

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**“Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea en mujeres con virus del papiloma humano”.**

presentada por

**Dr. Fernando Daniel Rodríguez Hernández**

para obtener el grado de

**Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León

San Pedro Garza García, Nuevo León; a 23 de octubre de 2019

---

Protocolo: COINVPH Titulado: “Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea en mujeres con virus del papiloma humano “Versión 4.0, fechado octubre 2019, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Fernando D. Rodríguez Hernández.

# INDICE

- 1.0 Datos de Identificación
- 2.0 Listado de Abreviaturas
- 3.0 Síntesis
- 4.0 Marco Teórico
  - 4.1 Planteamiento del Problema
- 5.0 Antecedentes y Justificación
  - 5.1 Antecedentes
  - 5.2 Justificación
- 6.0 Objetivos
  - 6.1 Objetivo General
  - 6.2 Objetivos Secundarios
- 7.0 Diseño del Estudio
  - 7.1 Clasificación del Estudio
  - 7.2 Tipo de Investigación
  - 7.3 Características del Estudio
  - 7.4 Tipo de Análisis
  - 7.5 En relación al tiempo
- 8.0 Metodología del Estudio
  - 8.1 Universo, Muestra Y Tamaño De La Muestra
  - 8.2 Cuadro de variables
  - 8.3 Criterios De Inclusión, Exclusión Y Suspensión De Los Participantes
    - 8.3.1 Inclusión.
    - 8.3.2 Exclusión.
    - 8.3.3 Suspensión.

- 9.0 Técnicas de análisis estadístico
  - 9.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables
  - 9.2 Programas a utilizar para análisis de datos.
  - 9.3 Técnicas, Procedimientos Y Métodos De Confiabilidad
- 10.0 Consideraciones Éticas
  - 10.1 Cumplimiento con las leyes y regulaciones
  - 10.2 Consentimiento informado
  - 10.3 Clasificación De La Investigación.
  - 10.4 Riesgos Previsibles Y Probables
  - 10.5 Protección Frente Al Riesgo Físico Y/O Emocional
- 11.0 Organización
  - 11.1 Recursos Humanos
  - 11.2 Recursos Materiales
- 12.0 Financiamiento
- 13.0 Resultados
- 14.0 Discusión
- 15.0 Conclusiones
- 16.0 Limitaciones
- 17.0 Bibliografía

## 1.0 Datos de Identificación

Protocolo Titulado “Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea y en mujeres con virus del papiloma humano”

- Autores y Grados  
Investigador Principal, Director: Dr. Carlos Villegas Cruz:  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Sub especialista en Oncología Ginecológica  
Profesor Clínico  
Profesor de la cátedra de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey  
Médico Adscrito del Departamento de Ginecología Oncológica ISSSTELEON

Co- director de Tesis  
Dra. C. Rocío Ortiz López  
Químico Farmacéutico-Biólogo  
Especialidad en Biología Molecular e Ingeniería Genética  
Doctorado en Biología Molecular e Ingeniería Genética  
Postdoctorado en el Gene-Vector Laboratory for Gene Therapy  
Líder del grupo de enfoque de investigación oncológica

Coinvestigador: Dr. Fernando Daniel Rodríguez Hernández  
Residente de Ginecología y Obstetricia

Colaboradores:  
Dra. Magdalena Hernández Bazaldua  
Dr. Abraham Álvarez Rosales  
M.C. Claudia Daniela Aguayo Millán  
Dra. Alma Leticia Ávila Hernández  
Dr. Aldo Martínez Larralde  
Dr. Luis Fernando García Rodríguez

- Departamentos Participantes:  
Servicio de Ginecología y Obstetricia
- Instituciones Participante  
ISSSTELEON
- Área de Investigación

Clínica

- Línea de Investigación
  - Oncología Ginecológica
  
- Fecha Probable de Inicio y terminación del Estudio
  - Mayo 2019- Octubre 2019

## 2.0 Listado de Abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado

CaCu: Cáncer cervicouterino

CT: Chlamydia Trachomatis

EPI: Enfermedad Inflamatoria Pélvica.

ITS: Infecciones de Transmisión Sexual

LIEAG: Lesión Intraepitelial de Alto Grado

LIEBG: Lesión Intraepitelial de Bajo Grado

NAATs: Amplificación De Ácidos Nucleicos

NG: Neisseria Gonorrhoeae

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

VPH- AR: Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo

VPH- BR: Virus del Papiloma Humano de Bajo Riesgo

VPH: Virus del Papiloma Humano

### 3.0 Síntesis

|  |  |
|--|--|
| Título   | “Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea y en mujeres con virus del papiloma humano “.  |
| Tipo de estudio  | Estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes de ISSSTELEON. Se tomará la prueba de PCR para VPH En pacientes que hayan tenido un resultado positivo, se realizaran pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) PCR con la finalidad de encontrar prevalencia de coinfección de clamidia y gonorrea. Posteriormente se analizará la presencia o no de lesión cervical y el grado de esta. |
| Clasificación del estudio Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17 | Investigación con riesgo mayor al mínimo.  |
| Objetivo Principal   | Identificar la prevalencia de coinfecciones por gonorrea y clamidia en las pacientes con estudio de VPH positivo.  |
| Objetivos Secundarios  | Analizar factores de riesgo de nuestra población y su asociación con la prevalencia de infecciones<br><br>Comparar la relación de prevalencia e incidencia de lesiones de cérvix y la presencia de patógenos extras de VPH.  |
| Pregunta de Investigación  | ¿Cuál es la prevalencia de infecciones por de clamidia y gonorrea en pacientes con VPH positivo?   |
| Grupo a investigar   | Pacientes que acudan a control en clínica de la mujer en la “Clínica de la Mujer” de la consulta de ginecología de ISSSTELEON  |

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
|                                 |              |
| "N"                             | 100 muestras |
| Duración aproximada del estudio | 3 meses      |

## 4.0 Marco Teórico

### 4.1. Planteamiento del Problema

Según el Centro de Investigación en Salud Poblacional y el Instituto Nacional de Salud Pública, en México, la edad promedio de inicio de actividad sexual en estudiantes de educación media superior de escuelas públicas de la Secretaría de Educación Pública es de 16 años, con una mayor precocidad en los chicos. El inicio temprano de la vida sexualmente activa, así como las múltiples parejas sexuales hacen a una mujer más propensa a contraer infecciones de transmisión sexual, así como de sufrir las complicaciones de estas <sup>1</sup>.

Tanto la *Chlamydia Trachomatis* (CT) como el Virus del papiloma humano y la *Neisseria Gonorrhoeae* (NG) son los agentes más comunes de infecciones de transmisión sexual en el mundo. Dada la frecuencia de estas infecciones, así como ausencia de manifestaciones clínicas y la falta administración de tratamiento no es infrecuente que se asocien coinfecciones y que aumente la patogenicidad de dichos agentes.

