

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

Diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* y/o virus *Herpes simplex* tipo 2 y su asociación con infección por VPH en mujeres de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos

Proyecto Terminal para obtener el Grado de Maestra en Salud Pública
con área de concentración en Enfermedades Infecciosas

LUCERO DE LOS ÁNGELES MARTÍNEZ ALDAMA
Generación 2014-2016

Directora del PT: Dra. Kirvis Janneth Torres Poveda, INSP-CISEI
Asesor: Dr. Aurelio Cruz Valdez, INSP-CISP

Cuernavaca, Morelos
Agosto, 2016

AGRADECIMIENTOS

A mis padres **Yolanda Aldama** y **Ricardo Martínez**, y mis hermanos **Grecia** y **David** por su amor incondicional, su apoyo, sus sabios consejos y por siempre motivarme a seguir adelante. Sin ustedes nada de esto hubiera sido posible.

A mi directora de proyecto, la **Dra. Kirvis Janneth Torres Poveda** por aceptarme como su alumna, por ser una guía en este proceso, por su dedicación, consejos, su paciencia e inagotable tiempo y motivación.

A mi asesor de proyecto, el **Dr. Aurelio Cruz Valdez** por compartirme sus conocimientos y por permitirme tener el privilegio de tenerlo como guía y apoyo durante el desarrollo del proyecto.

Al **Dr. Jesús Oaxaca Navarro** por su apoyo y observaciones a la investigación realizada.

Al **Dr. Vicente Madrid Marina** por permitirme el uso de la base de datos para realizar este proyecto. Además por darme palabras de ánimo y motivación en momentos complicados, compartir conmigo parte de sus conocimientos, así como experiencias profesionales y personales.

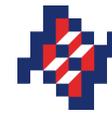
A la **Dra. E. Elizabeth Ferreira Guerrero**, coordinadora de la Maestría en Salud Pública con área de concentración en Enfermedades Infecciosas por su apoyo, compañía, conocimientos y experiencias en Salud Pública.

A **mis amigos y compañeros** con los que compartí importantes momentos y experiencias durante estos dos años, por su amistad y por convertirse en una parte fundamental de esta etapa de mi vida.

A **CONACYT** por el financiamiento otorgado para realizar la maestría.

ÍNDICE

	Pág
1. Introducción	7
2. Antecedentes	8
2.1 Características del VPH	8
2.2 Clasificación de los tipos del VPH	9
2.3 Mecanismos de transmisión del VPH	10
2.4 Diagnóstico de la infección por el VPH	11
2.5 Características de la población de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos.	11
2.6 Prevalencia de infección por el VPH	12
2.7 Coinfección <i>Chlamydia trachomatis</i> y VPH	15
2.8 Coinfección Virus <i>Herpes simplex</i> tipo 2 y VPH	15
3. Marco teórico	16
3.1 Factores de riesgo para la infección por VPH	18
3.1.1 Comportamiento sexual	19
3.1.2 Falta de higiene genital	19
3.1.3 Uso de anticonceptivos orales	20
3.1.4 Tabaquismo	20
3.1.5 Paridad	20
3.2 Coinfecciones con ITS como factores de riesgo para la infección por VPH	21
3.2.1 <i>Chlamydia trachomatis</i>	21
3.2.2 Virus <i>Herpes simplex</i> tipo 2	23
3.3 Síntomas clínicos asociados a infecciones de transmisión sexual	25
4. Planteamiento del problema	27
5. Justificación	29



6.	Objetivos	30
6.1	Objetivo general	30
6.2	Objetivos específicos	30
7.	Material y métodos	31
7.1	Tipo de estudio	31
7.2	Población de estudio	31
7.3	Variables de estudio	32
7.4	Fuentes de información	33
7.5	Análisis estadístico	33
8.	Consideraciones éticas	35
9.	Resultados	36
10.	Discusión	53
11.	Conclusiones	59
12.	Recomendaciones	60
13.	Limitaciones	61
	Referencias	62
	Anexos	75

ÍNDICE DE CUADROS

		Pág
Cuadro No.1	Prevalencia y distribución de genotipos de VPH por región geográfica	14
Cuadro No.2	Coinfección por VPH y <i>C. trachomatis</i>	15
Cuadro No.3	Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con resultado de VPH (+) y (-)	38
Cuadro No.4	Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con VPH de bajo riesgo y alto riesgo	40
Cuadro No.5	Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con prueba de Seroprevalencia de Virus Herpes simplex tipo 2	42
Cuadro No.6	Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con infección activa por Virus Herpes simplex tipo 2	44
Cuadro No.7	Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con infección por <i>Chlamydia trachomatis</i>	46
Cuadro No.8	Asociación de Seroprevalencia de VHS-2 e infección por genotipos específicos de VPH	47
Cuadro No.9	Asociación de ADN de VHS-2 e infección por genotipos específicos de VPH	48
Cuadro No.10	Asociación de <i>Chlamydia trachomatis</i> e infección por genotipos específicos de VPH	48
Cuadro No.11	Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con	50



diagnóstico de LEIBG, LEIAG, citología normal y VPH

Cuadro No.12	Asociación de Seroprevalencia de VHS-2 y diagnóstico citológico	51
Cuadro No.13	Distribución de infección activa por VHS-2 y diagnóstico citológico	51
Cuadro No.14	Asociación de infección por VPH y diagnóstico citológico	51
Cuadro No.15	Asociación de infección por VPH e infección activa de VHS-2	52
Cuadro No.16	Asociación de infección por VPH y Seroprevalencia de VHS-2	52
Cuadro No.17	Asociación de infección por VPH e infección por <i>Chlamydia trachomatis</i>	52

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág
Figura 1 Diagrama de estudio	31

1. Introducción

Se sabe que la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) es la principal causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU)⁽¹⁾, el cual se estima que ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres en México⁽²⁾. En el año 2014, el estado de Morelos ocupó el primer lugar a nivel nacional con la tasa más alta de mortalidad por CaCU, y principalmente Miacatlán y Tetecala, municipios pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos son los que reportan las mayores tasas de mortalidad por CaCU en el estado^(2,3). Se ha reconocido que la presencia de factores como las coinfecciones favorecen la infección por este virus, ya que el daño que causan otros agentes patógenos como *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) y/o virus *Herpes simplex* tipo 2 (VHS-2) en el epitelio del cuello del útero facilitan la introducción del VPH a las células del cérvix⁽⁴⁾. Por lo cual, el diagnóstico y tratamiento de coinfecciones ha tomado gran relevancia para la prevención tanto de la infección por VPH como del desarrollo de lesiones premalignas en cérvix y finalmente CaCU. Debido a ello se requiere de la prevención y diagnóstico oportunos de coinfecciones por ITS, ya que de lo contrario puede conllevar a que no se administre un tratamiento adecuado y pueda convertirse en un factor de riesgo para VPH. Aunado a esta situación, en los últimos años no ha sido documentada la asociación de las ITS como *C. trachomatis* y/o VHS-2 con la infección por VPH dentro de la población femenina de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos.

Mediante esta investigación se estimó la asociación de las infecciones de *C. trachomatis* y/o VHS-2 con la presencia de infección por VPH en una muestra de mujeres pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos en el periodo de 2008 a 2010.

2. Antecedentes

En la actualidad se conoce que el VPH está asociado a verrugas anogenitales, lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix (LEI) y cáncer cervicouterino (CaCU), además de otros tipos de cáncer como el orofaríngeo, vulvar, vaginal, anal y de pene; sin embargo, en la antigüedad se desconocía esta asociación, hasta que McFadyean y Hobday en 1898, demostraron que la transmisión del virus se podía realizar a partir de verrugas caninas⁽⁵⁾. Posteriormente, en 1907, Ciuffo refirió la transmisión del virus a partir de verrugas humanas. En los años 30, se asoció la aparición de papilomas en conejos a la presencia de un agente infeccioso y posteriormente se observó que los papilomas progresaban a carcinomas de células escamosas⁽⁵⁾. No obstante, el virus fue identificado hasta 1949 por Strauss en muestras de condilomas por medio de microscopía electrónica⁽⁶⁾. En 1954, Barret sugirió la hipótesis de que su transmisión era por vía sexual. Gissman, Pfiter y Zur Hausen en 1977 plantearon la diversidad de los VPH mediante la identificación de cuatro diferentes tipos de VPH. Pero fue hasta el año 1983, que se determinó la asociación del VPH con el CaCU, momento en el cual tomó una gran relevancia dentro del campo de la Salud Pública⁽⁷⁾.

2.1 Características del VPH

Inicialmente el VPH estaba incluido dentro de la familia *Papovaviridae*; posteriormente se reconoció que poseían diferentes tamaños, organización de su genoma y no eran semejantes en cuanto a las secuencias nucleotídicas, por lo cual se optó por crear una nueva familia, la familia *Papillomavirus*, a la que actualmente pertenece⁽⁵⁾. El VPH se caracteriza por tener una estructura icosaédrica y no tener envoltura, su cápside está formada por 72 capsómeros⁽⁸⁾ cada uno de ellos contiene dos proteínas estructurales L1 y L2 que tienen la función de estabilizar a la cápside⁽⁹⁾, dentro de ella está contenida una doble cadena de ADN circular de 55 nm de diámetro, que está formado por 7900 pares de bases⁽⁶⁾. El genoma del VPH tiene tres regiones: siete genes de expresión temprana (E), dos genes de expresión tardía (L) y una región reguladora no codificada (LCR)⁽⁶⁾. Los genes tempranos codifican para las proteínas no

estructurales E1, E2, E4, E5, E6 y E7, las cuales participan en la replicación de su material genético, la regulación de la transcripción y de la transformación del ADN dentro de la célula que ha sido infectada^(9,10). La función de los genes tardíos es la de codificar para las proteínas estructurales L1 y L2 que forman la cápside⁽¹⁰⁾. La importancia de la región LCR radica que en ella se localizan los promotores para los genes tempranos y tardíos, componentes que son importantes para la replicación y transcripción del ADN viral⁽⁵⁾.

Las proteínas no estructurales tienen funciones específicas y muy relevantes para la patogénesis del virus. La proteína E1 es una proteína reguladora, la E2 participa en la replicación del virus, la E4 se encarga de romper la citoqueratina de la célula, la E5 tiene participación en los estadios tempranos de la carcinogénesis, mientras que las proteínas E6 y E7 tienen gran relevancia en la patogénesis del virus ya que son oncoproteínas capaces de immortalizar y transformar los queratinocitos^(9,11). La E6 se encarga de la degradación de p53, lo cual impide que se lleve a cabo la apoptosis celular, provoca la immortalización de la célula, genera una proliferación de células epiteliales y disminuye la diferenciación celular, lo que conlleva a la formación de tumores benignos y malignos; mientras que la E7 es una proteína de transformación, que se encarga de inhibir la función del retinoblastoma, con lo cual se genera la pérdida de la regulación del ciclo celular, aumentando la proliferación y transformación celular⁽¹²⁾.

2.2 Clasificación de los tipos del VPH

Se conocen más de 180 tipos de VPH de los cuales más de 40 tipos infectan el epitelio de la mucosa o piel⁽¹³⁾; ya que estos virus infectan en diferentes sitios anatómicos y generan diferentes manifestaciones clínicas se han clasificado en varios grupos. Dentro de cada grupo existe una gran cantidad de virus que se diferencian de acuerdo a variaciones dentro de su genoma, teniendo como punto de referencia a la región L1 ORF, la cual se considera que es la región más conservada en todos los

virus de dicha familia, por lo que una variación superior al 10% en la secuencia de dicha región permite la generación de un nuevo tipo⁽⁵⁾. Dentro de esa gran variedad de tipos, los tipos VPH-2 y VPH-27 están relacionados con las verrugas comunes en la piel, mientras que los tipos 6 y 11 causan verrugas genitales⁽⁵⁾ y los tipos VPH-16,18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70 y 82⁽¹³⁾ están asociados a CaCU, lo cual a algunos de ellos los ha llevado a que adquieran gran importancia en cuanto a su detección para prevenir este tipo de cáncer y en la formulación de vacunas para su prevención⁽⁵⁾.

2.3 Mecanismos de transmisión del VPH

El VPH es un virus que tiene la capacidad de infectar diferentes tractos anatómicos, como el genital, orofaríngeo o anal; a pesar de esto se sabe que el epitelio con uniones escamocolumnares es el más susceptible a la infección, y particularmente la región del cuello uterino es una de las regiones anatómicas con predominio de estas uniones, por lo tanto es una de las regiones más afectadas por esta infección⁽¹¹⁾. Se conoce que existen dos tipos de transmisión del VPH las cuales son la transmisión horizontal y vertical⁽⁵⁾.

La transmisión horizontal se da por vía sexual, al tener contacto con un epitelio infectado en el cérvix, a nivel vulvar, vaginal, pene, anal u oral; se refiere que el presentar microabrasiones tanto en la mucosa o la piel favorecen la infección. Es importante resaltar que no solo mediante el coito vaginal se puede contraer el VPH, ya que también se puede hacer mediante el sexo oral, coito anal, sexo digital-vaginal y mediante fómites. A pesar de que se conoce que el contacto directo con zonas infectadas es la principal vía de transmisión también existe la posibilidad de estar infectado en alguna zona anogenital y que mediante autoinoculación pueda propagarse hacia otras zonas⁽⁵⁾. La transmisión vertical se da cuando la madre puede transmitir la infección de VPH al recién nacido por vía perinatal, por lo cual cuando se conoce que la madre está infectada con el virus se recomienda que el parto sea por cesárea y con esto reducir el riesgo de infección en el bebé, a la vez de evitar que el niño posteriormente pueda desarrollar papilomatosis respiratoria recurrente⁽⁵⁾.

2.4 Diagnóstico de la infección por el VPH

Una de las técnicas para la detección del VPH es la captura de híbridos, la cual es una técnica molecular que se fundamenta en la cuantificación por quimioluminiscencia de híbridos ARN-ADN. Para la realización de esta prueba es necesario la toma de muestra de células del cérvix. A la muestra obtenida se le aplica una solución la cual contiene ARN del virus, lo que permitirá que en presencia de ADN del virus se genere un híbrido al cual posteriormente se le aplicará un anticuerpo conjugado con fosfatasa alcalina que se podrá detectar a través de un substrato quimioluminiscente. Entre las ventajas de esta prueba se encuentran la rapidez, alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo; sin embargo, de desventaja es que no otorga información acerca del tipo específico de VPH que esté presente en la muestra, ya que sólo se puede saber si el virus es de alto o bajo riesgo⁽¹⁴⁾.

Otra de las técnicas moleculares para la detección de VPH es mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya que es capaz de detectar cantidades muy pequeñas del virus que van de 10 a 200 copias del VPH, además junto con otras técnicas como la hibridación con sondas tipo-específicas es posible obtener la tipificación del virus presente en la muestra; a pesar de sus ventajas como su sensibilidad y especificidad resulta una técnica costosa⁽¹⁵⁾.

2.5 Características de la población de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos.

El estado de Morelos cuenta con 33 municipios en los cuales se encuentra distribuida una población de 1,920,350 habitantes⁽²⁾. Para realizar eficientemente las acciones en el sector salud, el estado de Morelos se encuentra dividido en tres Jurisdicciones Sanitarias. La Jurisdicción Sanitaria 1 está conformada por 11 municipios, en los cuales se encuentra Coatlán del Río, Cuernavaca, Emiliano Zapata, Huitzilac, Jiutepec, Mazatepec, Miacatlán, Temixco, Tepoztlán, Tetecala y Xochitepec; la Jurisdicción Sanitaria 2 está compuesta por seis municipios: Amacuzac, Jojutla,

Puente de Ixtla, Tlaltizapan, Tlaquiltenango y Zacatepec; y la Jurisdicción Sanitaria 3 consta de 16 municipios: Atlatlahucan, Axochiapan, C. Ayala, Cuautla, Jantetelco, Jonacatepec, Ocuituco, Temoac, Tepalcingo, Tetela del Volcán, Tlalnepantla, Tlayacapan, Totolapan, Yautepec, Yecapixtla y Zacualpan⁽¹⁶⁾.

Dentro de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos habitan 571,702 mujeres mayores de 25 años de las cuales 282,096 mujeres se encuentran bajo la responsabilidad de los Servicios de Salud de Morelos⁽³⁾. De acuerdo con el Diagnóstico Integral de Salud Poblacional de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos 2014⁽¹⁶⁾, existe mayor cantidad de mujeres que hombres, particularmente del grupo de edad entre 15-64 años. Dentro de los resultados de dicho diagnóstico se reporta que la tasa de fecundidad es de 51.7, siendo Xochitepec el municipio con la tasa más alta y Cuernavaca el municipio con la menor tasa⁽¹⁶⁾.

En términos de educación, del total de la población de la Jurisdicción Sanitaria 1, poco más del 50% cuenta con educación básica, el 20.9% tiene educación superior y el 1.3% tiene nivel de posgrado. El promedio de analfabetismo es del 9%⁽¹⁶⁾. Del total de las mujeres en edad fértil (111,387 mujeres) de la Jurisdicción Sanitaria 1, sólo el 31,7% acude al programa de planificación familiar, lo cual indica que sólo este porcentaje usa algún método anticonceptivo⁽¹⁶⁾. Dentro de los métodos de planificación familiar, los que destacan son los métodos quirúrgicos con 40.46%, dispositivo intrauterino 15.17%, implante subdérmico 14.61%, inyectables 12%, condón 8.17% y anticonceptivos orales 3.57%⁽¹⁶⁾.

