



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

CONDUCTA DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICA EN PACIENTES QUE SE ENCUENTRAN
EN SEGUIMIENTO Y QUE CUENTAN CON PRUEBAS MOLECULARES PARA VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. EDGAR LEONARDO SOTELO REAL

ASESOR:

DRA. JANETH MÁRQUEZ ACOSTA



CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Carta de aceptación de trabajo de tesis	3
Resumen	4
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	8
Justificación	8
Objetivos	9
Tipo de estudio	10
Material y métodos	11
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones	16
Bibliografía	19
Anexos	20

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que el C. Edgar Leonardo Sotelo Real residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis **“Conducta diagnóstico terapéutica en pacientes que se encuentran en seguimiento y que cuentan con pruebas moleculares para virus del papiloma humano”** con número de registro del proyecto **R-2018-3606-025** por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

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

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

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

Dr. Sebastián Carranza Lira

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

Dra. Janeth Márquez Acosta

Asesor de tesis
Médico de base adscrito al servicio de clínica de displasias
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

RESUMEN

Introducción: El virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal del cáncer de cuello uterino. Esta familia de virus heterogéneos incluye más de 200 genotipos. El VPH se puede agrupar en categorías de "alto riesgo" y "bajo riesgo" en función de su potencial oncogénico. Los genotipos VPH 16 y 18 son los factores causantes del 71% de los cánceres de cuello uterino. La infección "persistente" con un genotipo VPH de alto riesgo se considera el factor de riesgo más importante en el desarrollo del cáncer de cuello uterino.

Objetivos: Conocer la conducta clínica con base en los resultados de las pruebas moleculares obtenidos en paciente que se encuentran en seguimiento por lesión intraepitelial en la clínica de colposcopia.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para determinar la conducta terapéutica y pronóstico en cuatro grupos de pacientes (grupo 1: pacientes con citología indeterminada, ASC-US y ASC-H, grupo 2: pacientes postcono, grupo 3: pacientes con discrepancia cito-histo-colposcópica y grupo 4: pacientes con lesión de bajo grado persistente) que se encontraban en el seguimiento en la clínica de colposcopia, de acuerdo al resultado de determinación de genotipo de VPH que obtuvieron. Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas, obteniendo frecuencias absolutas y proporciones de las variables categóricas.

Resultados: Los resultados de acuerdo a los 4 grupos fueron: en el grupo 1 (citología indeterminada) obtuvieron resultado positivo a VPH AR 77.3% y negativo 22.7%, en grupo 2 (postcono) tuvieron resultado de positivo 57.5% y 42.5% negativo, en grupo 3 (por discrepancia cito-histo-colposcópica) con resultado positivo 44.8% y negativo 55.2%, y en grupo 4 (LIEBG persistente) 55.7% con resultado positivo y negativo 44.3%.

Discusión: En el presente estudio se puede corroborar la utilidad clínica de las pruebas moleculares tanto en aquellas con indicación precisa como ASC-US y posterior a cono, sin embargo también se demostró su utilidad clínica en discrepancia y lesión intraepitelial de bajo grado persistente.

Conclusiones: Se recomienda realizar pruebas moleculares solo en los casos que se demostraron su utilidad clínica y no realizarlas en los cuales no se ha demostrado.

Palabras claves: Virus de papiloma humano, pruebas moleculares, lesión intraepitelial.

SUMMARY

Introduction: The human papilloma virus (HPV) is the causative agent of cervical cancer. This family of heterogeneous viruses includes more than 200 genotypes. HPV can be grouped into "high risk" and "low risk" categories based on its oncogenic potential. HPV genotypes 16 and 18 are the causative factors of 71% of cervical cancers. "Persistent" infection with a high-risk HPV genotype is considered the most important risk factor in the development of cervical cancer.

Objectives: To know the clinical behavior based on the results of the molecular tests obtained in patients who are in follow-up due to intraepithelial lesion in the colposcopy clinic.

Material and methods: An observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study was conducted to determine therapeutic behavior and prognosis in four groups of patients (group 1: patients with indeterminate cytology, ASC-US and ASC-H, group 2: postcone patients, group 3: patients with cyto-histo-colposcopic discrepancy and group 4: patients with persistent low-grade lesion) who were followed up in the colposcopy clinic, according to the result of the HPV genotype determination they obtained. Descriptive statistics will be used with measures of central tendency and dispersion of the quantitative variables, obtaining absolute frequencies and proportions of the categorical variables.

Results: The results according to the 4 groups were: in group 1 (indeterminate cytology) they obtained positive result to HPV AR 77.3% and negative 22.7%, in group 2 (postcone) they had positive result 57.5% and 42.5% negative, in group 3 (cyto-histo-colposcopic discrepancy) with positive result 44.8% and negative 55.2%, and in group 4 (persistent LIEBG) 55.7% with positive and negative result 44.3%.

Discussion: In the present study, the clinical usefulness of the molecular tests can be corroborated both in those with precise indication and ASC-US and posterior to cone, however, its cystic utility in discrepancy and persistent low-grade intraepithelial lesion was also demonstrated.

Conclusions: It is recommended to perform molecular tests only in those cases that demonstrated their clinical usefulness and not to perform them in those that have not been demonstrated.

