



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

PROYECTO TERMINAL

**“Hallazgo de lesiones cervicales mediante citología y su relación con los
genotipos de virus del papiloma humano relacionados a cáncer
cervicouterino”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

NOEMÍ SARAI OROZCO RAMÍREZ

**M.C. ESP. Y SUB LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**M.C. ESP. XOCHITL RAMIREZ MAGAÑA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ASESORA CLINICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
ASESOR METODOLOGICO UNIVERSITARIO**

**M.C. ESP. Y SUB ESP. MARIA TERESA SOSA LOZADA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

“Hallazgo de lesiones cervicales mediante citología y su relación con los genotipos de virus del papiloma humano relacionados a cáncer cervicouterino”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA”, QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

NOEMI SARAI OROZCO RAMIREZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

M.C. ESP Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M.C. ESP. ALMA ROSA SÁNCHEZ CONEJO
DIRECTORA DEL HOSPITAL REGIONAL DE
ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M.C. ESP. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
DIRECTOR DE PLANEACIÓN,
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HRAEI

M.C. ESP. Y SUB ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

M.C. ESP. XOCHITL RAMIREZ MAGAÑA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA

**Dirección de Planeación
Enseñanza e Investigación
Unidad de Posgrado**

Ixtapaluca, Estado de México, a 26 de octubre de 2021.
DPEI/HRAEI/2637/2021.

Asunto: Carta de Liberación
de Proyecto Terminal

Dra. Noemí Sarai Orozco Ramírez
Médico Residente de la
Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Para los efectos administrativos que haya lugar, me permito certificar que la **Dra. Noemí Sarai Orozco Ramírez**, Médico Residente de 4to grado de la Especialidad Médica en Ginecología y Obstetricia, con aval académico de la **Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH)** concluyo satisfactoriamente su **Proyecto Terminal** para la obtención de Título de Médico Especialista, que lleva por título "Hallazgo de lesiones cervicales mediante citología y su relación con los genotipos de virus del papiloma humano relacionados a cáncer cervicouterino".

Por lo anterior, para los efectos que convengan al interesado se emite la presente carta de Liberación e impresión de Proyecto Terminal.

Sin otro en particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Director Planeación, Enseñanza e Investigación.

Dr. Gustavo Acosta Altamirano

CAA/PJCC/jor*



Carretera Federal México-Puebla km. 34.5, Pueblo de Zoquiapan, C. P. 56530, Municipio de Ixtapaluca,
Estado de México. Tel: (55) 5922 9800 - www.hraei.gob.mx



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por tantas bendiciones en mi vida, por ser tan bueno, por darme la salud y las ganas para cumplir tantos sueños.

A mis padres, Cande y Francisco, mi motor, por su gran amor, su trabajo y sacrificios para darme estudios y una vida muy feliz, por siempre estar ahí y confiar en mí.

A mis hermanos Javi y José siempre creyendo en mí, por cada mensaje de ánimo y de cariño, por las risas, su ayuda en todo momento y protección.

A mis abuelitos, Lola y José, mis amores, mi ejemplo de lucha y trabajo, mi inspiración y mis ganas de ser más y más, por todo su cariño y su fe en mí.

A Eduardo, mi novio, por estar ahí cada día con tanto amor, por acompañarme en las cosas buenas y malas, encontrar las palabras indicadas e impulsarme a cumplir mis sueños a pesar de todo.

A mis maestros, los doctores que me compartieron sus conocimientos y tuvieron la confianza de permitirme aprender de ellos, al doctor Tito, Gatica, Carrillo, De la Rosa, Ortega y las doctoras Xóchitl, Luna, Córdoba y González, que bonito haber podido aprender de ustedes, que orgullo. Gracias infinitas.

A mis compañeros de residencia, a todos mis residentes mayores que me compartieron sus conocimientos, a mis residentes menores por sus ganas de aprender y sus ocurrencias, en especial a mi Lauri, mi hermanita, mi apoyo en cada paso, este camino no hubiera sido lo mismo sin ti.

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	9
MARCO TEORICO	13
JUSTIFICACION	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
OBJETIVOS	24
Objetivo general:	24
Objetivos específicos:	24
HIPOTESIS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
Diseño del estudio	26
Periodo de tiempo de estudio	26
Aspectos éticos.....	26
Muestra o población de estudio.....	26
Criterios de selección	26
Operacionalización de variables	27
Recolección de datos	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
Análisis estadístico.....	30
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIÓN	46
BIBLIOGRAFÍA	47

RESUMEN

El virus del papiloma humano genera una de las principales infecciones de transmisión sexual a nivel mundial; aunque la mayoría de los casos no generará datos clínicos, la infección persistente puede ser un gran factor de riesgo para el posterior desarrollo de lesiones premalignas y/o de cáncer cervicouterino.

La implementación de adecuados programas de prevención y la correcta aplicación de técnicas como el Papanicolaou o la detección de material genético del VPH son esenciales para detectar pacientes con lesiones premalignas y poderles brindar un tratamiento adecuado.

En la presente tesis se realizó un estudio descriptivo de las pacientes que acudieron al servicio de la clínica de la mujer del HRAEI; se recabaron un total de 632 pacientes y de las cuales 60 pacientes (9.4%) encontramos un hallazgo positivo. De ellas, la mayoría (36.6%) tuvo un hallazgo clasificado como LEIBG, seguido de ASCUS (21.6%). Posteriormente, a un 35% se les detectó material genético del VPH mediante la prueba de PCR y determinamos una proporción mayor para los genotipos VPH6, VPH51 y VPH61, seguidos del VPH16, VPH53, VPH58 y VPH82. Finalmente determinamos que una mayor proporción de genotipos fue de serotipos de VPH clasificados como de alto riesgo para el desarrollo de CaCu.

Con estos resultados podemos comenzar a estimar los genotipos más frecuentes y dirigir las estrategias de prevención de CaCu a las poblaciones más vulnerables que son atendidas por nuestro hospital.

INTRODUCCIÓN

En México el cáncer cervicouterino (CaCu) es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. En los países en vías de desarrollo como el nuestro, la mayoría de los casos de CaCu se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad; lo que hace que su mortalidad sea elevada llevando consigo altos costos en el manejo de las pacientes, así como graves implicaciones para la calidad de vida de las pacientes y de sus familias ¹.

Los factores de riesgo para desarrollar CaCu incluyen edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, uso prolongado de píldoras anticonceptivas orales, paridad alta, tabaquismo, coinfección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otras infecciones de transmisión sexual e inmunosupresión crónica. Sin embargo, la infección por el virus del papiloma humano (VPH), se observa como el factor de riesgo más importante que contribuye al desarrollo del CaCu. ²

Diversos reportes lo han detectado en más del 97% de las neoplasias intraepiteliales cervicales y carcinomas invasivos, presenta el mayor riesgo relativo para desarrollar lesiones premalignas y la progresión de la lesión está relacionada con el tipo de VPH presente en la lesión. Por otro lado, la coinfección con más de un tipo de VPH es común, especialmente en mujeres jóvenes y se asocia con mayor riesgo de anomalías en la citología y con mayor riesgo de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG)^{3,4}.

Dentro de la historia natural de la enfermedad del CaCu se ha descrito que es precedido de lesiones pre-invasivas, por lo que esto ha permitido describir las anomalías citológicas e histológicas reconocidas y ha generado considerar la

presentación del estadio clínico al estadio pre-clínico. Desde el punto de vista de la patología, toda lesión intraepitelial puede evolucionar a un carcinoma, esto resalta la importancia de realizar un diagnóstico temprano de las mismas con el fin de disminuir los índices de morbilidad y mortalidad por esta neoplasia. A pesar de que la detección precoz del cáncer de cuello uterino, se sigue basando en la citología, la prueba del VPH ha demostrado una mejor sensibilidad y especificidad equivalente que se traduce en una detección más eficaz y la reducción de la mortalidad asociada a CaCu. Finalmente, entre las estrategias implementadas a nivel mundial para la prevención y diagnóstico temprano en la población en riesgo, una de ellas consiste en administrar una vacuna profiláctica contra el VPH a las niñas, mientras que la prevención secundaria, se enfoca principalmente en detectar las lesiones precancerosas mediante la citología cervical ⁵.

ANTECEDENTES

En los últimos 30 años, la tasa de mortalidad por CaCu se redujo en más del 50% debido al uso y detección mediante la prueba de Papanicolaou o citología. A comienzos del siglo XX se describió como lesión premaligna cervical la existencia de áreas de carcinoma superficial en la periferia de carcinomas invasores del cérvix uterino. La nomenclatura y concepto de las lesiones premalignas del epitelio escamoso del cuello uterino han evolucionado en los últimos 32 años, a partir de la detección del VPH en las atipias coilocíticas y de las lesiones displásicas⁶⁻⁸.

En 1961 se propuso utilizar el término “displasia” para designar a todas las lesiones premalignas cervicales, este se refería a las alteraciones en la diferenciación del epitelio escamoso situado sobre la superficie o en las glándulas, que no llega a alcanzar el grado de perturbación que caracteriza el carcinoma *in situ*. La displasia se sub-clasificó en leve, moderada o grave, según la intensidad de la atipia. Además, también se reconoció el término “carcinoma *in situ*”, caracterizado por la pérdida de los signos de diferenciación del epitelio escamoso, sin signos de invasión, en el que las células más superficiales pueden mostrar un ligero aplanamiento y dichas alteraciones epiteliales pueden extenderse a las glándulas subyacentes.⁹

En 1967, Richard introdujo el término “neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para referirse al espectro de epitelios escamosos anormales, que muestran alteraciones en la estructuración y maduración, pero que están bien diferenciados (displasia) o que, por el contrario, muestran ausencia total de diferenciación, situados en la superficie o relleno de glándulas, pero sin invasión (carcinoma *in situ*)¹⁰.