2.6 Prevalencia de infección por el VPH

La infección por VPH es una de las ITS más frecuentes, por lo cual toda aquella persona que sea sexualmente activa está en riesgo de contraerla⁽¹⁷⁾. Debido a que la infección por este virus no en todos los individuos genera manifestaciones clínicas, es difícil determinar el número de mujeres y hombres infectados. Sin embargo, mediante el uso de técnicas moleculares como la PCR, ha sido posible calcular su prevalencia

en diversas regiones del mundo como se muestra en el Cuadro no. 1. Dentro de estos estudios⁽¹⁸⁻³²⁾ se ha estimado una prevalencia global en mujeres con citología normal entre 10% a 12%⁽¹⁸⁻²⁰⁾; la prevalencia en algunos estudios resultó ser mayor debido a que se consideraron tanto mujeres con citología normal y anormal^(24-28,32). Se han realizado estudios en la población del estado de Morelos⁽²⁸⁻³²⁾, los cuales han reflejado una gran variación teniendo un intervalo de 9% a 100%. En cuanto a la distribución de genotipos de VPH, en los estudios referidos^(18-27,32) se ha encontrado que el VPH-16 es el tipo más predominante tanto en mujeres con citología del cérvix normal como en mujeres con alteraciones citológicas.



Cuadro No. 1 Prevalencia y distribución de genotipos de VPH por región geográfica

Región geográfica	Año	Población	Prevalencia	Distribución de tipos de VPH
15 regiones de África, América, Europa y Asia ⁽¹⁸⁾	1995-2005	157,879 mujeres con citología normal	Global 10.4% (95% IC 10.2–10.7) África 22.1% (20.9–23.4) Central América y México 20.4% (19.3–21.4) Norteamérica 11.3% (10.6–12.1) Europa 8.1% (7.8–8.4) Asia 8.0% (7.5–8.4)	VPH 16 (2.5%) VPH 18 (0.9%) VPH 31 (0.7%) VPH 58 (0.6%) VPH 52 (0.6%)
13 regiones de 11 países (Nigeria, India, Vietnam, Tailandia, Korea, Colombia, Argentina, Chile, Holanda, Italia y España.) ⁽¹⁹⁾	1993-2003	15,613 mujeres con citología normal	Global 10.5% (95% IC 9.9-11.0) Sub-Saharan Africa 25.6% (22.4-28.8) Asia 8.7% (7.9-9.5) Sudamérica 14.3% (13.1-15.5) Europa 5.2% (4.2-6.2)	VPH 16 (1.8%) VPH 42 (0.9%) VPH 58 (0.7%) VPH 31 (0.7%) VPH 18 (0.7%)
Regiones de África, América, Asia y Europa ⁽²⁰⁾	1995-2009	1,016,719 mujeres con citología normal	Global 11.7% (95% IC 1.6-11.7) África 21.2% (20.2-22.0) América 11.5% (11.4-11.6) Asia 9.4% (9.2-9.6) Europa 14.2% (14.1-14.4)	VPH 16 (3.2%) VPH 18 (1.4%) VPH 52 (0.9%) VPH 31 (0.8%) VPH 58 (0.7%)
Bulgaria ⁽²¹⁾	2008-2011	1,120 mujeres	38.80%	VPH 16 (46%) VPH 56 (19.8%) VPH 31 (12.2%) VPH 33 (11.5%)
China ⁽²²⁾	2014	4,534 mujeres	32.20%	VPH 16 (16.1%) VPH 52 (8.9%) VPH 58 (7.9%) VPH 6 (7.0%) VPH 53 (6.5%)
Italia ⁽²³⁾	2008-2014	768 mujeres y 54 hombres	58%	VPH 16 (35%) VPH 31 (16%) VPH 6 (9%) VPH 58 (7%) VPH 66 (7%) VPH 33 (6%) VPH 18 (4%) VPH 56 (4%) VPH 70 (3%) VPH 45 (3%) VPH 53 (2%) VPH 11 (2%)
Brasil ⁽²⁴⁾	2015	265 mujeres citología normal y anormal	25.30%	VPH 16 (2.7%) VPH 59 (2.7%) VPH 61 (5.3%) VPH 6 (2.3%)
Santiago, Chile ⁽²⁵⁾	2000-2001	955 mujeres citología normal y anormal	12.80%	VPH 16 (2.6%) VPH 56 (1.5%) VPH 58 (1.0%) VPH 31 (0.9%) VPH 59 (0.9%)
México ⁽²⁶⁾	2011	6418 mujeres con citología normal	15%	VPH 16 (3.4%) VPH 33 (2.1%) VPH 58 (1.2%) VPH 18 (1.2%)
México ⁽²⁷⁾	2006-2012	2,956 mujeres citología normal y anormal	67%	VPH 16 (39.4%) VPH 18 (7.5%) VPH 31 (7.1%) VPH 59 (4.9%) VPH 58 (3.2%)
Morelos, México ⁽²⁸⁾	1997-1999	200 mujeres con citología normal y anormal	48%	
Morelos, México ⁽²⁹⁾	1999	1176 mujeres	8.59%	VPH 53 (12%) VPH 58 (12%) VPH 16 (11%)
Morelos, México ⁽³⁰⁾	2000	274 mujeres embarazadas	37.20%	
Morelos, México ⁽³¹⁾	2000-2001	123 mujeres y 71 hombres	14.40%	
Morelos, México ⁽³²⁾	1998-2000	241 mujeres con citología normal y anormal	100%	*VPH 16 (16.1) *VPH 53 (9.8) *VPH 18 (5.8) ** VPH 16 (53.6) ** VPH 33 (4.9) ** VPH 31 (2.4)

Elaboración propia

* Normal/Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG)

**Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG)/CaCU

2.7 Coinfección *Chlamydia trachomatis* y VPH

Se han desarrollado investigaciones en diferentes poblaciones del mundo que han demostrado el posible papel que tiene *C. trachomatis* en la adquisición de la infección de VPH, a pesar de esto no se han determinado totalmente el o los mecanismos que favorecen esta asociación⁽³³⁻⁴²⁾. Ver Cuadro No. 2.

Cuadro No. 2 Coinfección por VPH y *C. trachomatis*

Región	Diseño de estudio	Año	Población	OR (IC 95%)	%	Valor de P
Italia ⁽³³⁾	Transversal	2013	1071 mujeres		60.4	
Francia ⁽³⁴⁾	Transversal	2012	96 mujeres		45.8	< 0.001
Portugal ⁽³⁵⁾	Transversal	2013	432 mujeres	2.54(1.03-6.27)	14	0.037
India ⁽³⁶⁾	Transversal	2005-2007	600 mujeres	1.3(.04-4.0)	0.7	0.659
Argentina ⁽³⁷⁾	Transversal	2004-2005	189 mujeres	2.27 (1.10-4.73)		0.016
Argentina ⁽³⁸⁾	Transversal	2007-2009	227 mujeres	2.28(1.20-4.38)	39.4	0.007
Brasil ⁽³⁹⁾	Transversal	2008-2009	142 mujeres	5.31 (1.59-17.67)	24.65	0.0106
Honduras ⁽⁴⁰⁾	Transversal	2005	100 mujeres	5.83 (0.84-49.51)	4	0.05
Italia ⁽⁴¹⁾	Transversal	2000-2006	857 mujeres	2.82(1.74-4.57)	53.6	<0.00005
Suecia ⁽⁴²⁾	Cohorte	2005	6257 mujeres	2.09(1.05-4.18)		

Elaboración propia

2.8 Coinfección Virus *Herpes simplex* tipo 2 y VPH

Los estudios previos que se han realizado sobre la asociación de herpes genital y la infección por VPH han tenido principalmente como objetivo la asociación de estas infecciones en el desarrollo de lesiones premalignas de cérvix y CaCU⁽⁴³⁻⁴⁹⁾, por lo cual no se muestran estudios previos en los cuales se haya estudiado la asociación de herpes genital como potencial factor de riesgo para la infección por VPH.

3. Marco teórico

La Organización Mundial de la Salud en el 2007 publicó una guía para el “*Control integral del cáncer cervicouterino*” la cual incluye un apartado relacionado con la “*prevención primaria, educación sanitaria y orientación*”. Dentro de la prevención primaria se hace mención a la vacunación la cual está dirigida a proteger contra los principales genotipos de VPH oncogénicos VPH-16 y VPH-18; a pesar de que la vacuna puede otorgar cierta protección, se recomienda que no se abandonen los programas de tamizaje, ya que sólo mediante éstos se pueden detectar lesiones premalignas, dar tratamiento y evitar el desarrollo de CaCU⁽⁵⁰⁾.

Además de la vacunación, el uso adecuado del preservativo, es una medida de prevención extendida en todo el mundo. Aunque si bien no protege al 100% la infección, si permite disminuir su riesgo, además se mencionan beneficios en cuanto a la regresión de lesiones premalignas, la eliminación del VPH tanto en hombres como en mujeres y la prevención de coinfecciones con otros agentes de transmisión sexual. Dentro de la prevención del CaCU se debe tomar en cuenta que existen cofactores en los cuales se debe incidir para que dentro de lo posible se modifique el comportamiento de las personas con respecto a ellos; dentro de estos factores se mencionan el tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y número de partos; además de estos factores se encuentran los cofactores propios del VPH, como son la carga viral, el genotipo de VPH y las coinfecciones con otros tipos de VPH y otros agentes infecciosos como *C. trachomatis* y VHS-2; aunque no se puedan realizar acciones directamente sobre ellos, si se pueden evitar mediante buenas prácticas de salud sexual, como el uso del preservativo⁽⁵⁰⁾.

La Organización Panamericana de la Salud en conjunto con la Organización Mundial de la Salud dentro del documento para la “*Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino*”, hacen mención al manejo multidisciplinario de los tres niveles de prevención teniendo en cuenta lo que se mencionó en la guía para el “*Control integral del cáncer cervicouterino*” de educación comunitaria, la vacunación,

diagnóstico y tratamiento oportuno de lesiones premalignas y cuidados paliativos⁽⁵⁰⁾. La prevención primaria se enfoca principalmente en la vacunación; en tanto que para la prevención secundaria se debe llevar a cabo el tamizaje mediante la inspección visual con ácido acético, posteriormente se debe realizar una biopsia que confirme el diagnóstico y se debe elegir el tratamiento adecuado a cada caso⁽⁵¹⁾.

México cuenta con la NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del CaCU⁽⁵²⁾, el programa de detección oportuna de CaCU consiste en la realización de la citología del cérvix y la visualización directa con ácido acético. Esta detección se deberá realizar a toda mujer que se encuentre en el intervalo de edad de 25 a 64 años y principalmente quien se considere que tenga factores de riesgo para esta enfermedad.

Además de la norma oficial mexicana anterior, también se cuenta con la NOM-039-SSA2-2002, para la prevención y control de las ITS⁽⁵³⁾, dentro de la cual se considera a estas infecciones como una causa importante de morbilidad y mortalidad tanto para hombres y mujeres desde la infancia, por lo tanto se han identificado como un serio problema de salud pública a nivel mundial. En México se considera que es una de las principales causas por las cuales se busca atención médica y de morbilidad en el grupo de edad de 15 a 44 años. Dentro de las actividades de promoción de la salud que se especifican dentro de esta norma es la generación de programas educativos que puedan proveer de información sobre qué son las ITS, cómo se pueden diagnosticar y tratar; en cuanto a participación social se busca que mediante la colaboración de autoridades y de la población se puedan adoptar estilos de vida saludables que permitan la detección y el tratamiento oportuno de las ITS⁽⁵³⁾.

En México se ha implementado el *programa de acción: cáncer cervicouterino* que tiene como objetivo “*disminuir la mortalidad por cáncer cervicouterino en la población femenina de México*”⁽⁵⁴⁾ para lo cual se han creado acciones estratégicas en cuanto a la “*coordinación inter e intrasectorial, detección oportuna, diagnóstico, tratamiento, control de calidad, supervisión, evaluación e investigación y fortalecimiento*

de la infraestructura”⁽⁵⁴⁾. Dentro de este programa se incluye la promoción de la salud, la cual va encaminada a la educación para la salud, participación social y capacitación de promotores. Mediante la educación para la salud se espera que la población sea capaz de poder identificar factores de riesgo para el desarrollo del CaCU y se puedan lograr modificaciones en el comportamiento⁽⁵⁴⁾.

El estado de Morelos cuenta con el programa de cáncer cervicouterino, el cual tiene como objetivo *“uniformar los principios, políticas, estrategias y criterios de operación para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino”*⁽⁵⁵⁾. Dentro de este programa se ofertan servicios de tamizaje de VPH a mujeres mayores de 35 años, citología cervicovaginal a mujeres de 25 a 34 años, clínicas de colposcopias, además de contar con una unidad móvil para detección de CaCU⁽⁵⁵⁾.

3.1 Factores de riesgo para la infección por VPH

De acuerdo a la OMS, un factor de riesgo se define como *“cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”*⁽⁵⁶⁾.

Dentro de la NOM-014-SSA2-1994⁽⁵²⁾, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del CaCU, se mencionan los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales y CaCU, estos son: ser mujer de 25 a 64 años de edad, inicio de la vida sexual antes de los 18 años, antecedentes de otras ITS, infección cérvico vaginal atribuible a VPH, múltiples parejas sexuales, tabaquismo, desnutrición, deficiencia de antioxidantes, pacientes inmunocomprometidos y nunca haberse realizado una citología de cérvix⁽⁵²⁾. Como se mencionó anteriormente se han considerado dentro de dicho documento a las coinfecciones con otros agentes infecciosos transmitidos sexualmente como factores de riesgo para la infección por VPH y desarrollo de CaCU, lo cual es de gran relevancia para la detección oportuna de estas enfermedades, ya

que se ha encontrado que pueden favorecer la infección por VPH y el desarrollo de lesiones premalignas en cérvix⁽³³⁻⁴²⁾, debido a que este tipo de microorganismos producen compuestos químicos que dan lugar a la inflamación del epitelio del cérvix y a la ruptura del epitelio que sirve como barrera protectora para el paso de otros agentes infecciosos, por lo que este mecanismo puede favorecer la infección del VPH en las células del cérvix⁽⁵⁷⁾.

3.1.1 Comportamiento sexual

Dentro del comportamiento sexual se puede incluir la edad de inicio de vida sexual la cual se considera un factor importante, ya que aumenta el tiempo de exposición al VPH, reinfecciones, así como las infecciones por otras ITS^(28, 29, 31, 32, 65, 66, 67, 68, 69, 71). De acuerdo al documento emitido por la CONAPO “Perfiles de Salud Reproductiva. Morelos” la edad de inicio de la vida sexual en las mujeres del estado de Morelos, ronda en promedio a los 18.1 años, lo que coincide con la mediana nacional que es de 18 años⁽⁷⁰⁾. A pesar de ello, un tercio de las mujeres comienza su vida sexual antes de los 16 años. Por este motivo se ha recomendado que se retrase el inicio de la vida sexual para disminuir el riesgo de infección por VPH. El número de parejas sexuales es otro de los aspectos del comportamiento sexual que se considera como un factor de riesgo debido a que se ha documentado mediante varios estudios que aumenta la exposición e infección al VPH y a las reinfecciones por diferentes tipos de este virus, además de que favorece la exposición a otras ITS^(28, 29, 31, 32, 65, 66, 67, 68, 69,71).

3.1.2 Falta de higiene genital

Se considera un factor de riesgo debido a que una mala higiene o la falta de ésta puede permitir la acumulación de bacterias y otros patógenos que pueden causar coinfecciones, generando inflamación lo cual favorece la infección de VPH en la zona afectada⁽⁷¹⁾.

3.1.3 Uso de anticonceptivos orales

El uso prolongado de anticonceptivos se ha asociado con la infección por VPH y presencia de lesiones premalignas de cérvix ya que se le atribuye el aumento de la proliferación celular en la zona de transformación del cérvix, con esto se produce un incremento en la expresión de las proteínas E6 y E7 del virus y también se menciona que puede favorecer a la integración del genoma viral a la célula⁽⁷²⁾.

3.1.4 Tabaquismo

El consumo de tabaco se ha asociado con modificaciones en las secreciones vaginales lo que se considera que puede generar un ambiente propicio para la infección de VPH⁽⁷¹⁾, además de esto está relacionado con el desarrollo de manifestaciones clínicas causadas por VPH, esto se debe a los efectos carcinogénicos que producen las sustancias contenidas en el humo del cigarro además de que se han identificado efectos del tabaco en el sistema inmunológico, lo que afecta a la respuesta inmune contra la infección por VPH⁽⁷³⁾, también se ha identificado la presencia del benzopireno en el moco del cérvix de fumadoras lo que se ha asociado con el incremento de la carga viral de VPH⁽⁷⁴⁾.

3.1.5 Paridad

De acuerdo a diversos estudios que se han realizado, el número elevado de partos constituye un factor de riesgo para la infección por VPH, el motivo por el cual esto sucede es poco conocido, se sospecha que los niveles hormonales y el traumatismo del cérvix favorecen la infección de las células y la progresión a lesiones de cérvix y CaCU^(28, 32, 75, 65, 66, 76, 77).

3.2 Coinfecciones con ITS como factores de riesgo para la infección por VPH

3.2.1 *Chlamydia trachomatis*

Se estima que anualmente, más de 350 millones de personas contraen alguna ITS, entre ellas *C. trachomatis* es la causante del contagio de más de 130 millones de personas en todo el mundo, de acuerdo a lo reportado por la OMS⁽⁵⁸⁾.

La infección causada por *C. trachomatis*, es una de las ITS más comunes en el mundo, se produce a partir del contagio de la bacteria que lleva dicho nombre, la cual se caracteriza por ser una bacteria intracelular obligada, tiene un genoma de 1,042,519 pb, su morfología es esférica y es una bacteria Gram negativa no móvil. Se caracteriza por tener cuerpos elementales, los cuales se observan de forma circular, dentro de estas estructuras se encuentra el ADN y ARN, además poseen antígenos que inducen la fagocitosis. En mujeres que han sido diagnosticadas con enfermedad pélvica inflamatoria asociada a *C. trachomatis*. se han identificado bacterias de esta especie que tienen proteínas de shock térmico (hsp)⁽⁵⁹⁾.