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en el mundo y está asociada a un amplio espectro de neoplasias benignas y malignas. Siendo el segundo agente infeccioso implicado en el desarrollo de cáncer solo por detrás del *Helicobacter Pylori*. Se estima que 5.2% de todos los tipos de cáncer podrían ser atribuidos a la infección por VPH. El VPH ha sido asociado con un 90 a 93% de los casos de cáncer anales, 12- 63% del cáncer orofaríngeo, 36 a 40% de cáncer de pene, 40 a 51% de los casos de cáncer vulvar 40 a 64% del cáncer vaginal y 99.7% del cáncer cérvico uterino (CaCu) <sup>2</sup>.

---

Protocolo: COINVPH Titulado: "Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea en mujeres con virus del papiloma humano "Versión 4.0, fechado octubre 2019, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Fernando D. Rodríguez Hernández.

Aproximadamente 100 subtipos de VPH con diferentes variaciones genéticas y potenciales oncogénicos han sido identificados y clasificados en tres grupos: *alto riesgo*, *probablemente de alto riesgo*, y *bajo riesgo*.

Se estima que alrededor del 11,4% de las mujeres en todo el mundo y el 9,4% de las mujeres mexicanas corren el riesgo de contraer una infección por VPH en algún momento de sus vidas. Además, se estima que más del 80% de las mujeres sexualmente activas se infectan con el VPH, y más del 50% de las mujeres jóvenes se infectan después de su primera relación sexual. Casi el 90% de las infecciones se eliminan espontáneamente durante un período de 3 años, y solo el 10% se convierten en infecciones persistentes. Entre estos últimos, solo el 1% se convierte en CaCu <sup>2</sup>.

En la actualidad existen pruebas que nos permiten demostrar la coexistencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), así como detección y clasificación de lesiones de cérvix. Se realizó un estudio en el sureste de México en el que se incluyeron 201 pacientes en los que se encontró asociación entre el VPH y otras ITS. Identificando el VPH16 como el virus oncogénico encontrado con mayor frecuencia. Asimismo, se asoció coinfección de cualquier subtipo de VPH con CT en 17.5%, Gardnerella Vaginalis en un 35.1% y Ureaplasma spp en un 54.1% <sup>3</sup>.

En otro estudio, realizado en la frontera de México se encontró asociación entre CT y Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) <sup>4</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de coinfección por CT y NG en pacientes diagnosticadas con infección por VPH.

## **5.0 Antecedentes y Justificación**

### **5.1. Antecedentes**



## **Virus del Papiloma Humano**

El VPH es una de las ITS más comunes en el mundo. Diferentes factores como el inicio precoz de la vida sexual, así como el aumento en el número de parejas sexuales han sido determinantes en la incidencia de ésta y de otras ITS. Se ha encontrado que la frecuencia de infección por VPH aumentó proporcionalmente según el número de parejas sexuales: siendo 15,1% (una pareja), 33,3% (dos parejas) y 51,5% (tres o más parejas), así como aumentándose en el tiempo de actividad sexual <sup>5</sup>.

Mientras la mayoría de las infecciones por VPH, son transitorias y se eliminan en un par de años después de la exposición desarrollando una progresión de la enfermedad, y finalmente, varias formas de cáncer cervical invasor. Factores de riesgo prevenibles pueden favorecer la eliminación del virus en ciertas poblaciones. Muchos estudios han demostrado que tanto la genética como el estilo de vida podrían favorecer la persistencia del virus. Por ejemplo, se ha demostrado que tanto el alcoholismo como el tabaquismo, son factores de riesgo importantes para la persistencia de VPH en región genital y oral <sup>6</sup>.

El CaCu es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado y la tercer principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de países subdesarrollados, estimando 527 000 nuevos casos y 265 700 muertes en todo el mundo en 2012. Cerca del 90% de muertes por cáncer cervicouterino ocurren en países en vías de desarrollo. La mayor parte de los casos de cáncer cervicouterino son causados por persistencia del VPH, el cual, es detectado en 99% de los tumores de cérvix, particularmente los subtipos oncogénicos como VPH 16 y 18 <sup>7</sup>.

## **Chlamydia trachomatis**

Durante más de 20 años, las infecciones causadas por la bacteria intracelular obligada CT, han sido las infecciones bacterianas de transmisión sexual reportadas con mayor frecuencia en los Estados Unidos. Las infecciones causadas por la CT a menudo son asintomáticas tanto en hombres como en mujeres, por lo que la detección de rutina es esencial para la detección de la infección. Su naturaleza asintomática facilita la transmisión entre parejas. Cuando son sintomáticas, las mujeres pueden presentar cervicitis que puede progresar a una enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) <sup>8</sup>.

---

Protocolo: COINVPH Titulado: "Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea en mujeres con virus del papiloma humano" Versión 4.0, fechado octubre 2019, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Fernando D. Rodríguez Hernández.

CT es una bacteria intracelular obligada cuyo único huésped natural son los humanos. Aunque se presentan asintomáticas en la mayoría de las mujeres, las infecciones por clamidia del tracto genital son una de las principales causas de la enfermedad inflamatoria pélvica, la infertilidad del factor tubárico y el embarazo ectópico. CT ha desarrollado mecanismos exitosos para evitar la destrucción por autofagia y el sistema inmunitario del huésped y persistir dentro de las células epiteliales del huésped. Una característica distintiva de CT, especialmente en el tracto genital femenino, es que la mayoría de las mujeres infectadas permanecen asintomáticas y, por lo tanto, no buscan tratamiento. En las pacientes portadoras, CT puede evitar la destrucción por parte del sistema inmunitario innato y adaptativo del huésped, y por autofagia, migra al tracto genital superior y establece una infección crónica <sup>9</sup>.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) (PCR) tienen superior sensibilidad y adecuada especificidad en comparación con otros métodos para detección de CT en el tracto genital de hombres y mujeres.

### **Neisseria Gonorrhoeae**

En Estados Unidos, la gonorrea es la segunda enfermedad transmisible vía sexual después de la clamidia. A diferencia del VPH y clamidia, las manifestaciones clínicas de la gonorrea son más floridas dentro de las que incluye uretritis, conjuntivitis, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria, faringitis y enfermedad diseminada.

Similar a la Clamidia, la detección óptima de NG en hombres y mujeres es lograda con NAATs tomados con hisopos vía vaginal o cervical en mujeres o en orina tanto en hombres como en mujeres <sup>10</sup>.

### **Coinfección de agentes sexualmente transmisibles y su relación con lesiones cervicales**

La prevalencia real por VPH y coinfecciones no está clara, se estima que un 4.6%- 5.8 % de las pacientes con presencia de VPH identificada por PCR pueden tener coinfección por CT,

---

Protocolo: COINVPH Titulado: "Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea en mujeres con virus del papiloma humano "Versión 4.0, fechado octubre 2019, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Fernando D. Rodríguez Hernández.

asociada estrechamente y en proporción con el número de parejas sexuales.<sup>11,14</sup> Además, se estima que las pacientes con coinfección de VPH de alto riesgo y CT presentan 5 veces más riesgo de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG). Se ha encontrado que la coinfección de VPH de alto riesgo con Neisseria Gonorrea se asoció a un mayor riesgo de ASC- US (RR 10.96) y LIEAG (RR 17.3)<sup>15</sup>.