En 1985, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos propuso una nueva clasificación citológica (el sistema Bethesda), el cual introdujo el concepto de lesión escamosa intraepitelial (LEI), que subdividió en dos grados: ¹¹

1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LEIBG): incluye epitelios que muestran cambios en su estructura y celularidad, análogos a la displasia leve y a la CIN 1 (**Fig. 1A**). En general, estos cambios están asociados a infecciones transitorias por VPH, por lo que el aclaramiento viral se acompaña de regresión de la lesión.
2. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LEIAG): incluye epitelios con cambios idénticos a los descritos en la displasia moderada o grave, o a la CIN 2 y 3 (**Fig. 1B**).

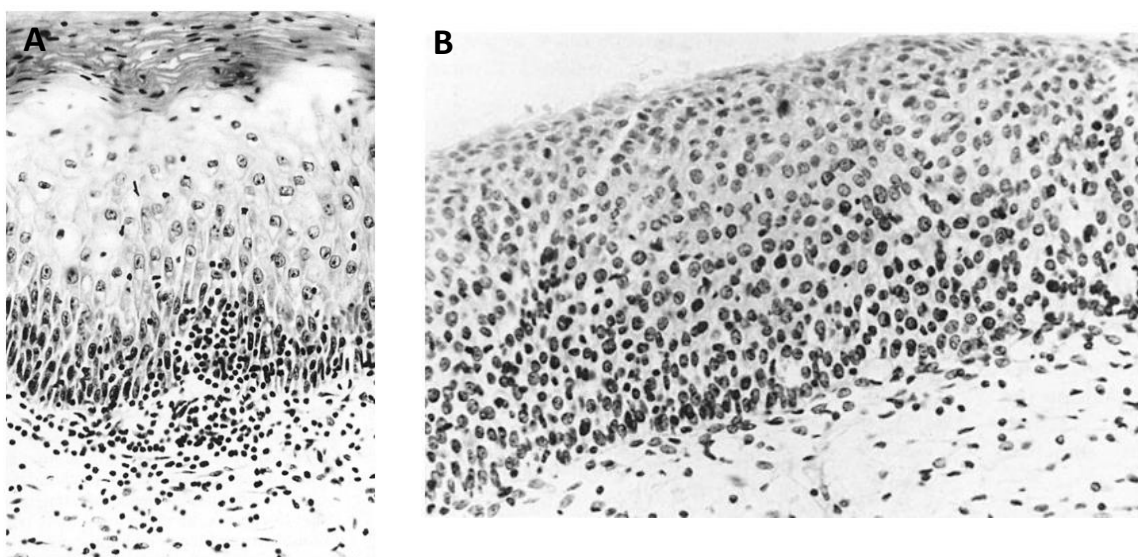


Figura 1. A) Neoplasia cervical intraepitelial, grado 1 (displasia leve) o LEI de bajo grado.
B) Neoplasia cervical intraepitelial, grado 2 (displasia moderada) o LEI de alto grado ⁷.

También, incluye tres categorías para describir alteraciones epiteliales atípicas que el citólogo no puede definir como normales ni como LEIAG: atipias en células

escamosas de significado incierto (ASCUS), atipias en células escamosas que no permiten excluir una lesión de alto grado (ASC-H) y atipias en células glandulares (AGC) ¹².

La frecuencia de LEI/NIC publicada en la literatura varía dependiendo de la población estudiada, el tipo de valoración (citológica o histológica) o si los resultados están referidos como prevalencia o incidencia. Por ejemplo, en el Hospital Clínica de Barcelona, un estudio en 31.701 mujeres diagnosticó 593 casos de LEI/NIC (18,7‰) tras realizar citología, colposcopia y biopsia dirigida. El número de casos para cada categoría diagnóstica fue: NIC 1, 299 (9,4%); NIC 2, 119 (3,8%); NIC 3, 175 (5,5%) y carcinoma microinvasivo, 26 (0,8%). Una revisión de la literatura que analizó la frecuencia de NIC en 800.000 mujeres entre 13 y 19 años halló una prevalencia del 13,3%. Es interesante destacar que las publicaciones más recientes destacan un importante aumento de la prevalencia de la LEI/NIC. La principal justificación para este incremento es, sin duda, la mayor prevalencia de la infección por VPH¹³.

En la mayoría de los casos la infección por VPH es una condición necesaria, si bien no única, para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y del cáncer. Esta asociación se basa en varios puntos¹⁴:

- 1) El virus es detectado en más del 97% de las CIN y carcinomas invasivos, principalmente los genotipos 16, 18, 31 y 45;
- 2) La infección por VPH tiene el mayor riesgo relativo para desarrollar lesiones premalignas, comparado con otros posibles factores de riesgo asociados, y la progresión de la lesión está relacionada con el tipo de VPH presente en la lesión.

3) El desarrollo de una neoplasia intraepitelial grado 3 (CIN3) está muy relacionado con la existencia anterior a 2 años de una infección cervical crónica por VPH16 o VPH18.

4) Existe asociación entre VPH y carcinomas de vulva, vagina, PIN, CA ¹⁵.

Las tasas máximas de prevalencia del VPH se observan en mujeres menores de 25 años y con una disminución en las edades más avanzadas en muchas poblaciones, aunque algunas tienen un repunte secundario en la perimenopausia temprana o en las mujeres menopáusicas.

Los 5 tipos de virus más frecuentes en todo el mundo son VPH16 (3,2%), VPH18 (1,4%), VPH52 (0,9%), VPH31 (0,8%) y VPH58 (0,7%) ^{15,16}.

Se han clasificado en VPH-AR y VPH-BR según su capacidad oncogénica.

Los VPH-BR únicamente ocasionan las verrugas y condilomas genitales y otras patologías benignas de piel y mucosas como el 6 y 11, el grupo VPH-AR de alto riesgo oncogénico comprende los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 ¹⁷.

MARCO TEORICO

Epidemiología

La infección por VPH fue estimada por regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con una prevalencia en mujeres de 11,7% en todo el mundo. América Latina y el Caribe presentaron 16,1%, siendo la segunda más alta en el mundo después de África Sub-Sahariana. Actualmente, la infección por VPH es considerada la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, es el factor asociado a lesiones benignas en sus serotipos de bajo grado y el principal factor etiológico para el desarrollo del CaCU por los serotipos de alto riesgo (siendo el 16 y el 18 los de mayor potencial oncogénico). En México, la última estimación de la prevalencia de la infección por VPH, determinó dos principales grupos de edad: de 20 – 25 años en un 20-30% y un segundo grupo >60 años con un 5%¹⁸⁻²⁰.

Por otro lado, el CaCu es el segundo cáncer más frecuente de distribución mundial que se presenta en la población femenina, con una estimación de 530,232 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 86% se presenta en los países en desarrollo. En América Latina el CaCu es el segundo cáncer más común en mujeres, la mayor importancia del CaCu se debe a las altas tasas de mortalidad reportadas, las cuales están relacionadas con el diagnóstico tardío en etapas avanzadas de la enfermedad. Tras aumentar el número de tamizajes por citología cervicovaginal la tasa de mortalidad en México disminuyó aproximadamente 2.5 % por año en la década de los noventa y aproximadamente 5 % por año en la última década²¹.

Etiología

La gran cantidad de estudios epidemiológicos, moleculares y experimentales realizados en la búsqueda de asociaciones causales ha demostrado que el VPH es el principal agente etiológico del CaCu. Afortunadamente el CaCu es la etapa final de una infección no resuelta de VPH, en la que se mantiene la presencia persistente del ADN de VPH, de hecho, la mayoría de las mujeres que tienen una infección por VPH, independientemente del serotipo no desarrollara un CaCu o algún tipo de cáncer asociado a dicha infección gracias a la respuesta inmune del hospedero capaz de controlar la replicación vírica evitando la progresión; se ha estimado que hasta en un 70% de las infecciones se autolimitarán un año después de la primoinfección, así como hasta el 75% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado se eliminarán al cabo de un año^{19,22}.

Biología molecular y genotipo del VPH

El VPH es un virus de ADN de doble cadena perteneciente a la familia Papilomaviridae, con un diámetro aproximado de 55 nm, forma icosaédrica, cubierto por una cápside compuesta por más de 8000 pb y 72 capsómeros. Hasta la fecha, más de 200 genotipos de VPH han sido descritos, y han sido clasificados en géneros filogenéticos (nombrados como Alfa, Beta, Gama, Mu y Nu), con clasificación por especies, por ejemplo Alfa-1. Evolutivamente, cada tipo de VPH está adaptado a un tejido humano epitelial en particular (ej.: piel, región ano-genital y/o mucosas)²³.

Ciclo de vida del VPH

Desde un panorama general, para que el VPH logre generar una lesión, ya sea de bajo o alto riesgo, el virus necesita acceder al epitelio de la lámina basal de la zona de transición del cérvix, lográndolo toda vez que la barrera epitelial haya sido comprometida, por ejemplo con una micro abrasión. Típicamente, la amplificación del genoma viral se lleva a cabo en el epitelio basal, uniéndose a su célula blanco a través de un receptor de membrana, y posteriormente el ADN viral permanece en un estado episomal (circular), que eventualmente termina por replicarse en coordinación con la división celular del hospedero (**Figura 2**)²⁴.