El ciclo de vida de *C. trachomatis* tiene una duración de 24 a 48 horas, inicia cuando la bacteria se adhiere a una célula del huésped, posteriormente el cuerpo elemental se introduce a la célula por medio de la fagocitosis, una vez dentro de la célula se diferencia en un cuerpo reticulado y se divide por medio de fisión binaria en nuevos cuerpos elementales, los cuales pueden salir de la célula huésped e infectar a nuevas células⁽⁵⁹⁾.

Una característica particular de *C. trachomatis*, es que puede desarrollar infecciones persistentes, ya que en algunos casos logra un equilibrio entre el huésped y la bacteria, y a pesar de que el huésped puede producir anticuerpos contra diferentes antígenos de la bacteria, esta logra sobrevivir⁽⁵⁹⁾. Aunque esta enfermedad puede ser asintomática tanto en hombres como mujeres, se puede sospechar de su presencia en las mujeres por algunos síntomas que son inespecíficos como la secreción vaginal

anormal y ardor al orinar; esta enfermedad puede desarrollar diversos cuadros clínicos que van desde la infección vaginal que puede ser asintomática, la cervicitis, endometriosis, salpingitis y la enfermedad pélvica inflamatoria⁽⁵⁹⁾.

El diagnóstico de *C. trachomatis* se puede realizar por diversas técnicas; la detección directa se hace mediante la identificación de cuerpos de inclusión en las células epiteliales, aplicando tinción con yodo, Giemsa o Giménez debido a que este tipo de estructuras poseen glucógeno. Otro método es la inmunofluorescencia directa en la cual se utilizan anticuerpos monoclonales que van junto con un fluorocromo y que son capaces de reconocer a los antígenos de la bacteria. Esta técnica tiene una sensibilidad entre 80-90% y su especificidad es de casi el 100%. El estándar de oro para la detección de *C. trachomatis* es el aislamiento para el cual se utilizan células McCoy, HeLa 229, BGMK debido a que al ser bacterias intracelulares requieren células para su cultivo. La detección de anticuerpos es una técnica que cuenta con algunas limitaciones, debido a que se considera que una sola muestra de suero es inadecuada, además de que esta detección puede indicar una exposición previa al agente infeccioso, a pesar de ello, la concentración de anticuerpos indica la invasividad de la bacteria, ya que entre más alto sean los títulos de anticuerpos es más invasiva⁽⁵⁹⁾.

La detección de *C. trachomatis* también se puede realizar mediante técnicas moleculares como PCR para amplificación del ADN de la bacteria. La técnica de PCR tiene una alta sensibilidad ya que permite identificar bajo número de copias del ADN. Otra técnica molecular es la Reacción en Cadena de la Ligasa (LCR), la cual se realiza mediante la hibridación de sitios del plásmido críptico que posee la bacteria, posteriormente se amplifica el ADN que es detectado por un sistema inmunocolorimétrico⁽⁵⁹⁾.

En diversos estudios se ha sugerido que la infección por *C. trachomatis* es un factor de riesgo para la infección por VPH, inicialmente por las microabrasiones que genera en el epitelio del cérvix lo que permite la entrada de los viriones^(41,60), inflamación posterior que puede ser crónica incrementando la producción de proteínas

de estrés oxidativo, las cuales permiten la introducción del VPH a las células debido a que se producen rupturas en el ADN celular que facilitan la integración del material genético viral^(33,34,35,38). Además se menciona que las infecciones crónicas por *C. trachomatis* provocan resistencia de las células a la apoptosis lo que permite la persistencia del VPH^(38,61). La infección por *C. trachomatis* también puede generar alteraciones a nivel de la respuesta inmune del huésped, lo que impediría la eliminación del VPH y por tanto la regresión de las lesiones precancerosas de cérvix, ya que se ha encontrado que las infecciones persistentes por esta bacteria están relacionadas con el montaje de una respuesta inmune de tipo humoral, lo que facilita la persistencia del VPH^(41,42).

3.2.2 Virus Herpes simplex tipo 2 (VHS-2)

De acuerdo a las estadísticas de la OMS, actualmente hay más de 500 millones de personas que son portadoras de VHS-2, el cual se considera el principal agente causal de herpes genital, además de que se considera que puede facilitar la infección por el VPH y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)⁽⁵⁸⁾.

El VHS-2 es un virus que forma parte de la familia *Herpetoviridae*, está formado por ADN y su tamaño va desde 150 a 250 nm, su envoltura está compuesta por lípidos en la cual se encuentran unidas proteínas y glicoproteínas, las cuales tienen un papel importante en el proceso de infección ya que mediante ellas se logra fijar el virus en la célula huésped, además la naturaleza lipídica de la envoltura lo hace poco resistente al medio exterior. La cápside está formada por 162 capsómeros, es de forma icosaédrica y se encuentra unida a la envoltura mediante un grupo de proteínas llamado tegumento⁽⁶²⁾.

La transmisión de VHS-2 se realiza por medio de relaciones sexuales vaginales, anales u orales, su propagación es facilitada por pequeñas lesiones localizadas en el pene, vagina, conducto urinario, cérvix, ano o boca que permiten la introducción del virus a las células epiteliales⁽⁶³⁾, por las que tiene gran afinidad y a las cuales infecta al

unir los receptores de su envoltura a la membrana citoplasmática de la célula huésped, posteriormente se fusionan ambas membranas lo cual permite que la cápside sea degradada por enzimas localizadas en el citoplasma de la célula, que da lugar a la liberación del material genético que podrá introducirse al núcleo celular. Posterior a la replicación de copias del ADN viral, éstas se unen a proteínas estructurales y se liberarán del núcleo celular, para ser envueltas por membranas nucleares y finalmente los viriones ser expulsados al romperse la célula⁽⁶²⁾. El virus de herpes tiene la característica de tener una fase de latencia, la cual ocurre en las neuronas localizadas en el sitio de infección inicial, por lo cual puede producirse una reactivación tiempo después a la infección primaria dependiendo de factores como el estado inmunológico del huésped, rayos UV, estrés o estados de depresión^(62,64).

Las manifestaciones clínicas producidas por el VHS-2 pueden variar de persona a persona, ya que en algunas puede no desarrollarse ningún síntoma; no obstante, el síntoma principal es el desarrollo de úlceras que son muy dolorosas, además en algunos casos el individuo infectado puede presentar un estado de malestar general caracterizado por fiebre, inflamación de glándulas, náuseas y cansancio. Las úlceras pueden durar hasta cuatro semanas, aunque posterior a su desaparición puede existir una recurrencia pero la recuperación es más rápida⁽⁶³⁾.

El diagnóstico se puede realizar por métodos directos e indirectos. Entre los métodos directos se encuentra la citología mediante la cual se pueden observar cambios celulares, pero no se considera un método específico. La búsqueda de antígenos es un método que se realiza por medio de anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromo, lo que permite hacerlos visibles a través del microscopio. El aislamiento del virus se realiza por medio de cultivos en células embrionarias humanas y de riñón de mono, las células infectadas pueden observarse con hinchamiento celular y progresivamente pueden separarse del soporte en donde se haya realizado el cultivo. La técnica de PCR tiene una alta sensibilidad ya que puede detectar pocas copias del virus. Los métodos de diagnóstico indirectos pueden ser inmunoenzimáticos o inmunofluorescentes⁽⁶²⁾.

3.3 Síntomas clínicos asociados a infecciones de transmisión sexual

Los síntomas producidos por la presencia de alguna ITS son muy amplios, aunque algunos son muy específicos de ciertas ITS, otros no, por lo que su presencia no es un indicativo de tener una ITS en particular y se requiere de un diagnóstico de laboratorio para la confirmación de su presencia o ausencia⁽⁷⁸⁾.

Algunos de los síntomas más comunes de infección de transmisión sexual son el flujo vaginal o leucorrea, irritación o ardor vulvovaginal, prurito vulvar, úlceras genitales, ardor abdominal, disuria y dispareunia, por lo que la detección puede alertar sobre la presencia de algún agente infeccioso relacionado con las ITS^(58, 79).

La leucorrea o flujo vaginal es una manifestación clínica que se caracteriza por ser una secreción que puede ser considerada como leucorrea fisiológica la cual es de color blanco, sin olor y de consistencia acuosa y no ser un indicio de infección vaginal; sin embargo, la leucorrea patológica está asociada principalmente a alguna infección de la región cervicovaginal y en algunos casos se observa con un cambio de color de blanco a amarillento o verdoso, en forma de grumos, con mal olor; este tipo de leucorrea es un síntoma que puede estar asociado a una cervicitis mucopurulenta causada por agentes como *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Otras de las ITS en las que se presenta leucorrea es en la Candidiasis vulvovaginal, Trichomoniasis y Vaginosis bacteriana por *Gardnerella vaginalis*⁽⁸⁰⁾.

La dispareunia se define como el dolor que se presenta durante o después de tener relaciones sexuales, su presencia puede deberse a múltiples causas tanto físicas como psicológicas, se deben llevar a cabo diagnósticos diferenciales que incluyen dermatosis vulvares, atrofia vulvovaginal, neoplasias, falta de lubricación vaginal, uso de irritantes físicos o químicos, enfermedad inflamatoria intestinal, prolapso uterino, infecciones de transmisión sexual, entre otros. Dentro de las infecciones de transmisión sexual que puede causar esta manifestación clínica se encuentran la candidiasis, tricomoniasis, gonorrea, *C. trachomatis* y otras enfermedades causadas por microorganismos como *Streptococcus spp*^(81,82).

La disuria es el término utilizado para referirse a una micción dolorosa, se debe principalmente a infecciones que originan un proceso inflamatorio, puede relacionarse con infecciones de las vías urinarias y las infecciones de transmisión sexual. Debido a los múltiples orígenes que puede tener la disuria se deben realizar diagnósticos diferenciales, entre los cuales están la cistitis, pielonefritis; vaginitis causada por *Candida*, *Trichomonas* y *herpes simplex*; y uretritis con cervicitis causada por *Chlamydia* y *Neisseria gonorrhoeae*⁽⁸³⁾.

El prurito es un síntoma que se origina debido a la irritación de la piel en una zona afectada por lo cual genera una sensación de hormigueo. Este síntoma cuando esta presente en la zona genital puede deberse a una infección de transmisión sexual, como candidiasis, en algunos casos de sífilis, infección por *C. trachomatis*, gonorrea, tricomoniasis, herpes genital, escabiosos y pediculosis^(84,78).

4. Planteamiento del problema

La infección por VPH se considera una causa necesaria para el desarrollo de CaCU, y es debida a factores de riesgo como el inicio de vida sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, estados de inmunosupresión, paridad, estado nutricional y coinfecciones como las producidas por *C. trachomatis* y herpes genital^(33-42,46,52). Las coinfecciones de *C. trachomatis* y VHS-2 han tomado mayor relevancia debido a que se ha identificado en algunos estudios^(33-42,46) que su presencia y cronicidad favorecen en gran medida la infección por VPH, desarrollo de lesiones premalignas en cérvix y finalmente CaCU.

El estado de Morelos es uno de los estados del país con la tasa más alta de mortalidad por CaCU⁽²⁾; por lo que el estudio de los factores de riesgo para la infección de VPH en esta población es de relevancia y como se mencionó previamente, las ITS se consideran importantes factores de riesgo para dicha infección, aunado a esto, no se cuentan con estudios recientes sobre este tema, por lo que se desconoce la presencia de este factor de riesgo en dicha población, el presente estudio estimó dichas coinfecciones como un factor de riesgo para contraer la infección por VPH en una muestra de mujeres pertenecientes a una clínica de displasias de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos.

Así, para identificar la asociación de la prevalencia de infección por VPH en una muestra de mujeres de una clínica de displasias de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos con infecciones por *C. trachomatis* y VHS-2, se establecieron las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la prevalencia de infecciones por *C. trachomatis* y VHS-2 en la población de estudio?
- ¿ El comportamiento sexual está relacionado con las infecciones por *C. trachomatis* y/o VHS-2?
- ¿Cuál es la asociación de infecciones por *C. trachomatis* y/o VHS-2 y los tipos de VPH diagnosticados en la población de estudio?

- En términos generales, ¿Cuál es la asociación de infecciones de *C. trachomatis* y VHS-2 con la presencia de la infección por VPH?

5. Justificación

En México la prevención del CaCU ha sido uno de los principales objetivos desde hace algunas décadas dentro de la salud pública, lo cual incentivó al desarrollo e implementación del programa nacional de detección oportuna de cáncer⁽⁵⁴⁾ y en cuanto a investigación, a la realización de estudios para determinar la prevalencia de infección por VPH y de cáncer cervicouterino⁽¹⁸⁻³²⁾.

Además de la detección oportuna de CaCU, el identificar la prevalencia de los factores de riesgo que intervienen en la infección por VPH se considera relevante, ya que de esta manera se podrían implementar intervenciones para su prevención o tratamiento, por lo cual el propósito de esta investigación fue estimar la asociación de un factor de riesgo como lo son las infecciones por *C. trachomatis* y/o VHS-2 debido al papel descrito previamente que juegan estas infecciones en la infección por VPH, así como en el desarrollo de lesiones premalignas en cérvix y CaCU.

El presente estudio se realizó en una muestra de la población femenina de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos, debido a que algunos de los municipios de dicha Jurisdicción han reportado en los últimos años un repunte de casos de CaCU y se desconoce la situación actual de la prevalencia de infección por VPH y su asociación con otras infecciones de transmisión sexual. Además de que este estudio podría formar parte de los antecedentes para sugerir una intervención en cuanto a prevención y diagnóstico oportuno de infecciones y complicaciones producidas por *C. trachomatis* y VHS-2, logrando así evitar que estas infecciones se conviertan en un factor de riesgo para la infección por VPH y el posterior desarrollo de CaCU.

Así mismo, el evaluar dicha asociación podría servir de puente para reforzar la relación entre los programas de detección oportuna de cáncer cervicouterino y el programa de VIH/SIDA e ITS, con el objetivo de que se logre una intercomunicación entre ambos programas para prevenir este factor de riesgo.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general:

Estimar la asociación de infecciones de *Chlamydia trachomatis* y/o virus *Herpes simplex* tipo 2 con la presencia de infección por VPH en una muestra de mujeres de una clínica de displasias de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos en el periodo de 2008 – 2010.

6.2 Objetivos específicos:

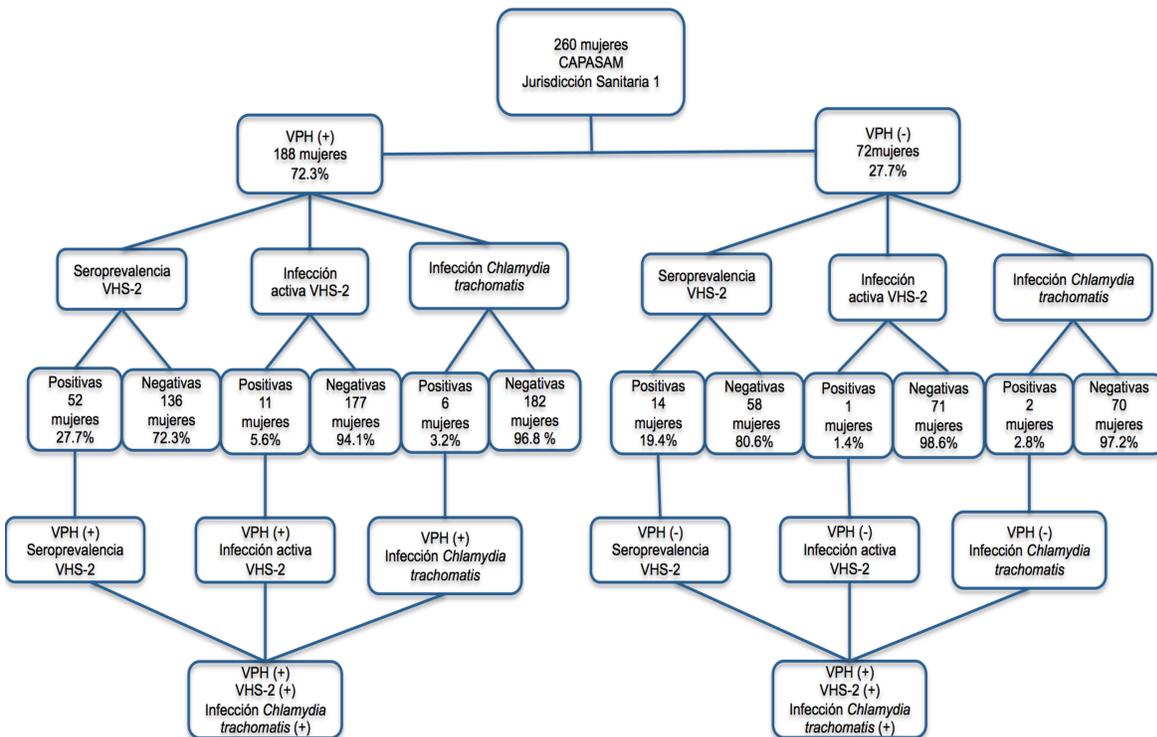
- Identificar la prevalencia de infecciones por *Chlamydia trachomatis* y/o VHS-2 en la población de estudio.
- Analizar la magnitud de la asociación de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y/o VHS-2 con el comportamiento sexual de la población de estudio.
- Definir la asociación de infecciones por *Chlamydia trachomatis* y/o VHS-2 con la presencia de infección por diferentes genotipos de VPH en la población de estudio.

7. Material y métodos

7.1. Tipo de estudio

La investigación realizada fue un análisis de base de datos obtenida previamente a partir de un estudio epidemiológico de diseño transversal.

