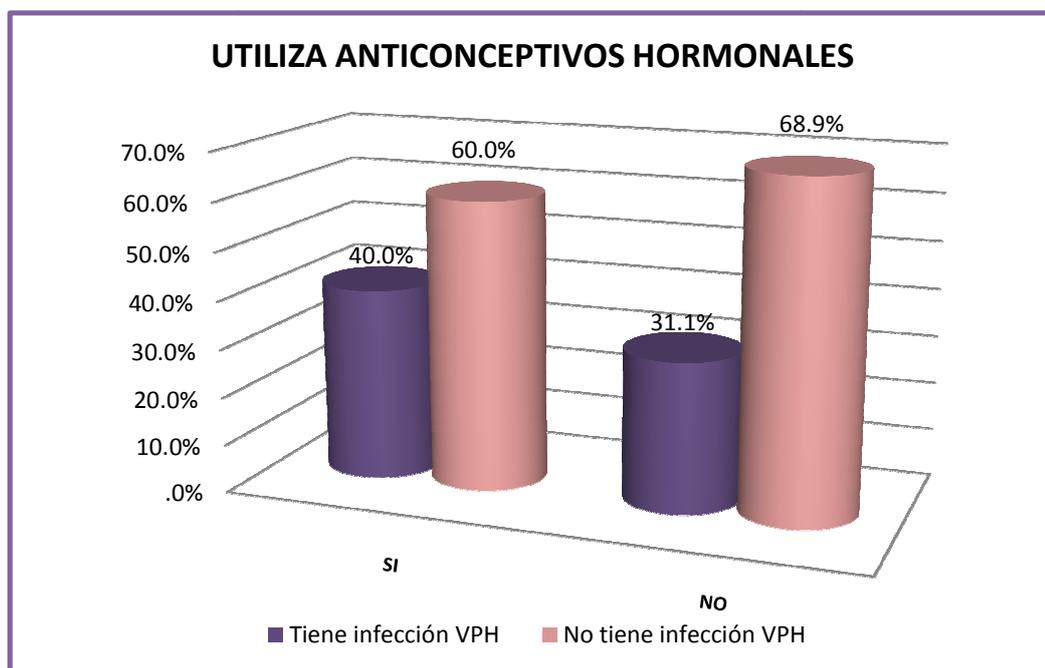
Gráfica 12.- ¿Tuvo 3 o más partos por vía vaginal?



Gráfica 13. Método anticonceptivo utilizado.

Al analizar el caso de los métodos anticonceptivos utilizados se observa que el 100% de las que utilizan el ritmo o calendario tienen infección por VPH, esto puede deberse que al no tener alguna protección o barrera, es más fácil el contagio del virus. Así también, el 66.7% de las que usan tabletas (anticonceptivos hormonales orales) presentan infección por VPH, lo cual se discutirá con más detalle en la sección 8.2. El uso del condón, en el 88.9% de los casos, no presentan infección; esto concuerda con lo reportado en otros estudios, pues se ha comprobado que el condón o preservativo es un factor protector, pero no de forma total, para el contagio y adquisición de lesiones precursoras (Manhart LE, Koutsky LA, 2002). En todos los demás casos, el mayor porcentaje se indica en las que no presentan infección por VPH.

En la gráfica 14 se muestran las frecuencias que se obtuvieron de las participantes que utilizan anticonceptivos hormonales y las que no los usan. En ambos casos el mayor porcentaje corresponde a las que no tienen infección por VPH.



Gráfica 14. ¿Utiliza anticonceptivos hormonales?

Los resultados que se han presentado nos orientan a deducir lo que esperaríamos del análisis de la asociación de la infección por VPH con los factores de riesgo (RM), pero definitivamente no aportan una certera relación del factor propuesto con dicha infección. Por ello, en la siguiente sección se presentarán los resultados que nos darán una respuesta más acertada de los factores a considerar de riesgo para la infección por VPH.

8.2. Análisis de la asociación de los factores de riesgo con la infección por VPH

Los resultados del análisis Razón de momios (RM) (Tabla 4), que nos servirá para encontrar la fuerza de asociación de los factores de riesgo con la infección por VPH, serán analizados independientemente para establecer dicha asociación.

VARIABLE	RM	INTERVALOS DE CONFIANZA (95%)	CHI CUADRADA (χ^2)
Ingreso familiar mensual menor a \$2500 (IFMm2500)	2.475	0.707 - 8.668	$\chi^2 = 2.061$; $p = 0.151$
Inicio de relaciones sexuales menor a 16 años (IRSm16)	7.045	1.190 - 41.705*	$\chi^2 = 5.584$; $p = 0.018^+$
Tener más de 2 parejas sexuales (M2PS)	1.286	0.316 - 5.235	$\chi^2 = 0.123$; $p = 0.725$
Compañero sexual con más parejas sexuales (CSCMPS)	4.286	1.143 - 16.071*	$\chi^2 = 4.987$; $p = 0.026^+$
Haber tenido 3 o más partos por vía vaginal (3OMPVV)	3.857	1.067 - 13.943*	$\chi^2 = 4.482$; $p = 0.034^+$
Uso de anticonceptivos hormonales (UAH)	1.476	0.221 - 9.842	$\chi^2 = 0.163$; $p = 0.686$

*, + Con significancia estadística, ya que el IC 95% no incluye a la unidad (1) y $p < 0.05$

Tabla 4. Resultados de la razón de momios y χ^2 de los factores de riesgo propuestos.

El primer factor considerado fue un ingreso familiar mensual menor a \$2 500, éste fue considerado debido a que en estudios realizados (Aguirre HR, cols., 2007; Tirado-Gómez LL, cols., 2005) se encontró al nivel socio-económico bajo como factor de riesgo del CaCu; además, la literatura (Lazcano Ponce EC, cols., 1997; Hernández-Avila M, cols., 1998) indica que los bajos niveles socioeconómicos y educativos, impiden el acceso a los servicios de salud y, por ende, la detección temprana de la enfermedad. Por lo antes descrito se sugirió como probable factor de riesgo para la infección por VPH, obteniéndose una RM de 2.475 que indica asociación positiva, pero los IC 95% (0.707 - 8.668) contienen la unidad, es decir, no tiene significancia estadística y $p > 0.05$ lo que indica que no hay asociación; por lo tanto no podría considerarse como factor de riesgo para la infección por VPH.