Key words: Human papilloma virus, molecular tests, intraepithelial lesion.

ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal del cáncer de cuello uterino¹. Esta familia de virus heterogéneos incluye más de 200 genotipos²; entre los cuales, más de 40 tipos de HPV pueden propagarse fácilmente a través del tracto genital³. Catorce genotipos de VPH (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se consideran "de alto riesgo" para causar cáncer de cuello uterino^{4, 5}. Aunque la mayoría de las mujeres sexualmente activas se infectan con algún genotipo de VPH⁶, menos del 10% de las mujeres cursan con infección persistente⁷, por el contrario gran parte de las infecciones de VPH remitirá o se limitará por sí sola, cuando el sistema inmunológico es competente. La infección "persistente" con los genotipos VPH de alto riesgo es el factor clave que contribuye al desarrollo del cáncer de cuello uterino⁷⁻⁹.

En las últimas décadas, se ha estudiado y comprendido la historia natural de la infección por VPH y se han logrado grandes avances en la biología molecular, lo que ha permitido el desarrollo de diferentes métodos y técnicas para la identificación de los diferentes genotipos específicos del VPH. Las partículas de VPH se visualizaron por primera vez a mediados del siglo XX y, a fines de la década de 1990, se descubrió que los genotipos de VPH de alto riesgo eran el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Durante las últimas dos décadas, se han desarrollado varias pruebas de genotipado de VPH, y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) ha aprobado tres tipos de vacunas diseñadas para prevenir la infección por VPH. La identificación de pacientes con infección por VPH-AR es esencial para prevenir el cáncer de cuello uterino, optimizar el diagnóstico y a implementar tratamientos y protocolos de seguimiento más adecuados para pacientes afectados por esta enfermedad. Existen diferentes compañías que han desarrollado, manufacturado y comercializado pruebas diagnósticas basadas en identificación de genes para el tamizaje, monitoreo y diagnóstico de VPH.

El conocimiento de la virología del VPH es esencial para comprender el desarrollo del cáncer de cuello uterino. La estructura del genoma del VPH se caracterizó en 1965¹⁰, y esta información contribuyó en gran medida a la comprensión del papel del VPH en el cáncer de cuello uterino¹¹⁻¹³.

El VPH pertenece a la familia de los papilomaviridos, puede agruparse en categorías de "alto riesgo" y "bajo riesgo" en función de su potencial oncogénico. Entre los 14 genotipos de VPH de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), los dos más comunes (VPH 16 y 18) son los factores causantes del 71% de los cánceres de cuello uterino¹⁶. Dos genotipos de VPH de bajo riesgo (VPH 6 y 11) contribuyen a la formación de verrugas genitales, la mayoría de las cuales requieren tratamiento¹⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura internacional existe evidencia científica clara de la relación de la infección persistente por virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer cervicouterino, sin embargo esto depende del genotipo del virus. Se han desarrollado múltiples métodos para su identificación dentro de los cuales se encuentra PCR tipo COBAS, el cual es aceptado por FDA. Existen indicaciones precisas y aceptadas en la evidencia científica para realizar estas pruebas y es importante que los médicos comprendan qué tipo de pruebas pueden utilizar (de entre todas las que existen), en qué circunstancias, con qué especímenes y el significado del informe emitido. No se ha determinado la utilidad clínica de la misma en nuestro hospital, considerando la importancia que se le ha dado para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas, así como establecer un pronóstico para la paciente.

JUSTIFICACIÓN

Las utilidades clínicas descritas de la realización de las pruebas moleculares de VPH es poder asignar el intervalo de seguimiento de las pacientes, realizar una intervención terapéutica y tener posibilidad de egresarlas a su unidad de medicina familiar, y con todo esto contribuir a disminuir el número de consultas, estudios seriados (colposcopia, citologías y biopsias) así como tratamientos innecesarios en las pacientes, impactando en los costos totales de atención y disminuyendo el estrés o ansiedad generado a estas pacientes. Así también se puede dar un seguimiento y control a las pacientes positivas a virus de alto riesgo tomando decisiones terapéuticas más adecuadas y oportunas mejorando el pronóstico.

OBJETIVOS:**OBJETIVO GENERAL**

Conocer la conducta clínica que se tuvo de acuerdo a los resultados obtenidos en paciente a las que se realizaron pruebas moleculares que se encontraban en seguimiento por lesión intraepitelial en la clínica de colposcopia del Hospital en el periodo comprendido del 1 de marzo de 2015 al 30 marzo del 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar cuáles fueron los resultados de las pruebas moleculares realizadas

Determinar cuál fue la conducta a seguir de acuerdo al resultado de las pruebas moleculares en las pacientes a las cuales se realizaron.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para determinar la conducta clínica que se tomó y la evolución de las pacientes de acuerdo a la determinación del genotipo de VPH en pacientes que se encontraban en seguimiento por lesión intraepitelial en la clínica de displasias.

Se realizó el análisis con estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas, obteniendo frecuencias absolutas y proporciones de las variables categóricas.

Se obtuvieron solo los expedientes clínicos del archivo clínico de dicho hospital, de las pacientes, que estuvieron en seguimiento por alguna lesión intraepitelial en la clínica de colposcopia del Hospital en el periodo comprendido del primero de marzo del 2015 al treinta de marzo del 2018, que cuenten con todos los elementos requeridos para la obtención de los datos que a continuación se señalan: nombre, edad, diagnóstico de Papanicolaou, colposcopia, patología y resultado de pruebas moleculares.