El desarrollo de lesiones cervicales depende de la infección por el VPH de alto riesgo, como el VPH-16 y el VPH-18, y otros factores. Estos tipos de VPH expresan las oncoproteínas E6 y E7, que interfieren con la maquinaria celular y causan la inmortalización y transformación celular. La carcinogénesis relacionada con el VPH depende de diferentes factores, como el tipo de VPH, la persistencia del virus, la expresión sostenida del oncogén viral, la carga viral y la integración del genoma viral<sup>12</sup>.

Como en otros tipos de cáncer, el CaCu es multifactorial. Además de identificar el VPH como el principal agente etiológico, los factores de riesgo adicionales como el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, el inicio temprano de la actividad sexual, las parejas múltiples y la inflamación crónica debida a la coinfección con otros microorganismos se han asociado fuertemente con la progresión de la lesión cervical. La inflamación crónica expone al tejido a constante daño genotóxico y podría ser asociada con lesiones de alto grado en mujeres con infección por VPH oncogénico<sup>13</sup>.

Algunos agentes infecciosos transmitidos sexualmente como CT y Herpes Simple causan inflamación local y pueden contribuir a la progresión de las lesiones cervicales. Del mismo modo, otros microorganismos de importancia ginecológica como Gardnerella vaginalis y Trichomonas vaginalis se incluyen en este contexto<sup>12</sup>.

A pesar del alto riesgo de desarrollar lesiones cuando se produce una infección por VPH de alto riesgo, se estima que 25% de las mujeres con citología normal son positivo para VPH. Las bajas tasas de lesiones precursoras de cáncer cervical, sumadas a la alta prevalencia de VPH en la población general y la detección de VPH alta en pacientes con citología normal, respaldan la hipótesis de que, aunque es un precursor necesario, la presencia de VPH solo no es suficiente para desarrollar cáncer Este es el caso porque las muestras pueden ser positivas para los VPH de bajo riesgo que no son responsables del desarrollo de la lesión cervical. Esto

se debe a que es necesaria una infección por un subtipo de alto riesgo como el VPH16 o VPH18. Los mecanismos propuestos a través de los cuales los agentes infecciosos pueden actuar como cofactores en la tumorigénesis asociada al VPH, incluidas las interacciones biológicas directas, como la modificación de la replicación y la transcripción del VPH, y los efectos indirectos, como la inflamación y el daño a la barrera epitelial que protege contra la infección por VPH <sup>12</sup>.

En un metaanálisis de 19 estudios retrospectivos y 3 estudios prospectivos (con un total de 4291 casos y 7628 controles), se confirmó que la infección por CT se asoció significativamente con un mayor riesgo de cáncer cervical. También apoya la correlación entre la infección persistente por CT y la neoplasia cervical. Un posible mecanismo para que la infección por clamidia aumente el riesgo de cáncer cervical es respuesta inflamatoria asociada a la infección, lo que lleva a una producción reactiva de metabolitos oxidativos, aumento de la expresión de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento y angiogénicos, disminución de la inmunidad mediada por células y la generación de radicales libres, todo lo cual puede causar daños en el y perjudicar la reparación del ADN. Función que resulta en inestabilidad genética. La infección por CT desencadenó la producción de centrosomas supernumerarios y defectos de segregación cromosómica, facilitó la mitosis multipolar, promovió activamente la inestabilidad cromosómica, así como la multinucleación y, por lo tanto, provocó la transformación y el desarrollo del tumor <sup>13</sup>.

## **5.2. Justificación**

Se ha demostrado una asociación en la coinfección de agentes infecciosos transmitidos sexualmente que favorecen el desarrollo de cáncer cervicouterino. La edad temprana de inicio de vida sexual de nuestra población y al aumento en el número de parejas sexuales pudieran condicionar un aumento en el número de ITS lo que se traduciría en mayor morbilidad y desarrollo de complicaciones de estas.

Debido a la vía de transmisión de los agentes etiológicos y a su similitud en los factores de riesgo, se puede encontrar una prevalencia de gonorrea y clamidia en las mujeres que se ha encontrado VPH. Dado que la clamidia cursa en la mayoría de los casos de manera

asintomática, pudiera ser un patógeno que se encuentre causando una inflamación crónica y daño tisular con aumento en la incidencia del desarrollo de neoplasias malignas.

Tras conocer prevalencia de ITS en este grupo de pacientes, se podrán tomar medidas terapéuticas que impacten en el pronóstico de las pacientes.

## **6.0 Objetivos**

### **6.1 Objetivo General**

Identificar la prevalencia de coinfecciones por gonorrea y clamidia en las pacientes con estudio de VPH positivo.

### **6.2 Objetivos Secundarios**

Analizar factores de riesgo de nuestra población y su asociación con la prevalencia de infecciones

Comparar la relación de prevalencia e incidencia de lesiones de cérvix y la presencia de patógenos extras de VPH.

## **7.0 Diseño del Estudio**

Replicativo, observacional, transversal descriptivo

### **7.1. Clasificación del Estudio**

- Replicativo

### **7.2. Tipo de Investigación**

- Observacional

### 7.3. Características del Estudio

- Transversal

### 7.4. Tipo de Análisis

- Descriptivo

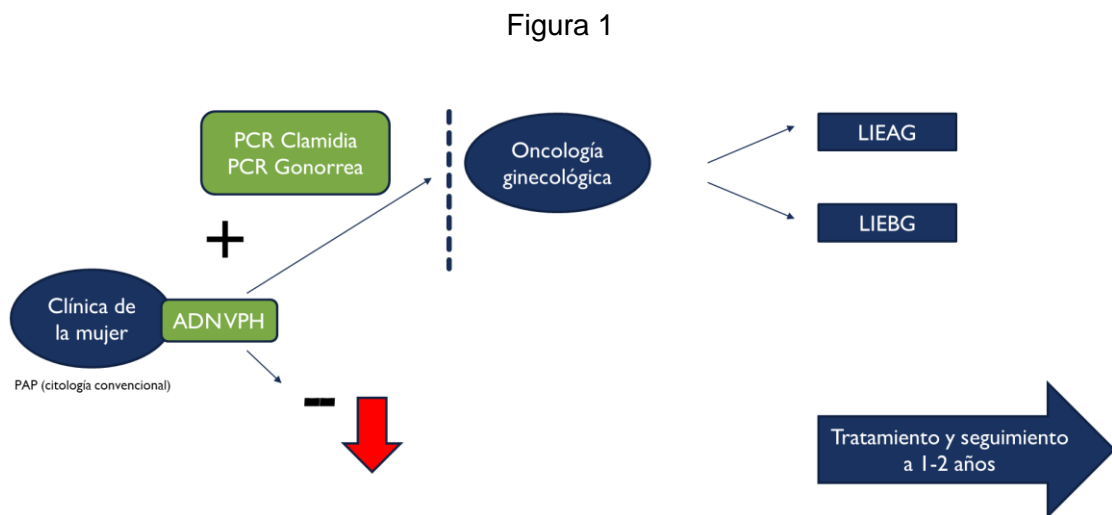
### 7.5 En relación con el tiempo

- Transversal

## 8.0 Metodología del Estudio

### 8.1 Universo, Muestra Y Tamaño De La Muestra

Mujeres citadas a la Clínica de la Mujer de ISSSTELEON donde se les toma PAP y muestra para VPH, Clamidia y Gonorrea.. (Figura 1)



