

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EXPRESIÓN CLÍNICA DEL VPH ASOCIADO A LESIONES INTRAEPITELIALES
Y SU TENDENCIA A PROGRESIÓN HACIA CANCER-CERVICO UTERINO EN
PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO, DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ.**

Por

DRA. ANAIS BERLANGA GARZA

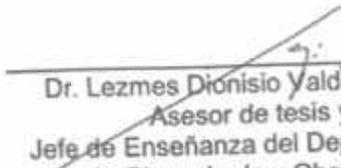
**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

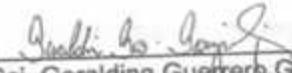
FEBRERO, 2018

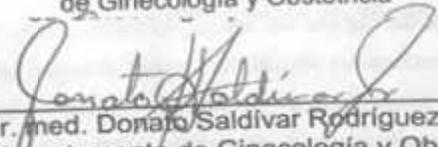


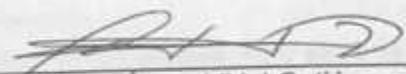
"EXPRESIÓN CLÍNICA DEL VPH ASOCIADO A LESIONES INTRAEPITELIALES Y SU TENDENCIA A PROGRESIÓN HACIA CÁNCER-CERVICO UTERINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO, DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ."

Aprobación de la tesis:


Dr. Lezmes Dionisio Valdes Chapa
Asesor de tesis y
Jefe de Enseñanza del Departamento
de Ginecología y Obstetricia


Dra. Sci. Geraldina Guetrere González
Coordinadora de investigación del Departamento
de Ginecología y Obstetricia


Dr. med. Donato Saldivar Rodríguez
Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia


Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Ginecología


Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer sinceramente a todas aquellas personas que siempre estuvieron a mi lado, para hacer posible la culminación de ésta gran meta propuesta desde hace 4 años.

Para empezar a mi esposo Juan José Quiroz, por su interminable apoyo, desde antes de entrar a ésta gran aventura, llamada residencia, por su paciencia, por despertarme cada mañana y hacerme no llegar tarde (jejeje que el único día que me toco despertarme a mí, se me hizo tarde); por darme ese impulso a seguir adelante día con día, por levantarme en esos días difíciles que sentía que todo se venia abajo, por sus grandes consejos y palabras de aliento siempre tan oportunas para cada ocasión; por siempre cuidar de mí en todo momento, por compartir mis triunfos y mis fracasos; gracias por todos esos momentos que preferiste sacrificar tu tiempo, para yo poder cumplir con mi sueño, tu que sabes cuánto trabajo me costó culminar ésta tesis; muchas gracias amor, por siempre estar allí para mí siendo mi gran pilar; te amo muchísimo.

A mi madre; Olga Garza, que nunca dejo de pensar en los primeros pasos, si hay algo que se hacer bien es por ti y cuando llega la recompensa por un esfuerzo no dejo de recordar tu cercanía, complicidad, devoción, simplemente; tu ejemplo. Gracias por todo tu apoyo brindado, Gracias por mantenerme despierta cada post guardia manejando a casa, Gracias por estar allí siempre. Que ésta sea la recompensa a tantos años de entrega, desvelos, apoyo. Estamos juntas, te quiero con todo mi corazón.

A mi padre; Eligio Berlanga, que detrás de este logro estas tú, Tu apoyo, tu confianza, tus consejos y cariño. Nada podría ser mejor. Gracias por darme la oportunidad de hacer realidad este sueño compartido, por alentarme a hacer lo que quiero y ser como soy. Te quiero mucho.

A mis hermanos; Allan Berlanga; apenas tienes una idea de todo lo que significas para mí, inseparables, hemos compartido tanto que mis logros son los tuyos también, siempre unidos, sabes que te adoro y Alejandro Berlanga; Gracias por todo ese apoyo de hermano mayor que me has brindado, por escucharme cada vez que lo necesite, por tus sabios consejos, por estar allí siempre que te necesite.

A mis suegros; Eliza Vielma y Juan José Quiroz, infinitamente agradecida, no tengo palabras suficientes, para demostrarles mi agradecimiento, mi segunda casa; Gracias por todo su gran apoyo desde antes de entrar a la residencia, por abrirme así las puertas de su casa y recibirme con tanto amor, tan acogedor hogar, gracias por hacerme sentir tan rápido desde mi llegada ya parte de su familia, Gracias por cuidar de mí como si fuera su hija. Los quiero muchísimo, y cada uno tiene un lugar muy especial en mí.

A mis maestros que en este andar por la vida; influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida; a todos y cada uno de ellos les doy las gracias.

A mi asesor de tesis Dr. Lezmes Dioniso Valdes Chapa, excelente persona, gracias por siempre escucharme, gracias por todos esos consejos, por su cariño y apoyo, cada vez que lo necesite.

A Mariel Oyervides; Gracias por compartir tu sabiduría y tantas cosas más, por ser una de mis pilares, por alentarme siempre seguir adelante, eres un gran ejemplo para mí, gracias por regalarme momentos tan agradables, porque cada recuerdo es atesorado y porque los sueños proyectados al plano de la realidad motivan a otros tantos. Gracias por tu amistad, te quiero mucho.

A mis hermanos de residencia; Mayela Cantú, Iván Torres, Tomás Guzmán, Ana Karen Peña, Ana Polanco, Sofía González; los aprecio mucho a todos y cada uno de ustedes, a todos ustedes que le dieron un toque muy especial a esta travesía. Aunque éste último ciclo escolar sabemos que las relaciones interpersonales no fueron nuestra mejor virtud, supimos conducir el barco hasta el final y salir a flote; Gracias por su amistad, no los cambiaría por nada ni nadie, cada quién tiene un lugar muy especial dentro de mí, los quiero mucho a todos; mis mejores deseos a todos en cada uno de nuestros proyectos futuros.

Gracias a la Facultad de Medicina y al Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González; que desde el 2005 emprendí este viaje, por darme todas las facilidades para crecer, por su invaluable apoyo.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN.	8
Capítulo II	
2. ANTECEDENTES.	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	26
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	27
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	28
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	32

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN.40

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN. 44

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA. 45

Capitulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRAFICO..... 50

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Resultados de Papanicolau	36
2. Ocupación de ambos grupos.....	33

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. IVSA antes de los 18 años.....	33
2. Más de una pareja sexual.....	34
3. Antecedentes personales de ETS.....	35

CAPITULO I

Resumen

Objetivo: Identificar biomarcadores (el tipo de VPH), en muestras citológicas y/o biopsias para predecir la evolución de una lesión epitelial hacia cáncer cervicouterino.

Material y métodos: Es un estudio descriptivo en el cual se pretendió dar seguimiento a dos grupos de pacientes, con el fin de identificar biomarcadores como el tipo de VPH y la carga viral, en muestras citológicas y/o biopsias para predecir la evolución de una lesión epitelial hacia cáncer cervicouterino. Se dividieron en dos grupos, para el análisis estadístico se realizaron tablas de contingencia para buscar una relación de las variables dependientes con las independientes, así mismo se realizó estadística descriptiva.

Resultados: Se evaluaron 220 pacientes divididos en dos grupos caso y control. Ambos con una edad media de 35 años y un peso de 68kg, con una talla promedio de 1.57m, teniendo un IMC de 27. En el resultado del Papanicolau se encontró que la prevalencia más común eran las lesiones intraepiteliales de bajo grado con carga viral clínicamente indefinidas y con carga viral de valor clínico importante para los serotipos 16, 18 y 52.

Conclusión: Los biomarcadores más prevalentes se relacionan con la progresión de lesiones de bajo y alto grado hacia cáncer cervicouterino, independientemente de su carga viral, sino más bien está relacionada con la naturaleza de los serotipos.

Palabras Clave: *VPH, CaCU, serotipo, Valor clínico de lesión*

CHAPTER I

Summary

Objective: To identify biomarkers (HPV type), in cytological samples and / or biopsies to predict the progression of an epithelial lesion to cervical cancer.

Material and methods: This is a descriptive study with two followed up patient's groups, in order to identify biomarkers, such as HPV type and viral load, in cytological samples and / or biopsies to predict the progression of an epithelial lesion to cervical cancer. They were divided into two groups, for the statistical analysis, contingency tables were calculated to find a relationship between the dependent variables and the independent variables. Descriptive statistics were also performed.

Results: 220 patients were evaluated into case and control groups. The average age was 35 years old, 68kg weight, 1.57m height, and 27 BMI. The most common Pap test result was low-grade intraepithelial lesions, with viral load clinically indefinite and viral load with clinical importance value for HPV 16, 18 and 52.