Figura No. 1. Diagrama de estudio



Elaboración propia

7.2. Población de estudio

Este estudio estuvo anidado al proyecto madre *“Polimorfismos de la región reguladora del gen de IL-10 y su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer cervical”*, el cual fue aprobado por los comités de investigación, ética en investigación y bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), se utilizó la información obtenida de 260 mujeres que asistieron a consulta ginecológica de junio del 2008 a noviembre de 2010 al Centro de Atención para la Salud de la Mujer (CAPASAM) y que

donaron muestras de exudado y biopsia de cérvix y de las cuales se extrajo el ADN para el diagnóstico de VPH, de *C. trachomatis* y VHS-2.

Los criterios de inclusión del proyecto madre fueron:

- Cumplir con la mayoría de edad
- Tener firmado el consentimiento informado
- Contar con el diagnóstico citológico de LEI de bajo grado o LEI de alto grado y citológico sin alteraciones histopatológicas en cérvix para los controles sin lesión en cérvix (VPH negativo y positivo)
- Cuestionario completo
- Resultado de tipificación de VPH

Los criterios de exclusión del proyecto madre fueron: padecer alguna enfermedad autoinmune.

Para este estudio, los criterios de inclusión fueron: contar con la información completa en la base de datos.

Los criterios de exclusión fueron: no tener la información completa en la base de datos.

7.3 Variables en estudio

Variable dependiente: Diagnóstico de prueba de VPH. (Anexo 1)

Variables independientes: resultado de PCR para *C. trachomatis* y VHS-2 y seroprevalencia para VHS-2.

Co-variables/potenciales confusoras: edad, nivel socioeconómico, ocupación, nivel educativo, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, número de

gestaciones, tabaquismo, uso de condón, antecedentes de enfermedad de transmisión sexual, higiene genital y síntomas clínicos de ITS (Anexo 1).

7.4. Fuentes de información

Se utilizó la base de datos conformada en el proyecto “*Polimorfismos de la región reguladora del gen de IL-10 y su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer cervical*” en la que está anidada esta investigación, la cual está conformada por los registros de mujeres del INCan, de una clínica privada y por 260 registros de mujeres provenientes de una clínica de displasias (CAPASAM), estos últimos son los que se utilizaron en este estudio e incluyen características sociodemográficas, gineco-obstétricas, resultado de tipificación de VPH, resultado de seroprevalencia para VHS-2 y resultado de PCR para *C. trachomatis* y VHS-2.

7.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete STATA MP 13.0 para conocer las características de la población de estudio, se realizó un análisis descriptivo de acuerdo a las características sociodemográficas, del comportamiento sexual y gineco-obstétricos e higiene genital de la población de estudio.

La variable dependiente de interés fue:

- Resultado del PCR del VPH, para fines del estudio se clasificaron como positivos cuando la prueba de detección por PCR señaló positividad para alguno de los oligonucleótidos evaluados (valor=1) y en mujeres con resultado negativo se le asignó un valor=0.

Las variables independientes de interés fueron:

- Resultados de infección activa de VHS-2 que se clasificaron como positivas cuando el genoma del virus se detectó por PCR en tiempo real (valor=1) y negativas (valor=0).
- Resultados de seroprevalencia para VHS-2 que se que se clasificaron como positivas cuando fueron detectables títulos de anticuerpos para VHS-2 mediante ELISA (valor=1) y negativas cuando la prueba indicó ausencia de título de anticuerpos para herpes tipo 2 (valor=0).
- Resultado de la prueba de PCR para *C. trachomatis* que se clasificaron como positivos cuando se detecte el genoma de la bacteria por PCR en tiempo real (valor=1) y negativas cuando el resultado de la prueba indicó ausencia del genoma de esta bacteria (valor=0).

Se compararon las variables relevantes en los grupos de mujeres con y sin infección por VPH y con las mujeres que hayan presentado infección por *C. trachomatis* y/o VHS-2 para obtener las proporciones. Para observar la asociación entre las infecciones por *C. trachomatis* y/o VHS-2 con la presencia del DNA del VPH se estimó la Razón de Momios con intervalos de confianza al 95%. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística ajustado por potenciales confusores, para determinar la asociación de infecciones por *C. trachomatis* y/o VHS-2 con la presencia de infección por diferentes genotipos de VPH en la población de estudio.

8. Consideraciones éticas

Esta investigación está anidada al proyecto madre “*Polimorfismos de la región reguladora del gen de IL-10 y su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer cervical*”, el cual fue aprobado por los comités de investigación, ética en investigación y bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública (Anexo 2). Se obtuvo el permiso para el uso de la información contenida en la base de datos dentro de este proyecto (Anexo 3).

Debido a que esta investigación se realizó mediante el análisis de una base de datos no se puso en riesgo la integridad de las participantes, por lo cual no tuvo implicaciones éticas de relevancia. Es importante mencionar que esta investigación se realizó bajo los lineamientos acordados por los Comités de Investigación y de ética en investigación del Instituto Nacional de Salud Pública.

9. Resultados

En el estudio realizado se incluyeron 260 mujeres con prueba de VPH que acudieron a una clínica de colposcopia (CAPASAM) en la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos en el período del 2008 al 2010, de las cuales 188 mujeres tuvieron resultado positivo (72.3%). De acuerdo al diagnóstico citológico, la prevalencia de VPH se incrementó conforme al grado de lesión, en citología normal fue 47%, en LEIBG 72% y en LEIAG 87.5%. La media de edad del total de las mujeres fue 35.8 años (D.E. 0.66).

Dentro de las características sociodemográficas de las mujeres con VPH positivo (VPHp), el mayor porcentaje fue en mujeres de 25 a 34 años (37.8%). Los grupos con menor porcentaje fueron las mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años. El nivel socioeconómico bajo concentró el mayor porcentaje de casos de VPHp con 71.3% de mujeres. El 46.3% de las mujeres con infección de VPH contaron con un nivel educativo de secundaria o preparatoria y en el aspecto de ocupación el 97.3% fue no profesionista. Ver cuadro No. 3

El 51.6% de las mujeres con resultado VPHp inició su vida sexual antes de los 18 años, mientras que el 59% reportó haber tenido más de una pareja sexual en su vida. El 59.6% ha tenido menos de tres gestaciones; el 14% de las mujeres refirió utilizar el condón como método de barrera. El 11% de las mujeres indicó haber tenido antecedentes de alguna ITS. El 90% de mujeres con infección de VPH ha presentado 1 o más síntomas clínicos como dispareunia, disuria, prurito o leucorrea. El 44.7% de mujeres VPHp refirió no realizar procedimientos para la higiene genital post-coital. Del total de las mujeres con resultados de VPHp, el 26% afirmó tener antecedentes de tabaquismo.

En cuanto al grupo de mujeres sin infección de VPH destaca que el 40.3% está en el grupo de edad de 35-44 años, el 68% pertenece al estrato socioeconómico bajo,

el 48.6% tiene educación secundaria o preparatoria, y el 94.4% no cuenta con ninguna profesión.

El 55.6% inició su vida en una edad de 18 años o mayor, el 57% ha tenido más de una pareja sexual y al igual que las mujeres con VPHp sólo un mínimo porcentaje (9.7%) ha utilizado el condón. El 9.7% mencionó haber tenido alguna ITS previamente y al igual que en el grupo de mujeres VPHp, el 91% ha presentado algún síntoma clínico vaginal. El 20.8% refirió tener antecedente de tabaquismo.

Mediante el análisis bivariado se identificó la asociación positiva entre no ser profesionista y tener infección de VPH (RM 2.15; IC 95% 0.56-8.25).



Cuadro No. 3 Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con resultado de VPH (+) y (-)

	VPH (+) n=188		VPH(-) n=72		RM	IC 95%
Características sociodemográficas						
Edad	n	%	n	%		
<25	30	16	8	11.1	1.62	(0.58-4.48)
25-34	71	37.8	22	30.6	1.39	(0.62-3.13)
35-44	57	30.3	29	40.3	0.85	(0.38-1.87)
>45 [†]	30	16	13	18	1	1
Media de edad ± D.E.				35.8 ± 0.66		
Nivel socioeconómico						
Medio/Alto [†]	54	28.7	23	31.9	1	1
Bajo	134	71.3	49	68	1.16	(0.64-2.09)
Nivel educativo						
Profesionista/técnico [†]	20	10.6	9	12.5	1	1
Secundaria o preparatoria	87	46.3	35	48.6	1.11	(0.46-2.69)
Analfabeta o primaria	81	43.1	28	38.9	1.3	(0.53-3.19)
Ocupación						
Profesionista/estudiante/técnico [†]	5	2.7	4	5.6	1	1
No profesionista	183	97.3	68	94.4	2.15	(0.56-8.25)
Características de comportamiento sexual y ginecoobstétricas						
Edad de inicio de vida sexual activa						
<18	97	51.6	32	44.4	1.33	(0.77-2.29)
≥18 [†]	91	48.4	40	55.6	1	1
Número de parejas sexuales						
1 [†]	77	41	31	43	1	1
>1	111	59	41	57	1.08	(0.62-1.88)
Número de gestaciones						
≤3 [†]	112	59.6	42	58.3	1	1
>3	76	40.4	30	41.7	0.95	(0.54-1.64)
Uso de condón						
Si [†]	26	13.8	7	9.7	1	1
No	162	86.2	65	90.3	0.67	(0.27-1.62)
Antecedentes de ITS						
Sí	22	11.7	7	9.7	1.23	(0.50-3.01)
No [†]	166	88.3	65	90.3	1	1
Síntomas clínicos						
Si [†]	170	90.4	66	91.7	0.85	(0.32-2.25)
No [†]	18	9.6	6	8.3	1	1
Hábitos higiénicos						
Higiene genital post-coital						
Si [†]	104	55.3	33	45.8	1	1
No	84	44.7	39	54.2	0.68	(0.39-1.17)
Adicciones						
Tabaquismo						
Si	50	26.6	15	20.8	1.37	(0.71-2.64)
No [†]	138	73.4	57	79.1	1	1

† Categoría de referencia

♦Dispareunia, disuria, prurito o leucorrea

En el cuadro No. 4, del total de mujeres con resultado de VPH positivas (n=188), en el 92% se identificó algún genotipo de VPH de alto riesgo (VPH AR) y el 8% se diagnosticó con VPH de bajo riesgo (VPH BR). Dentro del grupo de mujeres con VPH AR, el mayor porcentaje (36.4%) se encontró en el grupo de edad de 35-44 años de edad. El 69.4% fue de nivel socioeconómico bajo, el 49.1% con secundaria o preparatoria y el 97.1% de las mujeres con VPH AR no tenía profesión.

El 52% indicó que su edad de inicio de vida sexual fue después de los 18 años, el 61.3% indicó haber tenido más de una pareja sexual y el 54.3% ha tenido menos de tres gestaciones, el 11% refirió utilizar el condón como método de barrera. El 9.2% mencionó haber tenido antecedentes de otras ITS. Más del 90% ha presentado algún síntoma clínico como dispareunia, disuria, prurito o leucorrea. El 53.2% de las mujeres refirió no realizar algún procedimiento de higiene genital post-coital y el 23.1% mencionó tener antecedente de tabaquismo.

Referente a las mujeres con VPH BR, la mayor cantidad de mujeres (46.7%) se concentró en el grupo de 35 a 44 años. Al igual que en el grupo de mujeres con VPH AR, el 60% fue de nivel socioeconómico bajo, el 46.7% fue analfabeta o sólo con educación primaria y el 93% no tiene profesión.

El 53.3% de las mujeres con VPH de bajo riesgo mencionó que iniciaron su vida sexual a una edad por debajo de los 18 años, el 60% refirió haber tenido más de una pareja sexual en toda su vida y el 60% ha tenido menos de tres gestaciones. Sólo el 20% de mujeres con VPH BR ha utilizado condón. En cuanto a las ITS, ninguna mujer mencionó haber tenido algún antecedente. Cerca del 90% ha presentado algún síntoma clínico (dispareunia, disuria, prurito o leucorrea). El 73.3% de las mujeres comentó que no realiza higiene genital post-coital, y en cuanto al antecedente de tabaquismo, sólo el 26.7% mencionó tenerlo.

Mediante el análisis de regresión logística se identificaron asociaciones positivas en cuanto a tener VPH BR dado que se es menor de 25 años (RM 2.54; IC 95% 0.23-

27.7), en el grupo de edad de 35-44 años (RM 3.06; IC 95% 0.31-29.81), además de la asociación positiva entre VPH BR y no realizar higiene genital post-coital (RM 3.63; IC 95% 1.05-12.51). En mujeres con VPH AR se identificó como factor protector el tener entre 25 a 34 años (RM 0.27; IC 95% 0.10-0.68) y la asociación dos veces más de tener un VPH AR dado que se han tenido más de tres gestaciones (RM 2.04; IC 95% 1.13-3.68).

Cuadro No. 4 Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con VPH de bajo riesgo y alto riesgo

	Negativo† n=72			VPH BR n=15				VPH AR n=173				
	Características sociodemográficas											
	n	%	RM	n	%	RM	IC 95%	n	%	RM	IC 95%	
Edad												
<25	11	15.3	1	4	26.7	2.54	(0.23-27.7)	23	13.3	0.41	(0.14-1.23)	
25-34	38	52.8	1	3	20	0.55	(0.05-6.10)	52	30	0.27	(0.10-0.68)	
35-44	16	22.2	1	7	46.7	3.06	(0.31-29.81)	63	36.4	0.78	(0.29-2.09)	
>45†	7	9.7	1	1	6.7	1	1	35	20.3	1	1	
Nivel socioeconómico												
Medio/Alto†	18	25	1	6	40	1	1	53	30.6	1	1	
Bajo	54	75	1	9	60	0.49	(0.15-1.59)	120	69.4	0.75	(0.40-1.40)	
Nivel educativo												
Profesionista/técnico†	5	6.94	1	2	13.3	1	1	22	12.72	1	1	
Secundaria o preparatoria	31	43	1	6	40	0.48	(0.07-3.10)	85	49.1	0.62	(0.21-1.78)	
Analfabeta o primaria	36	50	1	7	46.7	0.48	(0.07-3.02)	66	38.1	0.41	(0.14-1.19)	
Ocupación												
Profesionista/estudiante/técnico†	3	4.2	1	1	6.7	1	1	5	2.9	1	1	
No profesionista	69	95.8	1	14	93.3	0.6	(0.05-6.28)	168	97.1	1.46	(0.33-6.28))	
	Características de comportamiento sexual y ginecoobstétricas											
Edad de inicio de vida sexual activa												
<18	38	52.8	1	8	53.3	1.02	(0.33-3.11)	83	48	0.82	(0.47-1.43)	
≥18†	34	47.2	1	7	46.7	1	1	90	52	1	1	
Número de parejas sexuales												
1†	35	48.6	1	6	40	1	1	67	38.7	1	1	
>1	37	51.4	1	9	60	1.41	(0.45-4.39)	106	61.3	1.49	(0.85-2.60)	
Número de gestaciones												
≤3†	51	70.8	1	9	60	1	1	94	54.3	1	1	
>3	21	29.2	1	6	40	1.61	(0.51-5.11)	79	45.7	2.04	(1.13-3.68)	
Uso de condón												
Sí†	11	15.3	1	3	20	1	1	19	11	1	1	
No	61	84.7	1	12	80	0.72	(0.17-2.98)	154	89	1.46	(0.65-3.25)	
Antecedentes de ITS												
Sí	13	18	1	0	0	-	-	16	9.2	0.46	(0.20-1.01)	
No†	59	81.9	1	15	100	1	1	157	90.3	1	1	
	Síntomas clínicos											
Sí*	65	90.3	1	13	86.7	0.69	(0.13-3.75)	158	91.3	1.13	(0.44-2.91)	
No†	7	9.7	1	2	13.3	1	1	15	8.7	1	1	
	Hábitos higiénicos											
Higiene genital post-coital												
Sí†	41	57	1	4	26.7	1	1	92	53.2	1	1	
No	31	43	1	11	73.3	3.63	(1.05-12.51)	81	46.8	1.16	(0.66-2.02)	
	Adicciones											
Tabaquismo												
Sí	21	29.2	1	4	26.7	0.88	(0.25-3.08)	40	23.1	0.73	(0.39-1.35)	
No†	51	70.8	1	11	73.3	1	1	133	76.9	1	1	

† Categoría de referencia

♦Dispareunia, disuria, prurito o leucorrea

La seropositividad para VHS-2 que se calculó en el total de la muestra de estudio fue de 25.3%. En el Cuadro No. 5, el 83% de las mujeres con resultado de serología positiva para VHS-2, tiene más de 30 años, el 59% se consideró de nivel socioeconómico bajo, el 48.5% tiene secundaria o preparatoria y el 98.5% reportó no tener ninguna profesión. En cuanto al comportamiento sexual, el 59.1% comenzó su vida sexual después de los 18 años y el 56% mencionó haber tenido más de una pareja sexual. En cuanto a las características ginecoobstétricas, el 53% ha tenido más de tres gestaciones, sólo el 13.6% ha utilizado condón así como mencionó tener antecedentes de alguna ITS. El 92% refirió que ha presentado algún síntoma como dispareunia, disuria, prurito o leucorrea. El 51% indicó que no realiza algún procedimiento para su higiene genital post-coital y el 31.8% mencionó tener antecedente de tabaquismo. En cuanto a las mujeres con serología negativa para VHS-2 los resultados fueron similares a los del grupo de las seropositivas, discrepando en la edad de inicio de vida sexual, número de gestaciones y porcentaje de higiene genital post-coital.