Diversos estudios han comprobado que el inicio de relaciones sexuales a temprana edad es un factor de riesgo para la infección por VPH y por consiguiente a padecer CaCu. Flores y cols. (2008) encontraron que iniciar las relaciones sexuales antes de los 16 años duplica el riesgo de CaCu ($RM = 2.17$; $IC\ 95\% 1.3-3.7$). En otros estudios igualmente se ha encontrado que la mayoría de las mujeres que tuvieron relaciones sexuales antes de los 18 años presentaron mayor incidencia de VPH (Catanho C, Díquez A, 1990). En un estudio realizado en Morelos (Hernández-Girón C, cols., 2005) no se encontró asociación positiva, pero menciona que Morrison y cols. reportan un mayor riesgo en quienes iniciaron su vida sexual activa antes de los 17 años ($RM = 1.6$; $IC\ 95\% 0.8-3.0$). Aunque en los estudios mencionados varía relativamente la edad considerada como inicio temprano de relaciones sexuales, en el presente estudio se consideró como menor a 16 años, resultando una RM de 7.045 y una $p < 0.05$, es decir con significancia estadística (Tabla 5), por lo que puede considerarse como factor de riesgo para la infección por VPH.

Algunos autores tratan de explicar la razón por la cual el inicio temprano de relaciones sexuales puede ser un factor de riesgo tan fuertemente asociado. Por ejemplo, Tirado-Gómez L y cols. (2005) comentan que puede pensarse que mujeres que inician su vida sexual activa antes de los 20 años de edad, tienen mayor actividad sexual y, por consiguiente, más tiempo de exposición y probabilidades de estar en contacto con el VPH, o bien tener mayor cantidad de inóculo. Por otra parte, Muñoz y cols. (1994) proponen que esa asociación se explica con base en la consideración de que la zona de transformación del epitelio cervical, la más proliferativa durante la pubertad y la adolescencia, es especialmente susceptible a alteraciones que pueden ser inducidas por agentes transmitidos sexualmente, entre ellos el VPH; además afirma que lo anterior es congruente con la idea de que las infecciones por VPH durante la adolescencia tienen una probabilidad más alta de convertirse en infecciones crónicas y que implican un mayor riesgo de contraer CaCu.

El siguiente factor considerado fue el tener más de dos parejas sexuales, pues en un artículo publicado por Oviedo G. y cols. (2004) mencionan que debe considerarse la promiscuidad como factor de riesgo para la infección por VPH, ya que si la persona tiene

varios compañeros sexuales en un corto período de tiempo, mayor será la exposición al VPH, de tal manera que el comportamiento sexual incrementa el riesgo de padecer dicha enfermedad. Por su parte, Catanho y Díquez (1990), reportan que aquellas mujeres con un solo compañero tienen menos riesgo de infección por VPH, mientras que las mujeres con más de un compañero sexual, presentan mayor riesgo a padecer esta enfermedad. Wieland y Pfister H. (1997) encontraron la presencia de VPH, cervical o vulvar entre 17 a 21% de las mujeres con una pareja sexual y entre 69 a 83% en aquellas con 5 o más parejas. Estos hallazgos son considerados consistentes con otros estudios: Kjellberg y cols. (2000) informan de un riesgo hasta 5 veces mayor en quienes indicaron 2 o más parejas sexuales en su vida, y Chang- Claude, cols. (1996) informaron de mayor riesgo de infección por VPH en quienes indicaron más de tres parejas sexuales ($RM = 2.2$; $IC\ 95\% 0.9-5.5$). Finalmente, en el estudio realizado en Morelos (Hernández-Girón C, cols., 2005) encontraron asociación positiva, aunque marginalmente significativa en tener más de dos parejas sexuales en su vida ($RM = 1.54$; $IC95\ \% 0.7-3.4$). Así como en este último estudio, al considerar tener 2 ó más parejas sexuales, presentó una muy baja asociación ($RM = 1.286$) y no fue estadísticamente significativa ($IC\ 95\% 0.316 - 5.235$ y $p > 0.05$). Esto quizás se deba a que el número de compañeros sexuales por lo general es un tema tabú en México (donde la monogamia entre las mujeres suele ser la regla), hecho que de alguna manera imposibilita evitar el sesgo de información al responder a dicha pregunta.

Es importante determinar si el tener una pareja sexual que tiene más parejas sexuales es un factor de riesgo para la infección por VPH, porque la promiscuidad estaría siendo por parte del hombre, que pondría a la mujer en un mayor riesgo a la infección. Este factor presenta una fuerte asociación con significancia estadística ($RM = 4.286$; $IC\ 95\% 1.143 - 16.071$ y $p < 0.05$), por lo que se puede considerar como factor de riesgo asociado a la infección por VPH.

Al revisar artículos acerca de la relación del número de partos y la infección por VPH, se encontró un estudio multicéntrico (Chang-Claude J, cols., 1996) en el que se analizaron 1 660 mujeres con CaCu de 4 continentes, se indica que 7 embarazos previos respecto a ninguno es un factor de riesgo para CaCu ($RM = 3.8$; $IC\ 95\% 2.7-9.5$). Otro estudio hecho con

mujeres de Zacatecas (Castañeda Iñiguez MS, cols., 1998) reporta que las mujeres que tuvieron 12 o más partos corren un riesgo cinco veces superior que aquellas que dieron a luz menos de tres veces (RM = 5.1; IC 95% 2.4-11.0). Una probable explicación se fundamenta en el hecho de que el embarazo provoca un estado de inmunosupresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a los agentes infecciosos, como lo es el VPH. Se ha señalado que la neoplasia cervical aparece con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, zona donde el traumatismo obstétrico es más intenso, por lo que es plausible considerar al parto vaginal como un factor de riesgo de CaCu (Becker MT, cols., 1994). Aunque los artículos revisados se refieren a la multiparidad como factor de riesgo para el CaCu, en este estudio se contempla como probable factor de riesgo para el VPH, porque en la literatura (Diestro Tejeda, cols., 2007) se establece que cuando se produce una erosión o microtrauma (traumatismo ocasionado por el parto) en la capa superficial de los epitelios diana, se facilita que el virus penetre en las células de la capa basal y con ello se favorezca la progresión de la infección. Al revisar los resultados obtenidos (Tabla 5) efectivamente se encontró una asociación positiva entre tener 3 o más partos por vía vaginal y la infección por VPH, con significancia estadística (RM 3.857, IC95% 1.067 - 13.943; $p < 0.05$), por lo que se puede considerar factor de riesgo asociado a la infección por VPH.

El último factor a analizar es el uso de anticonceptivos hormonales, pues en algunas referencias se menciona que dentro de los factores predictores importantes de la infección por VPH en mujeres es el uso de anticonceptivos orales (Hernández-Girón C, cols., 2005). Además, en la investigación de Castañeda y cols. (1998), el uso de anticonceptivos hormonales aumentó el riesgo de CaCu en relación con las mujeres que utilizaron anticonceptivos no hormonales (RM = 1.9; IC 95% 1.3-3.4).