Se realizará estudio observacional descriptivo, prospectivo en pacientes de ISSSTELEON. Al momento de realizar la citología cervical se tomará la prueba de PCR

para VPH, CT y NG con la finalidad de encontrar prevalencia de coinfección de clamidia y gonorrea asociando las siguientes variables:

## 8.2 Cuadro de variables

| Variable                          | Definición  | Tipo de Variable |
|-----------------------------------|---|------------------|
| <b>Edad</b>                       | Edad al momento del estudio                                       | Cuantitativa     |
| <b>Estado civil</b>               | Casada/ Soltera/ Unión libre                                      | Descriptiva      |
| <b>Número de Parejas sexuales</b> | Cantidad de personas con las que ha mantenido relaciones sexuales | Cuantitativa     |
| <b>Tabaquismo</b>                 | Positivo/negativo   | Cualitativa      |
| <b>Uso de condón</b>              | Positivo/negativo   | Cualitativa      |
| <b>Inicio de Vida Sexual</b>      | Edad del inicio de su primera relación sexual                     | Descriptiva      |
| <b>Paridad</b>                    | Número de embarazos, Partos, cesáreas y abortos                   | Cuantitativa     |
| <b>Detección de VPH</b>           | Positivo / Negativo   | Cualitativa      |
| <b>Detección de Clamidia</b>      | Positivo / Negativo   | Cualitativa      |
| <b>Detección de Gonorrea</b>      | Positivo / Negativo   | Cualitativa      |
| <b>Citología</b>                  | Clasificación de la lesión identificada por Papanicolaou          | Descriptiva      |

Protocolo: COINVPH Titulado: "Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea en mujeres con virus del papiloma humano "Versión 4.0, fechado octubre 2019, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Fernando D. Rodríguez Hernández.

|                     |   |             |
|---------------------|---|-------------|
| <b>Comorbilidad</b> | Enfermedad existente al momento del estudio | Descriptiva |
|---------------------|---|-------------|

### **8.3 Criterios De Inclusión, Exclusión Y Suspensión De Los Participantes**

#### **8.3.1 Inclusión.**

Toda paciente valorada en la clínica de la mujer que resulte positiva para algún subtipo de VPH con toma de prueba de ADN de PCR (VPH).

#### **8.3.2 Exclusión.**

Pacientes con histerectomía previa total o subtotal

Pacientes tratadas por patología cervical asociada a VPH.

#### **8.3.3 Suspensión.**

Pacientes que, a pesar de tener prueba de ADN positiva, no se hayan realizado pruebas de PCR para CT y NT

Pacientes que no se haya obtenido resultado de PCR para CT y NG.

### **9.0 Técnicas De Análisis Estadístico**

Después del diseño y antes de los criterios de inclusión y exclusión se realizará un estudio replicativo, observacional, transversal y descriptivo en el que se incluirán 100 muestras de PCR positiva para VPH obtenidas en pacientes que acudan a la clínica de la mujer de ISSSTELEON durante tres meses. El muestreo se realizará a manera de casos consecutivos

Para el cálculo de muestra se utilizó una fórmula de estimación de media en una población, con una confianza del 95% y esperando una heterogeneidad del 5% con un error de precisión del 5%.



## **9.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables**

Los datos serán recolectados de la hoja de recolección de datos realizada en la visita asignada a la paciente. Así como los resultados obtenidos de las pruebas de VPH, Clamidia y Gonorrea.

Se realizará un análisis de la estadística descriptiva, así como pruebas de hipótesis para hacer inferencia. La mayoría de las variables son cualitativas o categorizadas por lo que se realizarán comparaciones mediante la prueba estadística de  $\chi^2$ . Para las variables numéricas se realizará una prueba correlación de Pearson dependiendo de la distribución.

## **9.2 Programas a utilizar para análisis de datos**

Se vaciarán los datos en programa de Excel 2016 y se realizará el análisis estadístico en programa estadístico SPSS Versión 21.

## **9.3 Técnicas, Procedimientos Y Métodos De Confiabilidad**

Se realizará un estudio replicativo, observacional, transversal, prospectivo y descriptivo, en el que se analizarán pacientes que acudan a control en clínica de la mujer en la “Clínica de la Mujer” de la consulta de ginecología de ISSSTELEON. Previa autorización por medio de consentimiento informado (formulario anexo), en dichas pacientes se tomará citología convencional de cuello uterino además de prueba PCR para VPH en la misma muestra.

De estas pacientes, se citará a consulta de colposcopia a las pacientes con PCR positiva para VPH, donde se le realizará prueba de NAATs (PCR) para clamidia y para gonorrea. Además de aplicarse un formulario para identificar factores de riesgo (Formulario 1).

Formulario 1

|                        |  |                             |  |                      |  |         |  |
|------------------------|--|-----------------------------|--|----------------------|--|---------|--|
|                        |  |                             |  |                      |  | Fecha   |  |
| Nombre:                |  |                             |  |                      |  |         |  |
| Edad:                  |  | Estado civil:               |  |                      |  |         |  |
| Embarazos:             |  | Partos:                     |  | Cesáreas             |  | Abortos |  |
| Tabaquismo:            |  | Uso de condón:              |  |                      |  |         |  |
| Inicio de vida sexual: |  | Número de parejas sexuales: |  | Enfermedades Previas |  |         |  |

Se analizarán los resultados asociando la prevalencia de coinfección por gonorrea y clamidia.

## 10.0 Consideraciones Éticas

### 10.1 Cumplimiento con las leyes y regulaciones

Este estudio se realizó en total conformidad con la guía de la ICH E6 de las Buenas Prácticas Clínicas y con los principios de la Declaración de Helsinki y con las leyes y regulaciones mexicanas, lo que le brinda la mayor protección al individuo.

### 10.2 Consentimiento informado

Se firmará un consentimiento informado por la paciente y el médico que establece que al formar parte del estudio la información es confidencial y no se revelará el nombre de la paciente en el estudio. (Formulario anexo)

### **10.3 Clasificación De La Investigación.**

Investigación con riesgo mayor al mínimo

### **10.4 Riesgos Previsibles Y Probables**

Estudio con riesgo mayor al mínimo, las pacientes serán sometidas a pruebas diagnósticas de tipo citología de Papanicolau y Prueba de PCR para VPH así como PCR para Clamidia y Gonorrea obtenidas de muestra cervical.

### **10.5 Protección Frente Al Riesgo Físico Y/O Emocional**

Se firmará un consentimiento informado por la paciente y el médico que establece que al formar parte del estudio la información es confidencial. Se resolverán las todas las dudas de las pacientes, así como se explicará por el médico de la clínica de colposcopia el plan de tratamiento y vigilancia a seguir según la patología de cada paciente, de esta manera se planea salvaguardar la integridad de las participantes.