Se obtuvo una asociación positiva en el análisis bivariado y ajustado entre el resultado de serología positiva de VHS-2 y tener más de 30 años (RM 3.15; 1.55-6.40), (RM 2.87; IC 95% 1.29-6.39), nivel educativo de secundaria o preparatoria (RM 3.08; IC 95% 0.87-10.87), (RM 2.97; IC 95% 0.81-10.85); ser analfabeta o tener primaria (RM 3.44; IC 95% 0.97-12.2), (RM 3.35; IC 95% 0.91-12.28); no ser profesionista (RM 2.79 I.C. 95% 0.34-22.78). Además en cuanto al número de gestaciones se identificó una asociación positiva para ser seropositiva a VHS-2 (RM 1.95; IC 95% 1.11-3.44), dado que hay 95% más de ser seropositiva a VHS-2 dado que se han tenido más de tres gestaciones en comparación con las mujeres que han tenido menos de tres. Ver Cuadro No. 5

Cuadro No. 5 Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con prueba de Seroprevalencia de Virus Herpes simplex tipo 2

	Seroprevalencia VHS-2 (+) n=66		Seroprevalencia VHS-2 (-) n=194		RM	IC 95%	RM*	IC 95%
Características sociodemográficas								
Edad	n	%	n	%				
≤ 30 [†]	11	16.7	75	38.7	1	1	1	1
>30	55	83.3	119	61.3	3.15	(1.55-6.40)	2.87	(1.29-6.39)
Nivel socioeconómico								
Medio/Alto [†]	27	40.9	50	25.8	1	1	1	1
Bajo	39	59	144	74.2	0.5	(0.27-0.90)	0.69	(0.33-1.17)
Nivel educativo								
Profesionista/técnico [†]	3	4.5	26	13.4	1	1	1	1
Secundaria o preparatoria	32	48.5	90	46.4	3.08	(0.87-10.87)	2.97	(0.81-10.85)
Analfabeta o primaria	31	47	78	40.2	3.44	(0.97-12.2)	3.35	(0.91-12.28)
Ocupación								
Profesionista/estudiante/técnico [†]	1	1.5	8	4.1	1	1	1	1
No profesionista	65	98.5	186	95.9	2.79	(0.34-22.78)	1.95	(0.21-17.30)
Características de comportamiento sexual y ginecoobstétricas								
Edad de inicio de vida sexual activa								
<18	27	40.9	104	53.6	1	1	1	1
≥18 [†]	39	59.1	90	46.4	1.66	(0.94-2.93)	1.67	(0.88-3.15)
Número de parejas sexuales								
1 [†]	29	44	79	40.7	1	1	1	1
>1	37	56	115	59.3	0.87	(0.49-1.54)	0.96	(0.53-1.75)
Número de gestaciones								
≤3 [†]	31	46.9	123	63.4	1	1	1	1
>3	35	53	71	36.6	1.95	(1.11-3.44)	1.08	(0.55-2.10)
Uso de condón								
Sí [†]	9	13.6	24	12.4	1	1	1	1
No	57	86.4	170	87.6	0.89	(0.39-2.03)	0.69	(0.29-1.66)
Antecedentes de ITS								
Sí	9	13.6	20	10.3	1.37	(0.59-3.18)	1.95	(0.77-4.96)
No [†]	57	86.4	174	89.7	1	1	1	1
Síntomas clínicos								
Sí*	61	92.4	175	90.2	1.32	(0.47-3.70)	1.15	(0.39-3.42)
No [†]	5	7.6	19	9.8	1	1	1	1
Hábitos higiénicos								
Higiene genital post-coital								
Sí [†]	32	48.5	105	54.1	1	1	1	1
No	34	51.5	89	45.9	1.25	(0.71-2.19)	1.19	(0.66-2.14)
Adicciones								
Tabaquismo								
Sí	21	31.8	44	22.7	1.59	(0.85-2.94)	2.14	(1.08-4.22)
No [†]	45	68.2	150	77.3	1	1	1	1

† Categoría de referencia

♦ Dispareunia, disuria, prurito o leucorrea

*RM ajustado por edad, nivel socioeconómico, nivel educativo, ocupación, número de gestaciones, edad de inicio de vida sexual y número de parejas sexuales

Con respecto a la prevalencia de infección activa de VHS-2 fue de 4.6% en toda la muestra de estudio. Dentro del grupo de mujeres con prueba positiva de infección activa de VHS-2, el mayor porcentaje (83.3%) se concentró en el grupo de mayores de 30 años, el mismo porcentaje se clasificó dentro del nivel socioeconómico bajo y el 58.3% tenía educación secundaria o preparatoria.

En lo referente a las características de comportamiento sexual y ginecoobstétricas, el 58.3% mencionó haber iniciado su vida sexual a una edad menor de los 18 años e indicó haber tenido más de una pareja sexual en toda su vida. El 66.7% tuvo más de tres gestaciones, no se refiere el uso de condón y el 8.3% reportó tener antecedentes de ITS:. El 100% de las mujeres VHS-2 positivo ha tenido algún síntoma clínico (dispareunia, disuria, prurito o leucorrea). En el aspecto de hábitos higiénicos el 58.3% no realiza higiene genital post-coital. El 75% de las mujeres con infección activa de herpes refirió no tener antecedente de tabaquismo.

De acuerdo al análisis de regresión logística no se encontró asociación positiva significativa en cuanto a los aspectos de comportamiento sexual; sin embargo, se mostró una asociación positiva con el grupo de edad mayor de 30 años tanto en el análisis bivariado (RM 2.56; IC 95% 0.54-11.95) como en el ajustado (RM 2.16; IC 95% 0.40-11.60); con el nivel socioeconómico bajo (RM 2.16; IC 95% 0.46-10.13) y con el número de gestaciones (RM 3.06; IC 95% 0.89-10.44) y ajustado (RM 2.74; IC 95% 0.66-11.27). Ver cuadro No. 6

Cuadro No. 6 Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con infección activa por Virus Herpes simplex tipo 2

	Herpes ADN (+) n=12		Herpes ADN (-) n=248		RM	IC 95%	RM*	IC 95%
Características sociodemográficas								
Edad	n	%	n	%				
≤ 30 [†]	2	16.7	84	33.9	1	1	1	1
>30	10	83.3	164	66.1	2.56	(0.54-11.95)	2.16	(0.40-11.60)
Nivel socioeconómico								
Medio/Alto [†]	2	16.7	75	30.2	1	1	1	1
Bajo	10	83.3	173	69.8	2.16	(0.46-10.13)	3.15	(0.64-15.37)
Nivel educativo								
Profesionista técnico [†]	1	8.3	28	11.3	1	1	1	1
Secundaria o preparatoria	7	58.3	115	46.4	1.7	(0.20-14.4)	1.31	(0.14-11.55)
Analfabeta o primaria	4	33.3	105	42.2	1.06	(0.11-9.92)	0.81	(0.08-7.90)
Características de comportamiento sexual y ginecoobstétricas								
Edad de inicio de vida sexual activa								
<18	7	58.3	122	49.2	1.44	(0.44-4.67)	1.2	(0.33-4.31)
≥18 [†]	5	41.7	126	50.8	1	1	1	1
Número de parejas sexuales								
1 [†]	5	41.7	103	41.5	1	1	1	1
>1	7	58.3	145	58.5	0.99	(0.30-3.22)	1.24	(0.37-4.17)
Número de gestaciones								
≤3 [†]	4	33.3	150	60.5	1	1	1	1
>3	8	66.7	98	39.5	3.06	(0.89-10.44)	2.74	(0.66-11.27)
Uso de condón								
Sí [†]	4	33.3	29	11.7	1	1	1	1
No	8	66.7	219	88.3	0.26	(0.07-0.93)	0.26	(0.07-0.98)
Antecedentes de ITS								
Sí	1	8.3	28	11.3	0.71	(0.08-5.74)	0.87	(0.10-7.36)
No [†]	11	91.7	220	88.7	1	1	1	1
Síntomas clínicos								
Sí [*]	0	0	224	90.3	-	-	-	-
No [†]	12	100	24	9.7	1	1	1	1
Hábitos higiénicos								
Higiene genital post-coital								
Sí [†]	5	41.7	132	53.2	1	1	1	1
No	7	58.3	116	46.8	1.59	(0.49-5.15)	1.41	(0.42-4.70)
Adicciones								
Tabaquismo								
Sí	3	25	62	25	1	(0.26-3.81)	1.12	(0.28-4.47)
No [†]	9	75	186	75	1	1	1	1

† Categoría de referencia

♦Dispareunia, disuria, prurito o leucorrea

*RM ajustado por edad, nivel socioeconómico, número de gestaciones, edad de inicio de vida sexual y número de parejas sexuales

La prevalencia de infección por *C. trachomatis* fue de 3.07%. El mayor porcentaje de mujeres con infección (75%) tenía más de 30 años de edad y el nivel socioeconómico que predominó fue el bajo (75%). La edad de inicio de vida sexual predominante fue mayor de 18 años con el 62.5%, el 75% de las mujeres reportó haber tenido más de una pareja sexual. En cuanto a las características ginecoobstétricas, el 62.5% mencionó haber tenido más de tres gestaciones y sólo el 12.5% ha utilizado condón. En cuanto a los antecedentes de ITS, el 100% indicó no haber tenido ninguno, el 75% ha tenido algún síntoma clínico, no realiza procedimiento de higiene genital post-coital y no tiene antecedente de tabaquismo.

El análisis de regresión logística mostró asociaciones entre el número de parejas sexuales en el análisis crudo (RM 2.17; IC 95% 0.43-11.0) y en el ajustado (RM* 2.78; IC 95% 0.52-14.76); número de gestaciones (RM 2.49; IC 95% 0.58-10.65) y (RM* 3.23; IC 95% 0.69-15.10) e higiene genital post-coital (RM 3.47; IC 95% 0.68-17.47) y (RM* 3.24; IC 95% 0.62-16.73). Ver cuadro No. 7.

Cuadro No. 7 Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con infección por *Chlamydia trachomatis*

	<i>Chlamydia trachomatis</i> (+) n=7		<i>Chlamydia trachomatis</i> (-) n=253		RM	IC 95%	RM*	IC 95%
Características sociodemográficas								
Edad	n	%	n	%				
≤ 30	2	25	84	33.3	0.66	(0.13-3.37)	1.11	(0.19-6.42)
>30 [†]	6	75	168	66.7	1	1	1	1
Nivel socioeconómico								
Medio/Alto [†]	2	25	75	29.8	1	1	1	1
Bajo	6	75	177	70.2	1.27	(0.25-6.44)	1.57	(0.30-8.20)
Características de comportamiento sexual y ginecoobstétricas								
Edad de inicio de vida sexual activa								
<18	3	37.5	126	50	0.6	(0.14-2.56)	0.48	(0.10-2.22)
≥18 [†]	5	62.5	126	50	1	1	1	1
Número de parejas sexuales								
1 [†]	2	25	106	42.1	1	1	1	1
>1	6	75	146	57.9	2.17	(0.43-11.0)	2.78	(0.52-14.76)
Número de gestaciones								
≤3 [†]	3	37.5	151	59.9	1	1	1	1
>3	5	62.5	101	40	2.49	(0.58-10.65)	3.23	(0.69-15.10)
Uso de condón								
Si [†]	1	12.5	32	12.7	1	1	1	1
No	7	87.5	220	87.3	1.01	(0.12-8.54)	1.27	(0.14-11.44)
Antecedentes de ITS								
Sí	0	0	29	11.5	-	-	-	-
No [†]	8	100	223	88.5	1	1	1	1
Síntomas clínicos								
Si [♦]	6	75	230	91.3	0.28	(0.05-1.50)	0.25	(0.04-1.52)
No [†]	2	25	22	8.7	1	1	1	1
Hábitos higiénicos								
Higiene genital post-coital								
Si [†]	2	25	135	53.6	1	1	1	1
No	6	75	117	46.4	3.47	(0.68-17.47)	3.24	(0.62-16.73)
Adicciones								
Tabaquismo								
Si	2	25	63	25	1	(0.19-5.08)	1.04	(0.19-5.71)
No [†]	6	75	189	75	1	1	1	1

† Categoría de referencia

♦Dispareunia, disuria, prurito o leucorrea

*RM ajustado por número de gestaciones, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales e higiene genital post-coital

En el grupo de mujeres con seroprevalencia para VHS-2, el 30% se diagnosticó con VPH-16, el genotipo de VPH menos prevalente (13.6%) fue VPH-18 y el 34.8% se diagnosticó con otros genotipos de VPH diferentes a VPH-16 y VPH-18. En el cuadro No. 8 se muestra una asociación positiva significativa entre el VPH 18 y la seropositividad para VHS-2, ya que las mujeres seropositivas tuvieron 3.7 más posibilidad de tener VPH-18 comparadas con las seronegativas (RM 3.72; IC 95% 1.27-10.9). En el análisis ajustado se muestra una asociación positiva significativa entre VPH-18 y la seropositividad a VHS-2 (RM 4.61; IC 95% 1.46-14.56).

Cuadro No. 8 Asociación de Seroprevalencia de VHS-2 e infección por genotipos específicos de VPH

	Seroprevalencia VHS-2 (+)		Seroprevalencia VHS-2 (-)		RM	IC 95%	RM*	IC 95%
	n	%	n	%				
Negativo[†]	14	21.2	58	29.9	1	1	1	1
VPH 16	20	30.3	44	22.7	1.88	(0.85-4.13)	1.83	(0.81-4.14)
VPH 18	9	13.6	10	5.1	3.72	(1.27-10.9)	4.61	(1.46-14.56)
Otros	23	34.8	82	42.2	1.16	(0.55-2.44)	1.37	(0.63-2.98)

*RM: ajustado por edad, número de parejas sexuales, nivel socioeconómico, nivel educativo, edad de inicio de vida sexual y número de gestaciones.

[†] Categoría de referencia

Con referencia a la infección activa de VHS-2, en el Cuadro No. 9 se observa que el genotipo de VPH-16 y genotipos diferentes a VPH-16 y VPH-18 fueron los más prevalentes en mujeres con infección activa con 33.3%. Se observó una asociación positiva para VPH-18, ya que se estimó en el análisis ajustado que hay 15 veces más posibilidad de tener VPH-18 dado que se tiene una infección activa de VHS-2 (RM* 15.5; IC 95% 1.42-170.19). Se encontraron asociaciones en cuanto a VPH-16 en el análisis ajustado (RM 4.89; IC 95% 0.51-46.73) y para otros genotipos de VPH (RM 2.75; IC 95% 0.29-25.65).

Cuadro No. 9 Asociación de infección activa de VHS-2 e infección por genotipos específicos de VPH

	ADN VHS-2 (+)		ADN VHS-2 (-)		RM	IC 95%	RM*	IC 95%
	n	%	n	%				
Negativo[†]	1	8.3	71	28.6	1	1	1	1
VPH 16	4	33.3	60	24.2	4.73	(0.51-43.49)	4.92	(0.52-46.36)
VPH 18	3	25	16	6.4	13.31	(1.29-136.45)	15.55	(1.45-166.39)
Otros	4	33.3	101	40.7	2.81	(0.30-25.68)	3.17	(0.34-29.58)

*RM: ajustado por edad, número de parejas sexuales, nivel socioeconómico, nivel educativo, edad de inicio de vida sexual y número de gestaciones.

[†] Categoría de referencia

En cuanto a la infección por *C. trachomatis*, VPH-16 fue el más prevalente en mujeres con infección y se encontró una asociación positiva con VPH-16 (RM 2.01; IC 95% 0.31-12.86) y VPH-18 (RM 4.7; IC. 95% 0.57-38.28). Ver Cuadro No. 10.

Cuadro No. 10 Asociación de *Chlamydia trachomatis* e infección por genotipos específicos de VPH

	<i>C. trachomatis</i> (+)		<i>C. trachomatis</i> (-)		RM	IC 95%	RM*	IC 95%
	n	%	n	%				
Negativo[†]	2	25	70	27.8	1	1	1	1
VPH 16	3	37.5	61	24.2	1.72	(0.27-10.64)	2.01	(0.31-12.86)
VPH 18	2	25	17	6.8	4.11	(0.54-31.36)	4.7	(0.57-38.28)
Otros	1	12.5	104	41.3	0.33	(0.02-3.78)	0.33	(0.02-3.82)

RM*: ajustado por edad, número de parejas sexuales, nivel socioeconómico, nivel educativo, edad de inicio de vida sexual y número de gestaciones.