En este estudio, se pretendió determinar si el uso de anticonceptivos hormonales tiene alguna asociación con la infección por VPH, pero los resultados de RM muestran que hay una asociación baja, la cual no tiene significancia estadística (RM = 1.476; IC 95% 0.221 - 9.842 y $p > 0.05$). Flores y cols. (2008) coinciden con los resultados del presente trabajo, mencionan que en el estudio que realizaron no se encontró asociación entre el uso de

anticonceptivos hormonales y el riesgo de desarrollar la enfermedad; discuten que la falta de asociación puede ser explicada por el hecho de que los estudios que reportan un incremento en el riesgo de LIEAR y CaCu, las participantes los utilizaron por un largo periodo, y que en su estudio menos del 8% de las participantes los utilizaron por un periodo de 5 o más años.

Algunos autores explican que la LCR en el genoma viral del VPH, contiene elementos de respuesta a glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroideas como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona (Negrini BP, Schiffman MH, Kurgan RJ, 1990); esta explicación junto con los resultados obtenidos, nos llevan a pensar que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales en presencia de la infección por VPH es lo que favorece la evolución a cáncer y no que los anticonceptivos hormonales favorezcan en sí la infección por VPH.

Se calculó la Razón de momios ajustada (RMa) por edad, únicamente a los factores que presentaron significancia estadística en la RM cruda y en la χ^2 . Los resultados son los siguientes:

VARIABLE	RM AJUSTADA POR EDAD	INTERVALOS DE CONFIANZA (95%)	SE CONSIDERA FACTOR DE RIESGO
Inicio de relaciones sexuales menor a 16 años (IRSm16)	6.135	1.092 – 34.458	SI
Compañero sexual con más parejas sexuales (CSCMPS)	4.58	1.177 – 17.819	SI
Haber tenido 3 o más partos por vía vaginal (3OMPVV)	NA	NA	NO

NA= No aplica.

Tabla 5. Resultados de la razón de momios ajustada por edad.

En la tabla 6 se observa que la RMa por edad para IRSm16 es estadísticamente significativamente, por lo cual se infiere que las mujeres que inician sus relaciones sexuales antes de los 16 años presentan 6 veces más riesgo de contraer la infección por VPH que las que inician después. Esto coincide con lo reportado por Flores y cols. (2008),

donde ajustaron por edad la RM de esta variable y encontraron que estaba significativamente asociado a un incremento en el riesgo de CaCu.

En el caso de la variable CSCMPS, también se encontró una asociación significativa en la RMa, por lo que las mujeres que su compañero sexual tiene más parejas sexuales presentan 4 veces más riesgo de contraer la infección por VPH que las que su compañero sexual sólo tiene relaciones sexuales con ellas. Este resultado es similar con el estudio de Hernández-Girón C. y cols. (2005) en el que resultó que las mujeres que sabían que su pareja actual tenía otras parejas sexuales presentaron dos veces más riesgo de infección por VPH (RMa = 1.95; IC 95% 1.1-3.4).

El último análisis realizado fue la RMa para el factor 3OMPVV, pero no fue posible el análisis, ya que al revisar la base de datos se encontró que sólo las mujeres que tienen 30 o más años presentan este factor de riesgo. Por lo tanto, no se puede considerar el tener 3 ó más partos por vía vaginal como un factor de riesgo, ya que la edad fue un factor confusor en este caso.

CAPITULO IX: CONCLUSIONES

- ◆ Se encontró una frecuencia de la infección por VPH del 32%.
- ◆ La mayor frecuencia de infección por VPH (38%) se presentó en mujeres de 20 a 30 años.
- ◆ El genotipo más frecuente (12%) en la población estudiada fue el VPH 16, y los genotipos con mayor frecuencia (48%) son los de alto riesgo oncogénico.
- ◆ En el análisis de RM y χ^2 se determinó que sólo IRSm16, CSCMPS y 3OMPVV, son las variables con asociación estadísticamente significativa para la infección por VPH.
- ◆ El análisis de RMa por edad nos estableció que las únicas variables que se pueden considerar como factores de riesgo para la infección por VPH, con significancia estadística, son IRSm16 y CSCMPS.
- ◆ El factor de riesgo con mayor fuerza de asociación ($RMa = 6.135$) a la infección por VPH es el IRSm16.

CAPITULO X: RECOMENDACIONES

Con los resultados de este trabajo se podría organizar una campaña para concientizar a la población, sobre todo a la joven, acerca de los factores que los pueden poner en riesgo a contraer la infección por VPH. Se puede realizar por medio de pláticas, en las que se traten las repercusiones de esta enfermedad y como se puede prevenir en la medida posible, así también, se podría complementar con folletos didácticos que expliquen la situación, para una mejor difusión.

Estos resultados pueden ser útiles también para el Sector Salud, específicamente para el Programa de CaCu, para que se realice una selección más acertada de las mujeres con mayor riesgo a la infección por VPH y de este modo se proporcione la atención médica oportuna para detectar dicha infección, y proporcionar el tratamiento adecuado antes de que se presente el CaCu o en etapas tempranas del mismo.

Además, se pueden proponer estudios con un mayor número de población, en los que se analicen otros factores de riesgo asociados a la infección por VPH, tales como los relacionados con la inmunosupresión e infecciones de transmisión sexual concomitantes; la herencia, por antecedentes de CaCu en la familia, y algunos otros de modo de vida como el consumo de alcohol; los cuales han tenido un escaso o nulo análisis.