## **11.0 Organización**

### **11.1 Recursos Humanos**

Dr. Carlos Villegas Cruz  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Sub especialista en Oncología Ginecológica  
- Toma de Citologías y muestras para PCR  
- Clínica de Colposcopia

Dr. Fernando Daniel Rodríguez Hernández  
Médico Residente de Ginecología de Obstetricia  
- Toma de Citologías y muestras para PCR  
- Análisis Estadístico

Dr. Aldo Martínez Larralde  
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia encargado de la Clínica de la Mujer  
- Toma de Citologías y muestras para PCR

Dra. Rocío Ortiz López  
- Recepción y procesamiento de muestras

M.C. Claudia Daniela Aguayo Millán  
- Recepción y procesamiento de muestras

## **11.2 Recursos Materiales**

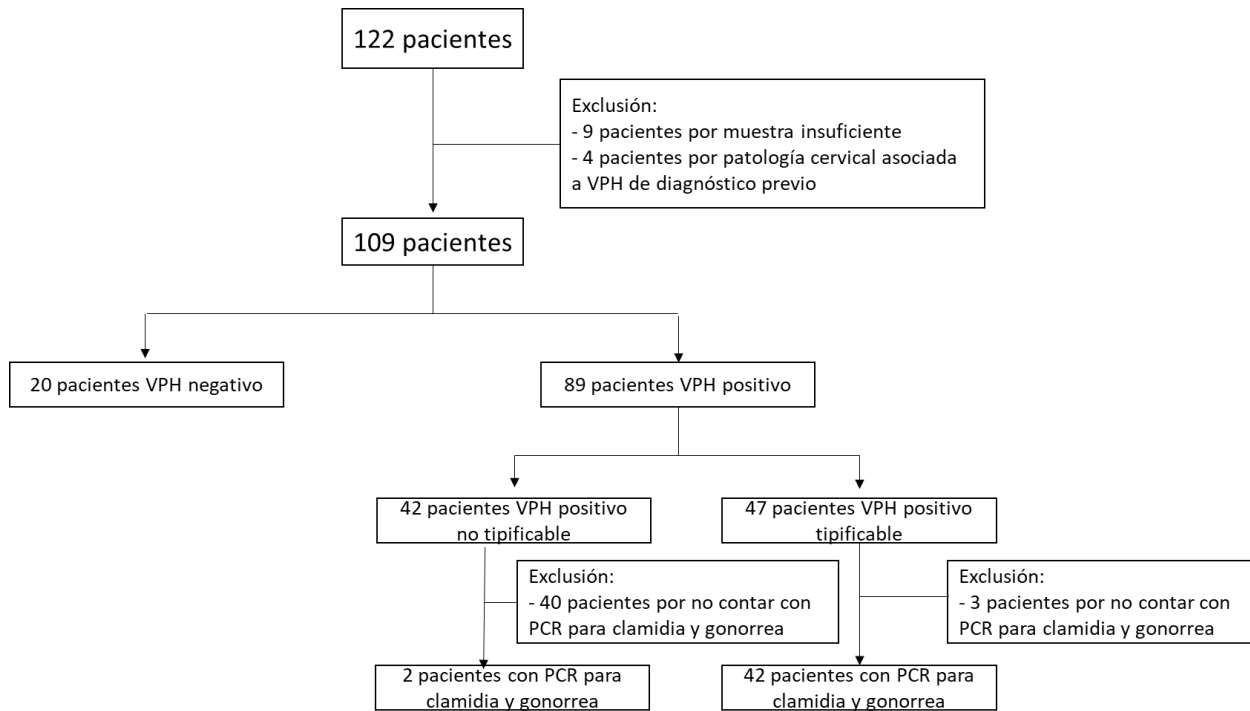
- Citología cervical
- PCR para VPH
- PCR para Clamidia y Gonorrea

## **12.0 Financiamiento**

Se contó con apoyo del departamento de investigación del Centro de Innovación y Transferencia en Salud (CITES).

## **13.0 Resultados**

Se revisaron un total de 122 pacientes a las cuales se les realizó citología convencional con toma de muestra con cepillo en base líquida, se realizó análisis de PCR para detección de VPH. Se excluyeron 9 pacientes por no contar con muestra suficiente y 4 por tener diagnóstico previo de patología cervical asociada a VPH. De las restantes, 89 pacientes tuvieron resultado positivo para algún tipo de VPH y 42 de ellas se excluyeron por ser un virus no tipificable. Posteriormente se realizó prueba de PCR para CT y NG a 42 pacientes con VPH genotipificado previamente y a 2 pacientes con VPH no genotipificado (Figura 2).



**Figura 2 Diagrama de muestra**

Para el análisis de detección de VPH se utilizó LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test Roche®. La prueba de genotipado del HPV (virus del papiloma humano) LINEAR ARRAY es una prueba cualitativa in vitro para la detección del virus del papiloma humano en muestras clínicas. La prueba utiliza la amplificación del ADN objetivo mediante la técnica de PCR y la hibridación de ácidos nucleicos y detecta treinta y siete genotipos de ADN del HPV anogenital [6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 y CP6108] en células cervicales.

Posteriormente en las pacientes con VPH genotipificado se realizaron pruebas de PCR usando el kit FTD Urethritis basic (RUO) de Fast Track Diagnostics para detección de CT, Gonorrea y Mycoplasma.

La muestra está conformada por pacientes con edad promedio de 35 con una mediana de 33, un mínimo de 19 años y máximo de 59 años. El peso de las pacientes es de un mínimo de 46 kg y un máximo de 104 kg con una desviación estándar de 12.8. La talla fue de un mínimo de 142 cm y máximo de 178 con una desviación estándar de 5.9 y los índices de masa corporal se reportaron con un mínimo de 18.4 y máximo de 42.42 con una desviación estándar de 5.4.

(Tabla 1)

**Tabla 1. Características antropométricas**

|       | N  | Mínimo | Máximo | Media   | Desv. Desviación |
|-------|----|--------|--------|---------|------------------|
| Peso  | 44 | 46     | 104    | 67,61   | 12,810           |
| Talla | 44 | 142    | 178    | 158,02  | 5,994            |
| IMC   | 44 | 18,42  | 42,42  | 27,0605 | 5,43642          |

El estado civil de las pacientes estaba conformado por casadas en el 72.7%, seguida de solteras en el 18.2%, divorciadas 4.5%, unión libre 2.3% y viudas 2.3%.

Con relación a las gestaciones se tiene una media de 2 embarazos, con un mínimo de 0 y un máximo de 5; en la vía de nacimiento se encontró mayor prevalencia por vía cesárea siendo el 49.4% de los nacimientos, partos 32.5% y de abortos el 12.3% (Tabla2).