PROCEDIMIENTOS:

Descripción: Se identificaron pacientes enviadas a la clínica de displasias del Hospital de Gineco-Obstetricia Luis Castelazo Ayala por lesión intraepitelial de cualquier grado, se corrobora el diagnóstico por citología exfoliativa o toma de biopsia, se identificaron pacientes a las que se realizó pruebas moleculares, se recabaron solo los expedientes del archivo clínico de las pacientes que cumplan con los criterios establecidos.

Se recabaron el resultado de las pruebas moleculares y se clasificarán de acuerdo al genotipo obtenido, y se analizará posteriormente la conducta clínica tomada.

Análisis estadístico: Se utilizó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. El análisis estadístico se realizó el programa SPSS V. 24 para Windows. Los datos del estudio son presentados con estadística descriptiva, con porcentajes e incidencia.

RESULTADOS

Se tomaron 232 pruebas de PCR tipo COBAS en pacientes con citología anormal en seguimiento en la clínica de colposcopia del hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", dentro del periodo comprendido entre 1° de marzo del 2015 al 30 de marzo del 2018, y se dividieron en 4 grupos de acuerdo a su indicación.

Los resultados de acuerdo a los 4 grupos fueron: en el grupo 1 (citología indeterminada) obtuvieron resultado positivo a VPH AR en 77.3% y negativo 22.7%, en grupo 2 (postcono) tuvieron resultado de positivo 57.5% y 42.5% negativo, en grupo 3 (por discrepancia cito-histo-colposcópica) con resultado positivo 44.8% y negativo 55.2%, y en grupo 4 (LIEBG persistente) 55.7% con resultado positivo y negativo 44.3%. (Gráfica 1).

Del grupo 1, se dividieron en dos subgrupos, el primero corresponde a pacientes con citología de ASC-H y el segundo con ASC-US (Gráfica 2). De las pacientes con citología con ASC-H el 20% fueron positivas a VPH-AR. De ellas 75% ameritó tratamiento escisional y el 25% se mantuvo en seguimiento y ninguna paciente de este grupo se dio de alta. El 80% tuvieron negativo, todas se mantuvieron en seguimiento, y ninguna paciente ameritó tratamiento o se dio de alta. (Gráfica 3)

El segundo subgrupo corresponde a las pacientes con reporte de citología ASC-US, el 23.5% tuvo resultado positivo. De estas pacientes el 50% ameritó tratamiento quirúrgico, el 50% se mantuvieron en seguimiento y ninguna paciente se egresó. El 76.5% fueron negativo, de estas solo el 7.7% ameritó tratamiento quirúrgico, el 7.7% se mantuvieron en seguimiento y el 84.6% se dieron de alta. (Gráfica 4)

Del grupo 2 (postcono), el 57.3% tuvo resultado positivo y el 42.5% negativo. De las que tuvieron resultado positivo en este grupo, el 23.8% ameritó tratamiento quirúrgico (segundo cono o histerectomía), el 73.8% se mantuvo en seguimiento, y 2.4% se egresaron. De las que tuvieron resultado negativo 6.5% ameritó tratamiento quirúrgico, el 61.3% se mantuvieron en seguimiento, y el 32.3% se egresaron. (Gráfica 5)

Del grupo 3 (discrepancia cito-histo-colposcópica), un 44.8% tuvieron resultado positivo, de las cuales el 73.3% ameritó tratamiento quirúrgico, el 27.7% se mantuvieron en seguimiento, y ninguna paciente se egresó del servicio. En este grupo el 55.2% tuvo resultado negativo, el 43.2% ameritó tratamiento quirúrgico, el 5.4% se mantuvieron en seguimiento y el 51.4% se egresó del servicio. (Gráfica 6).

Del grupo 4 (LIEBG persistente), un 55.7% tuvieron resultado positivo y 44.3% negativo. En este grupo de las que tuvieron resultado positivo un 43.6% ameritaron tratamiento quirúrgico, el 46.2% se mantuvo en seguimiento y el 10.2% se dio de alta. Las que tuvieron resultado negativo, el 6.5% ameritó tratamiento quirúrgico, el 9.7% se mantuvo en seguimiento, el 83.8% se egresó. (Gráfica 7).

DISCUSIÓN

En cuanto a la indicación para realización de pruebas moleculares de detección de VPH, se encuentran aceptadas dos indicaciones principales: en pacientes con citologías indeterminadas con reporte ASC-US y en pacientes que se les realizó un cono cervical por algún grado de lesión ya que tiene un alto grado de evidencia que apoya su uso para valorar el pronóstico de recurrencia de estas pacientes. Además existen otras indicaciones para uso clínico de estas pruebas, que tienen evidencia menos sustentada en la literatura, como son pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado persistente, discrepancia cito-histo-colposcópica, anomalía de las células glandulares (AGC) y ASC-H.

En el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” se realizan estas pruebas moleculares en cuatro grupos de pacientes de acuerdo a las indicaciones fueron: citología indeterminada, post cono, discrepancia cito-histo-colposcópica y LIEBG persistente.