CAPITULO XI: REFERENCIAS

- Aguirre HR, Medina CL, Montoya FH, Sandoval LJ, cols. (2007). Factores relacionados con el cáncer cervicouterino en el estado de Nayarit, México. *Ginecol Obstet Mex*, 75: 311-6.
- Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM (2003). Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex*, 45: 306-14.
- Asociación Médica Mundial (2008). Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.
- Austocker J (1994). Screening for cervical cancer. *Cancer prevention in primary care BMJ*, 309, p. 241.
- Baseman JG, Koutsky LA (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*, 32 (Suppl 1): 16-24.
- Becker MT, Wheeler C, McGough N, Stidley C, Parmenter C, Dorin M, cols. (1994). Contraceptive and reproductive risk for cervical dysplasia in Southwestern Hispanic and Non-Hispanic white women. *Int J Epidemiol*; 23 (5): 913-21.
- Bueno Montaña M (2000). *Tamizaje en cáncer ginecológico*. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Colombia: Seguro Social.
- Cabral S, Cruz P, Ramos L, Ruíz G (2007). *Atlas de ITS: Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento*. México: CENSIDA.
- Cahuana-Hurtado L, Ávila-Burgos L, Pérez-Núñez R, Uribe-Zúñiga P (2006). Análisis del gasto en salud reproductiva en México 2003. *Rev Panam Salud Pública*, 20(5): 287-98.
- Carrasco G, Miguel A (2010). *Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II y III: Estudio morfométrico de sus diferencias y relación con el Virus del Papiloma Humano*. Tesis de Doctorado. Universidad Internacional de Catalunya. Facultad de Ciencias de la Salud.
- Casini GI, Graham D, Heine D, Garcea RI, Wu DT (2004). *In vitro papillomavirus capsid assembly analyzed by light scattering: Virology*, 325: 320-7.
- Castañeda Iñiguez MS, Toledo Cisneros R, Aguilera Delgadillo M (1998). Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Publica Mex*, 40: 330-38.
- Castellanos T. C (2009). *Uso de Acido Acético en la Colposcopia*. Disponible en:
- Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. (2005). Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*, 97(14): 1066-71.
- Catanho C, Díguez A (1990). Factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de displasia de cuello uterino. *Maternidad Concepción Palacios*. Caracas.
- Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L (1996). Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factor on detection of HPV. *Gynecologic Oncology*; 60: 355-62.
- Chen Xs, Garcea RI, Goldberg I, Casini G, Harrison SC (2000). *Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16: Mol Cell*, 5: 557-67.
- Clifford G, Rashida K, Franceschi S, Smith J, Gough G, Pimenta JM (2005). Human Papillomavirus Genotype Distribution in Low-Grade Cervical Lesions: Comparison by Geographic Region and with Cervical Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 14 (5).
- Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCHUC) (2003). *Virus de Papiloma Humano lo padecen en su mayoría las jóvenes*. Disponible en: <http://www.venezuelainnovadora.gov.ve/noticias2003/notisep20.html>. [Consultado: 25 de marzo de 2011].
- Cox Thomas (2001). *HPV Prevalence, Virology and Epidemiology*. Disponible en: http://www.baylorcme.org/hpv/presentations/cox/presentation_text.html. [Consultado: 18 de diciembre de 2010].
- Day PM, Lowy DR, Schiller JT (2003). Papillomavirus infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology J*, 307: 1.
- De San José S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Muñoz N, Bosch FX (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women whit normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 7: 453.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology J*. 324: 17-27.
- Diestro Tejeda, Serrano Velasco, Gómez-Pastrana Nieto. Cáncer de cuello uterino (2007). Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología: Madrid (España)*; 30 (2): 42-59
- Doorbar J, Ely S, Sterling J (1991). Specific interaction between HPV 16 E1 - E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature*, 352: 824-7.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, cols. (2007). Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New England Journal of Medicine*, 356(19):1944-1956.

- El Economista (2008). *Harald Zi Hausen, Françoise Barré Sinoussi y Luc Montagnier ganan el Nobel de Medicina*. Disponible en: <http://ecodiario.eleconomista.es/ciencia/noticias/787009/10/08/Harald-Zi-Hausen-Francoise-Barre-Sinoussi-y-Luc-Montagnier-ganan-el-Nobel-de-Medicina.html>. [Consultado: 12 de noviembre de 2011].
- Esquivas G J, Picazo de la G J, Suárez M A, Vidart A J (2006). Detección y tipificación mediante biología molecular del virus del papiloma humano en muestras genitales. *Revista Española de quimioterapia*, 19 (2): 161-66.
- Evander M, Frazer IH, Payne E (1997). Identification of the alpha-6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J. Virol*, 71: 2449-56.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin (2004). *GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*, IARC Cancer. Disponible en: <http://www.incan.edu.mx/i/revista/articulos/Articulo2.pdf>. [Consultado: 13 de octubre de 2010].
- Flores YN, Bishai DM, Shah KV, Lazcano-Ponce E, Lörcinz A, Hernández M, Ferris D, Salmerón J (2008). Factores de riesgo de cáncer cervical en mujeres VPH positivas en México. *Salud Publica Mex*; 50: 49-58.
- Frattini MG, Lim HB, Laimins LA (1996). In vitro synthesis of oncogenic HPVs requires episomal genomes for differentiation-dependent late gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93: 3062-7.
- Frazer Ian H (2004). Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Reviews Immunology*, 4: 46 – 55.
- Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M (2001). Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J. Virol*, 75: 1565-70.
- Hernández T (2006). *Tratamiento médico de la infección genital por el Virus de Papiloma Humano (VPH)*. XVIII Congreso de la AEPPC - GRANADA, 22-24 de noviembre 2006. Resúmenes. SESIÓN V: Avances en el tratamiento de la lesión intraepitelial. Disponible en: http://www.aepcc.org/download/congresos/xviii/ponencias/GR_S5-1.pdf. [Consultado: 11 de octubre de 2011].
- Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruíz PA, Romieu I (1998). Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*; 27:370-376.
- Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Arreola-Cháidez E, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J (2005). Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Publica Mex*, 47: 423-29.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, cols. (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *N Engl J Med*, 338(7): 423-28.
- <http://virusdelpapilomahumano2.blogspot.com/2009/12/uso-de-acido-acetico-en-la-colposcopia.html>. [Consultado: 8 de junio de 2011].
- Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A, Johansson R, Bergman F, Wadell G, cols. (2000). Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *BJC*; 82 (7): 1332-38.
- Lazcano Ponce EC, Nájera-Aguilar P, Buiatti E, Alonso-de-Ruiz P, Kuri P, Cantoral L, cols. (1997). The cervical cancer screening program in Mexico: problems with access and coverage. *Cancer Causes Control*; 8: 698-704.
- Li M, Beard P, Estes PA (1998). Intercapsomeric disulphide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J. Virol*, 72: 2160-7.
- López -Saavedra y Lizano-Soberón (2006). *Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina*: Cancerología: 31-55.
- Lowy D, Howley PM (2001). *Papillomaviruses. Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2231-63.
- Magnusson PKE, Lichtenstein P, Gyllenstein UB (2000). Heritability of cervical tumors. *Int. J. Cancer*, 88: 698-701.
- Manhart LE, Koutsky LA (2002). Do condoms prevent HPV infection, external genital warts or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*; 29: 725.
- Medero S (1999). *Manual de enfermedad de transmisión sexual*. Universidad de Los Andes.
- Modis Y, Trus BI, Harrison SC (2002). Atomic model of the papillomavirus capsid. *Embo J*. 21: 4754-62.
- Montoya FH, Suárez RAE, Ramírez MMP, Arévalo LI, cols. (2001). Detección de papilomavirus humano tipos 16, 18, 35 y 58 en cáncer cervicouterino y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado en el occidente de México: correlación clínico-molecular. *Ginecol Obstet Mex*, 69: 137.
- Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, cols. (2004). Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer*, 111(2):278-285.
- Muñoz N, Bosch X (1996). Relación causal entre virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino y consecuencias para la prevención. *Bol Of Sanit Panam*, 121: 6.
- Muñoz N, cols. (2003). Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with cervical cancer. *New Eng J of Med*, 6 (348): 6.