[†] Categoría de referencia

Respecto a la distribución de mujeres con diagnóstico de citología normal+VPH, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)+VPH y alto grado (LEIAG)+VPH, se destaca que el diagnóstico de LEIBG estuvo principalmente en el grupo etario de 25-34 años de edad, mientras que el 50% de las mujeres con LEIAG estuvieron el grupo de 35-44 años. Ambos grupos son similares en cuanto a que el mayor porcentaje (74.3% y 60.7%) pertenece a un nivel socioeconómico bajo. Ambos tuvieron principalmente un nivel educativo medio o bajo. El 50% de las mujeres con LEIBG comenzó su vida sexual en una edad igual o mayor de 18 años, mientras que del grupo de mujeres con LEIAG el 57% su inicio de vida sexual fue en una edad menor de 18 años. Para ambos grupos el 60% ha tenido más de una pareja sexual; el 60.5% de las

mujeres con LEIBG y el 50% mujeres con LEIAG han tenido menos de tres gestaciones. En ambos grupos de mujeres el mayor porcentaje de ellas (86% y 96.4%) no han utilizado el condón como método de barrera. Mínimos porcentajes (13.2% y 3.6%) de estas mujeres han reportado antecedentes de ITS. El 91.4% de mujeres con LEIBG y el 89.3% han tenido algún síntoma clínico vaginal como dispareunia, disuria, prurito o leucorrea y el 53% de mujeres con LEIBG y el 60.7% de mujeres con LEIAG han realizado higiene genital post-coital. Ver Cuadro No.11

En el análisis de regresión logística que se muestra en el cuadro No.11 se identificó una asociación positiva respecto a tener diagnóstico LEIBG/VPH y estar al grupo etario de 25 a 34 años (RM 2.33; IC 95% 0.14-38.68) y para las mujeres LEIAG/VPH en el mismo grupo (RM 3.5; IC 95% 0.14-84.69) y en el grupo de 35 a 44 años (RM 3.5; IC 95% 0.20-58.77). Se estimó asociación positiva en el grupo de LEIBG/VPH para el nivel socioeconómico bajo (RM 2.89; IC 95% 0.69-12.14), no uso de condón (RM 2.07; IC 95% 0.39-10.99) y la presencia de síntomas clínicos (RM 3.56; IC 95% 0.65-19.47); en tanto que para el grupo de mujeres con LEIAG/VPH hay asociación positiva en cuanto al número de gestaciones mayor a 3 (RM 3; IC 95% 0.51-17.49), no uso del condón y para síntomas clínicos (RM 2.77; IC 95% 0.37-20.5). Ver Cuadro No. 11

Cuadro No. 11 Asociación de características sociodemográficas, ginecoobstétricas, comportamiento sexual, síntomas clínicos, hábitos higiénicos y adicciones en mujeres con diagnóstico de LEIBG, LEIAG, citología normal y VPH

	Citología normal/ VPH(+) [†] n=8			LEIBG/VPH(+) n= 152				LEIAG/VPH(+) n=28			
Características sociodemográficas											
Edad	n	%	RM	n	%	RM	IC 95%	n	%	RM	IC 95%
<25 [†]	1	12.5	1	27	17.8	1	1	2	7.1	1	1
25-34	1	12.5	1	63	41.4	2.33	(0.14-38.68)	7	25	3.5	(0.14-84.69)
35-44	2	25	1	41	27	0.75	(0.06-8.79)	14	50	3.5	(0.20-58.77)
>45	4	50	1	21	13.8	0.19	(0.02-1.87)	5	17.9	0.62	(0.04-9.64)
Nivel socioeconómico											
Medio/Alto [†]	4	50	1	39	25.7	1	1	11	39.3	1	1
Bajo	4	50	1	113	74.3	2.89	(0.69-12.14)	17	60.7	1.54	(0.31-7.5)
Nivel educativo											
Profesionista técnico [†]	1	12.5	1	16	10.5	1	1	3	10.7	1	1
Secundaria o preparatoria	4	50	1	73	48	1.14	(0.11-10.89)	10	35.7	0.83	(0.06-10.59)
Analfabeta o primaria	3	37.5	1	63	41.4	1.31	(0.12-13.47)	15	53.6	1.66	(0.12-22)
Características de comportamiento sexual y ginecoobstétricas											
Edad de inicio de vida sexual activa											
<18	5	62.5	1	76	50	0.6	(0.13-2.59)	16	57.1	0.8	(0.15-4.02)
≥18 [†]	3	37.5	1	76	50	1	1	12	42.9	1	1
Número de parejas sexuales											
1 [†]	4	50	1	62	40.8	1	1	11	39.3	1	1
>1	4	50	1	90	59.2	1.45	(0.34-6.02)	17	60.7	1.54	(0.31-7.50)
Número de gestaciones											
≤3 [†]	6	75	1	92	60.5	1	1	14	50	1	1
>3	2	25	1	60	39.5	1.95	(0.38-10.01)	14	50	3	(0.51-17.49)
Uso de condón											
Si [†]	2	25	1	21	13.8	1	1	3	10.7	1	1
No	6	75	1	131	86.2	2.07	(0.39-10.99)	25	89.3	2.77	(0.37-20.5)
Antecedentes de ITS											
Sí	1	12.5	1	20	13.2	1.06	(0.12-9.08)	1	3.6	0.25	(0.01-4.68)
No [†]	7	87.5	1	132	86.8	1	1	27	96.4	1	1
Síntomas clínicos											
Si*	6	75	1	139	91.4	3.56	(0.65-19.47)	25	89.3	2.77	(0.37-20.50)
No [†]	2	25	1	13	8.6	1	1	3	10.7	1	1
Hábitos higiénicos											
Higiene genital post-coital											
Si [†]	5	62.5	1	82	53.9	1	1	17	60.7	1	1
No	3	37.5	1	70	46.1	1.42	(0.32-6.16)	11	39.3	1.07	(0.21-5.44)

[†] Categoría de referencia

♦Dispareunia, disuria, prurito o leucorrea

De acuerdo al Cuadro No.12 se observó un aumento de la seropositividad de VHS-2 de acuerdo al grado de lesión, ya que las mujeres con LEIAG tuvieron un mayor porcentaje de seroprevalencia para VHS-2; sin embargo, no se encontró una asociación positiva significativa.

Cuadro No. 12 Asociación de Seroprevalencia de VHS-2 y diagnóstico citológico

Diagnóstico citológico	VHS- 2(+)		VHS-2 (-)		RM	IC 95%
	n	%	n	%		
Negativo[†]	4	23.5	13	76.5	1	1
LEIBG	52	24.6	159	75.4	1.06	(0.33-3.40)
LEIAG	10	31.2	10	68.6	1.47	(0.38-5.68)

[†] Categoría de referencia

En cuanto al diagnóstico citológico y la detección de infección activa por VHS-2, el 9.4% de las mujeres con LEIAG presentó resultado positivo a dicha infección. Ver cuadro No.13.

Cuadro No. 13 Distribución de infección activa por VHS-2 y diagnóstico citológico

Diagnóstico citológico	ADN VHS- 2(+)		ADN VHS-2 (-)		RM	IC 95%
	n	%	n	%		
Negativo[†]	1	5.9	16	94.1	1	1
LEIBG	8	3.8	203	96.2	0.63	(0.07-5.36)
LEIAG	3	9.4	29	90.6	1.65	(0.15-17.25)

[†] Categoría de referencia

Las mujeres con VPH positivo tuvieron mayor prevalencia de LEIAG con 72.3% y mediante el análisis bivariado se determinaron asociaciones positivas significativas en cuanto a LEIBG por VPH (RM 2.89; IC 95% 1.06-7.86), así como en LEIAG por VPH (RM 7.87; IC 95% 1.91-32.44). Ver cuadro No. 14.

Cuadro No. 14 Asociación de infección por VPH y diagnóstico citológico

Diagnóstico citológico	VPH (+)		VPH (-)		RM	IC 95%
	n	%	n	%		
Negativo[†]	8	47	9	52.9	1	1
LEIBG	152	72	59	27.9	2.89	(1.06-7.86)
LEIAG	28	87.5	4	12.5	7.87	(1.91-32.44)

[†] Categoría de referencia

En el cuadro No. 15 se describen los resultados del análisis de regresión logística de la infección activa por VHS-2 y el resultado de infección por VPH, mediante el cual se demostró una asociación positiva entre ambas infecciones (RM 4.41; IC 95% 0.55-34.81).

Cuadro No. 15 Asociación de infección por VPH e infección activa de VHS-2

ADN VHS-2	VPH (+)		VPH (-)		RM	IC 95%
	n	%	n	%		
Herpes (+)	11	5.85	1	1.39	4.41	(0.55-34.81)
Herpes (-)[†]	177	94.15	71	98.61	1	1

[†] Categoría de referencia

No se obtuvo una asociación estadística entre la infección por VPH y la seroprevalencia para VHS-2. Ver cuadro No. 16.

Cuadro No. 16 Asociación de infección por VPH y Seroprevalencia de VHS-2

Seroprevalencia VHS-2	VPH (+)		VPH (-)		RM	IC 95%
	n	%	n	%		
Herpes (+)	52	27.66	14	19.44	1.58	(0.81-3.08)
Herpes (-)[†]	136	73.34	58	80.56	1	1

[†] Categoría de referencia

Para el caso de la infección por *C. trachomatis*, no se determinó una asociación con la infección de VPH (RM 0.95; IC 95% 0.18-5.04). Ver Cuadro No. 17.

Cuadro No. 17 Asociación de infección por VPH e infección por *Chlamydia trachomatis*

Detección ADN	VPH (+)		VPH (-)		RM	IC 95%
	n	%	n	%		
<i>C. trachomatis</i> (+)	6	3.19	2	2.78	1.15	(0.22-5.85)
<i>C. trachomatis</i> (-)[†]	182	96.8	70	97.2	1	1

[†] Categoría de referencia

10. Discusión

La prevalencia de VPH en una muestra de mujeres fue de 72.3%, el resultado es cercano a la prevalencia (67.1%) en mujeres que recibieron atención médica en clínicas de displasias, de prevención de cáncer y hospitales oncológicos del IMSS⁽²⁷⁾, debido a que ambos grupos pertenecieron a clínicas de displasias o similares, la diferencia puede ser atribuida a que en la muestra de este estudio hay mayor porcentaje de mujeres con lesiones de cérvix comparado con el estudio de mujeres del IMSS, por lo que la prevalencia de VPH es más alta.

Al igual que en estudios realizados en México a mayor grado de lesión existe mayor prevalencia del virus. Peralta-Rodríguez et. al.⁽²⁶⁾ en un grupo de mujeres con LEIAG la prevalencia de VPH fue 75.5%, con LEIBG 42% y con citología normal 15%. Lo que concluye que la integración del VPH al genoma celular es clave para el desarrollo de lesiones de cérvix y cáncer debido a las oncoproteínas E6 y E7⁽¹¹⁾.

El mayor porcentaje de mujeres con VPHp se concentró en el grupo etario de 25 a 34 años, lo cual coincide con otras investigaciones^(18,20,31,87,88), ya que la infección es más común en el grupo de edad entre 18 y 30 años, por el mayor número de parejas sexuales, características del cérvix que pueden favorecer la infección como el ectropión de cérvix y otras ITS.

Debido a la similitud de comportamiento sexual, la edad de inicio de vida sexual (RM 1.33; IC 95% 0.77-2.29) y número de parejas sexuales (RM 1.08; IC 95% 0.62-1.88) no se asociaron a la probabilidad de infección por VPH. En diversos estudios^(4,31,67,68,89,90) han sido señalados como factores de riesgo, por ejemplo en un estudio de mujeres del estado de Durango⁽⁶⁷⁾ se identificó que se incrementa 2.5 veces más la probabilidad de presentar infección por VPH y lesiones intraepiteliales cervicales en mujeres que han iniciado su vida sexual antes de los 18 años (RM 2.5; IC 95% 1.1-5.7). Asimismo en mujeres del estado de Morelos⁽²⁹⁾, se encontró que hay tres veces más asociación de presentar infección por VPH dado que se ha iniciado la vida

sexual antes de los 15 años en comparación con mujeres con un inicio posterior a los 19 años (RM 3.15; IC 95% 1.09-9.16). En el mismo estudio, se identificó una asociación de cuatro veces más de tener VPH y desarrollo de lesiones en mujeres con más de dos parejas sexuales (RM 4.2; IC 95% 1.9-9.3).

La seropositividad a VHS-2 fue de 25.3%; siendo mayor en el grupo de mujeres con VPHp (27.6%). Se observó un incremento en la frecuencia de acuerdo al grado de lesión, lo cual ya ha sido identificado en estudios realizados previamente^(46,49). Se propone que la infección herpética genera respuestas inflamatorias que interfieren para eliminar el VPH, favoreciendo su persistencia y desarrollo de lesiones, además de que se menciona que puede incrementar la replicación o integración de VPH en las células hospederas.

Un factor asociado para la prevalencia de anti-VHS-2 en común con otros estudios fue la edad. En mujeres mayores de 30 años hay 2.8 veces la posibilidad de ser seropositiva a VHS-2 comparadas como las menores de 30 años (RM 2.8; IC 95% 1.29-6.39), debido a que a mayor edad se incrementa la exposición a VHS-2 ocasionada por el aumento de parejas sexuales y actividad sexual^(46,48,91,92,93).

El nivel educativo tuvo asociación positiva con la seroprevalencia para VHS-2 (analfabeta o primaria RM 2.97; IC 95% 0.81-10.85 y secundaria y preparatoria RM 3.35; IC 95% 0.91-12.28); en un estudio realizado en el Hospital Civil de Cuernavaca y en el Hospital Juárez de la Ciudad de México, se consideraron como factores de riesgo los niveles educativos bajo y medio^(46,91), debido a que los conocimientos y hábitos para la prevención de herpes genital y otras ITS pueden ser menores que en las mujeres que poseen mayor grado de estudios.

A pesar de que en esta investigación no fueron factores asociados las variables de comportamiento sexual y seroprevalencia para VHS-2 debido a la poca variación entre las proporciones, en estudios previos se han identificado como factores de riesgo tener más de dos parejas sexuales y un inicio de vida sexual menor a los 18 años. Se

confiere mayor exposición al virus, y este biomarcador es propuesto para evaluar comportamientos sexuales de riesgo en diferentes grupos poblacionales^(46,91,94).

Las prevalencias de infección activa de VHS-2 que se han obtenido en estudios previos en mujeres de Argentina⁽⁴⁷⁾ y Venezuela⁽⁴⁸⁾ discrepan ampliamente con este estudio, ya que muestran valores de 15% y 30%, respectivamente. Estas variaciones pueden deberse al método de diagnóstico utilizado, en Venezuela se usó inmunofluorescencia directa (IFD) y en este estudio PCR, que tiene mayor sensibilidad. Además de que el mayor porcentaje de éstas mujeres inició su vida sexual entre los 15 y 20 años y han tenido más de dos parejas sexuales, comparado con nuestra muestra que el 50% inició su vida sexual antes de los 18 años, y poco más del 50% ha tenido más de una pareja sexual.

El nivel socioeconómico bajo tuvo una asociación positiva para infección de VHS-2 (RM 3.15; IC 95% 0.64-15.37) y aunque en estudios previos no se ha documentado como factor asociado a esta infección, esta asociación podría deberse a que tienen mayor carencia de conocimientos y hábitos para la prevención de esta ITS lo que las hace más vulnerables, además la falta de recursos limita la asistencia a centros de salud para obtener información y métodos de prevención de ITS y revisiones ginecológicas⁽⁷¹⁾.

La seropositividad a VHS-2 y tener infección activa por VHS-2 se identificaron como factores asociados para tener VPH-18, hecho que se ha documentado en otros estudios^(43,46). Puede ser debido a que las muestras de estudio fueron seleccionadas con lesiones de cérvix por lo que es más probable que tengan un VPH de alto riesgo, por ejemplo en un análisis que incluyó mujeres con LEIBG, LEIAG y CaCu tuvo una asociación positiva en cuanto a VPH-16 (RM 14.01; IC 95% 8.19-22.96) y para otros tipos de VPH de alto riesgo en los que se incluyó a VPH-18 (RM 5.64; IC 95% 3.37-9.42)⁽⁴⁶⁾.

Se obtuvo una asociación positiva para infección activa de VHS-2 y VPH, debido a que VHS-2 puede facilitar la infección de VPH por medio de las lesiones ulcerativas

que permiten el acceso del VPH a la capa basal celular y genera una disminución en la respuesta inmune del huésped, produce óxido nítrico que daña el ADN celular y facilita el aumento de la replicación o integración del ADN de VPH en la célula hospedera dificultando la eliminación del virus.

La prevalencia de *C. trachomatis* fue de 3.07%, valor cercano a lo descrito por un estudio previo⁽³³⁾ de mujeres de una clínica de colposcopia.

Las mujeres de más de 30 años tuvieron el mayor porcentaje de infección por *C. trachomatis*, lo que difiere con lo ya propuesto de que esta infección es más frecuente en las mujeres menores a 30 años debido a las características del cuello uterino que tiene este grupo de edad, ya que las uniones escamo-cilíndricas se encuentran evertidas, lo que aumenta su susceptibilidad a la infección^(37,90,95,97,98,99). Esta diferencia puede atribuirse a que en la muestra de estudio hay un mayor porcentaje de mujeres mayores de 30 años lo que aumenta la posibilidad de que la infección se encuentre en ese grupo de edad. Tener más de una pareja sexual se identificó como un factor asociado para la infección por *C. trachomatis* debido a que incrementa la exposición a esta y otras ITS y es consistente con otras investigaciones^(90,95,98,99).

El haber tenido más de tres gestaciones tiene asociación para la infección por esta bacteria y se ha documentado un incremento del 50% de tener infección dado que se han tenido más de dos gestaciones previas⁽⁹⁷⁾, posiblemente por el aumento de estrógenos que puede generar modificaciones en el cuello uterino como una eversión glandular, la cual es una zona con inmunidad disminuida y es más susceptible a la infección.

La infección por *C. trachomatis* mostró una asociación positiva con VPH-16 y VPH-18, resultado similar al de un estudio que obtuvo una asociación (RM 1.82; IC 95% 1.06-3.14) para VPH-16 y/o VPH-18⁽¹⁰⁰⁾. Lo que también explica para VHS-2. Estas asociaciones son de relevancia debido a la sinergia que pueden generar los

genotipos de VPH de alto riesgo con VHS-2 y *C. trachomatis* para favorecer el desarrollo de lesiones intraepiteliales de cérvix y cáncer cervicouterino^(40,41,96,104).

La infección de *C. trachomatis* no se consideró factor asociado para la infección por VPH debido a la baja prevalencia de esta bacteria, lo que contrasta con estudios previos, en los cuales se ha descrito un incremento de 2 a 5 veces la posibilidad de tener VPH dado que se tiene una infección por esta bacteria. Uno de los mecanismos biológicos por lo cuales esto sucede es por las microabrasiones en el epitelio lo que le confiere a este susceptibilidad para que VPH puede infectarlo además de que esto aumenta la carga viral de VPH y favorece su persistencia^(4,35,38,40,41,96).

Aunque el análisis de lesiones citológicas por VPH no se incluyó dentro de los objetivos de este estudio, se identificó que su prevalencia fue de 93.5%, siendo mayor comparada con mujeres de la población general (12.5%)⁽⁷⁵⁾. Se obtuvo una asociación positiva para las edades entre 25-34 años y de 35 a 44 años, lo cual coincide con estudios previos en los que se han obtenido valores similares^(66,69,75,101). Se considera que en jóvenes la prevalencia de la infección es mayor incrementando el riesgo de desarrollar lesiones. En mujeres de 35 años o más se pueden presentar infecciones recurrentes o persistentes que favorezcan al desarrollo de lesiones de cérvix.