Una vez que las células infectadas se diferencian, migran de la capa basal a la capa superior del epitelio, se estimula la replicación viral, lo que conduce a la acumulación de viriones dentro del núcleo, y que lleva a la expresión de genes de expresión temprana. Sin embargo, la expresión del gen L solo se observó en la capa más externa, donde se encontraron queratinocitos completamente diferenciados, donde tuvo lugar el ensamblaje de la cápside viral ^{25,26}

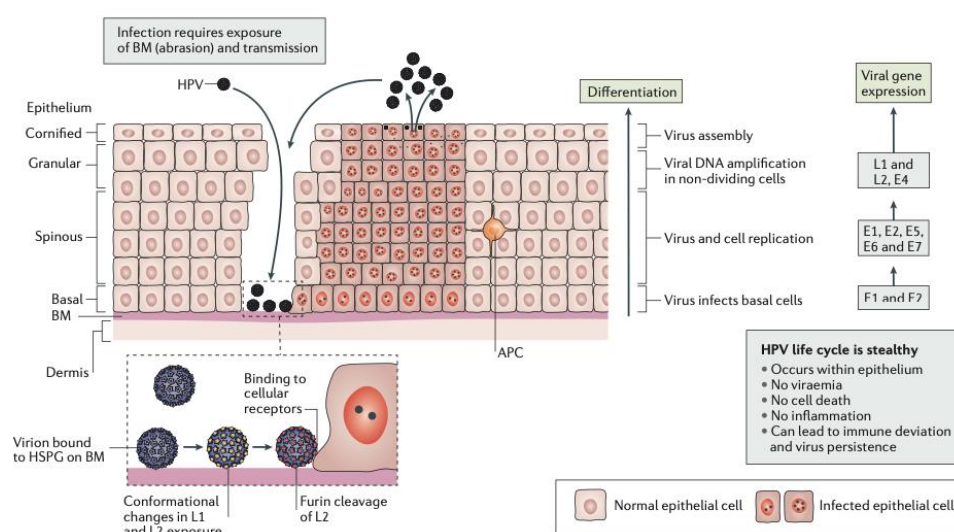


Figura 2. Ciclo de vida del VPH. Una abrasión conduce a la denudación de la membrana basal de las células epiteliales y proporciona acceso a los queratinocitos basales.

Clasificación del riesgo

Los tipos genitales de VPH se han subdividido en tipos de bajo riesgo, que se encuentran principalmente en verrugas genitales y de tipos alto riesgo, que con frecuencia se asocian con el cáncer cervical. Aunque aún no hay un consenso oficial referente a la clasificación de los serotipos de bajo riesgo, los VPH 6, 11, 40, 42, 43, 45, 54, 61, 72 y 82 son los que comúnmente se han asociado a la presencia de condilomas acuminados ^{27,28}.

Por otro lado, los virus del género Alfa son los que están más asociados a infecciones del tracto urogenital y de los cuales son 12 los que han sido establecidos como potencialmente oncogénicos o de alto riesgo:²⁹

- Alfa-5: VPH51
- Alfa-6: VPH56
- Alfa-7: VPH18, VPH39, VPH45 y VPH59
- Alfa-9: VPH16, VPH31, VPH33, VPH35, VPH52 y VPH58

Finalmente, en 1995 la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) clasificó a los serotipos VPH 16 y 18 como carcinógenos humanos y encontrándose evidencia hasta la actualidad, que son responsables de hasta el 25% de las lesiones de bajo grado, del 50-60% de lesiones de alto grado y el 70% de los CaCu, cáncer de vulva, vagina, pene, ano y otros cánceres orofaríngeos ³⁰

Historia natural del CaCu

El CaCu está precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio endocervical (**Figura 3**). Estas lesiones, consideradas como preinvasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de acuerdo con el sistema Bethesda. Desde el punto de vista histológico la clasificación de LEI depende del grado de lesión celular dentro del epitelio y esta clasificación está diseñada para estandarizar el sistema de reporte para la prueba de Papanicolaou. Se basa en la descripción morfológica de las lesiones, lo cual permite identificar datos que sugieren infección por VPH y las alteraciones celulares relacionadas con el desarrollo del CaCu. Algunos autores afirman que transcurren alrededor de diez años en promedio a partir de detectarse alteraciones de bajo grado para que se llegue a presentar un cáncer invasor *in situ*^{31,32}.

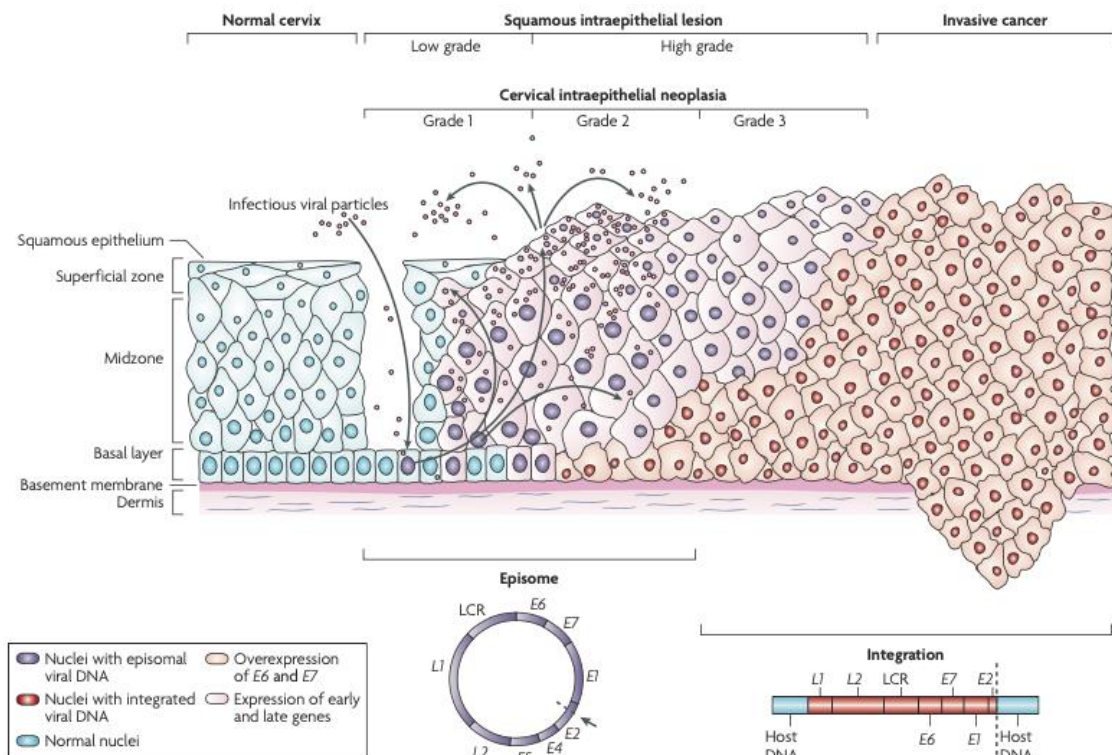


Figura 3. La infección por VPH causa la progresión al CaCu.

Malignización

Para que el VPH logre desarrollar una lesión premaligna, es principalmente debido a que tiene la capacidad de estimular continuamente su replicación, lo que propicia la generación de mutaciones en el genoma celular cuando el ADN viral logra integrar su genoma, en el genoma de la célula hospedero. Para lograr esta integración, se interrumpe la expresión de genes E1 y E2, ocasionando la liberación del promotor a partir de la cual se comienzan a expresar proteínas E6 y E7, que son las principales oncogénicas, debido a que interfieren con las funciones de la proteína de retinoblastoma (RB), p53 y con la actividad de la telomerasa, con lo que logra una división celular constante, independientemente del daño al material genético. Todo esto, sumado a la interferencia de proteínas virales que terminan por generar una acumulación de mutaciones que finalmente llevan a inestabilidad celular y anormalidades de los cromosomas (**Figura 4**)³³.

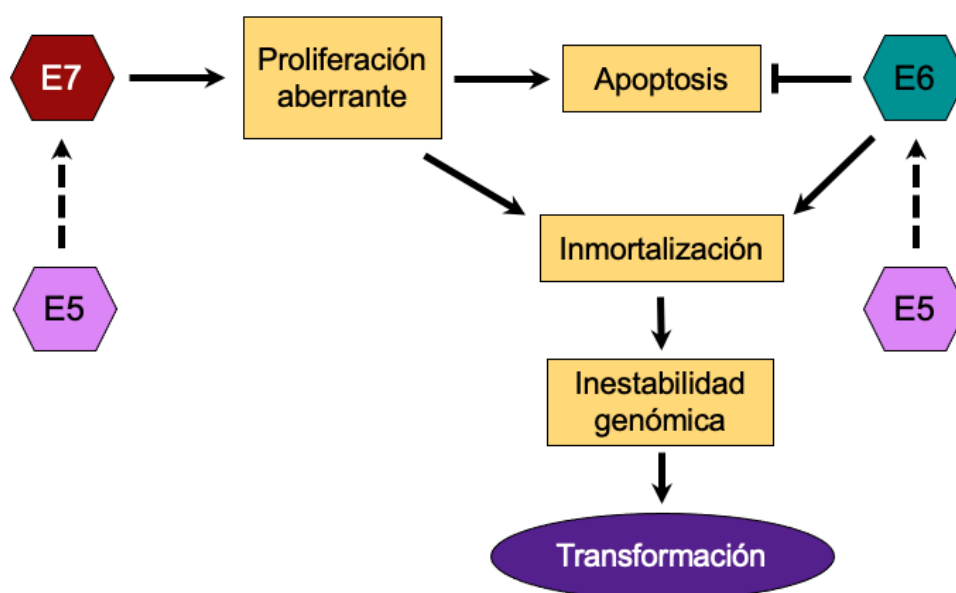


Figura 4. Mecanismos moleculares mediante el cual las oncoproteínas del VPH cooperan para inducir una carcinogénesis cervical. Tomado y traducido de Moody & Laimins, 2010.