En el grupo en el cual la indicación es por una citología indeterminada, se engloban pacientes con citología con resultado de ASC-H para lo cual no se recomienda realizar estas pruebas ya que la mayoría a presenta alguna lesión de cualquier grado lo cual se correlaciona con los resultados de nuestro estudio ya que independientemente del resultado de las pruebas moleculares la mayoría ameritó un tratamiento quirúrgico. Sin embargo existe suficiente evidencia en cuanto a la realización de pruebas moleculares en pacientes con resultado de citología con ASC-US ya que en este caso no precisa la presencia de una lesión por lo cual es necesario complementar el estudio de estas pacientes. En este estudio observamos que las pacientes con un resultado positivo la mitad ameritaron un tratamiento quirúrgico y la otra mitad se mantuvieron en seguimiento por el riesgo de progresión, sin embargo con un resultado negativo la gran mayoría de estas pacientes pudieron ser egresadas para continuar vigilancia anual en primer nivel de atención por el bajo riesgo de progresión de estas pacientes.

Existe evidencia de la utilidad clínica en los casos en los cuales la indicación es posterior a la realización de un cono, ya que las pruebas moleculares son capaces de detectar recurrencia o enfermedad residual más rápidamente, en nuestro estudio la mayor parte de los casos con resultado positivo se mantuvieron en vigilancia por riesgo de recurrencia y similar en los casos que cuentan con resultado negativo sin embargo en este grupo pudieron ser egresadas a primer nivel ya que el riesgo de recurrencia o progresión es

bajo, correlacionando con el hecho que un muy bajo porcentaje ameritó manejo quirúrgico posterior a cono.

Otra de las indicación es la discrepancia cito-histo-colposcópica, en este grupo todos los casos fueron referidos por reporte de citología con lesión intraepitelial de alto grado, de las cuales aquellos con resultado positivo en la mayoría de los casos ameritaron un tratamiento quirúrgico, seguido de un bajo porcentaje que se mantiene en vigilancia por riesgo de progresión, sin embargo en pacientes con resultado negativo la mayoría pudieron ser egresadas por el bajo riesgo de progresión para continuar vigilancia, seguido de las que ameritaron manejo quirúrgico ya que la mayoría de estas pacientes se pudo demostrar una lesión de alto grado por algún otro método, y muy bajo porcentaje amerita seguimiento.

Por último se realizaron pruebas moleculares cuando existe una lesión intraepitelial de bajo grado persistente ya que de contar con resultado positivo el riesgo de progresión a alto grado o carcinoma es mayor, al contrario de aquellas con resultado negativo ya que el riesgo de progresión es mucho menor, lo cual podemos observar en nuestro estudio ya que las pacientes con resultado positivo se mantuvieron en vigilancia por el alto riesgo de progresión seguidas de las que ameritaron tratamiento quirúrgico, en los casos con resultados negativos la gran mayoría de las pacientes pudieron ser egresadas por el bajo riesgo de progresión.

En el presente estudio se puede corroborar la utilidad clínica de las pruebas moleculares tanto en aquellas con indicación precisa como ASC-US y posterior a cono, sin embargo también se demostró su utilidad cínica en discrepancia y lesión intraepitelial de bajo grado persistente.

CONCLUSIÓN

En el hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” desde 2016 se realizan pruebas moleculares para VPH siendo tomando en cuenta ciertas indicaciones esto con la finalidad de poder obtener un pronóstico de acuerdo al riesgo de progresión o recurrencia de una lesión.

En las pacientes con citología indeterminada, en aquellas con ASC-H no se recomienda su realización ya que no cuenta con utilidad clínica, sin embargo se recomienda continuar realizando pruebas moleculares en ASC-US ya que pudimos corroborar la utilidad en estos casos.

En los casos que se realiza posterior a un cono, la mayor utilidad se demostró cuando el resultado es positivo ya que se evita egresar pacientes con alto riesgo de recurrencia o progresión.

Una de las indicaciones en las que mayormente se demostró su utilidad es en los casos de discrepancia ya que cuenta con una correlación muy importante en cuanto al resultado positivo y tratamiento quirúrgico, así como un resultado negativo y poder egresar a estas pacientes.

Para los casos de lesión intraepitelial de bajo grado persistente la mayor utilidad clínica se demostró con un resultado negativo ya que por el bajo riesgo de progresión pueden continuar vigilancia en primer nivel.

Se recomienda realizar pruebas moleculares solo en los casos que se demostraron su utilidad clínica y no realizarlas en los cuales no se ha demostrado su utilidad para disminuir costos y estudios innecesarios.

Las pruebas moleculares aunadas a la citología cervicovaginal son una muy buena herramienta para valorar progresión y recurrencia, con lo cual permite mantener vigilancia estrecha en pacientes con alto riesgo de progresión o recurrencia, con esto permite otorgar manejos oportunos a pacientes que en caso de progresión o recurrencia ameritan tratamientos más agresivos para mejorar la sobrevida.