Conclusion: The most prevalent biomarkers are related to the progression of low and high-grade lesions to cervical cancer, regardless of viral load, but rather to the nature of the serotypes related.

Keywords: HPV, CC, serotype, Clinical value of lesions

CAPITULO II

Antecedentes

El cáncer cervicouterino.

El cáncer cervicouterino (CaCU) es una alteración celular [1] que se manifiesta inicialmente en el cuello del útero a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución en la superficie del cérvix [2]. Las lesiones no tratadas pueden llegar a invadir al cérvix ocasionando cáncer cervical invasor. El tumor puede invadir más profundamente en el cuello uterino, ocasionando metástasis a través de los vasos linfáticos, ganglios linfáticos y vasos sanguíneos [3, 4].

Epidemiología del CaCU.

El CaCU sigue siendo el segundo tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial [5, 6]; En el 2012 se diagnosticaron 528 000 casos nuevos, y 266 000 mujeres murieron de esta enfermedad, casi el 90% de ellas en países de ingresos bajos o medianos. Se prevé que, sin atención urgente, las defunciones debidas a cáncer cervicouterino podrían aumentar casi un 25% durante los próximos 10 años [7].

El cáncer del cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos en mujeres, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. En el año 2013, en el grupo específico de mujeres de 25 años y más, se registraron 3,771 defunciones en mujeres con una tasa de 11.3 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de cuello uterino son Morelos (18.6), Chiapas (17.2) y Veracruz (16.4). De acuerdo a las estadísticas de la Secretaría de Salud, en el 2013 Nuevo León se encontraba en el lugar número 27, con una incidencia promedio de 9 por cada 100 mil mujeres de 25 años o más [8, 9].

El Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (HPV) es fundamental para el desarrollo de neoplasia cervical y se puede detectar en 99,7 por ciento de los cánceres de cuello uterino [10] Cerca de 14 millones de infecciones genitales nuevas por VPH ocurren cada año [11]. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) calculan que más de 90% y de 80%, respectivamente, de hombres y mujeres activos serán infectados por al menos un tipo de VPH alguna vez en sus vidas [12]. Casi la mitad de estas infecciones son por un tipo de VPH de alto riesgo [13].

Los tipos de VPH que se transmiten sexualmente corresponden a dos categorías: 1) Bajo riesgo, los cuales no causan cáncer pero si verrugas en la piel (conocidas técnicamente como condylomata acuminata) en los genitales, en el ano, en la boca o en la garganta. Por ejemplo, los tipos 6 y 11 de VPH causan 90% de todas las verrugas genitales y 2) Alto riesgo puede causar cáncer. Se han identificado cerca de una docena de tipos de VPH de alto riesgo. Dos de estos, los tipos 16 y 18 son responsables de la mayoría de los cánceres causados por VPH [14, 15].

Mecanismo de infección del VPH.

El mecanismo mediante el cual el VPH infecta a las células, es a través de lesiones en el epitelio. El virus llega a la capa basal, donde las partículas virales se replican ocasionando lesiones de bajo y alto grado, que pueden progresar a CaCU (Figura 1). El estado viral en el que se encuentre ya sea de manera episomal o integrado en el genoma de la paciente se ha asociado al grado de la lesión que produce. En lesiones de bajo grado se ha encontrado al VPH de manera episomal y a partir de lesiones de alto grado se ha encontrado tanto episomal como integrado en el genoma de la célula huésped.

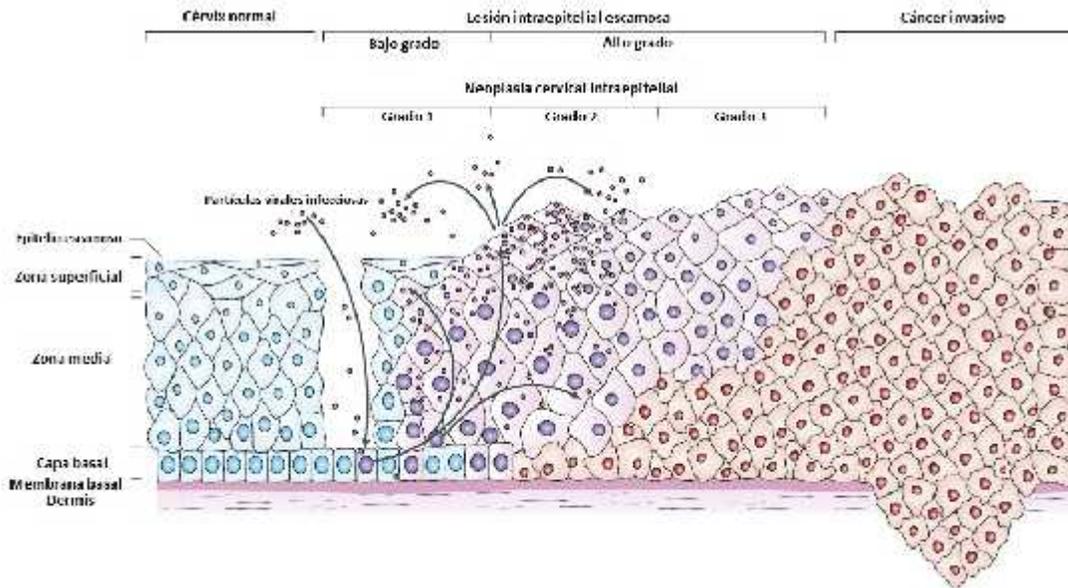


Figura 1. Mecanismo de infección del VPH. Imagen comparativa de los diferentes grados de lesión hasta llegar a cáncer invasivo, donde se observa la replicación de las partículas virales en la zona media del epitelio escamoso. [16].

El genoma del VPH está formado por una cadena doble de ADN de 8,000 pb que posee ocho genes clasificados en E o L, de acuerdo a su expresión en la etapa temprana (E) o tardía (L) de la diferenciación del epitelio E1, E2, E5, E6 y E7 se expresan tempranamente en la diferenciación, E4 se expresa durante todo el ciclo, mientras que L1 y L2 se expresan en las etapas finales de la diferenciación, produciendo las proteínas estructurales. El virus se mantiene en la capa basal del epitelio, donde se expresan las proteínas tempranas en bajos niveles para el mantenimiento del genoma (lo que puede aumentar la posibilidad de un estado latente) y la proliferación celular [17]. Cuando las células del epitelio comienzan a diferenciarse, se libera el virus, se expresan los genes tempranos, seguidos de los

tardíos, incluyendo L1 y L2 que ensamblan la cápside viral; el ADN viral se integra en el genoma de la célula huésped, alineándose para integrarse, después de los genes E6 y E7, a menudo en la región E1 o E2; esta ruptura del gen E2, produce la desregulación de la síntesis de las proteínas de los oncogenes E6 y E7, cuyos productos inhiben la función de los genes supresores de tumores p53 y pRb, que regulan el ciclo celular, lo que lleva al aumento de la actividad mitótica, la proliferación celular descontrolada y consecuentemente al desarrollo del CaCU [18, 19]. La expresión de estos oncogenes virales también se ha asociado a un estado latente de infección por el VPH.

Se considera que la infección con VPH de alto riesgo es necesaria, más no suficiente para causar CaCU[10]. La infección por el VPH progresa a CaCU en una serie de cuatro pasos:

- 1) Transmisión del VPH
- 2) Infección aguda o transitoria
- 3) Infección persistente que lleva cambios precancerosos en las células
- 4) Desarrollo de lesiones cancerosas

Entre el 70 y 80% de las infecciones por VPH son transitorias [20, 21]; es decir que desaparecen sin necesidad de tratamiento, lo cual se ha asociado a la respuesta del sistema inmunológico del huésped [22, 23]. Mientras que del 20 al 30% son infecciones persistentes o progresivas, el 1 al 2% de éstas progresan a CaCU [24]. Esta persistencia se determina cuando una paciente resulta positiva en

las pruebas de detección de VPH en dos o más ocasiones. Sin embargo, esto varía dependiendo del intervalo de tiempo entre las pruebas. Las anomalías en el epitelio del cérvix son evidentes al poco tiempo de la primera detección del VPH, aunque hace falta determinar si las infecciones persistentes se caracterizan por la continua detección del VPH, o por el estadio latente durante el cual el virus permanece indetectable.