En nuestro país, un estudio transversal indicó que el 85% de las lesiones cervicales de alto grado presentan ADN de VPH, mientras que el 100% de los cánceres invasores de cérvix contienen secuencias de estos virus. De hecho, en mujeres jóvenes la incidencia es alta y se acompaña con infección de múltiples tipos de VPH, mientras que hay una disminución en la detección de VPH en los grupos de mujeres pre y post menopáusicas ³⁴

Diagnóstico y tamizaje

De acuerdo con la OMS, y con la publicación en noviembre del 2020 del *“Proyecto de estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública”*, es mediante la intervención de costo-eficaz y de pruebas científicas, como la vacunación y la detección y el tratamiento oportuno de lesiones precancerosas y la mejora del acceso al diagnóstico y el tratamiento de cánceres invasivos, podemos eliminar el cáncer del cuello uterino como problema de salud pública³⁵.

En este sentido, según directrices de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), existen tres grandes estrategias para la prevención y control del CaCu³⁶:

- *Prevención primaria*: que se basa específicamente en la vacunación de niñas de 9 – 13 años y educación sobre sexualidad.
- *Prevención secundaria*: en mujeres de más de 30 años en quienes se implementan pruebas de detección periódico y/o tratamiento.
- *Prevención terciaria*: en todas las mujeres de cualquier edad, según sea necesario que requieran tratamiento de cáncer invasor (Ej.: cirugía ablativa, radioterapia o quimioterapia).

Por el tipo de trabajo aquí presentado, nos centraremos exclusivamente en la prevención secundaria.

Prevención secundaria: Detección de lesiones precancerosas

El objetivo principal de la prevención secundaria es reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer de cuello uterino mediante la detección y el tratamiento de las mujeres que presentan lesiones precancerosas. En este sentido, la detección mediante citología se ha utilizado, así como pruebas complementarias como la colposcopia y estudios de anatomía patológica³⁷.

Citología cervical

El tamizaje con citología cervical es una gran herramienta para prevenir y sobre todo detectar oportunamente las lesiones premalignas y el CaCu, sin embargo, aunque en países desarrollados ha logrado disminuir significativamente la tasa de dicho padecimiento, en países subdesarrollados se ha estimado que menos del 15% de los casos de CaCu se logran detectar en sus etapas iniciales³⁸.

La citología cervical o cervico-vaginal estudia las células exfoliadas de la unión escamo columnar del cuello uterino y ha sido por años el principal método de búsqueda del CaCu ³⁹. Se han descrito cuatro tipos de hallazgos en esta prueba⁴⁰:

- Células escamosas atípicas
 - De significado indeterminado (ASCUS)
 - De significado indeterminado que no puede excluir LEIAG (ASCH)
- Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG).

- Abarca VPH / displasia leve / NIC 1
- Lesiones escamosas intraepitelial de alto grado (LEIAG).
 - Abarca displasia moderada y severa, carcinoma in situ (CIS); NIC 2 y NIC 3)
- Células glandulares atípicas (AGC)

Detección cervical de material genético del VPH | PCR

La amplificación de genes mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite obtener millones de copias a partir de un fragmento de ADN particular. Se han diseñado diferentes conjuntos de *primers* (cebos), que en su mayoría han sido dirigidos hacia la región L1 y que permiten diferenciar, mediante sondas específicas, los tipos más frecuentes de VPH de alto, intermedio y bajo riesgo efectuando una hibridación en placa de los productos biotinilados previamente amplificados por PCR. Esta técnica es muy sensible, con un nivel de detección hasta de una copia viral. Sin embargo, debido a su alta sensibilidad, este método es muy susceptible a contaminación. En la actualidad existen, además de las PCR genéricas, aquellas tipo-específicas que reportan algunos tipos virales y las PCR múltiples que identifican varios fragmentos del genoma⁴¹.

Finalmente, la sensibilidad y especificidad de la técnica dependen principalmente de factores tales como el kit de oligonucleótidos empleados, el tamaño del fragmento amplificado y la habilidad de detectar múltiples tipos virales (como se mencionó, principalmente dirigidos a la región del gen L1 altamente conservada entre los tipos virales); entre estos kits, destaca el uso de los oligonucleótidos

GP5+/6+ y ,23,25,26,27los MY09/11 degenerados. En la actualidad uno de los sistemas más sensibles para determinar la infección por VPH, es la PCR en tiempo real, su utilización en estudios epidemiológicos enriquece la información clínica, ya que además de proporcionar datos sobre la presencia del virus con una gran sensibilidad, permite estimar con gran exactitud la carga viral. Sin embargo, los 2 sistemas basados en la PCR mayormente aceptados y debidamente validados por la Unión Europea (CE Mark) son: The AMPLICORHPV(AMP) y la prueba para genotipificación Linear Array HPV Genotyping Test (LA) (Roche Molecular System, Alameda,CA) ⁴².

JUSTIFICACION

El tamizaje de mujeres sanas mediante citología cervicovaginal de forma adecuada y mantenida ha conseguido reducir hasta un 80-90% la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. El tratamiento de las lesiones preinvasoras es simple, poco mórbido y conduce en la inmensa mayoría de los casos a la curación ⁴³.

Al tener una alta prevalencia de lesiones cervicales reportadas en otros hospitales tanto de la Ciudad de México, como del Estado de México, es necesario incrementar estudios de tamizaje como la citología cervicovaginal en todas las pacientes que acudan a consulta de ginecología y obstetricia independiente de su motivo de consulta y complementar su protocolo de estudio con la detección de infección por virus del papiloma humano con el fin de conocer el genotipo para ajustar el manejo y seguimiento⁴⁴.

Finalmente, será importante para el HRAEI comenzar a estimar el número de pacientes que se encuentran con lesiones preinvasoras con el fin de identificar la frecuencia de estas y que se asocian a VPH ya que en los hospitales de primer nivel solo se realiza la prueba de escrutinio con la citología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de lesiones preinvasoras cervicales mediante citología cervical y genotipos de VPH relacionados a CaCu?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la frecuencia de lesiones preinvasoras cervicales mediante citología cervical y genotipos de VPH relacionados a CaCu.

Objetivos específicos:

- Frecuencia de las lesiones cervicales preinvasoras mediante hallazgos citológicos.
- Determinar el genotipo de virus de papiloma humano detectado en las pacientes con lesiones cervicales.
- Determinar los serotipos de bajo y alto riesgo detectado en las pacientes con lesiones cervicales.

HIPOTESIS

Los estudios descriptivos no tienen hipótesis ya que no hay ninguna variable que se tenga que manipular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo.

Periodo de tiempo de estudio

La recolección de datos del presente estudio abarcó del 01 de abril del 2020 al 31 de marzo del 2021

Aspectos éticos

Debido a las características de diseño del presente estudio (observacional, descriptivo y retrospectivo), no se requirió del consentimiento informado de las pacientes, ni tampoco presenta problemas bioéticos para su realización. Toda la información fue obtenida del expediente clínico electrónico (SaludNess) y manejada de acuerdo con lo estipulado por la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

Muestra o población de estudio

Se realizó un tamaño de la muestra por conveniencia de acuerdo con el número de pacientes y la población que acude a la consulta externa de clínica de la mujer.

Criterios de selección

Inclusión

- ✓ Pacientes del sexo femenino
- ✓ Pacientes de los 18 a los 64 años

- ✓ Pacientes con expediente clínico completo
- ✓ Pacientes que cuenten con citología cervical

Exclusión

- ✓ Pacientes menores de los 18 años y mayores de 64
- ✓ Pacientes con expediente clínico incompleto
- ✓ Pacientes que no cuenten con citología cervical

Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Categoría	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo en años que ha vivido una persona, desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio ⁴⁵ .	Discreta	Cuantitativa	1. < 20 a 2. 20 – 29 a 3. 30 – 39 a 3. 40 – 49 a 4. 50 – 59 a 5. >60
Citología cervical según BETHESDA	Casos encontrados en el archivo de las pacientes ⁴⁶	Nominal	Cualitativa	1. LIEBG 2. LIEAG 3. ASCUS 4. ASCH 5. AGC
Detección de VPH PCR	Detección de ácidos nucleicos del VPH mediante la amplificación de su material genético utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ^{47,48}	Nominal	Cualitativa	1. Presente 2. Ausente

Genotipo virus del papiloma humano	Información genética para identificar los diferentes genotipos de VPH y determinado mediante PCR ⁴⁹ .	Nominal	Cualitativa	Grupo 1: 6, 51, 61 Grupo 2: 16, 53, 58, 82 Grupo 3: 31, 66, 83, 84, 85 Grupo 4: 11, 18, 52, 62, 91
Menarca	Edad de la primera menstruación ⁵⁰ .	Discreta	Cuantitativa	1. 11 a 2. 12 a 3. 13 a 4. 14 a 5. 15 a 6. 16 a
Edad de inicio de relaciones sexuales	Tiempo de vida en el cual la paciente inició su vida sexual ⁵¹	Discreta	Cuantitativa	1. <15 a 2. 15-20 a 3. >20
Número de parejas sexuales	Cantidad de parejas con las que la paciente ha tenido relaciones sexuales desde el inicio de su vida sexual ⁵¹ .	Discreta	Cuantitativa	1. 0 a 1 2. 2 a 3 3. 4 a 5 4. > 5
Gestas	Número total de embarazos que ha tenido una mujer, sin considerar el resultado ⁵² .	Discreta	Cuantitativa	1. 0 a 1 2. 2 a 3 3. 4 a 5 4. > 5

Recolección de datos

Se revisaron los expedientes clínicos, censos de procedimientos de la unidad de clínica de la mujer y bases de datos del servicio de patología.