- Murray PR, cols. (2005). *Microbiología médica* (5ª Ed.). España: Editorial Elsevier: 523.
- National Institutes of Health (1996). *Cancer cervical*. USA: Consensus Development Conference Statement.
- Negrini BP, Schiffman MH, Kurgan RJ (1990). Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Res*, 50 (15): 4670–5.
- Oviedo G, Arpaia AL, Ratia E, Seco N, Rodríguez I, Ramírez Z (2004). Factores de riesgo en mujeres con infección del virus papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 69 (5): 343 – 46.
- Parkin DM (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*, 118(12): 3030–44.
- Peredo Aguilar R (2010). Salón de Sesiones del Senado de la República. Primer Periodo Ordinario No. Gaceta: 168, 28 oct. 2010. Disponible en: <http://www.senado.gob.mx/index.php?ver=sp&mn=2&sm=2&id=5936>. [Consultado: 3 de junio de 2011].
- Rivera R, cols. (2002). Epidemiología del Virus Papiloma Humano. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol*, 67(6): 501-506.
- Robbins, Cotran R., Kumar V., Collins T (2000). *Patología estructural y funcional* (6ª ed.): McGraw-Interamericana: 330-31.
- Robles, Sylvia C., et al (1996). Tendencias de la mortalidad por cáncer del cuello del útero. *Bol Oficina Sanit Panam*, 121(6): 471.
- Roche Molecular Systems, Inc. (2008). *LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test Roche*. USA: Roche Diagnostics: 2-3.
- Sánchez TR (2010). *Cáncer de cuello uterino*. Disponible en: http://www.cepvi.com/medicina/enfermedades/cancer_cervix2.shtml [Consultado: 11 de octubre de 2011].
- Sánchez-Anguiano L, Alvarado-Esquivel C, Reyes-Romero M, Carrera-Rodríguez M (2006). Human papillomavirus infections in women seeking cervical Papanicolaou cytology of Durango, Mexico: prevalence and genotypes. *BMC Infectious Diseases*; 6: 27.
- Secretaría de Salud (2001). *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM)*. México, DF: Dirección General de Epidemiología.
- Secretaría de Salud (2005). *Principales causas de mortalidad en mujeres*. Disponible en: <http://sinais.gob.mx>. [Consultado: 20 de abril de 2010].
- Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, cols. (2003). Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ*, 168(4): 421-25.
- Shepard A, cols. (2011). The Roche Linear Array HPV Test: Improved performance over previous research prototypes. Poster. Roche Pharma, S. A. Disponible en: http://www.roche.es/portal/roche-spain/linear_array [Consultado: 5 de junio de 2011].
- Sherman L, Jackman A, Itzhaki H (1997). Inhibition of serum - and calcium - induced differentiation of human keratinocytes by HPV 16 E6 oncoprotein: role of P53 inactivation. *Virology J*, 237: 296–306.
- Somogyi L, Malpica G C, Alvarado B, García M (2010). Virus del papiloma humano (VPH) detección y tipificación en la consulta privada. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 70 (3):160-66.
- Sterlinko H, Bergant M, Banks L (2009). Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *Indian J Med Res*, 130: 277-285.
- The European Consortium for Cervical Cancer: Cancer education (2004). *The Health's Professional's HPV Handbook I: Human papillomavirus and cervical cancer*. Europa: Taylor & Francis Group.
- Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, cols. (2005). Factores de riesgo de cáncer cérvicouterino invasor en mujeres mexicanas. *Salud Pública Mex*, 47: 342-50.
- Valderrama M, Campos FE, Cárcamo CP, García PJ (2007). Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del Virus del Papiloma Humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 24 (3): 234-39.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 189 (1): 12–9.
- Wieland U, Pfister H (1997). Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. *Human Papilloma Virus Infection*. Alemania: Editorial Ullstein Mosby: 1-16.
- Wilson VG, West M, Woytek K (2002). Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. *Virus Genes*, 24: 275-90.
- World Health Organization IARC (2008). *GLOBOCAN 2008*. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900> [Consultado: 12 de septiembre de 2011].
- Wright TC, Schiffman M (2003). "Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening" *New England Journal of Medicine*; 348(6): 489-490.
- Yoon CS, Kim KD, Park SN, Cheong SW (2001). Alpha (6) Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Commun*, 283: 668-673.

CAPITULO XII: ANEXOS

Anexo A: Carta de consentimiento informado

Toluca, México, a _____ de _____ de 201__.

Nombre del paciente _____

Se le invita a participar en el proyecto de investigación "**Genotipificación y factores predisponentes en la infección del virus del papiloma humano y su asociación con el marcador tumoral CA-125**".

Información general:

El virus del papiloma humano es el nombre de un grupo de virus de los cuales algunos producen cambios anormales en el cuello uterino que pueden estar asociados con el desarrollo de cáncer. El virus del papiloma humano es un grupo grande de virus de los cuales se han identificado más de 100 tipos, de éstos cerca de 40 son transmitidos sexualmente e infectan órganos sexuales tanto en el hombre como en la mujer.

El objetivo del estudio:

Identificar la presencia del virus del papiloma humano en una muestra de cérvix, la cual se tomará en una cita posterior a la de su estudio de colposcopia. Así como también, se tomará una muestra sanguínea para la determinación del antígeno CA-125 y otra para análisis posteriores a fin de conocer la fisiopatología de su padecimiento.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en acudir a una cita en la cual:

- Firma de carta de consentimiento informado y contestar cuestionario de factores predisponentes
- Se me tomará una muestra de cérvix, empleando un cepillo o hisopo desechable y estéril, por el personal médico o químico especializado.
- Una toma de muestra sanguínea, para la detección del antígeno CA-125, Biometría Hemática, Química sanguínea.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

- **Riesgos, inconvenientes y molestias:** No existen riesgos de infección, ya que el material empleado es nuevo, desechable y estéril. En algunos casos, la toma de muestra podrá generar un pequeño sangrado, debido a que se hace un pequeño raspado del cérvix, el cual termina casi de inmediato. Las molestias son aquellas propias del proceso al cual está solicitando. En la toma de muestra sanguínea se podría presentar: algún hematoma, mareos ligeros o la necesidad de realizar una segunda punción en caso de venas difíciles.
- **Beneficios:** Se me hará entrega del resultado por escrito de los estudios en los que haya participado, así mismo, se me podrá orientar el tipo de institución de salud que pudiera atenderme.