Existen más de 200 tipos de VPHs, de los cuales más de 40 pueden ser transmitidos sexualmente. Entre estos últimos se han identificado cerca de 15 tipos que son necesarios pero no suficientes para causar CaCU [25], los cuales son llamados de alto riesgo (VPH-AR) [26]. Con la posibilidad que exista infección; normalmente las lesiones aparecen alrededor de los genitales o en la zona anal (conocidas también como condilomas acuminados), las cuales suelen aparecer varias semanas después del contacto sexual con una persona infectada con VPH, e incluso es posible que se tarden varios meses o años en aparecer, o que nunca aparezcan. Estas lesiones son causadas comúnmente por los tipos de VPH 6 y 11 [27, 28].

Los tipos 16 y 18 se han asociado a cerca del 70% de los casos de CaCU a nivel mundial [29], siendo el más frecuente el VPH 16, sin encontrarse diferencias significativas entre los distintos grados de lesión. El VPH 18 varía un poco entre citologías normales y cáncer invasor, ya que en este último se ha reportado que

aumenta la prevalencia hasta un 15%. El VPH 45 se encuentra como el tercero más frecuente en CaCU invasor [30]. Algunos otros VPH-AR frecuentemente encontrados en este tipo de CaCU son: 31, 33, 35, 52 y 58; mientras que los tipos menos frecuentes son: 39, 51, 56, 59 y 68 [30].

Se han encontrado variaciones en la prevalencia de los tipos virales en México, siendo en la región central y sur de México donde los tipos 16 y 18 resultan los más prevalentes [31]. En cambio, en la región oeste los tipos virales más prevalentes son 16 y 58, en un porcentaje cercano al 90%. En pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) el VPH 58 es el segundo más prevalente seguido de los VPHs 18 y 31 [32]. Estas variaciones deberían considerarse en el esquema de inmunización que se ha introducido en el país.

Diagnóstico y detección del CaCU.

Para el diagnóstico del CaCU la prueba estándar de oro es el Papanicolaou. Los exámenes selectivos de detección de CaCU incluyen dos tipos de pruebas de detección: la prueba citológica Papanicolaou o frotis de Papanicolaou y la prueba de Papanicolaou en base líquida [33, 34].

En el primero se realiza un raspado cervical con un cepillo y éste se frota sobre una laminilla, se fija con un spray y se tiñe para observar la citología. En el segundo, denominado citología en base líquida, se realiza la toma cervical de células cervicales con un cepillo cónico y éste se coloca en una solución

conservadora, que posteriormente se centrifuga para eliminar “excipientes” que pudieran intervenir con la visualización de las células, como el moco cervical, la sangre, entre otros. Después de ambos procesos se observa en busca de células anormales, precancerosas y/o cancerosas. Cuando se observan éstas en el Papanicolaou, se procede a realizar una colposcopia para observar alteraciones en el cérvix [35-39]. Por ello se realiza una tinción con ácido acético y Lugol para revelar posibles lesiones intraepiteliales. A partir de las lesiones se realiza una biopsia para observar y clasificar la lesión en LIEBG (lesión intraepitelial de bajo grado), LIEAG o en su caso el estadio de la neoplasia [36, 39, 40].

El propósito de la prueba de Papanicolau es examinar las células cervicales para detectar células anormales que pueden convertirse en cáncer si no son tratadas. Esta misma prueba puede detectar estados no cancerosos, como infecciones e inflamación, así como células cancerosas. La técnica del frotis en base líquida resuelve estos cinco problemas del Papanicolaou convencional: 1) Captura de la totalidad de la muestra, 2) Fijación deficiente, 3) Distribución aleatoria de células anormales, 4) Interferencia por elementos perturbadores (como moco vaginal, sangre, células inflamatorias, etc.) y 5) Calidad del frotis; además de poder realizar PCR en busca de VPH [41].

Las pruebas de detección del VPH buscan el ADN viral de diferentes VPH-AR en las células del cérvix y pueden detectar la presencia de una infección viral antes que alguna anomalía de las células se haga visible. Existen diferentes tipos de pruebas, siendo la más común la captura de híbridos, la cual detecta el ADN de los tipos de VPH de alto riesgo; sin embargo, no puede identificar el tipo o los tipos

específicos que están presentes. Existen otras pruebas específicas para detectar el ADN de los tipos de VPH 16 y 18, que son los que causan la mayoría de los cánceres relacionados con VPH, como el uso de sondas de tiempo real, que amplifican diferentes regiones del genoma del VPH para distinguir entre los tipos [42, 43].

La combinación de la prueba de Papanicolaou con la de detección del VPH tiene menor probabilidad de fallar en detectar una anomalía (índice más bajo de falsos negativos) que utilizando sólo la prueba de Papanicolaou. Además, se puede mejorar también la detección de adenocarcinoma de cérvix. Los tipos histológicos más comunes de cáncer de cuello uterino son de células escamosas (69 por ciento de los cánceres de cuello uterino) y adenocarcinoma (25 por ciento) [16].

Clasificación del CaCU.

Dentro de la clasificación de las neoplasias cervicales hay varias vertientes, principalmente diferenciándose entre clasificaciones citológicas e histológicas, de entre las más importantes está la clasificación de Bethesda, la cual toma en cuenta las características de las lesiones y de las células encontradas con el examen de Papanicolaou que determina el grado de lesión, como se describe en la siguiente figura. También se encuentra la escala de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) con sus tres grados progresivos (1, 2, 3), incluyéndose en el grado 3 la displasia severa [44].

- CIN I – Displasia leve
- CIN II – Displasia moderada
- CIN III – Displasia severa y CIS

Las aportaciones de la más reciente clasificación de Bethesda son las siguientes:

Clasifica las anomalías de las células en categorías: NORMAL, ATIPIA, L-SIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; H-SIL (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado) y el carcinoma invasor.

Clasificación citológica (usada para el cribado)		Clasificación histológica (usada para el diagnóstico)	
Papanicolau	Sistema de Bethesda	CIN	Clasificaciones descriptivas de la OMS
Clase I	Normal	Normal	Normal
Clase II	ASC – US ASC- H	Atipia	Atipia
Clase III	LSIL	CIN 1 incluido en el condiloma plano	Displasia leve, Coilocitosis
Clase III	HSIL	CIN 2	Displasia moderada
Clase III	HSIL	CIN 3	Displasia grave
Clase IV	HSIL	CIN 3	Carcinoma in situ
Clase V	Carcinoma invasor	Carcinoma Invasor	Carcinoma invasor

Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2. ed. Washington, DC:OPS, 2016.

Tratamiento para el CaCU.

En caso de encontrarse anomalías graves, como lesiones persistentes y/o de alto grado, es necesario un tratamiento adicional. Sin tratamiento, estas células pueden convertirse en cáncer. Entre las opciones de tratamiento se encuentran:

- El procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (loop electrosurgical excision procedure, LEEP). Es una cirugía en la que se usa un asa de alambre delgado por la que pasa una corriente eléctrica para usarse como bisturí para cortar tejido.
- Crioterapia. Destruye el tejido anormal mediante congelación.
- Terapia con láser. Emplea un rayo estrecho de luz intensa para destruir o extirpar las células anormales.
- Conización. Se extrae tejido cervical en forma de cono mediante el uso de un bisturí, un láser o el procedimiento LEEP.

Las opciones de tratamiento para mujeres con CaCU son la cirugía, radioterapia, quimioterapia o la combinación de métodos. Pero la selección del tratamiento depende principalmente del tamaño del tumor y de si el cáncer se ha diseminado. También depende de la edad y de si la paciente desea embarazarse en un futuro.

Cirugía.

Esta es una opción para las mujeres que se encuentren en el estadio I o II de CaCU. Si el tumor es pequeño el tipo de cirugía depende de si la paciente quiere embarazarse y tener hijos a futuro, para estos casos una opción sería la traquelectomía. Otra opción de cirugía es la histerectomía radical [45].

Genotipificación de VPH.

La genotipificación del VPH es importante para los estudios epidemiológicos mundiales que evalúan las infecciones por este virus, e incluso ayuda a establecer relaciones entre los tipos de VPH con las lesiones que producen [17].

Las pruebas para detección del VPH basadas en el ADN viral, como la H2C o la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), son las más utilizadas actualmente. En la H2C se realiza un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos con una señal de amplificación utilizando quimioluminiscencia para la detección cualitativa de 13 VPHs de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Sin embargo, esta prueba no determina qué tipo o tipos virales están presentes en la muestra.