Se revisaron los reportes de anatomía patológica de cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis estadístico

Con el fin de presentar los datos y su posterior interpretación se utilizaron medidas de estadística descriptiva como medidas de tendencia central y dispersión, las cuales se reportaron mediante tablas y gráficas utilizando el programa de paquetería estadística GraphPad Prism Software® (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Para las variables de tipo cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se analizaron por media, mediana, moda de medias y rangos.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Recursos materiales

Se utilizó la base de datos del expediente clínico de la clínica de la clínica de la mujer y la base de datos de los reportes histopatológicos del servicio Anatomía Patológica del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Recursos humanos

La residente que suscribe y presenta esta tesis fue la que realizó la búsqueda de los datos y su análisis.

Recursos financieros

No se requirieron recursos financieros.

RESULTADOS

Reporte de citología y población positiva

Durante el periodo comprendido del 01 de abril del 2020 al 31 de marzo del 2021 se recabaron para este estudio un total de 632 pacientes (n=632), de las cuales su promedio de edad fue de edad de 45.05 ($\pm$ 12.14). De acuerdo con nuestros criterios de inclusión, encontramos 60 pacientes (9.4%) con hallazgos positivos, 12 (1.89%) pacientes con espécimen inadecuado para evaluación diagnóstica, 122 (19.3%) pacientes negativas para lesión escamosa intraepitelial y/o malignidad, y 438 (69.3%) pacientes negativas para lesión escamosa intraepitelial y/o malignidad con alteraciones reactivas y/o inflamatorias (**Figura 6**).

Reporte de Citología Cervicovaginal

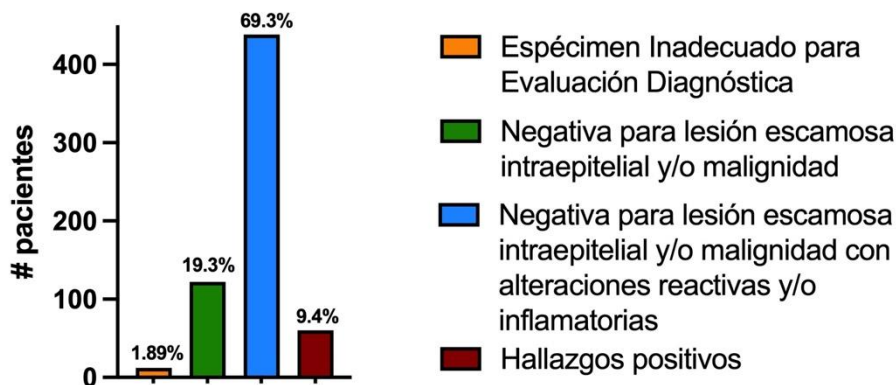


Figura 6. Reporte de citología cervicovaginal. Del total de pacientes (632) que acudieron a la clínica de la mujer del HRAEI, en la mayoría (438), encontramos un resultado negativo para lesión escamosa intraepitelial y/o malignidad con alteraciones reactivas y/o inflamatorias.

Del total de pacientes que encontramos positivas (n = 60), el análisis del reporte de patología (**Figura 7**). demostró que la mayoría, es decir 22 pacientes, presentaron una lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG), seguidas de 13

pacientes con lesión intraepitelial de alto grado (LEIAG); posteriormente 12 pacientes tuvieron reporte de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS); después, 8 pacientes tuvieron células glandulares atípicas (ACG); y finalmente, en solo 5 pacientes encontramos un hallazgo de células de significado indeterminado que no puede excluir LEIAG (ASCH).

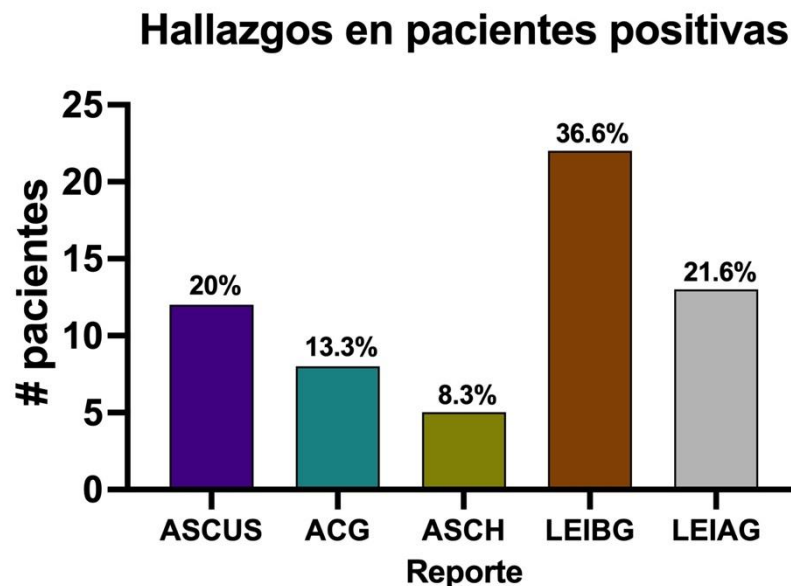


Figura 7. Hallazgos de patología en pacientes positivas en la citología. Podemos apreciar que la mayoría de las pacientes, se encontró un hallazgo de tipo LEIBG, seguido de LEIAG, ASCUS, ACG y ASCH. Abreviaturas: ACG: células glandulares atípicas; ASCH: células de significado indeterminado que no puede excluir LEIAG; ASCUS: células escamosas atípica de significado indeterminado; LEIAG: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LEIBG: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

Características generales

De estas 60 pacientes, las características generales, respecto a la edad, menarca, inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, gestas, partos, cesáreas y abortos se encuentran descritos en la **Tabla 1**. Respecto a la diferencia en la edad promedio entre el grupo total de pacientes (n=632) que resultó de 45.05 ± 12.14 , respecto al promedio de edad de las pacientes con

citología positiva que resultó 39.81 ± 12.58 , encontramos que hubo una disminución del promedio de 5.24 años.

Tabla 1. Características de las pacientes con hallazgos citológicos positivos (n=60).

Edad	39.81 ± 12.58
Menarca	12.79 ± 1.25
Inicio de vida sexual	17.7 ± 4.16
Número de parejas sexuales	2.4 ± 1.6
Gestas	2.4 ± 1.9
Partos	1.8 ± 1.6
Cesáreas	0.4 ± 0.71
Abortos	0.35 ± 0.60

Respecto al análisis por grupos de edad (**Figura 8**) a la mayoría las encontramos en el grupo de edad de 40-49 años con 19 pacientes; el siguiente grupo estuvo el de 30-39 años en donde encontramos a 14 pacientes, a 13 pacientes las ubicamos en el grupo de 20-29 años. Los grupos de edad de nuestra población en los que encontramos la menor cantidad de pacientes fueron las de 50-59 años y >60 años, ambas con 6 pacientes, y finalmente el grupo de edad con la menor cantidad de pacientes fue el de < 20 años, con tan solo dos pacientes.

Pacientes positivas según grupo de edad

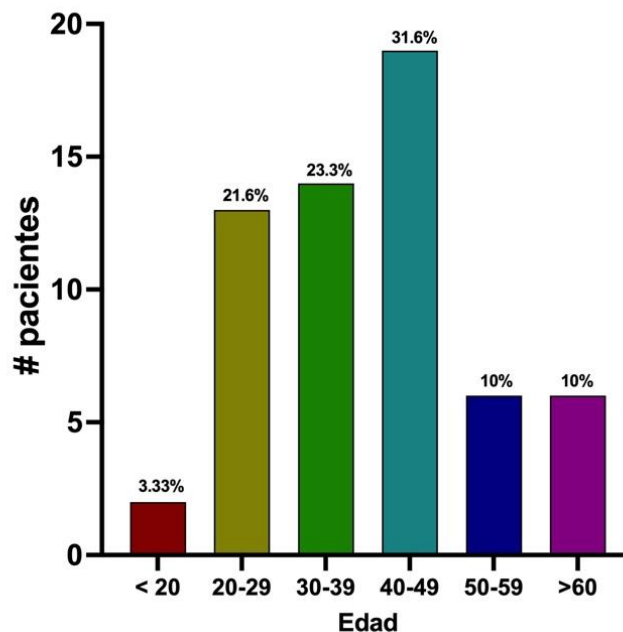


Figura 8. Pacientes positivas según el grupo de edad. El grupo con mayor cantidad de pacientes fue el de 40-49 años con 19 mujeres y el de menor cantidad, fue el de <20 años.