Además permite egresar a pacientes que se encuentra en seguimiento por algún grado de lesión en clínica de displasias para continuar vigilancia anual en primer nivel de atención, esto la baja probabilidad de progresión o recurrencia, lo que permite disminuir los costos

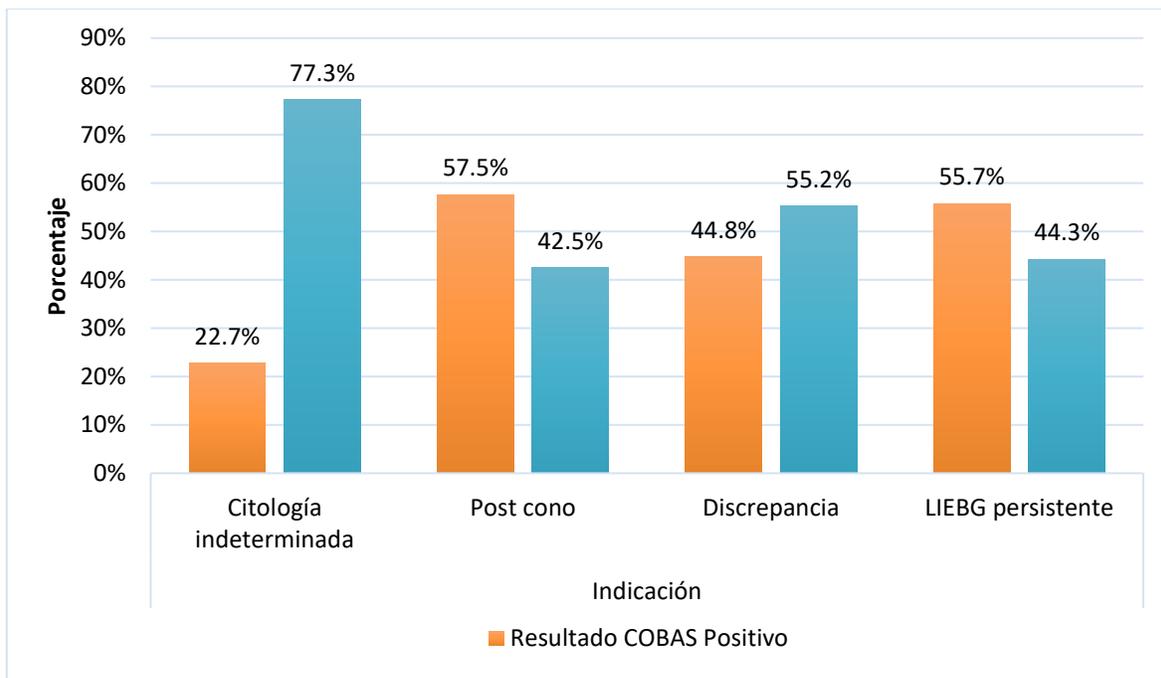
en cuanto a atención de las pacientes en nuestra unidad y evitar manejos más agresivos en pacientes que no lo ameritan hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account. *Virology* 2009;384:260-5.
2. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones [página web de Internet]. Stockholm, SE: International Human Papillomavirus Reference Center; c2015 [cited 2015 Nov 6]. Available from: <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>
3. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
4. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:572.
5. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:1-17.
6. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:187-93.
7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
8. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:513-7.
9. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses: epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 2015;7:3863-90.
10. Crawford LV. A study of human papilloma virus DNA. *J Mol Biol* 1965;13:362-72.

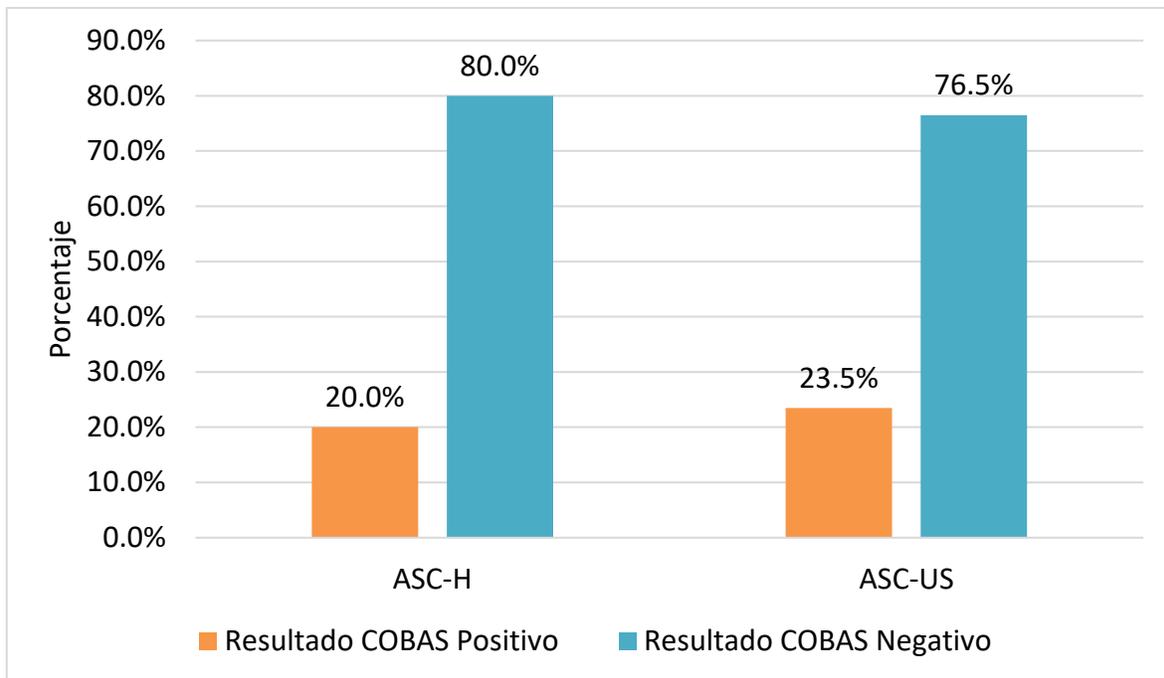
11. Zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974;13:650-6.
12. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36(2 pt 2):794.
13. Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;78:1-30.
14. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010;117(2 Suppl): S5-10.
15. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70-9.
16. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.