El Investigador se ha comprometido a darme información a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Centro.

El Investigador me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial, quedando registrado con el **NUMERO DE FOLIO** _____.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: "Genotipificación de virus del papiloma humano y factores predisponentes, asociado al marcador tumoral CA-125"

Nombre y firma del paciente

María del Socorro Camarillo Romero
Investigador Responsable
Centro de Investigaciones en Ciencias Médicas

Av. Jesús Carranza No. 205. Col Universidad, Toluca, Méx. C. P. 50130
Tels (01722) 2806822 y 2194122

Anexo B: Cuestionario "Factores predisponentes para infección por VPH"

OBJETIVO: Determinar los factores predisponentes a la infección por VPH.

INSTRUCCIONES: Por favor conteste las siguientes preguntas encerrando la respuesta más apropiada o escriba lo que se le solicita.

1.- Tipo de localidad en la que vive actualmente:

- a) Urbana b) Semiurbana c) Rural

2.- Grado de estudios:

- a) Sin estudios b) Primaria c) Secundaria d) Nivel medio superior e) Nivel Superior f) Posgrado

3.- Ocupación:

- a) Profesionalista b) Estudiante c) Empleada d) Ama de casa e) Otro _____

4.- Estado civil:

- a) Soltera b) Casada c) Unión libre d) Viuda e) Divorciada/Separada

5.- Religión que practica actualmente:

- a) Católica b) Evangélica c) Testigo de Jehová d) Ninguna e) Otro _____

6.- ¿Con quién vive actualmente? (puede marcar más de uno)

- a) Sola b) Esposo c) Padre d) Madre e) Hijos f) Otro _____

7.- ¿Cuánto es el ingreso familiar por mes?

- a) 2500 o menos b) Entre 2501 y 5000 c) Entre 5001 –10000 d) Más de 10000

8.- ¿Cuál fue su fuente de educación sexual?

- a) Familia b) Escuela c) Familia y Escuela d) Ninguno e) Otro _____

9.- ¿A qué edad tuvo su primera relación sexual?

- a) No he tenido b) Menos de 16 años c) Entre 16 y 19 años d) Más de 20 años

10.- ¿Cuántas parejas sexuales ha tenido?

- a) Ninguna b) 1 c) 2 d) 3 e) 4 f) 5 g) Más ¿Cuántas? _____

11.- ¿Su pareja actual tiene más parejas sexuales?

- a) Sí ¿Cuántas? _____ b) No c) No Sabe

12.- ¿Ha mantenido relaciones sexuales con parejas que tienen lesiones genitales?

- a) Si b) No c) No se

13.- ¿Realiza aseo de sus genitales antes de mantener relaciones sexuales?

- a) Algunas veces b) Siempre c) Nunca

14.- ¿Ha mantenido relaciones sexuales con personas de su mismo sexo?

- a) Si b) No

15.- ¿Ha mantenido contacto sexual con personas desconocidas?

- a) Si b) No

16.- ¿Ha mantenido contacto sexual con drogadictos endovenosos?

- a) Si b) No c) No se

17.- ¿Ha mantenido relaciones de sexo anal para evitar contraer una infección de transmisión sexual?

- a) Si b) No

18.- ¿Ha presentado infecciones de vías urinarias?

- a) Si b) No

19.- ¿Cuántas veces ha presentado infección de vías urinarias? _____

20.- ¿Ha tenido Enfermedades de Transmisión Sexual?

- a) Si ¿Cuál? _____ b) No

21.- ¿En los últimos 3 meses ha tenido frecuentemente alguna de las siguientes molestias?

- | | |
|--|---|
| a) Dolor en el vientre | h) Dolor cuando tiene relaciones sexuales |
| b) Sangrado entre sus menstruaciones | i) Cuando hace un esfuerzo o se ríe se le sale un poco de orina |
| c) Crecimiento del abdomen | j) Sangrado menstrual más abundante de lo normal |
| d) Dolor y/o atraso de su regla | k) Ninguna |
| e) Flujo vaginal (escurrimiento de color blanco o amarillento) | l) Otra (especifique) _____ |
| f) Flujo vaginal con sangre | |
| g) Ardor al orinar | |

22.- ¿Padece usted alguna(s) enfermedad(es) crónica(s)?

- a) Diabetes b) Hipertensión c) Artritis d) Otro _____ e) No

INSTRUCCIONES: Conteste por favor el siguiente cuadro, marcando el círculo correspondiente.

Algún familiar ha padecido padecido o padece:	Abuelos maternos	Abuelos Paternos	Madre	Padre	Hermanos	Hijos
23.- ¿Presión alta?						
a) Si (Quién) →	<input type="radio"/>					
b) No						
c) No sabe						
24.- ¿Diabetes mellitus?						
a) Si (Quién) →	<input type="radio"/>					
b) No						
c) No sabe						
25.- ¿Paro cardiaco?						
a) Si (Quién) →	<input type="radio"/>					
b) No						
c) No sabe						
26.- ¿Cáncer de ovario?						
a) Si (Quién) →	<input type="radio"/>					
b) No						
c) No sabe						
27.- ¿Cáncer Cervicouterino?						
a) Si (Quién) →	<input type="radio"/>					
b) No						
c) No sabe						
28.- ¿Obesidad?						
a) Si (Quién) →	<input type="radio"/>					
b) No						
c) No sabe						

INSTRUCCIONES: Si ha tenido embarazos conteste las preguntas 29-35, si no pase a la pregunta 36.

29.- ¿Qué edad en años tenía en su primer embarazo? _____

30.- ¿Cuántos embarazos ha tenido?

- a) 1 b) 2 c) 3 d) 4 e) 5 f) Más ¿Cuántos? _____ g) Ninguno

31.- ¿Cuántos nacieron vivos?

- a) 1 b) 2 c) 3 d) 4 e) 5 f) Más ¿Cuántos? _____ g) Ninguno

32.- ¿Cuántos nacimientos fueron por cesáreas?

- a) 1 b) 2 c) 3 d) 4 e) 5 f) Más ¿Cuántos? _____ g) Ninguno

33.- ¿Cuántos de los nacimientos fueron por vía vaginal (parto normal)?

- a) 1 b) 2 c) 3 d) 4 e) 5 f) Más ¿Cuántos? _____ g) Ninguno

34.- ¿Cuántos abortos ha tenido?

- a) 1 b) 2 c) 3 d) 4 e) 5 f) Más ¿Cuántos? _____ g) Ninguno

35.- ¿Qué edad en años tenía en su último embarazo? _____

36.- ¿Cuántos años tenía cuando tuvo su primera menstruación (regla)? _____

37.- Fecha de su última menstruación o regla _____

38.- ¿Le extirparon a usted la matriz?