Prevalencia con clasificación de Bethesda

Con los datos obtenidos, calculamos la frecuencia de hallazgos positivos y el tipo de acuerdo con la clasificación de Bethesda para citología cervicovaginal (**Figura 9**). La mayor con un 36.66%, resultó para hallazgos con lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, seguido del hallazgo de células escamosas atípicas de significado indeterminado con un 21.66%; posteriormente encontramos resultados de lesión escamosa intraepitelial de alto grado con un 16.66%, seguido de atipia de células glandulares con un 13.33%. La menor la encontramos en orden descendente con el hallazgo de células escamosas atípicas en donde no es posible descartar lesión de alto grado con un 5%, seguido de adenocarcinoma con un 3.33%; y finalmente carcinoma epidermoide

invasor y células glandulares malignas sugerentes de carcinoma extrauterino, ambas, con una prevalencia de 1.66%.

Hallazgos según clasificación de Bethesda

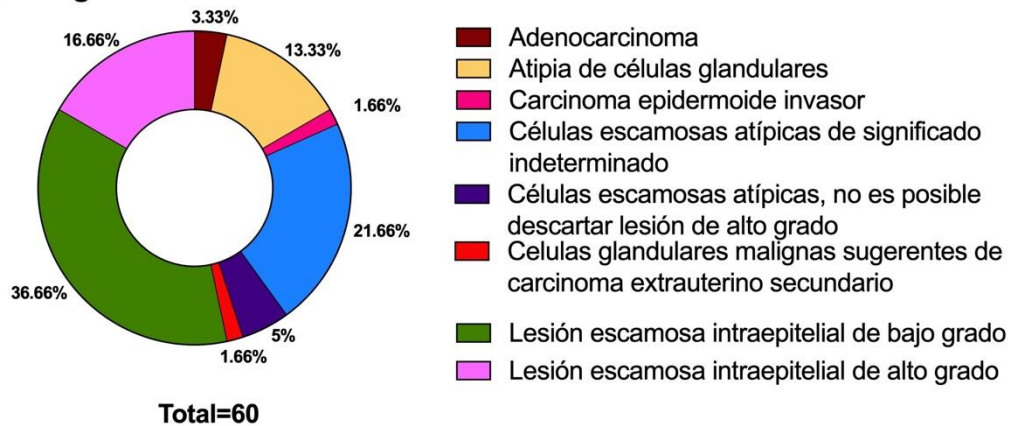


Figura 9. Frecuencia según el tipo de lesión de acuerdo con la clasificación de Bethesda. Encontramos que nuestra población presentó una mayor prevalencia de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

Análisis por PCR

Posteriormente, de las 60 pacientes con positividad (**Figura 10**), en 34 de ellas se solicitó la realización de prueba de PCR, de las cuales en 13 de ellas no se detectó ninguna secuencia para VPH, en 21 si se detectaron secuencias para este virus y en el resto no se solicitó la prueba de biología molecular, sin especificarse en sus expedientes clínicos la razón.

PCR cervical en pacientes positivas

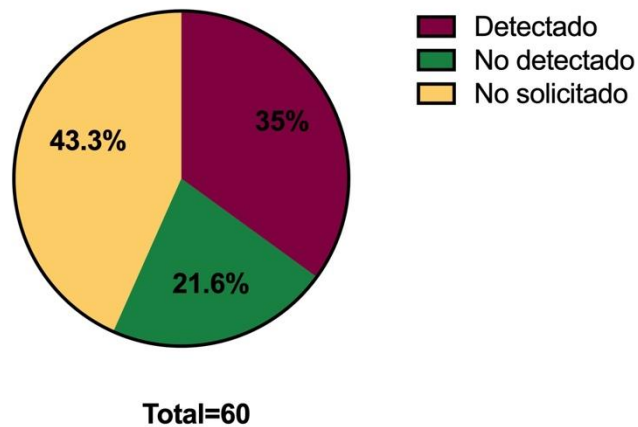


Figura 10. Pacientes positivas en las que se solicitó la prueba de PCR. De nuestras 60 pacientes, en 34 de ellas se pidió prueba de PCR encontrándose detección del VPH en 21 de ellas, en 13 no se detectó y finalmente en el resto no se solicitó.

De las 21 pacientes que resultaron positivas y con secuencias de VPH detectadas, realizamos el análisis y la determinación de la proporción de los serotipos (**Figura 11**). En este sentido, encontramos 17 diferentes serotipos de VPH, más de un serotipo por pacientes y determinamos 4 grupos de proporciones. La mayor proporción para esta población la calculamos con un 10.26% para los serotipos VPH6, VPH51 y VPH61. La siguiente proporción la calculamos en 7.69% que correspondió para los serotipos VPH16, VPH53, VPH58 y VPH82. El penúltimo grupo, lo determinamos en un 5.13% para los serotipos de VPH31, VPH66, VPH83, VPH84 y VPH85. Finalmente, la menor proporción la calculamos en 2.56% y correspondió a los serotipos VPH11, VPH18, VPH52, VPH62 Y VPH91.

Serotipo detectados en PCR

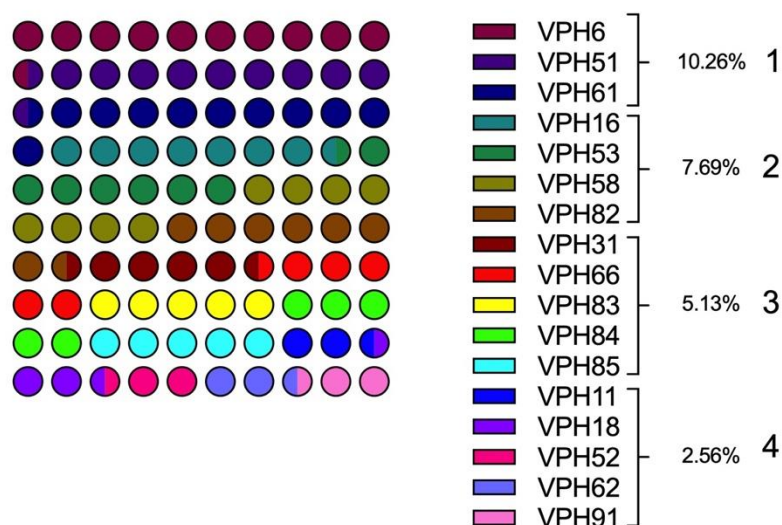


Figura 11. Determinación y proporción de serotipos de VPH. Clasificamos a los 17 serotipos que encontramos en cuatro grupos de proporciones, 10.26%, 7.69%, 5.13% y 2.56%.

Como mencionamos previamente, en algunas pacientes encontramos más de un serotipo de VPH, por lo que las coinfecciones de serotipos se presentan en la **Tabla 2**. De manera general, observamos que dos coinfecciones, cada una con tres serotipos diferentes, se presentaron con mayor frecuencia: VPH6, VPH53, VPH61 y la combinación VPH16, VPH85 y VPH58, cada una presente en dos pacientes. El resto de las coinfecciones, encontramos que solamente se presentaron únicamente en una sola paciente.

Por otro lado, como parte del manejo de las pacientes, también mostramos los resultados recabados de la colposcopia, en las cuales encontramos que las coinfecciones con tres serotipos el resultado salió satisfactorio para 3 de las 4 pacientes y una sin información.

Tabla 2. Combinaciones de serotipos en pacientes		
Combinaciones de VPH	Número de pacientes	Resultado de colposcopia
<i>Coinfección con tres serotipos</i>		
VPH6, VPH53, VPH61	2	1: satisfactoria 2: satisfactoria
VPH16, VPH85, VPH58	2	1: satisfactoria 2: sin información
<i>Coinfección con dos serotipos</i>		
VPH6, VPH58	1	Satisfactoria
VPH6, VPH84	1	Sin información
VPH11, VPH16	1	Satisfactoria
VPH18, VPH66	1	No satisfactoria
VPH51, VPH53	1	Sin información
VPH51, VPH82	1	Satisfactoria
VPH51, VPH84	1	No satisfactoria
VPH61, VPH91	1	Satisfactoria
VPH82, VPH83	1	Satisfactoria
<i>Infección única</i>		
VPH31	2	1: Satisfactoria 2: Satisfactoria
VPH51	1	Satisfactoria
VH52	1	Satisfactoria
VPH61	1	Sin información
VPH62	1	No satisfactoria
VPH66	1	Sin información

Por otro lado, de las 9 pacientes que encontramos con coinfección de dos serotipos, cinco de ellas obtuvieron en la colposcopia un resultado satisfactorio; dos de las pacientes un resultado no satisfactorio y dos hasta el momento se mantiene sin información en su expediente. Finalmente, de las siete pacientes con infección única, cuatro de ellas tuvieron un resultado satisfactorio, una no

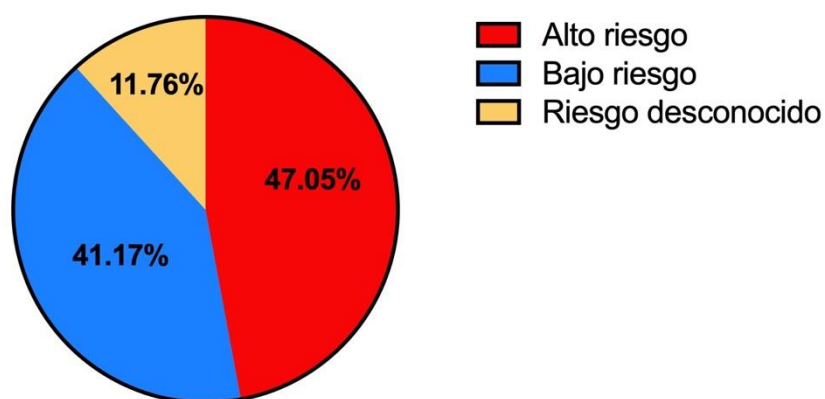
satisfactorio y dos de ellas aún no contaban con información al momento de recabar los datos.