La PCR se emplea para amplificar una región del gen L1 de los VPHs, ya que esta región es la más conservada entre los distintos tipos virales. Existen pruebas para

genotipificar los VPHs en una muestra en base a diferenciar la región L1 de los distintos tipos virales. Existe un estuche de genotipificación de VPH, el SPF₁₀-INNO LiPA HPV Genotyping Test que amplifica un fragmento de 65 pb en el que se pueden genotipificar 25 diferentes VPHs. Se han realizado estudios de comparación que concluyen que ambos kits son altamente congruentes para detectar los genotipos de VPHs y altamente comparables en las metodologías [46]. Existen además estuches de genotipificación basados en la hibridación en chips de ADN y otros que emplean sondas TaqMan dirigidas a tipos específicos de VPHs [33, 47].

La genotipificación puede realizarse tanto en muestras citológicas como en biopsias de tejido embebido en parafina (FFPE), la desventaja del uso de este último en comparación con el ADN proveniente de tejidos frescos o muestras citológicas es que el ADN se degrada por el proceso de fijación con formalina, la deshidratación de los tejidos por los alcoholes utilizados, entre otros, lo que puede resultar en que se pierda la detección de algunos tipos virales. Sin embargo hay estudios donde no se reportan diferencias significativas en la detección de los tipos virales entre ambos tipos de muestras [48].

Otros estudios reportan la amplificación de los productos de PCR mediante el uso de los iniciadores GP5+ y GP6+, los cuales generan un producto amplificado de aproximadamente 150 pb. El uso de estos iniciadores aumenta de 10 a 100 veces más la sensibilidad, sobre todo al observar los productos en geles [49]. Una vez obtenidos los productos amplificados se procesan por secuenciación Sanger para identificar qué tipo viral está presente en una muestra.

Vacuna contra VPH

Actualmente existen dos vacunas contra el VPH para uso profiláctico, ambas vacunas tienen como blanco terapéutico la proteína L1 de la cápside viral. Esta proteína se ensambla y forma partículas similares al virion (Viral Like Protein o VLP). Esto se logra mediante el cultivo de levaduras o células de insectos con plásmidos o secuencias codificantes de la proteína L1. Después, las proteínas obtenidas se ensamblan y forman la VLP. Al ser administradas como vacuna generan una respuesta que genera anticuerpos. La Vacuna tetravalente: Gardasil® es una vacuna elaborada por Merck & Co; llamada tetravalente ya que contiene VLPs producidos mediante ADN recombinante de *Sacharomyces cerevisiae* que actúan contra los VPH 6, 11, 16 y 18. Como adyuvante contiene una sal de aluminio y el esquema de aplicación recomendado es a tres dosis, con la aplicación 0, después a los dos meses y a los 6 meses. En el 2006, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la vacuna Gardasil para el uso de mujeres en edades de los 9 a 26 años. Posteriormente en 2009, debido a las malignidades relacionadas con VPH que afectan a los hombres, como cáncer anal, de pene y orofaríngeo causados principalmente por el VPH 16, la FDA aprobó el uso en hombres de 9 a 26 años.

La otra vacuna corresponde a Cervarix de GlaxoSmithKline, fue aprobada por la FDA en el 2009, para el uso en mujeres de 10 a 25 años. La vacuna contiene

VLPs derivadas de Trichoplusia que atacan a los tipos 16 y 18 del VPH. El esquema de aplicación es 0-1- 6 meses. Contiene el adyuvante ASO4, el cual además de la sal de aluminio incluye monofosforil lípido A, el lípido A funciona como agonista de receptor tipo Toll 4, lo que mejora la respuesta humoral y de células B y aumentan los títulos de anticuerpos.

Cambios genéticos en la progresión a CaCU.

Es importante la búsqueda de biomarcadores para el CaCU ya que actualmente se desconocen los factores involucrados en la progresión de infecciones de VPH persistentes a CaCU. Los biomarcadores son indicadores de un estado biológico y pueden servir como nuevos blancos terapéuticos, para un monitoreo personalizado y/o una detección oportuna. Estos pueden encontrarse por medio de diferentes técnicas moleculares, como la PCR en tiempo real. Es de suma importancia identificar estos biomarcadores como el tipo viral presente en la muestra y la carga viral para identificar infecciones latentes, en muestras de seguimiento a pacientes para poder predecir en un futuro el riesgo de progresión a cáncer invasor.

Justificación

Aunque el examen citológico es aún el “estándar de oro” en el diagnóstico del CaCU:

- Está limitado a la interpretación morfológica.
- Da información limitada sobre riesgo de persistencia, progresión o regresión.
- Existe alta variabilidad entre observadores.

Por tanto, se requiere de BIOMARCADORES que:

- Proporcionen un diagnóstico temprano.
- Mejoren la precisión diagnóstica de lesiones cervicales.
- Identifiquen pacientes con riesgo de progresión a cáncer.
- Permitan evaluar y monitorear tratamientos terapéuticos.

Los biomarcadores que estén específicamente asociados con la progresión de la enfermedad serán de gran utilidad para mejorar el diagnóstico oportuno del CaCU.

CAPITULO III

Hipótesis

A) Hipótesis de trabajo:

El tipo de VPH presente se relaciona a la progresión de lesiones de bajo y alto grado hacia cáncer cervicouterino.

B) Hipótesis nula:

El tipo de VPH presente no se relaciona a la progresión de lesiones de bajo y alto grado hacia cáncer cervicouterino.

CAPITULO IV

Objetivos

1.- Objetivo general:

Identificar biomarcadores (tipo de VPH) en muestras citológicas y/o biopsias para predecir la evolución de una lesión epitelial hacia cáncer cervicouterino.

2.- Objetivo (s) particular (es):

- Identificar el tipo de VPH presente en pacientes.
- Establecer la asociación entre el tipo de VPH y la naturaleza clínica de la lesión de cada paciente.
- Identificar el tipo de VPH presente en pacientes en las biopsias como marcadores de infección latente.

CAPITULO V

Materiales y métodos

Metodología general.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, en el cual se pretendió dar seguimiento a dos grupos de pacientes, con el fin de identificar biomarcadores como el tipo de VPH y la carga viral, en muestras citológicas y/o biopsias para predecir la evolución de una lesión epitelial hacia cáncer cervicouterino.

El lugar de referencia fue la consulta de Ginecología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Criterios de inclusión.

- Grupo 1: Grupo control: Pacientes sin diagnóstico de CaCU y/o lesiones de bajo o alto grado y negativas para la prueba de detección de VPH, que en la consulta de seguimiento a los 6 meses no presentaron lesiones de bajo o alto grado y resultaron negativas para la prueba de detección de VPH.

- Grupo 2: Grupo Caso: Pacientes con lesiones ocasionadas por VPH y que en la consulta de seguimiento habían eliminado la infección por el VPH o ya no presentaran ningún tipo de lesión.

Criterios para ambos grupos

- Que no hayan recibido quimioterapia en los últimos 10 años.
- Que decidieron participar en el estudio.
- Mujeres mayores de edad.

Se excluyeron mujeres menores de 18 años, que no firmaron el consentimiento informado y mujeres embarazadas. Se eliminaron aquellas pacientes cuya muestra resultó de mala calidad.

Estrategia general.

Del 1º de marzo al 30 de septiembre 2017, se trabajó con las muestras de pacientes que se encontraron almacenadas en el Bio-Banco del departamento de Bioquímica (muestras de Papanicolaou y/o biopsia de tejido). La intención fue revisar a todas las pacientes atendidas en el servicio de ginecología que requirieron colposcopia debido a que el resultado de su análisis del Papanicolaou reportó algún tipo de lesión. Aunado a esto, se analizaron las muestras de pacientes con resultado de Papanicolaou negativo para neoplasia (pacientes sanas).

Las muestras de citología líquida se dividieron en muestras de 1ml y se almacenaron a -70 grados centígrados hasta su uso; de una alícuota, se extrae el ADN y éste se guarda a -20 grados centígrados hasta su uso; ambas muestras se almacenan por un período máximo de 20 años, de acuerdo al Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UANL.

Se extrajo el ADN de las muestras de Papanicolaou con el Allprep DNA/RNA Mini Kit. Con el ADN se realizó la genotipificación viral mediante PCR seguido de secuenciación Sanger. En aquellas muestras que presentaron más de un tipo viral, se determinaron los tipos virales por PCR en tiempo real con el estuche AmpliSens HPV HCR genotype de E. coli, utilizando sondas taqman, las cuales distinguen y cuantifican la cantidad y el tipo de VPH presente en la muestra.