- a) Sí b) No

39.- ¿Utiliza algún método anticonceptivo?

- a) Si b) No (Pase a la pregunta 49)

MÉTODOS	SI	¿Cuántos años lo utilizó?
40.- Dispositivo intrauterino (DIU)	<input type="radio"/>	
41.- Condón o preservativo	<input type="radio"/>	
42.- Espermaticida (espumas)	<input type="radio"/>	
43.- Tabletillas	<input type="radio"/>	
44.- Parches	<input type="radio"/>	
45.- Calendario o ritmo	<input type="radio"/>	
46.- Salpingoclasia o ligadura de trompas	<input type="radio"/>	
47.- Mi esposo se hizo vasectomía	<input type="radio"/>	
48.- Inyectables	<input type="radio"/>	

49.- ¿Actualmente fuma?

- a) Si b) No c) Nunca he fumado

50.- ¿Hace cuánto tiempo fuma?

- a) Menos de 10 años b) 10 años o más c) Nunca

51.- ¿Cuántos cigarrillos fuma por día? _____

52.- ¿Alguna vez en su vida ha ingerido bebidas alcohólicas?

- a) Sí b) No

53.- ¿Hace cuánto tiempo ingiere bebidas alcohólicas?

- a) Menos de 10 años b) 10 años o más c) Nunca

54.- ¿Cuál es el número de bebidas en el mes pasado?:

- a) 1 a 15 b) 15 A 30 b) Más de 30 c) Ninguna

55.- ¿Realiza algún deporte?

- a) Caminar b) Correr c) Andar en bicicleta d) Otro _____ e) Ninguno

Anexo C: Volante para promoción del proyecto

¿Sabes qué es el Virus del Papiloma Humano (VPH) ?

Podrías estar infectada y no presentar los síntomas.

Te invitamos a participar en el proyecto de investigación: **“Genotipificación y factores predisponentes en la infección del virus del papiloma humano y su asociación con el marcador tumoral CA-125”.** (Número de registro: 2902/2010)

El VPH es el principal causante del cáncer de cérvix, que es una enfermedad que puede prevenirse ¡Participa!



Para participar con nosotros asiste al CICMED:

1. Realiza una cita antes del 30 de marzo de 2011, para solicitar un estudio de Colposcopia, **su costo es de \$120.00**
2. Presenta este volante al ginecólogo, él te canalizará al Laboratorio de Biología Molecular, que es en donde se lleva a cabo esta investigación y se te indicarán los pasos a seguir.

Podrás obtener los siguientes beneficios:

1. Te da la seguridad que **tu participación es confidencial.**
2. Al cubrir el costo de la Colposcopia, se te realizarán **análisis de manera gratuita**, ya que son cubiertos por el proyecto, los cuáles son: biometría hemática, química sanguínea (para analizar tu estado fisiológico); antígeno CA-125, y genotipificación del VPH (para determinar si existe el virus y si es de alto o bajo riesgo).
3. Se te entregarán los resultados por escrito de los análisis que se te realicen.
4. **No existen riesgos de infección**, el material usado es nuevo, estéril y desechable.

Informes:

Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), UAEMex

Jesús Carranza No. 205, Col. Universidad
C. P. 50 130.

Toluca, Estado de México.

Tels: (01-722) 2-80-68-22 y FAX 2-19-41-22

Laboratorio de Biología Molecular Ext.121

cicmed2010@gmail.com



GLOSARIO

ADN episomal: ADN que puede existir libremente en la célula o integrado en el genoma de un núcleo u organelo.

Agente caotrópico: Es una sustancia que desorganiza la estructura tridimensional en macromoléculas tales como proteínas, ADN o ARN y las desnaturaliza. Actúan sobre las interacciones intra-moleculares no covalentes, que tendrían un papel estabilizador en la molécula.

Amplición: Conjunto de moléculas de ADN idénticas, resultado de una PCR.

Amplificación: Proceso por el cual se obtienen varias copias de fragmentos de ADN.

Bicatenario: Que está compuesto por ADN de doble cadena.

Bicistrónico: Término utilizado para describir un ARNm que codifica sólo dos proteínas.

Biotina, vitamina H, vitamina B₇ ó vitamina B₈: Es una vitamina estable al calor, soluble en agua, alcohol y susceptible a la oxidación que interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, aminoácidos y purinas. La unión de la biotina a varios sitios químicos, llamado Biotinilación, puede ser usada como técnica de laboratorio para estudiar varios procesos, incluyendo localización de proteínas, interacción de proteínas, transcripción y replicación del ADN.

Cápside: Estructura proteica, compuesta de numerosos capsómeros, que hacen que la cápside adquiera una estructura poliedral, cuya función es envolver el ácido nucleico del virus.

Carga viral: Cantidad de partículas virales presentes en una muestra variante del VPH: Cantidad de partículas virales presentes en una muestra variante del VPH.

Células cervicales: Son células localizadas en el revestimiento del cuello de la matriz o útero.

Cervicitis: Inflamación del cuello uterino, generalmente ocasionada por infecciones de microorganismos o por traumatismo del cuello (parto, aborto, etc.).

Cribado: Es la identificación presuntiva de sujetos afectados por una enfermedad o anomalía que hasta entonces pasaba desapercibida, con ayuda de test diagnósticos, exámenes u otras técnicas de aplicación rápida. Permite realizar una clasificación entre población posiblemente afectada por una enfermedad dada, y la población probablemente sana.

Endocitosis: Es un proceso celular, por el que la célula introduce moléculas grandes o partículas, y lo hace englobándolas en una invaginación de la membrana citoplasmática, formando una vesícula que termina por desprenderse de la membrana para incorporarse al citoplasma.

Escisión: Extirpación de un tejido o un órgano.

Factor confusor: Variable asociada con la enfermedad y con la exposición, pero que no se encuentra en la cadena causal entre éstas. Puede omitir o detectar falsamente la asociación entre la enfermedad y la exposición a un factor de riesgo.

Factor de riesgo: Si el factor está presente la probabilidad de que la enfermedad (Infección por VPH) ocurra es mayor.

Fosforilación: Es la adición de un grupo fosfato inorgánico a cualquier otra molécula.

Gen: Es una secuencia lineal organizada de nucleótidos en la molécula de ADN (o ARN en el caso de algunos virus), que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica, normalmente proteínas.

Genoma: Es la totalidad del ADN contenido en una célula, que incluye tanto los cromosomas dentro del núcleo, como el ADN de las mitocondrias.

Genotipo: Es el conjunto de *genes* de un organismo. Es la totalidad de la información genética que posee un organismo en particular, en forma de ADN.