Serotipos de alto y bajo riesgo

Con los resultados obtenidos por PCR, clasificamos que serotipos en nuestras pacientes son de alto y bajo riesgo para desarrollar CaCu (**Figura 12**).

Dado que fueron 17 serotipos que encontramos en las 21 pacientes, realizamos la determinación de cuales de ellos resultaron de alto, bajo o de riesgo desconocido. Encontramos una predominancia de los serotipos de alto riesgo, al clasificar a ocho de ellos dentro de este grupo, seguido de siete serotipos de bajo riesgo y finalmente dos serotipos con un riesgo desconocido.

Serotipos por nivel de riesgo



Total=17

Figura 12. Clasificación de serotipos según su nivel de riesgo de desarrollar CaCu. En nuestra población encontramos una mayor cantidad de serotipos de alto riesgo al observar ocho de ellos.

Por otro lado, determinamos la cantidad de pacientes con presencia de serotipos de alto o bajo riesgo (**Figura 13**). Respecto a los serotipos de bajo riesgo (**Fig.**

13A) los dos que más frecuentemente presentaron cada uno en cuatro pacientes fueron el VPH6 y el VPH61, seguidos con tres pacientes el VPH53, después en dos pacientes cada uno VPH83 y VPH84 y finalmente en una paciente cada uno, los serotipos VPH11 y el VPH62.

Respecto a los serotipos de alto riesgo (**Fig. 13B**), el más frecuente que encontramos debido a que lo encontramos en cuatro pacientes fue el VPH51, seguido de los serotipos VPH16, VPH82 y VPH58, cada uno con tres pacientes. Los menos frecuentes fueron los serotipos VPH31 y VPH66, cada uno en dos pacientes y por último, los serotipos VPH18 y VPH52, cada uno en una sola paciente.

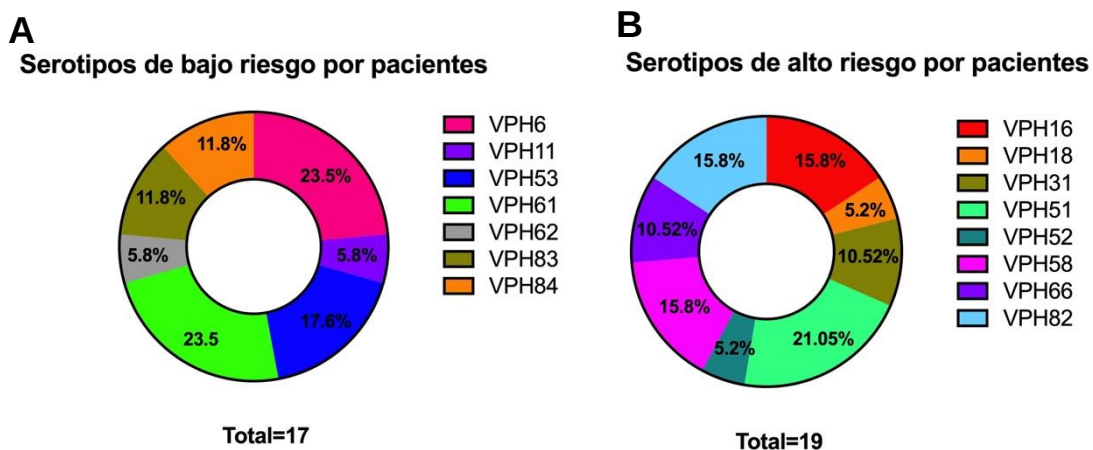


Figura 13. Serotipos de alto y bajo riesgo en relación con la cantidad de pacientes en las que se detectó. A) serotipos de bajo riesgo; B) serotipos de alto riesgo

Para finalizar, en las 21 pacientes describimos sus características generales y en comparación con la población total de 60 pacientes no se observaron diferencias considerables (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características de las pacientes con detección de VPH mediante PCR (n=21).

Edad	39.43 ± 12.47
Menarca	12.77 ± 1.27
Inicio de vida sexual	17.81 ± 4.26
Número de parejas sexuales	2.40 ± 1.69
Gestas	2.43 ± 2
Partos	1.77 ± 1.69
Cesáreas	0.41 ± 0.73
Abortos	0.32 ± 0.56

DISCUSIÓN

La infección por VPH es un gran problema a nivel mundial y en nuestro país debido a que se presenta como el principal factor de riesgo para el desarrollo de CaCu. En este sentido la implementación de adecuadas técnicas y métodos diagnósticos tiene relevancia para establecer los datos epidemiológicos y conocer el problema al que se enfrenta la población atendida por el HRAEI.

En el presente trabajo tuvimos como objetivo principal el conocer los hallazgos de lesiones pre-invasoras por medio de citología cervicovaginal y la descripción de los serotipos en la población atendida por la clínica de la mujer de este hospital.

Encontramos que, de las 632 pacientes atendidas en el periodo del 01 de abril del 2020 al 31 de marzo del 2021, su promedio de edad fue de 45.05 ($\pm$ 12.14), este promedio de edad es similar a otros estudios publicados en nuestro país, en tres diferentes unidades de atención hospitalaria en el que el promedio fue de 48 ($\pm$ 8.05) ³⁴, 47 ⁵³, de 42.81 ($\pm$ 10.4) ⁵⁴. De ellas, 60 pacientes (un 9.4%) resultaron con un análisis positivo mediante citología cervicovaginal, este porcentaje es ligeramente más grande que el reportado en el 2017 en la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 36 del IMSS, en el que resultó en un 4.49% ⁵⁴. Sin embargo, es necesario considerar las diferencias demográficas dado que esta UMF se encuentra en la ciudad de Matamoros, Tamaulipas, por lo que no son poblaciones comparables.

Por otro lado, en nuestra población el hallazgo de patología más frecuente correspondió a LEIBG con un 36.6%, seguido de la ASCUS con un 21.6%. Estos hallazgos son parecidos a los reportados en la UMF No. 36 ⁵⁴, sin embargo, para

una población similar a la de nuestro hospital, un estudio realizado en el Hospital Juárez de México y la Clínica Integral de la Mujer en el 2017, encontraron en sus poblaciones una mayor prevalencia (65%) de LEIAG, seguido de LIEBG (35%)

⁵³.

Los resultados de las características generales de las pacientes con hallazgos citológicos positivos demostraron, por ejemplo, un inicio de vida sexual en promedio a los 17.7 ($\pm$ 4.16) años. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2012 y 2018 los adolescentes de 12-19 años iniciaron vida sexual ⁵⁵ por lo que de acuerdo con estos resultados, la población atendida por nuestro hospital se encuentra dentro del promedio reportado a nivel nacional.

Por otro lado, respecto a las pacientes positivas, el análisis por grupo de edad, encontramos que nuestra mayor proporción la encontramos en el grupo de 40-49 años, seguido del grupo de 30-39 años. De acuerdo con datos de el “Primer Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino” elaborado por la Sociedad Mexicana de Oncología en el 2014, se observó una mínima diferencia en los datos reportados de la literatura mundial, en donde determinaron que el máximo de edad cuando se detectan lesiones intraepiteliales de alto grado en nuestra región geográfica, abarca de entre los 25 – 45 años y para las lesiones de bajo grado en mujeres de 20 – 30 años ⁵⁶. Sin embargo, se debe de considerar la gran variación en los patrones de edad, debido a que pueden verse afectados por factores como, tiempo de inicio del tamizaje, seguimiento y cobertura por la unidad hospitalaria y hasta la subjetividad en la evaluación de las citologías ⁵⁷.

En nuestro país es complicado encontrar datos epidemiológicos utilizando la clasificación de Bethesda. Sin embargo, en este trabajo, encontramos que, de nuestras 60 pacientes positivas, un 36.6% tuvieron una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, seguido de células escamosas atípicas de significado indeterminado. En general, el sistema Bethesda ofrece una información más útil que el sistema de Richard, porque incluye el VPH en las lesiones de bajo grado y aumenta la posibilidad de detectar y brindar seguimiento a un mayor número de mujeres con riesgo de padecer de un CaCu.⁵⁸

Para los hallazgos de los serotipos de VPH mediante PCR, los serotipos VPH6, VPH51 y VPH61 fueron los más frecuentes con un 10.26%. Una revisión sobre la epidemiología de los serotipos en nuestro país, reportó que en pacientes sin lesión cervical los serotipos más frecuentes son el VPH16 y VPH62, seguidos del VPH51 y 84, para pacientes con LEIBG el más frecuente fue el VPH16 y el VPH84; en pacientes con LIEAG encontraron al VPH16 y al VPH31 y finalmente en pacientes con CaCu fueron el VPH16 y VPH18.⁵⁹ En este sentido encontramos que nuestra población, presenta una gran prevalencia de los serotipos de bajo riesgo como como el VPH6 y VPH61 y de alto riesgo al VPH51, que había resultado ser el segundo más frecuente en pacientes sin lesión cervical.⁵⁹ Es de resaltar que en nuestra población los serotipos VPH16 y VPH18, se encontraron con una prevalencia de 7.69% y 2.56%, respectivamente, por lo que podemos determinar que de estos serotipos de alto riesgo, el más frecuente es el VPH16 y el menos frecuente el VPH18.