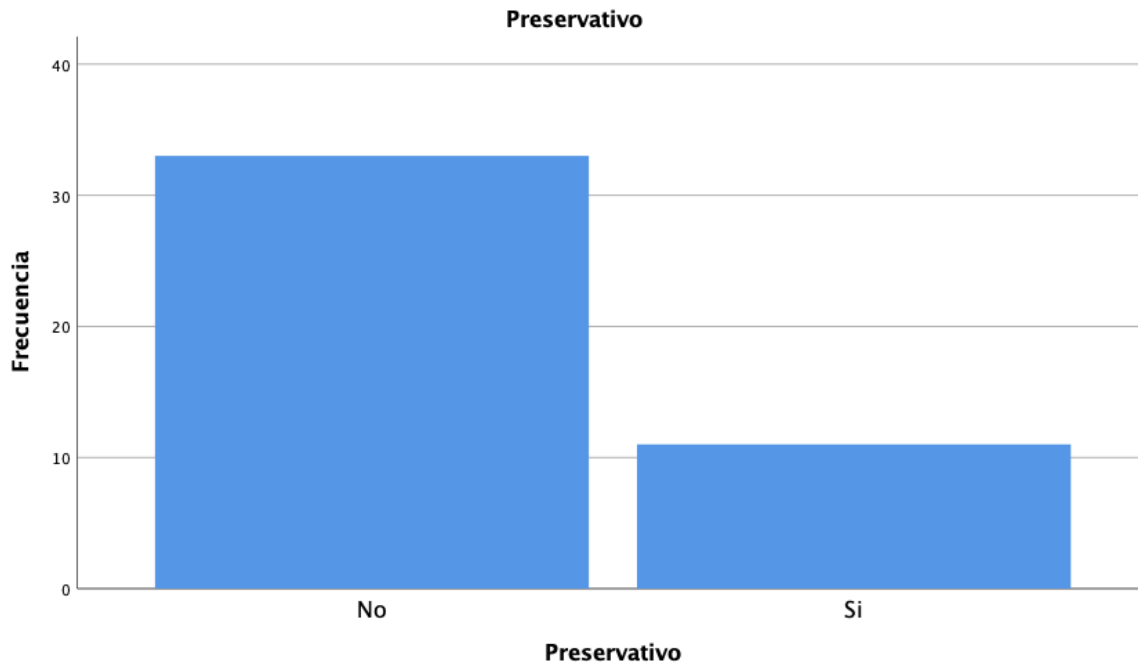
**Tabla 2. Características Demográficas.**

| <b>Variable</b>            | <b>VPH positivo<br/>n= 44 pacientes</b> |
|----------------------------|---|
| Edad (media, $\pm$ DE)     | 35.3 (10.22)                            |
| Gesta (med, min-max)       | 2 (0-5)                                 |
| Parto (med, min-max)       | 0 (0-3)                                 |
| Cesárea (med, min-max)     | 0 (0-4)                                 |
| Aborto (med, min-max)      | 0 (0-2)                                 |
| Casadas (n, %)             | 32 (72.7)                               |
| Tabaquismo (n, %)          | 9 (20.4)                                |
| Uso de preservativo (n, %) | 11 (25)                                 |

En hábitos tabáquicos el 79.5% de las pacientes no eran fumadoras y fumadoras el 20.5%. El inicio de vida sexual de las pacientes tiene una mediana de 18 años con un mínimo de 15 y un máximo de 28 años. En relación con el uso de preservativo, el 75% de las pacientes no tienen un uso regular de preservativo en comparación con 25% que sí. El número de parejas sexuales tiene una mediana de 2 con un mínimo de 1 pareja y un máximo de 6 parejas sexuales.

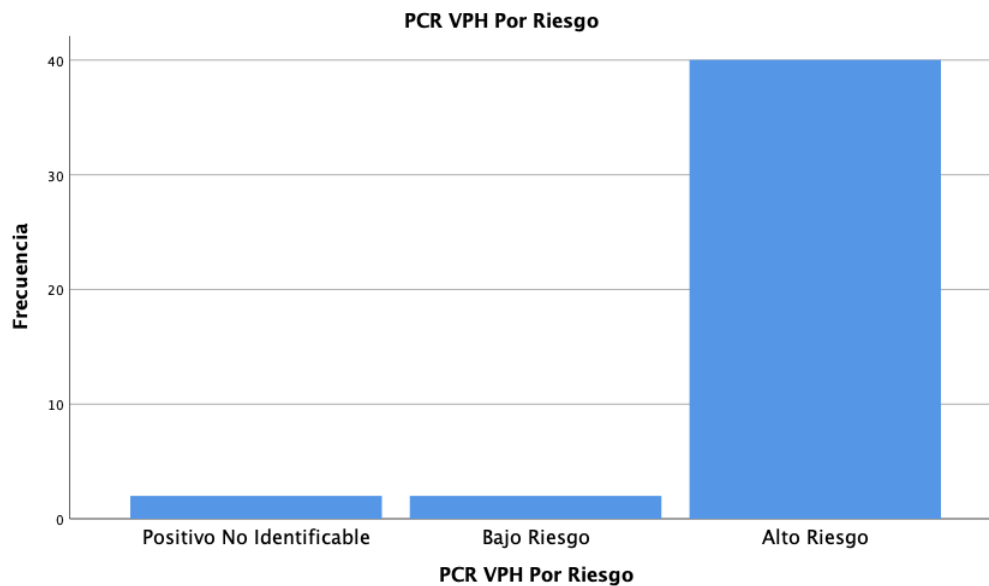
(Grafico1)

**Gráfico 1. Uso de Preservativo**



Del total de las pacientes incluidas se encontraron 42 pacientes portadoras de VPH con algún tipo de alto riesgo, 1 con un tipo de bajo riesgo y 1 con no tipificable.