GLOBOCAN: Es un proyecto que tiene como objetivo proporcionar las estimaciones actuales de incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer, a nivel nacional, para todos los países del mundo; se presentan según sexo y grupos de edad.

Hibridación de ácidos nucleicos (ADN o ARN): Es un proceso por el cual se combinan dos cadenas de ácidos nucleicos antiparalelas y con secuencia de bases complementarias en una única molécula de doble cadena.

Icosaédrico: Que tiene forma de icosaedro, el cual es un poliedro de veinte caras, convexo o cóncavo. Sus caras han de ser polígonos de diecinueve lados o menos.

Inóculo: Es la cantidad o número de gérmenes infectantes que son introducidos accidental o voluntariamente en los tejidos vivos o en medios de cultivos especiales.

Kilodalton (kDa): Unidad de masa de partículas, empleada en física, especialmente en la medida de masas atómicas y moleculares. También denominada unidad de masa atómica unificada (u).

Lesión intraepitelial de alto grado: Tipo de lesión donde se observan cambios evidentes en el tamaño y forma de las células cervicales anormales (precancerosas). Son anomalías más graves que tienen una mayor probabilidad de progresar a cáncer.

Lesión intraepitelial de bajo grado: Tipo de lesión en donde se considera que hay anomalías leves en las células cervicales, causadas por la infección por VPH en el epitelio del cérvix. Las células anormales no son cáncer, pero tienen el potencial de convertirse en cáncer.

Lítico: Se denomina así porque la célula infectada muere por rotura al liberarse las nuevas copias virales.

Monocatenario: Que está compuesto por ADN de cadena sencilla.

Multiparidad: Cualidad de múltipara. Se dice de la mujer que ha tenido más de un parto. Se acepta que una mujer es múltipara cuando tiene más de cuatro partos.

Neoplasia: Es una alteración de la proliferación y, muchas veces, de la diferenciación celular, que se manifiesta por la formación de una masa o tumor.

Neoplasia intraepitelial cervical (CIN o NIC): Es una lesión precursora del cáncer cervicouterino. Se caracteriza por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares y se han subdividido en tres grados según su extensión y gravedad: I, II y III. También se le conoce como displasia o lesión intraepitelial.

Oncogénico: Son aquellos que en su proceso de infección pueden provocar la transformación de una célula normal en una célula cancerosa.

p53: Es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular. Un p53 mutado podría permitir que las células anormales proliferen dando por resultado cáncer

Producto interno bruto (PIB): Es una medida agregada que expresa el valor monetario de la producción de bienes y servicios finales de un país durante un período (normalmente, un año).

Polimerasa: Es una enzima capaz de transcribir o replicar ácidos nucleicos. Resultan cruciales en la división celular (ADN polimerasa) y en la transcripción del ADN (ARN polimerasa).

pRb: Es la proteína del retinoblastoma, proteína supresora de tumores. Si una proteína oncogénica se une e inactiva pRb, se puede promover la aparición de cáncer.

Primer, cebador: Son oligonucleótidos o secuencias cortas de ADN de 5 a 20 nucleótidos diseñadas para que flanqueen una zona específica de ADN que se quiera amplificar.

Promiscuidad: Es la práctica de relaciones sexuales con varias parejas o grupos sexuales. Para la OMS, es cuando un sujeto tiene más de dos parejas sexuales en menos de seis meses.

Persistencia: Es la detección repetida y consecutiva de ADN del VPH del mismo genotipo en las muestras del cuello uterino durante un intervalo de tiempo determinado.

Queratinocitos: Son las células que producen queratina y además producen citocinas reguladoras de las células epiteliales y células dérmicas. Forman las 4 capas de la epidermis: capa basal, estrato espinoso, estrato granuloso y capa córnea.

Razón de momios (Odds ratio): Es la aproximación al riesgo relativo. Es la probabilidad de que ocurra un evento (desarrollar enfermedad) en personas expuestas a un factor de riesgo comparada con la probabilidad de que ocurra el evento en personas no expuestas a dicho factor.

Reacción en cadena de la polimerasa, *polymerase chain reaction* (PCR): Método para sintetizar grandes cantidades de un segmento específico de ADN a partir de cantidades pequeñas de muestra. Multiplica exponencialmente una secuencia de ADN bicatenario en tres etapas: 1) Desnaturalización del ADN, 2) Alineación de los cebadores al ADN objetivo, y 3) Extensión de los extremos de los cebadores. El proceso se repite 20 a 50 veces en una PCR típica.

Virus: Son un reino de parásitos intracelulares obligatorios, de pequeño tamaño, de 20 a 500 milimicras, constituidos sólo por dos tipos de moléculas: un ácido nucleico y varias proteínas.

Virión: Partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa.

Tipificación, genotipificación: Es el procedimiento mediante el cual se identifica el alelo que corresponde a cada variante genética de un organismo. Las técnicas moleculares utilizan el ADN de un organismo.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Pág.
1	Reconstrucción por ordenador de microfotografías electrónicas del papilomavirus humano.....	4
2	Genoma del VPH.....	5
3	El ciclo viral en el epitelio estratificado.....	7
4	Proteínas blanco de las oncoproteínas E6 y E7.....	9
5	Condilomas acuminados vulvares.....	11
6	Zona de transformación del cérvix.....	11
7	Los tres pasos de la carcinogenia cervicouterina.....	12
8	Procedimiento de la prueba de genotipado de VPH <i>Linear Array</i> de Roche®.....	16
9	Diagrama de flujo del procedimiento general.....	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla		Pág.
1	Síndromes clínicos asociados a los papilomavirus.....	10
2	Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por papilomavirus.....	13
3	Conceptualización de variables.....	27
4	Resultados de la razón de momios y χ^2 de los factores de riesgo propuestos.....	43
5	Resultados de la razón de momios ajustada por edad.....	47

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Figura		Pág.
1	Grupos de edades del total de la población.....	32
2	Grupo de edades de mujeres con VPH.....	33
3	Tipificación del VPH.....	34
4	Clasificación del VPH por riesgo oncogénico.....	35
5	Frecuencia de infección por VPH.....	35
6	Ingreso familiar mensual.....	36
7	Edad de primera relación sexual.....	37
8	Número de parejas sexuales.....	37
9	Tiene más parejas sexuales su pareja actual.....	38
10	¿Cuántas parejas sexuales tiene su pareja actual?.....	39
11	¿Cuántos partos tuvo por vía vaginal?.....	40
12	¿Tuvo 3 o más partos por vía vaginal?.....	40
13	Método anticonceptivo utilizado.....	41
14	¿Utiliza anticonceptivos hormonales?.....	42