En otros estudios se han establecido como factores para lesiones citológicas el haber tenido más de dos parejas sexuales y tener inicio de vida sexual antes de los 18 años^(67,69,76). Sin embargo, los resultados de esta investigación difieren por la similitud en el comportamiento sexual de las mujeres estudiadas. El haber tenido más de tres gestaciones y no usar condón son factores asociados que se identificaron en este estudio. El número de gestaciones produce cambios fisiológicos en el epitelio cervical que lo hace más susceptible a la infección por VPH y desarrollo de lesiones⁽⁷⁷⁾. El no usar condón incrementa el riesgo de infección por VPH y de otras ITS⁽⁷⁵⁾.

La infección por VPH es una causa necesaria para el desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales, lo cual quedó nuevamente confirmado y se encuentra

respaldado en investigaciones previas^(7,24-28,32, 46). Aunque no se consideraron como factores asociados la infección por VHS-2 y *C. trachomatis* para el desarrollo de LEI, contrastó con lo publicado en otras investigaciones en las cuales se ha demostrado que tanto VHS-2 como *C. trachomatis* favorecen el desarrollo de lesiones en el cuello del útero^(38,85,90,100,102).

Los mecanismos mediante los cuales *C. trachomatis* favorece al desarrollo de lesiones de cérvix y cáncer no están bien establecidos⁽⁹⁰⁾. Se han propuesto los efectos que producen las infecciones recurrentes por esta bacteria, lo que genera una producción elevada de radicales libres que tienen efectos sobre la inmunidad celular e impide la eliminación del virus, aunado a la inhibición de la apoptosis de la célula huésped que incrementa la persistencia de VPH^(38,41,42,61,102,103). Además de que las proteínas de estrés oxidativo generan rupturas en el ADN celular permitiendo la integración del material viral en las células^(33,34,35,38). Por el contrario, para el caso de VHS-2 no se ha establecido completamente su asociación con LEI y CaCU debido a que los resultados de estudios epidemiológicos discrepan en cuanto a su participación como factor de riesgo, pero si se han propuesto hipótesis sobre su potencial efecto sinergista junto con VPH para la generación de este tipo de lesiones, pero aun no se han descrito a detalle los mecanismos mediante los cuales esto sucede^(44,46,48,49).

A pesar de que en la mayoría de los análisis realizados no se encontraron asociaciones positivas con significancia estadística, estos resultados indican que es necesario realizar un estudio con un mayor tamaño de muestra para comprobar si es posible considerar a las infecciones por VHS-2 y *C. trachomatis* como factores asociados para adquirir la infección por VPH y generación de lesiones intraepiteliales de cérvix. Además es importante destacar que este tipo de estudios epidemiológicos no pueden establecer la causalidad entre las infecciones por VHS-2 y *C. trachomatis* y la infección por VPH, puesto que no se puede determinar cual evento antecedió o sucedió al otro.

11. Conclusiones

En la muestra de mujeres que acudieron a una clínica de displasias (CAPASAM) de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos en el periodo de 2008 – 2010 la prevalencia de infección por *C. trachomatis* fue de 3%, la seroprevalencia para VHS-2 25.3% y la infección activa de VHS-2 fue 4.6%. No se obtuvo prevalencia de coinfección entre *C. trachomatis* y/o VHS-2.

La edad de inicio de vida sexual y el número de parejas no se identificaron como factores asociados para la seroprevalencia e infección activa de VHS-2, mientras que tener más de una pareja sexual incrementó 2 veces la posibilidad de tener infección por *C. trachomatis*.

Se estimó una asociación positiva entre ser seropositiva a VHS-2 y tener VPH-18. Para los genotipos VPH-16 y VPH-18 se estimó una asociación para infección activa de VHS-2. Para la infección de *C. trachomatis* hubo asociación positiva con los genotipos VPH-16 y VPH-18.

La seroprevalencia para VHS-2 y la infección por *C. trachomatis* no se consideraron como factores asociados para la infección de VPH. La infección activa de VHS-2 tuvo una asociación positiva para la infección por VPH.

12. Recomendaciones

Se sugiere realizar un estudio con un mayor tamaño de muestra, que contenga mujeres con los diferentes estadios de la enfermedad, lo cual permitirá estimar la asociación entre las infecciones de VHS-2 y *C. trachomatis* con la infección de VPH, lesiones intraepiteliales de cérvix de bajo y alto grado y cáncer cervicouterino.

Además se requiere formular un cuestionario con variables que puedan aportar más información y que pueden ser potenciales variables confusoras como diagnósticos de alguna alteración del cérvix (ectropión de cérvix), obtener el nivel socioeconómico mediante un índice.

A pesar de que en este estudio las infecciones de VHS-2 y *C. trachomatis* no se identificaron como factores de riesgo para la infección por VPH y lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, existen investigaciones que han planteado mecanismos por los cuales si podrían considerarse así, debido a ello se recomienda considerar a estas infecciones con potencial para favorecer el desarrollo de la enfermedad, por lo que su diagnóstico y tratamiento oportunos son de vital importancia para evitar que se conviertan en factores de riesgo evitando su sinergia con la infección de VPH.

13. Limitaciones

- Tamaño de muestra
- Mediante este estudio epidemiológico no se puede obtener causalidad, por lo que no se puede conocer cual evento antecedió a otro.
- No se realizó ni aplicó el cuestionario como parte de la metodología debido a que se obtuvo la base de datos conformada, por lo que no se obtuvo información sobre las características del cérvix de la muestra de estudio y el nivel socioeconómico no se obtuvo mediante un índice.
- No se obtuvo evidencia de diagnóstico por laboratorio para los antecedentes de ITS, por lo cual no se pudo comprobar lo que respondieron las participantes en cuanto a estas infecciones.
- Los análisis de regresión logística de VHS-2, *C. trachomatis* y VPH no se estimaron con respecto a casos de cáncer cervicouterino.
- Debido a la baja prevalencia de infección de *C. trachomatis* no se realizó un análisis con infección de VHS-2 y *C. trachomatis*, ya que ninguna mujer tuvo ambas infecciones.

Referencias

1. Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Current Topics In Microbiology And Immunology [serial on the Internet]. (1977), [cited November 30, 2015]; 781-30. Available from: MEDLINE Complete.
2. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de género y salud reproductiva. Cáncer de cuello uterino. Consultado: 2015 octubre 21. Disponible en: http://cneqsr.salud.gob.mx/contenidos/Programas_de_Accion/CancerdelaMujer/CaCu/introduccion.html
3. Secretaría de Salud. Presentación en la atención de Cáncer cervicouterino. Presentación Power Point. Dra. Eréndira Reyes Román
4. R. Finan, U. Musharrafieh and Almawi, W. Y. Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papilloma virus (HPV)-positive and HPV-negative women. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013;12:918-940
5. International Agency For Research On Cancer IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 90 Human Papillomaviruses. Consultado: 2015 octubre 15. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>
6. Guzmán Esquivel J, Baltasar L M MJ. Virus del papiloma humano en el hombre. Responsabilidad compartida. Rev Mex Urol. 2005;65(377):431–8.
7. Vargas VM. Virus del papiloma humano. Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, diagnósticos y terapéuticos. Ginecol Obstet Mex. 1996;64(9):411–7.
8. Plotkin A S, Orenstein A W, Offit A P. Vaccines. 5º Ed. Saunders Elsevier.
9. Pachón I, Peña-rey I, Valero A, Rivera MO. Virus Del Papiloma Humano Situación Actual, Vacunas Y Perspectivas. 2007; Available from: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/150133-VPH_2007.pdf

10. Serman F. Documento Cáncer Cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. 2002;318-23
11. Ball E. Virus papiloma humano. Biología molecular, genética y mecanismo oncogénico. Parte I. Dermatología Venez. 1998;36:136–41.
12. Patiño-Uriostegui L N. Tesis: Influencia de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH en la expresión del receptor ErbB2. Instituto Politécnico Nacional. 2007.
13. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. J Infect Chemother [Internet]. 2012;18(6):807–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X12702040>
14. Dzul-Rosado K, Puerto-Solís M, González-Losa M R. Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección. Rev Biomed 2004; 15:233-241
15. Quintero-Vega M, Cruz-Gómez JF, Bastidas M, Márquez L, Pons P. Detección y tipificación del Virus del Papiloma Humano mediante PCR-RFLP. Rev. Obstet Ginecol Venez 2008;68(1):25-31.
16. Arango-Angarita A, González-Chacón D, León-José E, Martínez-Aldama LA, Martínez-Mena G, Rangel-Osuna FJ, Sosa-Palacios JA. Diagnóstico Integral de Salud Poblacional. Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos. 2014.
17. World Health Organisation. Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano. 2009;84(15):117–32.
18. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7(7):453–9.

19. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* [Internet]. 2005;366(9490):991–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605670699>
20. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–99.
21. Kovachev S, Slavov V SK. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Some Cities and Regions of Bulgaria. *J Med Virol*. 2013;85(12):1577–84.
22. Bi Q, Zhang L, Zhao Z, Mu X, Zhang M, Wang P. Human papillomavirus prevalence and genotypes distribution among female outpatients in Qingdao, East China. *Journal Medical Virology*. 2015;87(12):2114-21
23. Coscia MF, Monno R, Ballini A, Mirgaldi R, Dipalma G, Pettini F et al. Human papilloma virus (HPV) genotypes prevalence in a region of South Italy (Apulia). *Ann Ist Super Sanità*. 2015;51(1):248–51.
24. Vieira RC, Monteiro JDSV, Manso EP, dos Santos MRM, Tsutsumi MY, Ishikawa EAY, et al. Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. *Infect Agent Cancer* [Internet]. *Infectious Agents and Cancer*; 2015;10(1):21. Available from: <http://www.infectagentscancer.com/content/10/1/21>
25. Snijders PJF, Meijers CJLM, Vaccarella S V, Jara A a, I KP, Robles SC, et al. Prevalencia poblacional y distribución por edad del Virus Papiloma Humano entre mujeres en. *Boletín la Esc Med*. 2005;30(1):34–9
26. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruíz V, Mendoza-Rodríguez M, Taniguchi-Ponciano K, González-Yebra B, et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2012;7(1):34. Available from: <http://www.infectagentscancer.com/content/7/1/34>

27. Salcedo M, Pina-Sanchez P, Vallejo-Ruiz V, Monroy-Garcia A, Aguilar-Lemarroy A, Cortes-Gutierrez EI, et al. Human Papillomavirus Genotypes among Females in Mexico: a Study from the Mexican Institute for Social Security. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014;15(23):10061–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556426>
28. Yunes-Díaz E M, Berumen-Campos J, Salmerón-Castro J, González-Lira G, Castañeda-Iñiguez MS, Lazcano-Ponce E. Factores de riesgo asociados a cáncer cervicouterino. Un estudio de casos y controles. Instituto Nacional de Salud Pública. 2002.
29. Morales-Ramírez JJ. Prevalencia de VPH por grupos de edad en una muestra probabilística de mujeres del estado de Morelos. Instituto Nacional de Salud Pública. 1999.
30. Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Arreola Cháidez E, Lazcano E, Hernández-Ávila M, et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Publica Mex*. 2005;47(6):423–9.
31. Sanchez-Aleman MA, Uribe-Salas F, Conde-Gonzalez CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Publica Mex*. 2002;44(5):442–7.
32. Castañeda Iñiguez MS. El cáncer cervical como problema de salud pública en mujeres mexicanas y su relación con el virus del papiloma humano. Universidad Autónoma de Barcelona. 2002.
33. Seraceni S, De Seta F, Colli C, Del Savio R, Pesel G, Zanin V, et al. High prevalence of hpv multiple genotypes in women with persistent chlamydia trachomatis infection. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2014;9(1):30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4304071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

34. Bellaminutti S, Seraceni S, De Seta F, Gheit T, Tommasino M. HPV and Chlamydia trachomatis Co-Detection in Young Asymptomatic Women from High Incidence Area for Cervical Cancer. *J Med Virol* 86:1920–1925. 2014;1920–5.
35. Silva J, Cerqueira F, Ribeiro J, Sousa H, Osório T, Medeiros R. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(3):627–33.
36. Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani a, Iyer VK, Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia - A pilot study. *Indian J Med Res Suppl [Internet]*. 2013;137(MAR):533–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368765806>
37. Deluca GD, Marin HM, Schelover E, Chamorro EM, Vicente L, Albhom M, et al. ALTERACIONES CITOISTOLOGICAS DE CUELLO UTERINO Materiales y métodos. *Med Aires*). 2006;66:303–6.
38. Deluca GD, Basiletti J, Schelover E, Díaz Vásquez N, Mario Alonso J, Marcelo Marín H, et al. Chlamydia trachomatis as a probable cofactor in human papillomavirus infection in aboriginal women from northeastern Argentina. *Brazilian J Infect Dis [Internet]*. 2011;15(6):567–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70252-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70252-5)
39. Tavares MCM, de Mac??do JL, de Lima J??nior SF, de Andrade Her??clio S, Amorim MMR, de Mascena Diniz Maia M, et al. Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil. *Mol Biol Rep*. 2014;1–10.
40. Tabora N, Zelaya A, Bakkers J, Melchers WJG, Ferrera A. Chlamydia trachomatis and genital human papillomavirus infections in female university students in Honduras. *Am J Trop Med Hyg [Internet]*. 2005;73(1):50–3. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=1601483>

41. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis.* 2009;9:16.
42. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Törnberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2005;116(1):110–5.
43. Shanehsazzadeh M, Sharifi-rad J, Behbahani M, Pourazar A. Analysis of Human Papillomavirus and Herpes Simplex Virus Genus -2 from Patients with Cervical Cancer in Isfahan , Iran. 2014;26(May):234–6.
44. Atencio, Ricardo, Bracho A, Porto L, Callejas D, Gotera J, Pirela N et al. Determinación del virus papiloma humano y virus herpes simple y su posible relación con la presencia y tipo de lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Kasmara.* 2013;41:145–53.
45. Szostek S, Zawilinska B, Kopec J, Kosz-Vnenchak M. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(2):337–42.
46. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2002;94(21):1604–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419786>
<http://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-anddiagnosis/abstract/43>
47. Pérez LO, Barbisan G, Abba MC, Laguens RM, Dulout FN, Golijow CD. Herpes simplex virus and human papillomavirus infection in cervical disease in Argentine women. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2006;25(1):42–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004347-200601000-00005>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1630678>
48. Carrero Y, Callejas D, Estévez J, Gotera J, Núñez J, Atencio R, et al. Relación Entre El Herpes Simple Tipo 2 Y Las Lesiones Preinvasivas De Cuello Uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2006;23(4):253–8.

49. Youyun Zhao, Xuan Cao, Yi Zheng, Jingfeng Tang, Wangxi Cai, Hanmin Wang, Yinglin Gao and YW. Relationship Between Cervical Disease and Infection With Human Papillomavirus Types 16 and 18, and Herpes Simplex Virus 1 and 2. *J Med Virol.* 2012;84:1920–7.
50. Organización Mundial de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino. Guía prácticas esenciales [Internet]. 2007;292. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789243547008_spa.pdf
51. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino : un futuro más saludable para niñas y mujeres. 2013;(4324):16. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22013&Itemid=
52. Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Consultado: 2015 octubre 3. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m014ssa294.pdf>
53. Secretaría de Salud. NOM-039-SSA2-2002, Para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual Consultado: 2016 enero 25. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/039ssa202.html>
54. Secretaría de Salud. Programa de Acción: cáncer cérvico uterino. 2002; Available from: http://www.ine.mx/archivos3/portal/historico/recursos/IFE-v2/DS/DS-CG/DS-SesionesCG/CG-resoluciones/2009/marzo/31marzo/CGo310309rp19_x1.doc
55. Servicios de Salud de Morelos. Programa de cáncer cervicouterino. Consultado 2015 noviembre 7. Disponible en: <http://www.ssm.gob.mx/portal/index.php/noticias/9-programas/36-cancer-cervicouterino>
56. Organización Mundial de la Salud. Factores de riesgo. Consultado 2015 noviembre 5. Disponible en: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/
57. Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, McHaki E, Korte JE, Soper DE, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women

undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther* [Internet]. 2014;36(1):38–45. Available from: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291813011089/fulltext>

58. Organización mundial de la Salud. Infecciones de transmisión sexual. Consultado: 2016 enero 5. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/es/>
59. Ostos-Ortiz, OL., and Mélida-Sánchez R. Chlamydia trachomatis : avances y perspectivas. *Nov - Publicación Científica*. 2003;1(1):81–93.
60. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol*. 2005;162(7):668–75.
61. Girgis SA, Kassem NN, Eltohamy OA. Chlamydia trachomatis and Human Papilloma Virus (HPV) infection in Egyptian patients with invasive cancer cervix - a case control study. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* [Internet]. 2015;4(6):937–49. Available from: <http://www.ijcmas.com/vol-4-6/Samia A. Girgis, et al.pdf>
62. Mattera a, Barrios P. Herpesvirus. 2005;7(Cmv):535–66.
63. Examination PR. El herpes genital. *Am Coll Obstet Gynecologists*. 2011
64. Buttazzoni S, casco R, Cervini A, Larralde M, Leiro F, Lewintan G, López K, Oxilia M, Parisi A et al. Consenso de Papiloma Virus Humano (HPV) y Herpes Simplex Virus (HSV). Genital. *Soc Argentina Dermatólogos*. 2004
65. Solis M, Aguayo F, Vargas M, Olcay F, Puschel K, Corvalán a, et al. Factores de riesgo de alteraciones citológicas del cuello uterino en mujeres chilenas: Un estudio de casos y controles. *Rev Med Chile*. 2010;138:175–80.
66. Medina-Villaseñor EA, Oliver-Parra PA, Neyra-Ortíz E, Pérez-Castro JA, Sánchez-Orozco JR C-GN. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gac Mex Oncol*. 2014;13(1):12–25.