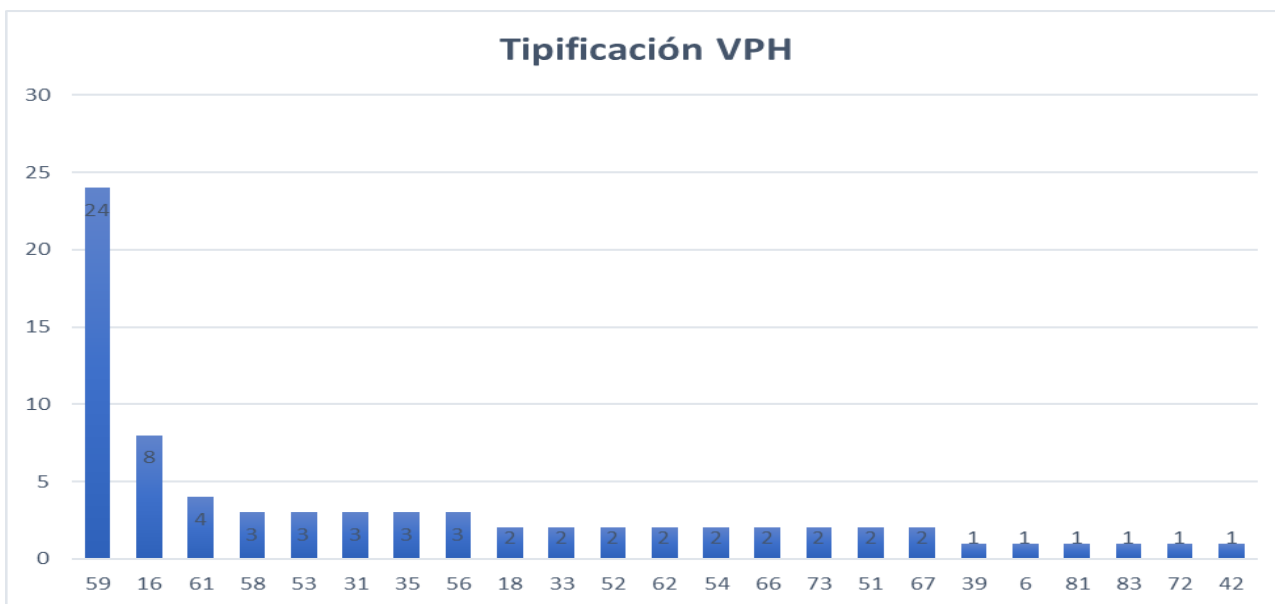
**Gráfico 2**





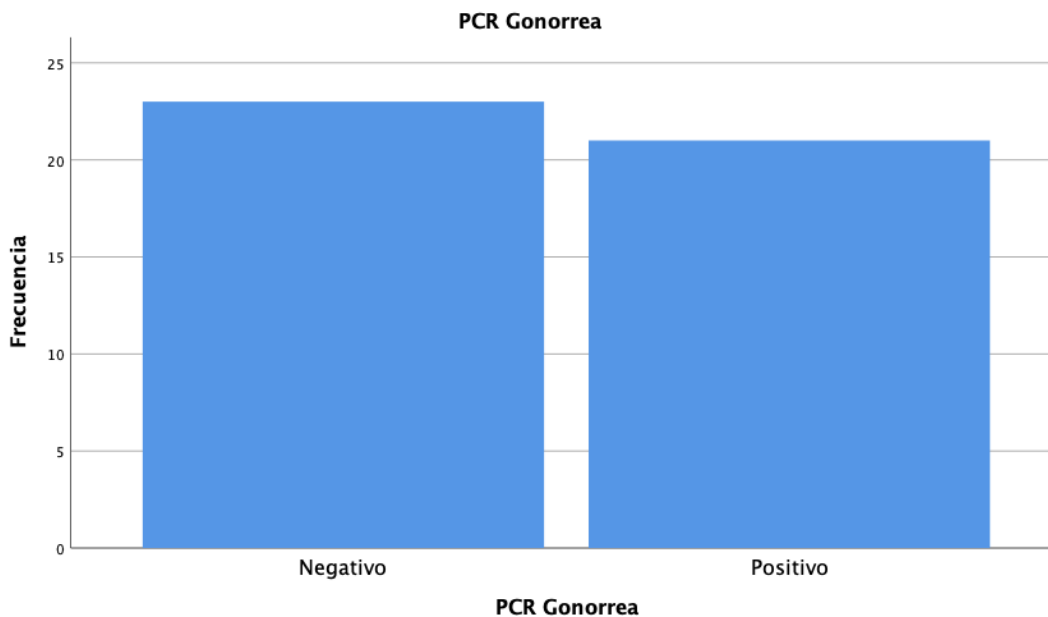
En cuanto a la frecuencia de subtipo de VPH se reportó mayor prevalencia de subtipos 59, 16, 61. (Gráfico 3)

Gráfico 3

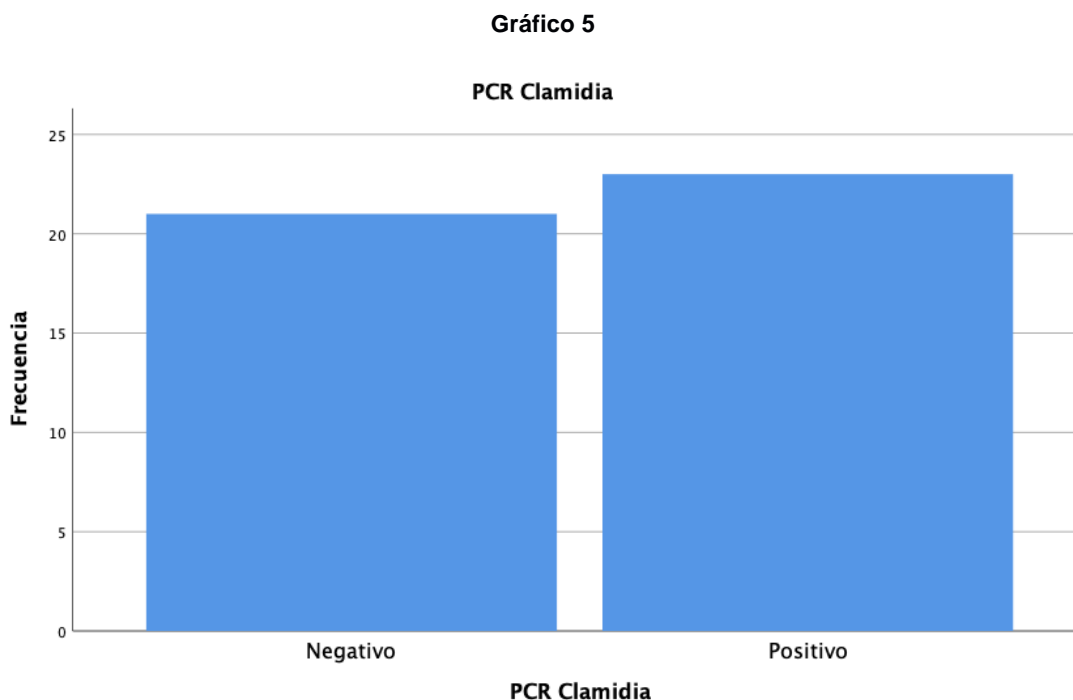


Con relación a resultado para PCR para NG se encontró que del total de pacientes estudiadas 21 (47.7%) fueron positivas y 23 (52.3%) fueron negativas. (Gráfico 4)

Gráfico 4



Asimismo, se encontró que 23 pacientes (52.3%) resultaron con PCR para CT positiva y 21 (47.7%) fueron negativas. (gráfico 5)



Se realizaron 44 citologías de las cuales 42 (95.5%) resultaron negativas ,1 paciente tuvo resultado de ASC-US (2.3%) y 1 paciente lesión de bajo grado (2.3%). (Tabla 3)

**Tabla 3 Resultado de Citologías**

| Variable                    | Citología<br>n= 44 pacientes |
|-----------------------------|------------------------------|
| Negativa (n, %)             | 42 (95.5)                    |
| ASC-US (n, %)               | 1 (2.3)                      |
| Lesión de bajo grado (n, %) | 1 (2.3)                      |