CONCLUSIÓN

Con base en nuestros resultados podemos determinar que, en nuestra población atendida en el HRAEI, en el periodo del 01 de abril del 2020 al 31 de marzo del 2021, en mujeres con edad de 45.05 ($\pm$ 12.14) existe una mayor prevalencia de LEIBG, y que corresponde con el grupo de edad en que encontramos una mayor positividad (grupo de 40 – 49 años). Por otro lado, utilizando la clasificación de Bethesda, encontramos una mayor prevalencia para lesiones escamosas de bajo grado, seguido de células escamosas atípicas de significado indeterminado y en tercer lugar de lesión escamosa intraepitelial de alto grado. Finalmente, la mayor proporción de serotipos encontrados correspondió a los VPH de bajo riesgo VPH6 y VPH61 y de alto riesgo al VPH51.

Estos resultados nos ofrecen un panorama general respecto a la población que es atendida en nuestro hospital, pero nos resalta la importancia de mejorar y de implementar mejores técnicas de tamizaje con el fin de ofrecerles un manejo integral a nuestras pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;8.
2. Brown AJ, Trimble CL. New technologies for cervical cancer screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. abril de 2012;26(2):233-42.
3. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. *UpToDate*. 2020;26.
4. Trujillo E, Morales N, Buitrago O, Posso H, Bravo MM. Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de Bogotá con anomalías en la citología cervicouterina. *Rev Colomb Cancerol*. enero de 2016;20(1):3-9.
5. Rakotomahenina H, Bonneau C, Ramanah R, Rouzier R, Brun J-L, Riethmuller D. Epidemiología, prevención y detección precoz del cáncer de cuello uterino. *EMC - Ginecol-Obstet*. septiembre de 2016;52(3):1-13.
6. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*. septiembre de 2015;83(5):448-53.
7. Bladé AT. Patología premaligna del cuello uterino. 2014.
8. de la Torre Rendón F. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Patología*. 2008;46(4):332-42.
9. Torres R. JS. Lesiones escamosas intraepiteliales cervicales (LEIC). *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 31 de diciembre de 1998;49(4):217-23.
10. World Health Organization. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2006 [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=2>
11. Wheeler CM. Natural History of Human Papillomavirus Infections, Cytologic and Histologic Abnormalities, and Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. diciembre de 2008;35(4):519-36.
12. Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;77(1):58-66.
13. González Bosquet E. Ginecología. 10.^a ed. Elsevier; 2020.
14. Egan LAV, Gutiérrez AKC, Cuevas MP, Lucio JR. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet México*. 2008;7.
15. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma

- humano. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. noviembre de 2017;35(9):593-602.
16. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*. noviembre de 2012;30:F12-23.
 17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. abril de 2009;10(4):321-2.
 18. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. ICOIARC Inf Cent HPV Cancer HPV Inf Cent [Internet]. 2019; Disponible en: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
 19. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. junio de 2012;13(6):607-15.
 20. Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe [Internet]. 1.^a ed. Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2004. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/762/92%2075%2032531%206.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 21. Saavedra AL. La historia que no termina. *Cancerología*. 2006;25.
 22. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *Gac Mex Oncol*. 2014;8.
 23. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Mutat Res*. abril de 2017;772:3-12.
 24. Pinidis P, Tsikouras P, Iatrakis G, Zervoudis S, Koukouli Z, Bothou A, et al. Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *MAEDICA – J Clin Med*. 2016;11(5):7.
 25. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. agosto de 2010;10(8):550-60.
 26. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer*. abril de 2018;18(4):240-54.
 27. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 6 de febrero de 2003;348(6):518-27.
 28. de Aguinaga Inurriaga AE, Ruiz López P, amírez Padilla M. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. *Dermatol Cosmética Médica Quirúrgica*. 2020;18(3):215-28.

29. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 22 de diciembre de 2016;2(1):16086.
30. Olivas AD, Barroeta JE, Lastra RR. Role of Ancillary Techniques in Gynecologic Cytopathology Specimens. *Acta Cytol*. 2020;64(1-2):63-70.
31. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. septiembre de 2008;110(3):S4-7.
32. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. enero de 2007;7(1):11-22.
33. Rivera Z R, Delgado D J, Painei P V, Barrero P R, Larraín H A. MECANISMO DE INFECCIÓN Y TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA PRODUCIDO POR VIRUS PAPILOMA HUMANO EN EL EPITELIO CERVICAL. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2006 [citado 5 de octubre de 2021];71(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262006000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
34. Heredia-Caballero A, Palacios-Gomez G, Castillo-Hernández M, Hernández-Bueno A, Medina-Arizmendi F. Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecol Obstet México*. 2017;85(12).
35. Organización Mundial de la Salud (OMS). Lanzamiento de la Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino [Internet]. 2020 [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>
36. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino: un futuro más saludable para niñas y mujeres. Brazzaville; 2017.
37. Prevención secundaria (detección) del cáncer cervicouterino. *Ginecol Obstet México*. 2011;79(12):808-15.
38. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer cervicouterino [Internet]. OPS/OMS. 2019 [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-cervicouterino>
39. Varela Martínez S. Citología cervical. *Rev Med Hondur*. 2005;73:131-6.
40. Nayar R, Wilbur DC, editores. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-11074-5>
41. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). INCORPORACIÓN DE LA PRUEBA DEL VIRUS DEL

PAPILOMA HUMANO EN PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO. 2016;

42. Gutiérrez-Rojo R. Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino. Arch Méd Actual En Tracto Genit Infer AMATGI. 2011;3(5):8.
43. Flores CEA. Prevención primaria del cáncer cervicouterino. Gac Mex Oncol. 2009;8:4.
44. López Rivera MG, Flores MOM, Villalba Magdaleno JD, Sánchez Monroy V. Prevalence of Human Papillomavirus in Women from Mexico City. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:1-4.
45. ASALE R-, RAE. edad | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
46. Barboza-Quintana O. Una revisión al sistema Bethesda 2014 para el reporte de citología ginecológica. Patología. 2018;5.
47. Picconi MA. DETECCIÓN DE VIRUS PAPILOMA HUMANO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER CÉRVICO-UTERINO. Med B Aires. 2013;12.
48. Cañadas M, Martínez F, de Sanjosé S, Valls I, Lloveras B, Bosch F, et al. Detección del ADN del virus del papiloma humano por PCR en mujeres de alto riesgo. Validación de un protocolo | Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013 [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-epub-6345>
49. Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Importance of HPV Genotyping for the Screening, Therapy and Management of Cervical Neoplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd. junio de 2012;72(06):507-12.
50. Valdes Gomez W, Espinosa Reyes T, Alvarez de la Campa GL. Menarquia y factores asociados. Rev Cuba Endocrinol. 2013;24(1):35-46.
51. Oviedo G, Arpaia AL, Ratia E, Seco N, Rodríguez I, Ramírez Z. FACTORES DE RIESGO EN MUJERES CON INFECCIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2004 [citado 14 de octubre de 2021];69(5). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262004000500002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
52. Castaño Ignacio M, Hurtado Estrada G. Test de VPH (captura de híbridos II) en pacientes tratadas con radiofrecuencia. Arch Investig Materno Infant. 2012;IV(1):13-21.
53. Ledesma-López V, López-Casamichana M, Fragozo-Sandoval F, Sierra-Martínez M, Chávez-Ocaña S, Reyes-Hernández OD, et al. Perfil

epidemiológico y algunas determinantes sociales de mujeres mexicanas con lesiones intraepiteliales cervicales en el Hospital Juárez de México y la Clínica Integral de la Mujer. 2017;84(2):7.

54. Solís JG, Briones-Torres TI. Prevalencia de lesión intraepitelial en citología cervical de tamizaje en una unidad de primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;6.
55. Villalobos A, Ávila-Burgos L, Hubert C, Suárez-López L, De la Vara-Salazar E, Hernández-Serrato MI, et al. Prevalencias y factores asociados con el uso de métodos anticonceptivos modernos en adolescentes, 2012 y 2018. *Salud Pública México.* 24 de noviembre de 2020;62(6, Nov-Dic):648-60.
56. Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. *Gac Mex Oncol.* 2014;138(9):940.
57. Torres-Poveda K, Madrid-Marina V. El virus de papiloma humano y el cáncer cervicouterino en México: una lucha continua. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(Supl 2):S118-20.
58. Reyes MC, Pérez LMG, Martínez LMS, Hechavarría LYP, Cabrera GC. Importancia del sistema de Bethesda en el diagnóstico citológico de lesiones precancerosas del cérvix. *Rev Med Electron.* 2019;41(1):8.
59. Flores-Miramontes MG, Torres-Reyes LA, Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Piña-Sánchez P, Cortés-Gutiérrez E, et al. Prevalencia de genotipos de VPH en México y en el mundo detectados mediante Linear Array. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(Supl 2):S122-30.