Cálculo Muestral

Se analizaron un total 220 muestras; 102 muestras de pacientes sanas y 118 muestras de pacientes con algún tipo de lesión de bajo grado, alto grado, cáncer in-situ y cáncer invasor. Todas estas muestras se encuentran almacenadas en el Bio-banco del Departamento de Bioquímica.

La muestra incluida en este estudio fue considerada a conveniencia del investigador, debido a que ya se contaba con las muestras almacenadas en el Bio-banco.

Variables de Medición

- Medidas antropométricas (peso, talla, IMC)
- Variables sociodemográficas (ocupación, estado civil, nivel de estudios)
- Antecedentes ginecológicos: (antecedentes heredo familiares para CacU, menarquia, inicio de vida sexual, cantidad de parejas sexuales, antecedentes personales de ETS)
- Valor clínico de las células cervicales
- Resultados clínicos: Papanicolau, tipo de lesión
- Tipo de virus de VPH y carga viral

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizaron tablas de contingencia para buscar relación con las variables dependientes con las independientes, así misma estadística descriptiva, donde se calcularon medidas de tendencia central. Se consideró un intervalo de confianza del 95%.

CAPITULO VI

Resultados

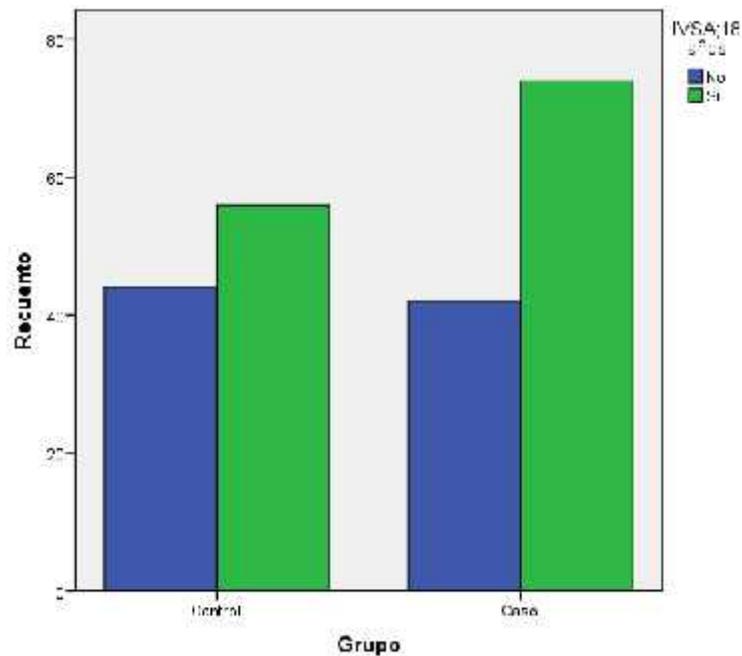
Se incluyeron 220 pacientes derivadas a dos grupos, 118 pacientes para grupo de caso y 102 pacientes como grupo control. Las pacientes de ambos contaban con una edad media de 35 años y un peso de 68kg, con una talla promedio de 1.57m, teniendo un IMC de 27, catalogándolos como con sobrepeso.

En cuanto a las variables sociodemográficas, la variable de la ocupación tiene una clara predominancia de amas de casa en el grupo control, mientras que en el grupo caso, la principal fue trabajo de obrera (Tabla 1). Ambos grupos compartían la misma tendencia de estado civil, que era casado 49.09% (n=54) por grupo. Tenían la misma tendencia en cuanto al grado de estudios que era la secundaria 31.81% (n=70). En cuanto a los pacientes que tuvieron antecedentes para CaCu eran los mismos para los dos 80.89% (n=72). También ambos grupos compartieron la misma edad de la menarca que fue a los doce años. 30.00% (n=66)

Tabla 1. Ocupación de ambos grupos

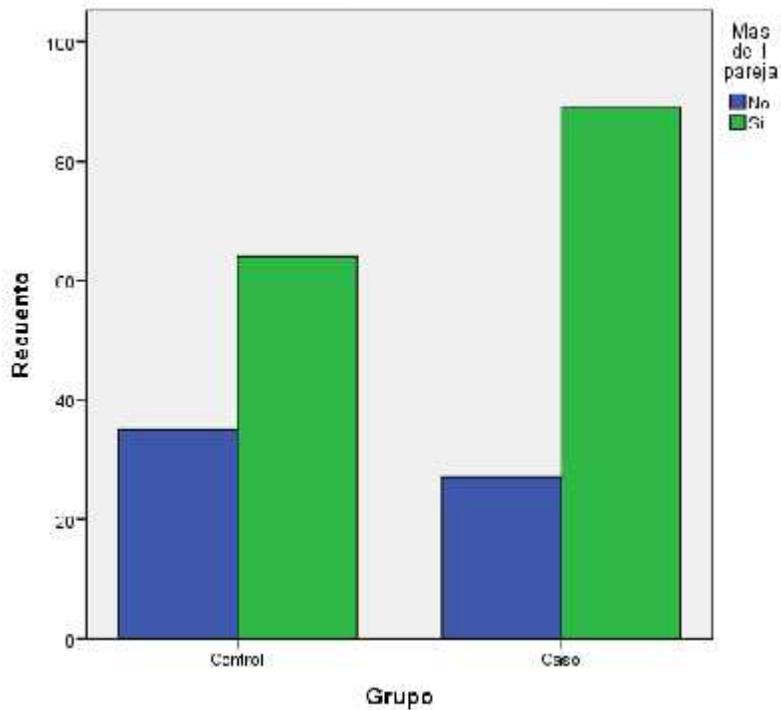
	Ocupación									Total
	Ama de Casa	Obrero	Blanco	Contadora	Estudiante	hogar	Posgrado	Profesora	otros	
Control	64	15	16	1	4	1	1	0	0	102
Caso	54	40	10	0	12	0	0	1	1	118
Total	118	55	26	1	16	1	1	1	1	220

Se observó una diferencia entre grupos referente a la edad de inicio de vida sexual activa, ya que el grupo caso tuvo una tendencia más marcada de inicio temprano que el grupo control llegando a una diferencia de 63.79% (74) en el grupo caso vs el grupo control 56% (56) ($p= 0.05$).



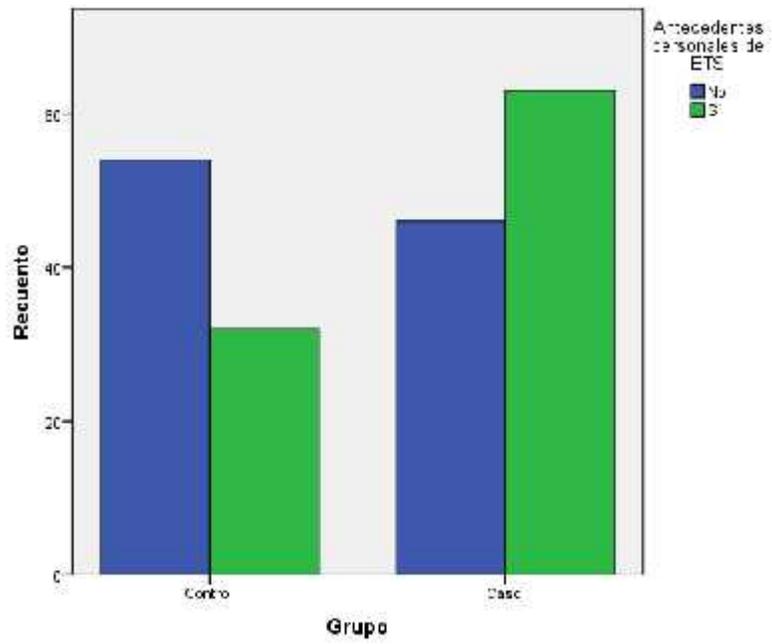
Gráfica 1. Inicio de vida sexual activa

Las pacientes de ambos grupos tuvieron más de una pareja sexual, sin embargo, esto se observó más frecuentemente en el grupo de casos 74.72% (n=89) comparativamente con el grupo control 64.64% (n=64) Valor de (p= 0.05).



Gráfica 2. Más de una pareja sexual

Las mujeres del grupo control en su mayoría no tuvieron antecedentes de ETS 62.79% (n=54), contrario al grupo de casos, en el que la mayoría de las pacientes cuentan con antecedentes de ETS 57.79% (n=63). (p= 0.05).