Tabla 4 **Correlaciones**

|                    |                        | Citología | PCR VPH Por<br>Riesgo | PCR Gonorrea | PCR Clamidia |
|--------------------|------------------------|-----------|-----------------------|--------------|--------------|
| Citología          | Correlación de Pearson | 1         | ,062                  | ,078         | ,197         |
|                    | Sig. (bilateral)       |           | ,691                  | ,613         | ,199         |
|                    | N                      | 44        | 44                    | 44           | 44           |
| PCR VPH Por Riesgo | Correlación de Pearson | ,062      | 1                     | -,014        | ,014         |
|                    | Sig. (bilateral)       | ,691      |                       | ,930         | ,930         |
|                    | N                      | 44        | 44                    | 44           | 44           |
| PCR Gonorrea       | Correlación de Pearson | ,078      | -,014                 | 1            | ,913**       |
|                    | Sig. (bilateral)       | ,613      | ,930                  |              | ,000         |
|                    | N                      | 44        | 44                    | 44           | 44           |
| PCR Clamidia       | Correlación de Pearson | ,197      | ,014                  | ,913**       | 1            |
|                    | Sig. (bilateral)       | ,199      | ,930                  | ,000         |              |
|                    | N                      | 44        | 44                    | 44           | 44           |

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

## 14. Discusión

La infección por virus del papiloma humano es casi exclusivamente sexual. El virus has sido detectado en múltiples sitios anatómicos incluyendo, cérvix, ano, pene, boca y manos. La infección por VPH es la más común de las infecciones de transmisión sexual. Más de 40 tipos infectan específicamente el tracto anogenital, de estos 12 se han designado como oncogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), y 8 como posible o probablemente oncogénicos

---

Protocolo: COINVPH Titulado: "Prevalencia de coinfección por clamidia y gonorrea en mujeres con virus del papiloma humano "Versión 4.0, fechado octubre 2019, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Fernando D. Rodríguez Hernández.

(68, 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82). En Estados Unidos la prevalencia promedio de infección por cualquier tipo de VPH es de 42.5% en adultos de 18 a 59 años <sup>17</sup> en comparación con nuestra muestra que es de 81.65%. En cuanto VPH de alto riesgo se reporta alrededor de 29% en EEUU <sup>16</sup> en comparación con nuestro estudio en el que de 109 pacientes se encontraron 40 pacientes infectadas por algún tipo de VPH de alto riesgo (36.69%). Asimismo, del total de nuestras pacientes estudiadas encontramos 3 alteraciones en citología de las cuales 2 contaban con infección por VPH de alto riesgo y una se encontraba negativa para VPH.

La coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual e infecciones vaginales se asocia con el incremento en la susceptibilidad de infección por VPH. Así como la coinfección por CT se ha asociado con el desarrollo de cáncer cervical invasivo y la persistencia del VPH. Sin embargo, en este estudio no se encontró relación entre la coinfección por CT y alteraciones en la citología cervical. <sup>16</sup>

Según el “Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017” del Centers for Disease Control and Prevention se estima una prevalencia de 1.7% de infección por CT en pacientes de 14 a 39 años, en mujeres sexualmente activas se encontró una prevalencia de 4.3 % reportando la prevalencia más alta en mujeres mexicanas que residen en Estados Unidos siendo un 10.0%<sup>17</sup>. Aunque la prevalencia real por VPH y coinfecciones no está clara, se estima que un 4.6%-5.8% de las pacientes con presencia de VPH identificada por PCR pueden tener coinfección por CT, asociada estrechamente y en proporción con el número de parejas sexuales. <sup>11,14</sup>. En nuestra muestra se encontró que, de 44 pacientes con una prueba positiva para VPH, 23 tuvieron PCR para CT positiva representando un 52.3%.

En cuanto a NG no se encuentra bibliografía disponible con prevalencia asociada a VPH. En este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre CT y NG. Se encontraron 21 (47.7%) positivas.

## 15.0 Conclusiones

El coeficiente de correlación de Pearson obtuvo una correlación significativamente positiva de PCR clamidia con PCR de gonorrea ( $r=0.913$ ,  $p=0.000$ ), no se encontró correlación con citología y VPH. (Tabla 4).

Del total de pacientes a las que se le realizó citología y PCR para VPH 89 resultaron positivas para algún tipo de VPH (81.65%) de éstas 40 (44.9%) son positivas para algún tipo de alto riesgo. Se encontraron 3 citologías alteradas de las cuales 1 fue con un tipo de alto riesgo, una con un VPH no tipificable y una con PCR VPH negativo.

Se encontró mayor prevalencia de los genotipos 59, 16 considerados de alto riesgo y 61 de bajo riesgo.

## 16.0 Limitaciones

A pesar de tener una buena recolección de muestra, se encontró un sesgo por poca muestra al no contarse con resultados de PCR de CT y NG. Se necesitarán trabajos posteriores con una muestra más amplia con el fin de encontrar significancia estadística.

## 17.0 Bibliografía

1. -. Leonor Rivera-Riveraa, A. L.-L.-G. (2016). Inicio de relaciones sexuales con penetración y factores asociados en chicos y chicas de México de 14-19 años de edad, con escolarización en centros públicos. *Elsevier España*, 24-30
- 2.- Hilda Jiménez-Wences<sup>1</sup>, Oscar Peralta-Zaragoza<sup>2</sup> And Gloria Fernández-Tilapa<sup>1</sup>. (2014). Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *ONCOLOGY REPORTS*, 2467-2476.

- 3.- Mariana Magaña-Contreras, 1. A.-P.-B.-H.-H. (2015). Prevalence of Sexually Transmitted Pathogens Associated With HPV Infection in Cervical Samples in a Mexican Population. *Journal of Medical Virology* 87, 2098–2105
- 4.- Anna R. Giuliano<sup>1</sup>, 2. M. (2004). Risk factors for squamous intraepithelial lesions (sil) of the cervix among women residing at the us-mexico border. *International Union Against Cancer*, 112- 118.
- 5.- Angélica Melo, N. L.-S. (2016). Human papilloma virus and Chlamydia trachomatis by number of sexual partners and time of sexual activity on university students in the Region of La Araucanía, Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 287-292.
- 6.- Jianxin, S. S. (2017). Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*, 1-14.
- 7.- C. Marth<sup>1</sup>, F. L.-M. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28, 72- 83
- 8.- Alison B.Lane, M. (2016). Chlamydia trachomatis infections. *Disease-a-Month*, 1-5
- 9.- Steven S. Witkin, E. M. (2017). Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen. *Clinical and Vaccine Immunology*, 1-9.
- 10.- Zoon Wangu, M. G. (2016). Adolescent Sexuality Updates to the Sexually Transmitted Infection Guidelines.
- 11.- Angélica Melo, N. L.-S. (2016). Virus papiloma humano y Chlamydia trachomatis según número de parejas sexuales y tiempo de actividad sexual en estudiantes universitarias en la Región de La Araucanía, Chile. *Infecciones de Transmisión Sexual*.
- 12.- Aline Teixeira Amorim<sup>1</sup>, L. M. (2017). Co-infection of sexually transmitted pathogens and Human Papillomavirus in cervical samples of women of Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 1-12.
- 13.- Haiyan Zhu, M. P. (2016). Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer A Meta-Analysis. 1-10.
- 14.- Dejan R. Nonato, M. P.-S. (2016). Prevalence and factors associated with co-infection of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis in adolescents and young women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1-29

15.- André LP de Abreu<sup>1</sup>, 5. N. (2016). Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. American Journal of Cancer Research.

16.- Britt K. Erickson, M., Alvarez, R. D., & Huh, W. K. (2013). Human papillomavirus: what every provider should know. AJOG, 169- 175.

17.- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2018