67. Galván M-, Barragán M-, Meléndez R. Factores De Riesgo Asociados a Lesiones Intraepiteliales Escamosas De Alto Grado. Risk Factors Associated With Squamous Intraepithelial. Rev Salud Quintana Roo. 2013;24(225):6–10.
68. Sijvarger CC, González J V., Prieto a., Messmer a. G, Mallimaci MC, Alonio VL, et al. Epidemiología de la infección cervical por virus Papiloma humano en Ushuaia: Argentina. Rev Argent Microbiol [Internet]. 2006;38(1):19–24. Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=213016797005> \n <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=213016797005> \n <http://www.redalyc.org/pdf/2130/213016797005.pdf>
69. Grisales H, Vanegas ÁP, Gaviria ÁM, Castaño J, Mora MA, Borrero M, et al. Prevalencia de anomalías de células epiteliales y factores asociados en mujeres de un municipio rural colombiano. Biomédica. 2008;28:271–83.
70. CONAPO. Perfiles de Salud Reproductiva. Morelos. Consultado 2015 noviembre 11. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/perfiles_salud_reproductiva_estados/Perfiles_SR_17_MO.pdf
71. Hernández-carreño L, Padilla-loredo S, Quintero-soto ML, En FDER. Factores de riesgo en adolescentes para contraer el virus del papiloma humano ©. 2012;1–16.
72. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V, Walboomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case- control study. Lancet. 2002;359:1085–92.
73. Wiley DJ, Wiesmeier E, Masongsong E, Gylys KH, Koutsky LA, Ferris DG, et al. Smokers at Higher Risk for Undetected Antibody for Oncogenic Human Papillomavirus Type 16 Infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(May):915–21.
74. Melikian A, Sun P, Prokopczyk B, El-Bayoumy K, Hoffmann D, Waggoner S, et al. Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry. Cancer Letters [serial on the Internet]. (1999, Nov 15), [cited November 15, 2015]; 146(2): 127-134. Available from: MEDLINE Complete.

75. Mendoza T LA, Pedroza P MJ, Micolta C PH, Ramirez R A, Cáceres G CR, López S DV, et al. Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012;77(2):129–36.
76. Castañeda-Iñiguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Publica Mex.* 1998;40(4):330–8.
77. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1093–101.
78. Cabral Soto J J, Cruz Palacios C, Ramos Alamillo U. Atlas de ITS. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Available from: http://www2.paho.org/mex/dmdocuments/pub_atlasits.pdf
79. Cynthia Duarte AMS. Detección de Chlamydia trachomatis, esporos micóticos y Trichomonas vaginalis en mujeres en edad fértil que acuden a los Hospitales San Pablo y Regional de San Lorenzo. *Rev Nac.* 2011;3(2):153–7.
80. Sánchez-Hernández J A, Castellanos-Vázquez R-TJA. Leucorrea como signo de infecciones cérvico-vaginales. *Rev Costarr Salud Pública.* 2013;22:56–60.
81. Sánchez-hernández JA, Paulín-badillo JA. Dispareunia Asociada a Infección Cervicovaginal. 2011;58:201–3.
82. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Pélvica en Mujeres Mayores de 14 años con vida sexual activa. *Cat Maest Guías Práctica Clínica IMSS-072-08.* 2010.
83. Papadakis M A, McPhee S J. Diagnóstico clínico y tratamiento. Edición 52^a. Editorial McGraw Hill.

84. Prurito: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003217.htm>
85. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. Elsevier. 2002;89(2):191–9.
86. Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold M a, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecol Oncol [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;128(2):265–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146688>
87. López Saavedra A L-SM. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. Cancerología. 2010;1:1–25.
88. Flores YN, Bishai DM, Shah K V, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernandez M, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. Salud Publica Mex [Internet]. 2008;50(1):49–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297182>
89. Parada R, Morales R, Giuliano AR, Cruz A, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E. Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico. BMC Infect Dis [Internet]. 2010;10(1):223. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/25>
90. Nascente C, Kubiszewski V, Inês M, Mar T, Calil LN, Cortez-herrera E, et al. HPV and Chlamydia trachomatis genital infection among non-symptomatic women: prevalence, associated factors and relationship with cervical lesions. Saúde Colet. 2012;20(3):287–96.
91. Zamilpa-mejía LG, C M, Uribe-salas F, C M, Juárez-figueroa L, Calderón-jaimés E, et al. Prevalencia y factores asociados con sífilis y herpes genital en dos grupos de población femenina. 2003;45:617–23.
92. Conde-gonzález, Carlos J, Lazcano-Ponce E, Hernández-Girón C, Juárez-Figueroa L, Smith J H-ÁM. Seroprevalencia de la infección por VHS2 en 3 grupos poblacionales de la Cd. de México.pdf. Salud Publica Mex. 2003;45.

93. Beydoun H, Dail J, Ugwu B BA. Socio-demographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections and co-infections among adults in the USA. *Int J Infect Dis.* 2011
94. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *Bmj* [Internet]. 1994;309(November):1325. Available from: http://www.bmj.com/content/309/6965/1325?ijkey=2a871914a63987887d09ae98c5ce3232ed0977b8&keytype=tf_ipsecsha
95. Jensen KE, Thomsen LT, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, van den Brule A, et al. Chlamydia trachomatis and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2014;90(7):550–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728044>
96. Abreu ALP De, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira EC, Pereira MW, et al. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *Am J Cancer.* 2016;6(6):1371–83.
97. Guerra-infante F, Flores-medina S, C M, Arteaga-troncoso G, Zamora-ruiz A. Factores de riesgo y secuelas reproductivas asociados a la infección por Chlamydia trachomatis en mujeres infértiles. *Salud Publica Mex.* 2003;45.
98. Black CM. Current Methods of Laboratory Diagnosis of Chlamydia trachomatis Infections. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(1):160–84.
99. Aghaizu A, Reid F, Kerry S, Hay PE, Mallinson H, Jensen JS, et al. Frequency and risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2014;90(7):524–8. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4215355&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

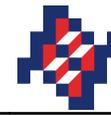
100. Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, Dillner J, Garland SM, Ferris DG, et al. Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2011;87(5):372–6. Available from: <http://sti.bmj.com/content/87/5/372>
101. González M, Murillo R, Osorio E, Gamboa Ó, Ardila J. Prevalencia de anormalidades citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2010;14(1):22–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123901510701116>
102. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* [Internet]. 2002;185(3):324–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807714>
103. Frontela M, Rodríguez Y, De los Angeles M, Hernández M. Infección por Chlamydia trachomatis como cofactor en la etiología del cáncer cervical. *Rev Cub Obs Ginecol*. 2014;40(1):68–78.
104. Jones C. Cervical Cancer: is herpes simplex virus type II a cofactor?. *Clinical Microbiology reviews*. 1995;8(4):549-556

Anexos

Anexo 1. Operacionalización de variables

Operacionalización de variables				
Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Indicador	Medición
EDAD	Años cumplidos al momento de aplicar el cuestionario	Continua	Años cumplidos	Número de años cumplidos
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Medida del ingreso económico de un individuo	Categoría	Nivel de ingreso económico	Medio/Alto=0 Bajo=1
OCUPACIÓN	Actividad laboral o académica que realiza	Categoría	Actividad laboral o académica que realiza	Profesionista/estudiante/técnico=0 No profesionista=1
NIVEL EDUCATIVO	Grado académico alcanzado	Categoría	Grado de estudios reportado	Profesionista/técnico=0 Secundaria/preparatoria=1 Analfabeta/primaria=2
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA	Edad de la primera relación sexual	Continua	Edad reportada de la primera relación sexual	Años cumplidos durante la primera relación sexual
No. PAREJAS SEXUALES	Número de parejas sexuales durante toda la vida	Categoría	Número de parejas sexuales reportadas	1=0 >1=1
No. DE GESTACIONES	Número de embarazos	Categoría	Número de embarazos	<3=0 >3=1
USO DE CONDÓN	Uso de condón en relaciones sexuales	Categoría	Uso de condón	Si=0 No=1
ANTECEDENTES ENFERMEDAD TRANSMISIÓN SEXUAL	Mención de una ETS previa	Categoría	Reporte de ETS previas	No=0 Si=1
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO	Consumo de tabaco	Categoría	Reporte de consumo de tabaco	No=0 Si=1
DX ESPECÍFICO CITO HISTOPATOLÓGICO	Diagnóstico confirmado de LIEBG, LIEAG	Categoría	Reporte citológico	Negativo=0 LEIBG=1 LEIAG=2

Elaboración propia



Operacionalización de variables (continuación)				
Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Indicador	Medición
DISPAREUNIA	Sensación de dolor durante el coito	Catagórica	Sensación de dolor durante el coito	No=0 Si=1
DISURIA	Sensación de dolor al orinar	Catagórica	Sensación de dolor al orinar	No=0 Si=1
PRURITO	Picazón en el área genital	Catagórica	Picazón en el área genital	No=0 Si=1
LEUCORREA	Presencia de secreción vaginal	Catagórica	Presencia de flujo vaginal	No=0 Si=1
LAVADO DE GENITALES POST-COITAL	Realizar lavados en el área genital después del coito	Catagórica	Reporte de realizar lavados posteriores al coito	No=0 Si=1
RESULTADO PRUEBA VPH	Detección de VPH	Catagórica	Detección del genoma de VPH	Negativo=0 Positivo=1
GENOTIPO VPH	Identificación del VPH de bajo y alto riesgo	Catagórica	Detección del genoma de VPH	Negativo=0 Bajo riesgo=1 Alto riesgo=2
GENOTIPO ONCOGÉNICO	Detección de tipos de VPH oncogénicos	Catagórica	Detección del genoma de tipos de VPH oncogénicos	Negativo=0 VPH-16=1 VPH-18=2 Diferentes de VPH-16/18=3
SEROPREVALENCIA VHS-2	Detección de anticuerpos contra VHS-2	Catagórica	Detección de títulos de anticuerpos para VHS-2	Negativo=0 Positivo=1
INFECCION ACTIVA VHS-2	Detección de ADN de VHS-2	Catagórica	Detección del genoma de VHS-2	Negativo=0 Positivo=1
INFECCIÓN POR <i>Chlamydia trachomatis</i>	Detección de material genético de <i>Chlamydia trachomatis</i>	Catagórica	Detección del genoma de <i>Chlamydia trachomatis</i>	Negativo=0 Positivo=1

Elaboración propia



Anexo 2.

Cartas de aprobación de las Comisiones de Bioseguridad, Ética en Investigación e Investigación del Proyecto Madre.

Carta Comisión de Bioseguridad



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA COMISION DE BIOSEGURIDAD



CB09-107.

Cuernavaca, Mor., a 29 de Abril del 2009.

CB: 806 - CI: 814

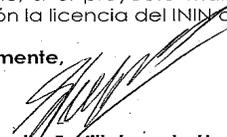
Dr. Vicente Madrid Marina
Responsable de Proyecto
CISEI-INSP
Presente

Por medio del presente informo a usted que después haberse indicado en el formato de Bioseguridad que la persona responsable por el manejo de RPBIs y CRETI generados en el proyecto será la M.C. Margarita Bahena Román, quien cuenta con acreditación ante esta Comisión para desempeñar dicha función, tal como fue solicitado para el protocolo de investigación titulado: "**Polimorfismos de la Región Reguladora del Gen de Interleucina-10 y su asociación con el riesgo de desarrollar cancer cervical en mujeres procedentes del Estado de Guerrero**"; el dictamen de esta Comisión es: **APROBADO**; debido a que dicho proyecto establece todas las medidas de uso y manejo de residuos peligros biológico infecciosos (RPBI) y CRETI; por lo que desde el punto de vista de Bioseguridad no existe ninguna objeción para continuar su proceso.

Le recordamos que cuando algún proyecto de investigación haga uso de agentes infecciosos o maneje muestras clínicas de origen humano y/o animal y no sean procesadas en este instituto, deberá enviar una carta de la institución o instituciones en la cual se responsabilizan del manejo y disposición final de los RPBI y tóxicos generados durante el transcurso de la investigación.

Asimismo, si el proyecto maneja materiales radiactivos, será necesario enviar a esta Comisión la licencia del ININ del responsable encargado.

Atentamente,


Dr. Salvador F. Villalpando Hernández
Presidente de la Comisión
de Bioseguridad-INSP

ccp. Dr. Eduardo Lazcano Ponce.- Presidente de la Comisión de Investigación.-Presente.
Dr. Humberto Lanz Mendoza.- Secretario Técnico de la Comisión de Investigación.-Presente.
Dra. Julieta Ivonne Castro Romero.- Presidenta de la Comisión de Ética.- Presente.

Col. Santa María Ahuacatlilón
62508 Cuernavaca, Morelos
México

e-mail: svillalp@insp.mx

Tel-Fax:01 (777) 3293000 ext 7204
Secretaría: 7204

Carta Comisión de Ética



Avenida Universidad 655,
Colonia Santa María Ahuacatlán
62100 Cuernavaca, Morelos, México

Telefono: +52 (777) 329 30 00 Ext.2465
Email: jcastro@insp.mx
web: www.insp.mx

COMISIÓN DE ÉTICA
Dra. Julieta Ivone Castro Romero
Presidenta

Cuernavaca, Mor., 12. de mayo, 2009.
CI: 814, No. 702

Vicente Madrid Marina
Investigador Responsable
Presente

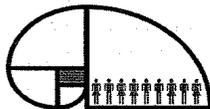
En relación a su proyecto titulado "*Polimorfismos de la Región Reguladora del Gen de Interleucina-10 y su asociación con el riesgo de desarrollar cancer cervical en mujeres procedentes del Estado de Guerrero*" me permito informarle que los miembros de la Comisión de ética revisaron las correcciones incorporadas adecuadamente por Usted y dado que responden a los requisitos solicitados, le han otorgado el dictamen de:

Aprobado

Le informamos que esta aprobación tiene vigencia hasta el 11 de mayo del 2010. Si su estudio se extiende por un periodo mayor, le pedimos solicitar la *Renovación anual* con 45 días de anticipación a su fecha de vencimiento, presentando el formato correspondiente.

Le recuerdo que cualquier cambio o actualización en los procedimientos de este estudio deberá ser enviado a esta Comisión previo a su implementación, utilizando el sistema de *Modificaciones a Proyectos en Desarrollo* que se encuentra dentro del sistema SIID. Si usted tiene dudas sobre el registro de modificaciones menores, favor de comunicarse con esta Comisión para su consideración.

Atentamente



C.c.p. Dr. Eduardo Lazcano Ponce.- Presidente de la Comisión de Investigación.
Dr. Salvador Villalpando.- Presidente de la Comisión de Bioseguridad

Carta Comisión de Investigación



Instituto Nacional de Salud Pública
Comisión de Investigación

No. de Ref. 814.

CI-231.

Cuernavaca, Mor., a 5 de junio del 2009.

Dr. Vicente Madrid Marina
Responsable de Proyecto
CISEI-INSP
Presente

Por medio del presente informo a usted que se registró la aprobación de la Comisión de Bioseguridad del proyecto de investigación titulado: **“Polimorfismos de la Región Reguladora del Gen de Interleucina-10 y su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer cervical en mujeres procedentes del estado de Guerrero”**; cumpliendo con los requisitos para la **Aprobación** definitiva de la Comisión de Investigación.

Aprovecho la ocasión para enviarle un saludo cordial.

Atentamente,



Dr. Eduardo C. Lazcano Ponce
Presidente de la Comisión
de Investigación-INSP

Anexo 3.

Carta de autorización de uso de base de datos.



Generación de conocimiento
para el desarrollo de políticas de salud

Cuernavaca, Morelos a 14 de abril del 2016

Mtra. Angélica Angeles Llerenas.
Presidenta del Comité de Ética en Investigación.
Instituto Nacional de Salud Pública

Dra. Celia Alpuche Aranda.
Presidenta de la Comisión de Bioseguridad.
Instituto Nacional de Salud Pública

Dr. Eduardo Lazcano Ponce.
Presidente de la Comisión de Investigación.
Instituto Nacional de Salud Pública

Por medio del presente, me permito autorizar a Lucero de los Ángeles Martínez Aldama, alumna de la Maestría en Salud Pública con Área de Concentración en Enfermedades Infecciosas, inscrita con la Matrícula: 2014121205. Generación: 2014-2016; para que utilice la base de datos y el banco de ADN que se integró a partir del estudio "Polimorfismos de la región reguladora del gen de IL-10 y su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer cervical" del cual soy el investigador responsable, para la realización de su trabajo para obtención de grado, titulado:

"Diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* y/o Virus Herpes simplex tipo 2 y su asociación con infección por VPH en mujeres de la Jurisdicción Sanitaria 1 del estado de Morelos."

Se extiende la presente a los catorce días de abril del dos mil dieciséis. Aprovecho la ocasión para expresarles mi consideración y respeto.

Atentamente,



Dr. Vicente Madrid Marina
Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer
Instituto Nacional de Salud Pública

Avenida Universidad 655
Cerrada Los Pinos y Caminera
Colonia Santa María Ahuacatlán
62100 Cuernavaca, Morelos, México
cont.: (777) 329 3000

www.insp.mx

Anexo 4

Cronograma

	2015				2016							
	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Elaboración de Antecedentes y Marco teórico												
Plantamiento de problema, Justificación												
Objetivo general y específicos												
Diseño de materiales y métodos												
Revisión por parte de comité asesor												
Envío del protocolo del proyecto terminal a las Comisiones de ética y Bioseguridad del INSP												
Aprobación por Comisiones del INSP												
Análisis y procesamiento de datos												
Elaboración de informe parcial de los resultados												
Elaboración de informe final												
Envío de borrador del proyecto terminal a sinodales												
Realización de modificaciones												
Trámites de Titulación												
Presentación de examen de grado												

Elaboración propia