Gráfica 3. Antecedentes personales de ETS

Carga viral

Las pacientes del grupo de casos tuvieron una carga viral total de 1.99×10^5 , la cual se redujo para la segunda valoración a 0.51×10^5 .

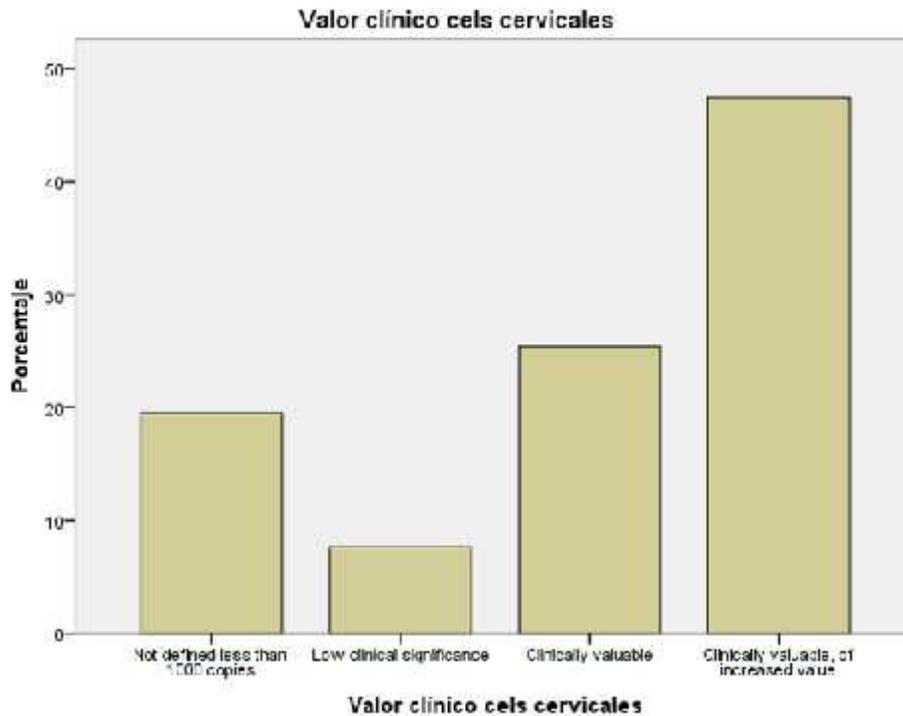
En cuanto al resultado del Papanicolau se observó que la mayoría de las pacientes presentó al menos lesión intraepitelial de bajo grado con un 35.6% (n=42) seguido por alteraciones inflamatorias inespecíficas con un 33.1% (n=39) (tabla 2).

Tabla 2. Resultado Papanicolau en el grupo de casos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Neg	2	1.7	1.7	1.7
All	39	33.1	33.1	34.7
ASCUS	8	6.8	6.8	41.5
LIEBG	42	35.6	35.6	77.1
LIEAG	27	22.9	22.9	100.0
Total	118	100.0	100.0	

En cuanto al valor clínico de las células cervicales (probabilidad de riesgo clínico para desarrollar una lesión - número de partículas virales necesarias para crear una lesión.) se consideró cuando la concentración era superior a 1000 copias. Por tanto, el valor clínico de las células cervicales adquiere valor al superar este valor y 47.5% (n=56) de las pacientes tuvieron un valor de células cervicales (una copia de VPH/célula) incrementado. Esto es referente a que el tipo y la cantidad de células cervicales tiene una relación per sé en cuanto a su valor clínico, el cual se

podiera utilizar dentro de los criterios para el manejo de pacientes infectadas con virus del papiloma humano.



Infección por virus del papiloma humano

En cuanto al tipo de VPH, los resultados revelaron que muchas pacientes estaban infectadas por más de un serotipo. El serotipo 18 resultó más frecuente, infectando a cerca del 29.7% (n=35) de las pacientes, seguido por el serotipo 52 en 28.8% (n=34) mientras que el serotipo 16 solamente infectó al 26.3% (n=31) de la

población caso. Los serotipos restantes no sobrepasaron más del 20% (28) de la población.

Para la segunda valoración se encontró que solamente el 10.2%(n=12) tenían infección persistente a pesar del tratamiento recibido, reduciéndose la carga viral total promedio a 0.51×10^5 . Solamente seis de las doce pacientes tenían antecedentes de una co-infección. El serotipo 16 se encontró más frecuentemente en la segunda muestra analizada, con un 83.33% (n=10) de las pacientes con infección persistente. La eliminación viral ocurrió en 92.2% (108) de las pacientes tratadas.

Se buscó relación entre el serotipo de la infección y el valor clínico de las células cervicales encontrando lo siguiente: Para el serotipo 16, poco menos de la mitad, es decir 48.31% (n=15) de las pacientes tenía un alto valor clínico de las células cervicales mientras que el 32.25% (n=10) no fue definido por tener menos de mil copias virales. Para las pacientes infectadas con serotipo 18, se encontró principalmente dividida en valor clínico no definido 45.71% (n=16) y clínicamente relevante con valor incrementado en el 42.85% (n=15). El resto de los serotipos se encontraron repartidos en las demás categorías. En cuanto a las pacientes infectadas con el serotipo 52 se observó que 50% (n=17) tienen valor clínico incrementado, mientras que 32.35% (n=11) tiene un valor no definido. En cuanto al serotipo 51, la mayoría de las pacientes resultó con carga viral no definida 46.66% (n=14) mientras que con los que tiene un valor clínico incrementando fue de 36.66 % (11).

Serotipo	1	2	3	4
16	32.25% (10)			48.31% (15)
18	45.71% (16)			42.85%
52	32.35 (11)			50% (17)
51	46.66% (14)			36.66% (11)
45			33.33 (2)	66.66% (4)
31				68.75% (11)
33				66.66% (2)

Para el serotipo 45 solamente 66.66% (n=4) tiene valor incrementado mientras que 33.33% (n=2) tienen significancia clínica valorable.

Para el serotipo 31, observamos una clara tendencia a predominio de clínicamente valorable con valor incrementado con una amplia mayoría de 68.75% (n=11)

De los tres casos en los que fue encontrado el serotipo 33, dos de los tres presentaron con valor clínico aumentado.

En el caso de pacientes con el serotipo 59 se observa un alto valor clínico. Igualmente, con el caso de los serotipos 39, 66 y 56, mientras que los serotipos 58 y 68 no presentan patrón.

CAPITULO VII

Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue identificar biomarcadores (tipo de VPH) en muestras citológicas y/o biopsias para predecir la evolución de una lesión epitelial hacia cáncer cervicouterino, dada la relevancia en salud pública que ha tomado esta entidad.

En cuanto a los factores de riesgo se encontró una predominancia para que la paciente sea ama de casa a diferencia del grupo caso que su predominancia es la de un trabajo de clase obrera. La literatura establece que el estatus socioeconómico bajo o con poco acceso a la información sobre contagio de enfermedades de transmisión sexual ocurre en este sector de la población [50].

Ambos grupos tuvieron una clara tendencia del inicio de vida sexual activa, ya que las pacientes iniciaron su vida sexual antes de los 18 años, sin embargo, esto fue más marcado en el grupo casos. Se ha establecido esto como un factor de riesgo para desarrollar una infección de esa enfermedad [51].

El grupo de pacientes con lesiones había tenido más de una pareja sexual y antecedentes de ETS, siendo ambos factores de riesgo para contraer el virus del

VPH y la progresión de lesiones hacia cáncer cervicouterino, tal como lo han reportado otros autores [52].

En cuanto a las lesiones encontramos que la lesión intraepitelial de bajo grado es la más común, lo que concuerda con lo publicado por la UNAM (2012). También la carga viral total se redujo en general considerablemente, esto se entiende debido a que la mayoría de las infecciones, 70-80% por el VPH son transitorias, es decir que desaparecen sin necesidad de tratamiento [21] y esto se ha adjudicado al sistema inmunológico de las pacientes.

A pesar de la poli infección por varios serotipos, los que tuvieron mayor prevalencia fueron los 18, 52 y 16, lo que resulta consistente con la literatura [53].