ANEXOS



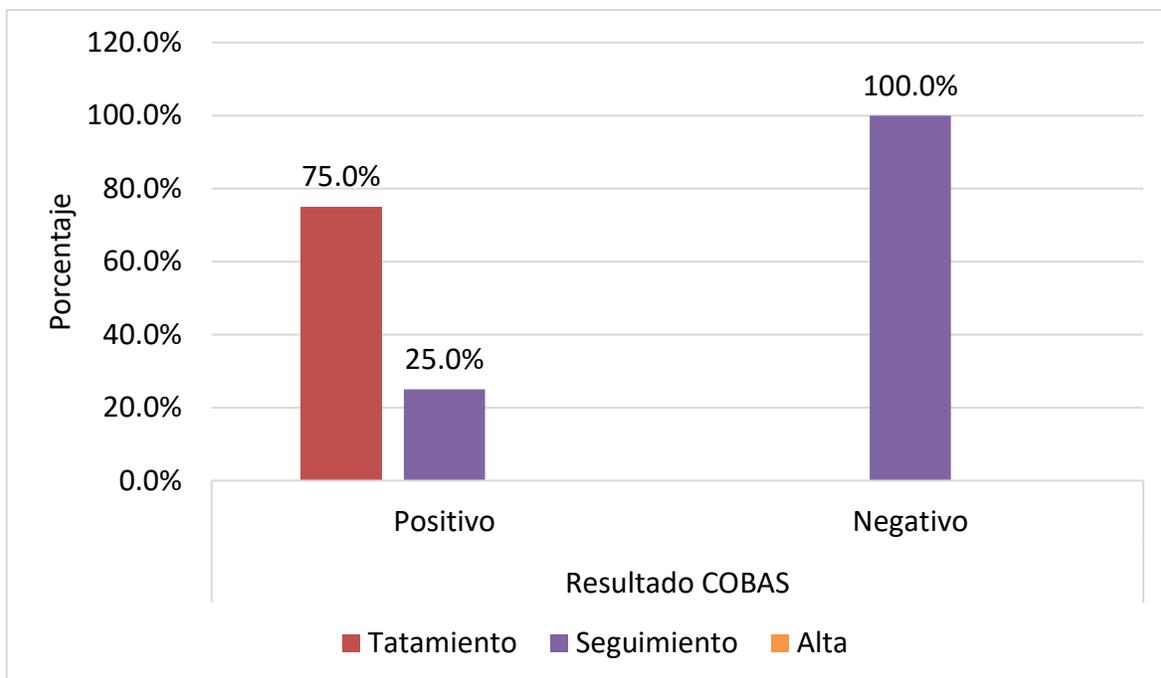
Gráfica 1. Resultado por indicación.

*COBAS: prueba molecular para detección de VPH-AR



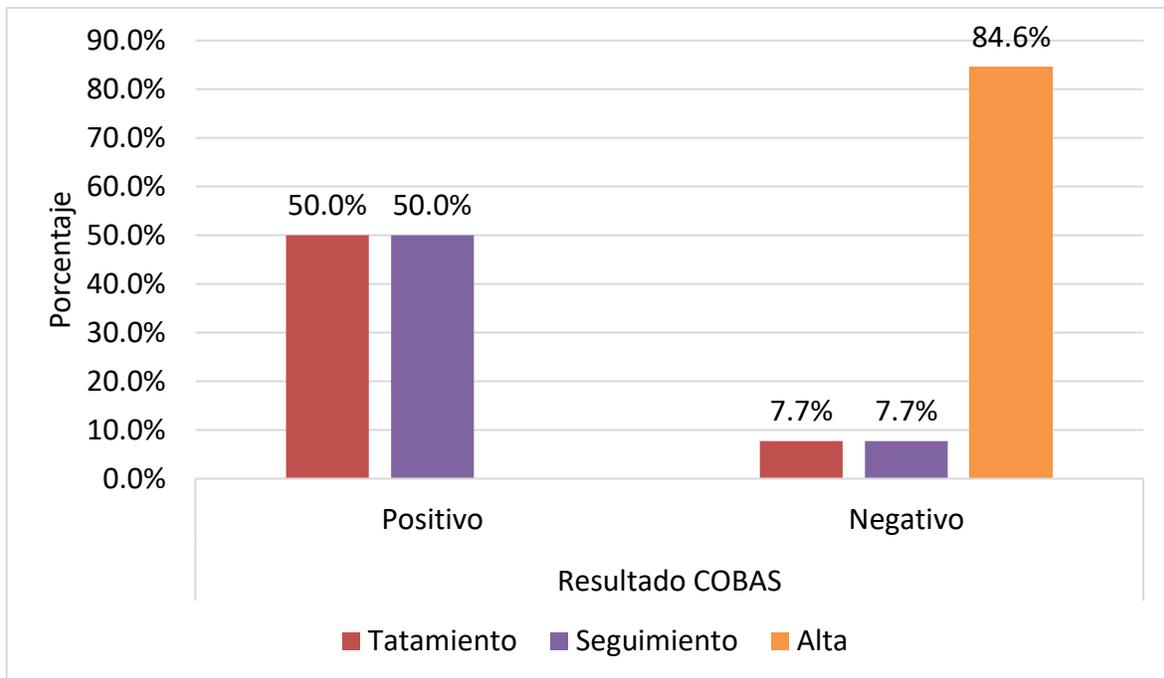
Gráfica 2. Resultado por indicación en citologías indeterminadas.