Mientras que la mayoría de las pacientes que resultaron positivas en la segunda toma de muestra durante el seguimiento tenían una coinfección se encontró que la prevalencia fue mayor para el serotipo 16, dando en cierta razón ya establecida para con la literatura [54]. El genoma viral del VPH 16 se ha encontrado integrado en muchos de los casos de lesiones intraepiteliales de alto grado y en cáncer cervicouterino, por lo que ya no requiere de tener una alta carga viral para ocasionar lesiones, debido a que este evento produce una mutación en el gen donde se encuentre que puede alterar los mecanismos normales de una célula sana [55], lo que hace a este tipo de VPH el más carcinogénico. En comparación con otros tipos de VPH, el VPH 16 es el que más se ha encontrado integrado en el genoma huésped en comparación con otros tipos de VPH [56].

Según otros reportes, la carga viral se ha estudiado con el fin de usarse como biomarcador. Se ha reportado que la carga viral puede predecir la severidad de las lesiones, ya que se en estudios esta se ha asociado con el grado o severidad de las lesiones [57, 58]. En este estudio se encontraron principalmente dos tendencias en los serotipos más comunes, dividiéndose en indefinido y con alto valor clínico (probabilidad de riesgo clínico para desarrollar una lesión - número de partículas virales necesarias para crear una lesión), lo que demuestra que la carga viral se relaciona con el valor clínico de la lesión. De los serotipos menos comunes que el 16 y el 18, como los VPH 51 y 52, se encontró una tendencia a tener un valor clínico más significativo lo que nos lleva pensar que quizá no sea tan necesario tener una carga viral más alta para tener una lesión. Lo que nos lleva a pensar que las pacientes infectadas con esos serotipos generan lesiones con valor clínico. A diferencia de sus contrapartes con mayor prevalencia. La infección por VPH 16/18 en lesiones precancerosas, progresa más rápido a cáncer que con otros tipos de VPH de alto riesgo y una carga viral alta con tipos de VPH de alto riesgo se ha asociado al incremento de riesgo de grado de la lesión [59].

Con los resultados del estudio observamos la homogeneidad de los grupos en cuanto a la tasa de éxito de observada, con una erradicación de la infección de un 89.8%, no se pudo estadificar la prevalencia por tratamiento debido a la falta de información sobre las variantes en cuanto a cada uno de tratamientos, aunque sí se observó que la tasa de éxito es parecida a la establecida por la literatura [60]. Sin embargo, se sabe que el éxito del tratamiento depende del estilo de vida de las pacientes posterior al tratamiento, ya que una reinfección con VPH puede

ocasionar nuevamente lesiones neoplásicas y posteriormente un probable cáncer cervicouterino. Sin embargo, muchas mujeres son capaces de eliminar las lesiones sin necesidad de un tratamiento, ya que esto depende de la misma capacidad inmunológica y los factores de riesgo a los que se exponga la paciente. Sin embargo, aún no se ha esclarecido por qué exactamente logran eliminar la infección por el VPH.

El estudio de las lesiones intraepiteliales tiene un valor importante, ya que podemos estudiar las infecciones del VPH en cada una de las etapas precancerosas y así esclarecer la historia natural de las lesiones intraepiteliales desde bajo grado hasta cáncer cervicouterino.

CAPITULO VIII

Conclusiones

El serotipo de VPH presente se relaciona a la progresión de lesiones intraepiteliales hacia cáncer cervicouterino, por lo que se acepta la hipótesis del trabajo. Es de resaltar el valor de la carga viral, ya que estadísticamente proporciona una pauta para tomar decisiones clínicas en el manejo de la paciente.

CAPITULO IX

Bibliografía

1. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013;62(1):161-75. Epub 2012/11/30. doi: 10.1111/his.12034. PubMed PMID: 23190170.
2. Cervical Cancer Home Page - National Cancer Institute 2014. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>.
3. Robert J. [Biology of cancer metastasis]. *Bull Cancer*. 2013;100(4):333-42. Epub 2013/04/17. doi: 10.1684/bdc.2013.1724. PubMed PMID: 23587644.
4. Sethi N, Kang Y. Unravelling the complexity of metastasis — molecular understanding and targeted therapies. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(10):735-48. doi: doi:10.1038/nrc3125.
5. Song JY, Bae HS, Koo do H, Lee JK, Jung HH, Lee KW, et al. Candidates for tumor markers of cervical cancer discovered by proteomic analysis. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1479-85. Epub 2012/12/21. doi: 10.3346/jkms.2012.27.12.1479. PubMed PMID: 23255846; PubMed Central PMCID: PMC3524426.
6. Mosavi-Jarrahi A, Kliewer EV. Cervical cancer incidence trends in Canada: a 30-year population-based analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(7):620-6. Epub 2013/07/24. PubMed PMID: 23876639.
7. OMS | Salud de la mujer. WHO. 2013. doi: /entity/mediacentre/factsheets/fs334/es/index.html.
8. Direccion General de Epidemiologia 2014. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio_anuarios.html.
9. Salud Sd. Estadísticas de Cáncer de Mama y Cáncer Cérvico Uterino 2016. Available from: <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica>.
10. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*. 1999;189(1):12-9. doi: 10.1002/(sici)1096-9896(199909)189:1<12::aid-path431>3.0.co;2-f. PubMed PMID: WOS:000082360300003.
11. Satterwhite CLP, MSPH, MPH *, Torrone EP, MSPH *, Meites EM, MPH *, Dunne EFM, MPH *, Mahajan RM, MHS *, Ocfemia MCBM, et al. Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2008.[Article]: Sexually Transmitted Diseases. 40(3):187-193, March 2013.; 2016. Available from: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.22.1b/ovidweb.cgi?&S=EKBDFPBJDFDDFPEENCHKPADCJLNHAA00&Complete+Reference=S.sh.22%7c1%7c1>.
12. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*. 2014;41(11):660-4. doi: 10.1097/olq.000000000000193. PubMed PMID: 00007435-201411000-00004.
13. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Among Females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(4):566-73.

14. Lowy DR, Schiller JT. Reducing HPV-Associated Cancer Globally. 2012. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542.
15. Viens LJH, Jane. Watson, Meg. Markowitz, Lauri E. Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 2008–2012 | MMWR. 2016.
16. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - SEER Statistics SEER web site: National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2016. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
17. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 370(9590):890-907. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).
18. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(1):11-22. doi: 10.1038/nrc2050. PubMed PMID: WOS:000243255000012.
19. Scholl SM, Kamal M, De Koning L, Kereszt A, Jordanova ES, Ungureanu S, et al. HPV pathway profiling: HPV related cervical dysplasia and carcinoma studies. *Curr Pharm Des*. 2013;19(8):1379-94. Epub 2012/09/29. PubMed PMID: 23016770.
20. Mant C, Kell B, Rice P, Best JM, Bible JM, Cason J. Buccal exposure to human papillomavirus type 16 is a common yet transitory event of childhood. *J Med Virol*. 2003;71(4):593-8. Epub 2003/10/14. doi: 10.1002/jmv.10529. PubMed PMID: 14556274.
21. Telesheva LF, Dolgushina VF, Abramovskikh OS, Zotova MA, Mezentseva EA, Orner I, et al. [Cytokine status of cervical mucus in women with transitory and persistent course of papillomavirus infection]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2012;(4):118-21. Epub 2012/09/04. PubMed PMID: 22937720.
22. Bernal-Silva S, Granados J, Gorodezky C, Alaez C, Flores-Aguilar H, Cerda-Flores RM, et al. HLA-DRB1 Class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in Mexican women; a pilot study. *Infect Agent Cancer*. 2013;8(1):31. Epub 2013/09/05. doi: 10.1186/1750-9378-8-31. PubMed PMID: 24000898; PubMed Central PMCID: PMC3766142.
23. Andersen AS, Koldjaer Solling AS, Ovesen T, Rusan M. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2013. Epub 2013/08/06. doi: 10.1002/ijc.28411. PubMed PMID: 23913554.
24. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):807-15. Epub 2012/11/03. doi: 10.1007/s10156-012-0485-5. PubMed PMID: 23117294.
25. Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(2):103-8. Epub 2011/04/07. doi: 10.1111/j.1479-828X.2010.01269.x. PubMed PMID: 21466509.
26. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013;445(1-2):224-31. Epub 2013/08/10. doi: 10.1016/j.virol.2013.07.015. PubMed PMID: 23928291.
27. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. 2013;66(3):207-17.
28. Poynten IM, Waterboer T, Jin F, Templeton DJ, Prestage G, Donovan B, et al. Human papillomavirus types 6 and 11 seropositivity: risk factors and association with ano-genital warts among homosexual men. *J Infect*. 2013;66(6):503-11. Epub 2013/03/27. doi: 10.1016/j.jinf.2013.03.005. PubMed PMID: 23528181.

29. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk Factors and Other Epidemiologic Considerations for Cervical Cancer Screening: A Narrative Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2011;155(10):698-705.
30. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, Sanjosé Sd, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women
A meta-analysis from cervical infection to cancer, *International Journal of Cancer* Volume 131, Issue 10. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2012 15; 131(10):[2349-59 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.27485/abstract>.
31. Illades-Aguiar B, Alarcon-Romero Ldel C, Antonio-Vejar V, Zamudio-Lopez N, Sales-Linares N, Flores-Alfaro E, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus types in cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, and with no intraepithelial lesions in women from Southern Mexico. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):291-6. Epub 2010/03/05. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.036. PubMed PMID: 20199804.
32. Peralta-Rodriguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, Mendoza-Rodriguez M, Taniguchi-Ponciano K, Gonzalez-Yebra B, et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infectious agents and cancer.* 2012;7(1):34. doi: 10.1186/1750-9378-7-34. PubMed PMID: MEDLINE:23199368.
33. Eide ML, Debaque H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Ann Pathol.* 2012;32(6):e15-23, 401-9. Epub 2012/12/19. doi: 10.1016/j.annpat.2012.09.231. PubMed PMID: 23244480.
34. Cuschieri K, Hardie A, Hovland S, Hoaas B, Karlsen F, Cubie H. Comparison of the sensitivities of three commercial assays for detection of the high risk HPV types 16, 18 and 45. *J Virol Methods.* 2013;193(1):147-50. Epub 2013/06/04. doi: 10.1016/j.jviromet.2013.05.013. PubMed PMID: 23727117.
35. Giorgi Rossi P, Bisanzi S, Paganini I, Di Iasi A, Angeloni C, Scalisi A, et al. Prevalence of HPV high and low risk types in cervical samples from the Italian general population: a population based study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:214.
36. Argyri E, Papaspyridakos S, Tsimplaki E, Michala L, Myriokefalitaki E, Papassideri I, et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology. *BMC Infectious Diseases.* 2013;13(1):53. PubMed PMID: doi:10.1186/1471-2334-13-53.
37. Moscicki A, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh T, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1373 - 80. PubMed PMID: doi:10.1097/AOG.0b013e3181fe777f.
38. Harper D, Franco E, Wheeler C, Moscicki A, Romanowski B, Roteli-Martins C, et al. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet.* 2006;367(9518):55 - 1247.
39. Panotopoulou E, Tserkezoglou A, Kouvousi M, Tsiaousi I, Chatzieleftheriou G, Daskalopoulou D, et al. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women. *J Med Virol.* 2007;79(12):1898 - 9. PubMed PMID: doi:10.1002/jmv.21025.
40. Stamataki P, Papazafiropoulou A, Elefsiniotis I, Giannakopoulou M, Brokalaki H, Apostolopoulou E, et al. Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic. *BMC Infect Dis.* 2010;15:10 - 27.
41. Ricci A P, Perucca P E, Koljanin V J, Baeriswyl T E. CITOLOGÍA DE BASE LÍQUIDA: REVISIÓN DE LA HISTORIA Y LOS ESTUDIOS AL RESPECTO. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2004;69:256-62.

42. Mills A, Balasubramaniam R, Longacre TA, Kong CS, Pinsky BA. Laboratory-developed L1 sequencing and type-specific, real-time polymerase chain reaction for the detection and typing of human papillomaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(1):50-4. Epub 2013/01/02. doi: 10.5858/arpa.2011-0392-OA. PubMed PMID: 23276174.
43. Quddus MR, Manna P, Sung CJ, Kerley S, Steinhoff MM, Lawrence WD. Prevalence, distribution, and viral burden of all 15 high-risk human papillomavirus types in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix: a multiplex real-time polymerase chain reaction-based study. *Hum Pathol.* 2013. Epub 2013/12/21. doi: 10.1016/j.humpath.2013.07.048. PubMed PMID: 24355194.
44. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstetrics and gynecology.* 2012;120(6):1465-71.
45. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):222-30. Epub 2013/07/19. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.078. PubMed PMID: 23863357.
46. Hamont Dv, Ham MAPCv, Bakkers JMJE, Massuger LFAG, Melchers WJG. Evaluation of the SPF10-INNO LiPA Human Papillomavirus (HPV) Genotyping Test and the Roche Linear Array HPV Genotyping Test. 2006. doi: 10.1128/JCM.00517-06.
47. Sias C, Garbuglia AR, Piselli P, Cimaglia C, Lapa D, Del Nonno F, et al. Comparison of the Abbott RealTime High Risk HPV with Genomica HPV Clinical Array for the detection of human papillomavirus DNA. *Apmis.* 2013;121(11):1054-63. Epub 2013/02/13. doi: 10.1111/apm.12054. PubMed PMID: 23398447.
48. Donà MG, Ronchetti L, Giuliani M, Carosi M, Rollo F, Congiu M, et al. Performance of the Linear Array HPV Genotyping Test on Paired Cytological and Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Cervical Samples. 2013;15(3):373-9.
49. de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol.* 1995;76 (Pt 4):1057-62. Epub 1995/04/01. PubMed PMID: 9049358.
50. Di Cesare M. Estudio sobre Patrones Emergentes en la Fecundidad y la Salud Sexual y Reproductiva y sus Vínculos con la Reducción de la pobreza en América latina Santiago de Chile 2006 [cited 2018]. Available from: <https://http://www.cepal.org/celade/noticias/paginas/5/27255/dicesare.pdf>.
51. Cortés Alfaro A, Sordo Rivera ME, Cumbá Abreu C, García Roche RG, Fuentes Abreu J. Comportamiento sexual y enfermedades de transmisión sexual en adolescentes de secundaria básica de Ciudad de la Habana, 1995-1996. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología.* 2000;38:53-9.
52. Serman F. CANCER CERVICOUTERINO: EPIDEMIOLOGIA, HISTORIA NATURAL Y ROL DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO: PERSPECTIVAS EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2002;67:318-23.
53. Kaul P, Stevens-Simon C, Saproo A, Coupey SM. Trends in Illness Severity and Length of Stay in Inner-city Adolescents Hospitalized for Pelvic Inflammatory Disease. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 21(5):289-93.
54. Li N, Hang D, Yang L, Feng X, Lyu Z, Xie S, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among Daqing City women in China with normal cytology: a pilot prospective study. *Oncotarget.* 2017;8(46):81455-61.
55. Zhao J-W, Fang F, Guo Y, Zhu T-L, Yu Y-Y, Kong F-F, et al. HPV16 integration probably contributes to cervical oncogenesis through interrupting tumor suppressor genes and inducing

chromosome instability. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* : CR. 2016;35:180. doi: 10.1186/s13046-016-0454-4. PubMed PMID: PMC5123399.

56. Hu Z, Zhu D, Wang W, Li W, Jia W, Zeng X, et al. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nat Genet.* 2015;47(2):158-63. Epub 2015/01/13. doi: 10.1038/ng.3178. PubMed PMID: 25581428.

57. Cao M, Shah W, Qi J, Zhou Y, Wang Y, Chen H. Prognostic significance of human papillomavirus viral load in correlation with different therapeutic modalities in cervical cancer patients. 2016;212(9):804-10.

58. Sundström K, Ploner A, Dahlström LA, Palmgren J, Dillner J, Adami H-O, et al. PROSPECTIVE STUDY OF HPV16 VIRAL LOAD AND RISK OF IN SITU AND INVASIVE SQUAMOUS CERVICAL CANCER. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2013;22(1):150-8.

59. Botezatu A, Socolov D, Goia CD, Iancu IV, Ungureanu C, Huica I, et al. The relationship between HPV16 and HPV18 viral load and cervical lesions progression. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2009;68(3):175-82. Epub 2010/04/07. PubMed PMID: 20361539.

60. Risser JMH, Risser WL, Risser AL. Epidemiology of Infections in Women. *Infectious Disease Clinics.* 22(4):581-99.

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Anais Berlanga Garza

Candidato para el grado de

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Tesis: “EXPRESIÓN CLÍNICA DEL VPH ASOCIADO A LESIONES INTRAEPITELIALES Y SU TENDENCIA A PROGRESIÓN HACIA CANCER-CERVICO UTERINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO, DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 15 de Junio de 1988, hija de Eligio Guadalupe Berlanga Moreno y Olga Garza Salazar.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2012

Experiencia Profesional: Residente de Ginecología y Obstetricia de tiempo completo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.