*COBAS: prueba molecular para detección de VPH-AR



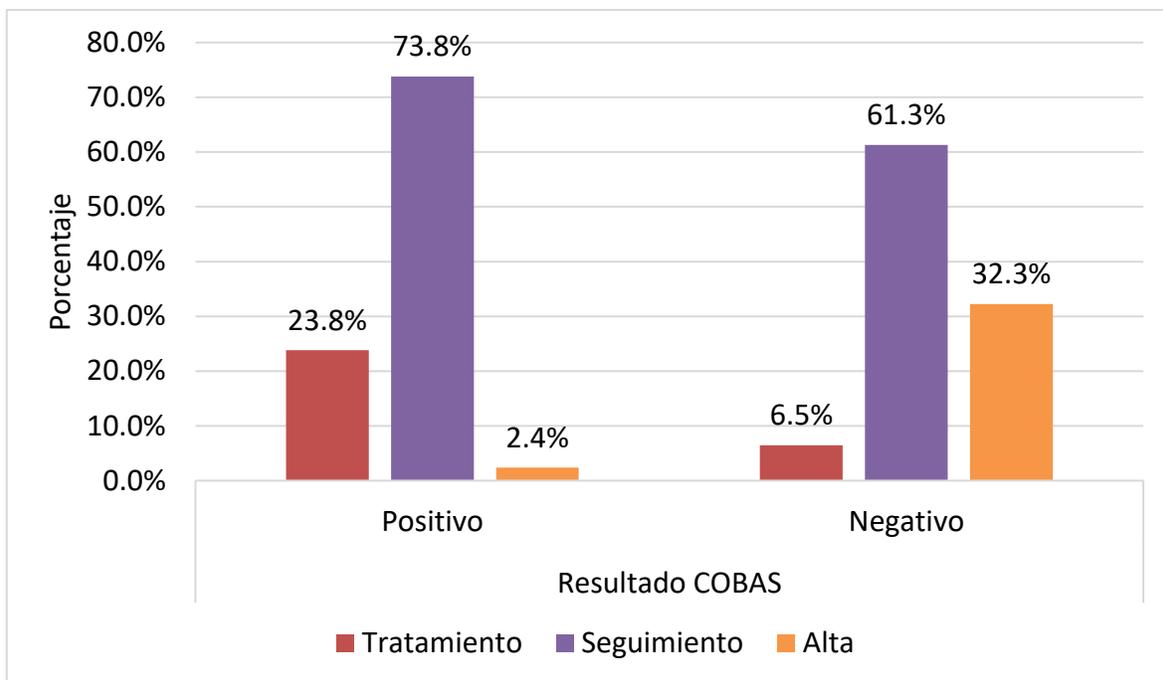
Gráfica 3. Conducta por resultado en indicación por ASC-H.

*COBAS: prueba molecular para detección de VPH-AR



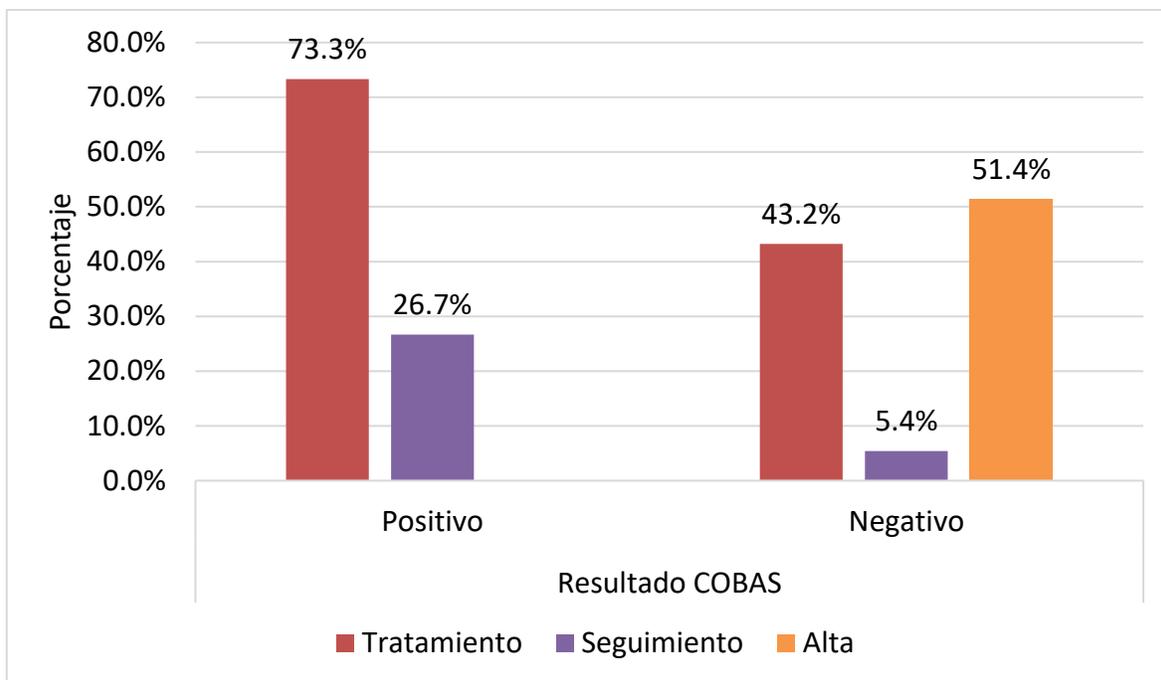
Gráfica 4. Conducta por resultado en indicación por ASC-US.

*COBAS: prueba molecular para detección de VPH-AR



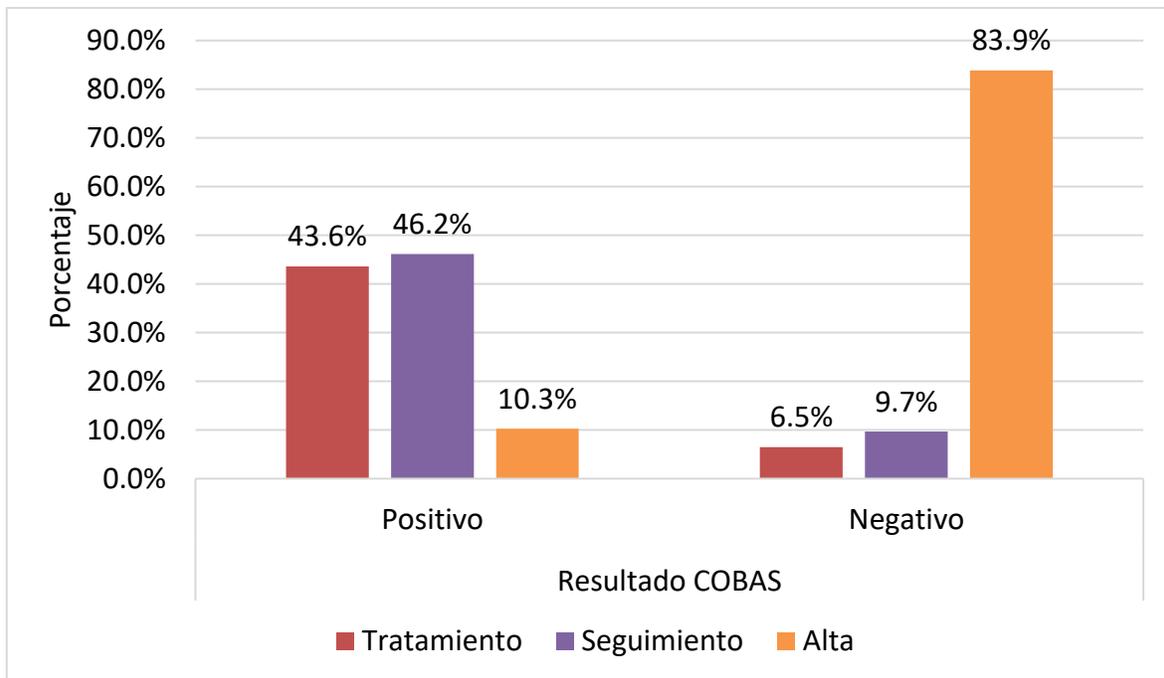
Gráfica 5. Conducta por resultado en pacientes post cono.

*COBAS: prueba molecular para detección de VPH-AR



Gráfica 6. Conducta por resultado en pacientes con discrepancia.

*COBAS: prueba molecular para detección de VPH-AR



Gráfica 7. Conducta por resultado en pacientes con LIEBG persistente.

*COBAS: prueba molecular para detección de VPH-AR

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Número de registro: _____

Número de afiliación: _____

Número progresivo: _____

Edad: _____

Diagnóstico de envío: _____

Resultado de Papanicolaou:

Folio: _____ Resultado: _____

Resultado de colposcopia: _____

PCR tipo COBAS:

Fecha de toma: _____

Fecha de resultado: _____

Resultado: _____

Decisión clínica:

1. Seguimiento
2. Manejo quirúrgico
3. Egreso

27/8/2018

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3606 con número de registro 17 CI 09 010 024 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 026 2016121.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

FECHA Lunes, 27 de agosto de 2018.

M.E. JANETH MÁRQUEZ ACOSTA
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Conducta diagnóstico terapéutica en pacientes que se encuentran en seguimiento y que cuentan con pruebas moleculares para virus del papiloma humano

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O** con el número de registro institucional:

№. de Registro
R-2018-3606-024

ATENTAMENTE

DR. OSCAR MORENO ALVAREZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD