



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

COMPLEJO REGIONAL SUR

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS

**ASOCIACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
CON EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO**

PRESENTA

KARLA MELISSA REYES SALDÍVAR

DIRECTORES

D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ

Dr. JOSÉ HASSAN CHALINÍ SARABÍA

TEHUACÁN, PUEBLA

AGOSTO 2020

“La constancia es la virtud por la cual todas las otras virtudes dan fruto.”

Arturo Graf



VOTO APROBATORIO

**MTRA. ERNESTINA TORRES GÓMEZ
COORDINADOR DE TITULACIÓN Y EGRESO
COMPLEJO REGIONAL SUR
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

P R E S E N T E

Por medio de la presente le envío un cordial saludo y al mismo tiempo informo que la tesis de la alumna KARLA MELISSA REYES SALDÍVAR: **“ASOCIACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR”** ha pasado por el proceso de revisión conforme al reglamento realizándose las correcciones pertinentes, por lo que se da por concluida para que la alumna continúe con su proceso de titulación.

Agradeciendo la atención prestada a la presente quedo de usted como su atenta servidora.

A T E N T A M E N T E

“PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR”

Tehuacán Puebla, a 22 de Septiembre de 2020

DRA. EN C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ
DIRECTOR DE TESIS PROFESOR
INVESTIGADOR CRS

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y salud.

«Creo que un gran docente es un gran artista y hay tan pocos como hay grandes artistas. La enseñanza puede ser el más grande de los artes ya que el medio es la mente y espíritu humanos.» John Steinbeck. Me gustaría agradecer a cada uno de mis docentes a lo largo de mi carrera, en especial a quienes también fungieron como tutores de este proyecto:

A mi tutora la Dra. Adriana Nieva Vázquez, le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo, por haber compartido conmigo sus conocimientos y haberme brindado la oportunidad de desarrollar mi tesis profesional, y con ella culminar esta etapa de tan importante de mi vida.

También quiero agradecer al Dr. José Hassan Chaliní Sarabía, por su orientación, su confianza y abrirme las puertas que me brindaron los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo este proyecto de investigación.

Por último, quiero agradecer a mi familia, por haber sido mi apoyo y darme ánimo, durante todo este tiempo de mi profesión, por su confianza y por todo lo que me han dado a lo largo de mi carrera y de mi vida.

Muchas gracias a todos.

DEDICATORIA

A todas las personas a las que amo sin importar la trascendencia del tiempo, y aquellas que siempre vivirán a través de mí.

CONTENIDO

RESUMEN	VI
LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE CUADROS	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE GRÁFICAS	5
CAPÍTULO I	6
1. ANTECEDENTES GENERALES	7
1.1. Historia del Virus del Papiloma Humano	7
1.2. Estructura del VPH	7
1.3. Clasificación del VPH	9
1.4. Fisiopatología del VPH	9
1.5. Prevención de VPH	12
1.6. Epidemiología	13
1.7. Métodos de Diagnóstico	15
1.8. Tratamiento	18
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	20
2.1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	20
2.2. Fisiopatología enfermedad cardiovascular	23
2.3. Método para calcular el Riesgo Cardiovascular	25
2.3.1. Tablas de Framingham por categorías	26
2.4. Marcadores antropométricos de RCV	27
2.5. VPH Y RIESGO CARDIOVASCULAR	29
CAPÍTULO II	33
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
4. HIPÓTESIS	35
5. OBJETIVOS	35
5.1. OBJETIVO GENERAL	35
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
CAPÍTULO III	36
6. MATERIAL Y MÉTODOS	37
6.1. DISEÑO DE ESTUDIO	37
6.2. UBICACIÓN	37
6.3. UNIVERSO DE TRABAJO	37

6.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO	37
6.5. SELECCIÓN DE MUESTRA	39
6.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	39
6.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	39
6.5.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	39
6.6. MÉTODO DE MUESTREO	39
6.7. ANÁLISIS Y MÉTODO ESTADÍSTICO	39
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
CAPÍTULO IV	41
8. RESULTADOS	42
9. DISCUSIÓN	47
10. CONCLUSIÓN	522
11. LIMITACIONES	53
12. PERSPECTIVA	54
CAPÍTULO V	55
13. ANEXOS	56
13.1. Consentimiento informado	56
13.2. Historia Clínica	57
13.3. TABLA DE FRAMINGHAM-FEMENINO	58
13.4. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	59
13.4.1. CITOLOGÍA	59
13.4.2. ANTROPOMETRÍA	60
13.4.3. PRUEBAS DE LABORATORIO	63
13.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	64
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son una causa preponderante de morbimortalidad en todo el mundo, ocupando el primer lugar en nuestro país, existen factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades determinados por la asociación americana del corazón pero al rededor del 20% de los pacientes que padece de estas enfermedades no tienen ningún factor de riesgo mencionado de manera habitual, interviniendo así los factores de riesgo no convencionales donde encontramos de forma reciente al virus del papiloma humano el cual en México funge como una de las principales consultas en ginecología, siendo ambas patologías de gran importancia en nuestro país por su alta prevalencia.

Objetivo: Evaluar la asociación entre VPH y riesgo de enfermedad cardiovascular, determinar la prevalencia de VPH en la población de estudio, definir las características de esta, establecer el riesgo cardiovascular a 10 años mediante la escala de Framingham, índices lipoproteicos e índices antropométricos.

Metodología: Se reclutaron pacientes atendidas en la consulta de ginecología, se realizó una evaluación integral mediante historia clínica, toma de perfil de lípidos, medidas antropométricas por bioimpedancia y citología convencional con tinción mediante técnica de Papanicolaou, posteriormente se clasificó a las pacientes según riesgo cardiovascular mediante índices lipoproteicos, antropométricos y escala de Framingham.

Resultados: El presente estudio contemplo 89 pacientes de los cuales, 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión., el 100% (n: 10) se clasificó con una displasia intraepitelial leve, se observó por escala de Framingham un bajo riesgo cardiovascular en el 90% de las pacientes y un 70% por índice de Castelli a diferencia de lo observado mediante el índice TG/HDL-c e índice cintura – cadera donde el 70% de las pacientes obtuvo un alto riesgo cardiovascular.

Conclusión: Es importante implementar estrategias de manejo de los factores de riesgo no convencionales como en el caso de VPH ya que están presentes en un 20% de las muertes por enfermedad cardiovascular y hasta el momento no existe una escala que integre estos parámetros.

Palabras clave: Riesgo Cardiovascular, Virus del Papiloma Humano, Escala de Framingham, Índices lipoproteicos, Índice cintura-cadera.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association; Asociación americana del corazón.
ASC-H	Atypical squamous cells-cannot exclude HSIL- high grade squamous epithelial; Células escamosas atípicas que no excluyan una lesión de alto grado.
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; Células escamosas o glandulares atípicas de significancia desconocida.
CCU	Cáncer Cervico Uterino.
E	Early; temprana.
EBV	Ebstein barr virus.; virus de Ebstein barr
ECV	Enfermedades cardiovasculares.
EKG	Electrocardiograma.
FDA	Food and Drug Administration; Administración de alimentos y drogas.
FR	Factores de riesgo
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory; Observatorio global del cáncer.
GPC	Guía de práctica clínica.
HDL-Z	High density lipoprotein; Lipoproteínas de alta densidad.
HR	Hazard ratio
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesión; lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.
IAM	Infarto agudo al miocardio.
IARC	International Agency for Research on Cancer; Asociación internacional de registros de cáncer.
CC	Circunferencia cintura
CC/ C cad	Índice cintura cadera.
C cad	Circunferencia cadera
IMC	Índice de masa corporal.
IMSS	Instituto mexicano del seguro social.
ISH	International Society of Hypertension; Sociedad Internacional de Hipertensión.
JNC8	Eighth Joint National Committee; Octavo informe del Comité Nacional.

L	Late; tardía.
LDL-c	Low density lipoprotein; Lipoproteínas de baja densidad.
LDL ox	Low density lipoprotein; Lipoproteínas de baja densidad oxidadas.
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion; lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado.
NC	No codificante.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PBMC	Eripheral blood mononuclear cell; células mononucleares periféricas.
pRb:	Proteína supresora de tumores Retinoblastoma.
RCV	Riesgo Cardiovascular.
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation; Evaluación Sistemática del riesgo coronario.
SM	Síndrome metabólico.
VPH	Virus del Papiloma Humano.
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de alto riesgo.
WHO	World Health Organization; Organización Mundial de la salud.

LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1:** Clasificación de genotipos del VPH según su potencial de malignidad.
- Cuadro 2:** Función de las proteínas del VPH.
- Cuadro 3:** Clasificación de las lesiones de cérvix según la OMS, Richard y Bethesda.
- Cuadro 4:** Factores de riesgo cardiovascular según la American Heart Association.
- Cuadro 5:** Factores no convencionales de RCV.
- Cuadro 6:** Puntuación de la interpretación de masa muscular

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Estructura y organización genómica del VPH.
- Figura 2:** Fisiopatología del VPH.
- Figura 3:** Principales tipos de cáncer en mujeres a nivel mundial en el año 2018.
- Figura 4:** Principales tipos de cáncer en mujeres mexicanas en el año 2018.
- Figura 5:** Formación de ateroma.
- Figura 6:** Propuesta del mecanismo fisiopatológico de infección del VPH y riesgo cardiovascular.
- Figura 7:** Frotis de citología ginecológica con tinción Papanicolaou.
- Figura 8:** Obtención de las lecturas de peso y grasa corporal.
- Figura 9:** Lectura del porcentaje de Grasa corporal.
- Figura 10** Ejemplificación de la posición y la altura correcta para la medición de la circunferencia de cintura-cadera.

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Valoración por IMC de las pacientes del estudio.

Gráfica 2: Clasificación de pacientes de acuerdo al porcentaje de grasa corporal total.

Gráfica 3: Clasificación de la complexión corporal de la población de estudio.

Gráfica 4: Riesgo Cardiovascular obtenido mediante el índice de Castelli.

Gráfica 5: Riesgo Cardiovascular obtenido mediante el índice TG/HDL-c.

Gráfica 6: Riesgo Cardiovascular determinado mediante Índice CC/C cad.

CAPÍTULO I

1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1. Historia del Virus del Papiloma Humano

Los condilomas acuminados han sido documentados desde la época de Hipócrates y las verrugas cutáneas fueron reportadas desde el primer siglo a.c. Solo hasta el siglo XVIII se vino a descubrir la naturaleza de las verrugas. En 1891 Payne reconoció que las verrugas cutáneas se podían transmitir. En 1901 Heidingsfeld describió la transmisión de los condilomas acuminados a través del contacto sexual. En 1907 Ciuffo estableció la etiología viral de las verrugas humanas. El primer virus papiloma fue aislado por R. Shope en conejos en 1933. En 1949, Strauss y col. aislaron el agente responsable de las verrugas, el virus del papiloma humano y desde este tiempo ha sido ampliamente reconocido como un patógeno humano. (Arango M., 2006)

1.2. Estructura del VPH

El Virus del Papiloma Humano (VPH) pertenece a la familia de los *Papillomaviridae*, mide entre 50 y 55 nm de diámetro, son virus pequeños de DNA no envueltos, epiteliotrópicos cuyo genoma está formado por cadenas dobles de ADN (Ácido desoxirribonucleico). (Cuevas, G. et al, 2018)

El genoma contiene regiones tardía (L), temprana (E) y no codificante (NC). La región L (casi 40 % del genoma) codifica dos proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor. La primera constituye más del 95 % de ella, con un peso molecular de 57kD, y se conserva en gran parte en diferentes tipos de VPH, L2 constituye menos de 5 % de la cápside, la región E (45 % del genoma) codifica hasta 8 proteínas, la región NC (también llamada reguladora de corriente ascendente o región de control larga) contiene secuencias reguladoras y el origen de la replicación del ADN. Los genes E se denominan tempranos de E1 a E8, pero sólo E1, E2, E4, E6 y E7 se encuentran en todos los VPH estudiados a la fecha. Las proteínas E1 y E2 participan en los pasos tempranos de la replicación viral, los cuadros de lectura abierta de E2 codifican proteínas que actúan como reguladoras de la transcripción viral. La proteína E4 se expresa en etapa tardía del ciclo de crecimiento del virus y al parecer participa en su maduración. Así su asignación dentro de los productos tempranos de genes es incorrecta, a pesar de su presencia en la región

E. Los genes E5 independientemente pueden causar transformación tumorigénica *in vitro*, generalmente secundaria a modificación de factores de crecimiento (**Figura 1**). (Arango, M., 2006)

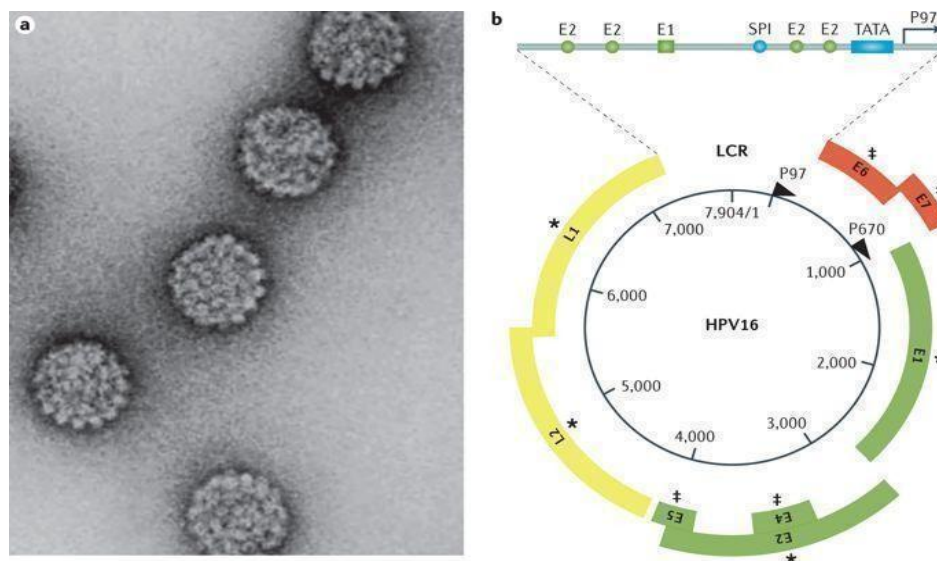


Figura 1. Estructura y organización genómica del VPH. Fuente: Schiffman, M., et al ,2016. Carcinogenic human papillomavirus infection.

Los cuadros de lectura E6 y E7 del VPH codifican las oncoproteínas virales, indispensables para la transformación celular y la conservación de dicho estado, y son las únicas proteínas del VPH constitutivamente expresadas en las células transformadas. La regulación ascendente de E6 y E7 es una característica constante del cáncer asociado a VPH. De acuerdo al tiempo en que los genes virales se expresan, son designados como tempranos o tardíos. Los genes tempranos (E, E2, E4, E5, E6, E7) son regulatorios no estructurales y están relacionados con el control de la replicación del ADN viral y la expresión genética del virus. Los genes tardíos L1 y L2 se expresan en las fases finales de la infección y codifican proteínas estructurales relacionadas con el ensamblaje de las partículas virales (proteínas de la cápside). La transcripción de estos genes parece estar mediada por reguladores celulares de la transcripción, producidos sólo cuando la célula escamosa se diferencia (célula intermedia y superficial), lo que explica su baja concentración en Lesiones escamosas intraepiteliales (LEI (de alto grado o carcinomas invasivos) (**Cuadro 1**). (Arango, M., 2006)

1.3. Clasificación del VPH

Existen identificados aproximadamente 200 genotipos de VPH, 30 tipos son responsables de infecciones ano-genitales. Según su potencial de malignidad los subtipos del VPH se clasifican en 3 grupos (**Cuadro 1**). Los tipos 16 y 18 son los genotipos más frecuentes asociados a cáncer cervical, vulvar, de pene y anal, mientras que los tipos 6 y 11 están asociados al desarrollo de lesiones benignas como verrugas y condiloma acuminado. (WO, V., Verónica, R.-F., & Yeimer, O., 2017)

Cuadro 1. Clasificación de genotipos del VPH según su potencial de malignidad.

Grupos	VPH de bajo riesgo	Probablemente carcinogénicos	Alto riesgo o cacinogénicos
GENOTIPO	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, y CP6108	26, 53 y 66	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 73 y 82

Fuente: WO, V., Verónica, R.-F., & Yeimer, O., 2017. VPH, Virus del Papiloma Humano.

1.4. Fisiopatología del VPH

El VPH es un virus exclusivamente epiteliotrópico, la vía de entrada ocurre a través de microrroturas del epitelio que exponen a las células de la superficie basal al virus. Si bien el receptor que permite la entrada aún es desconocido, el sulfato de heparina actúa como mediador de unión entre el virus y la célula. Una vez el virus entra en contacto con la célula objetivo, el ADN viral llega hasta el núcleo, en donde puede mantenerse en estado de reposo o episomal, o entrar en estado de transcripción activa. El VPH no codifica proteínas que realicen la transcripción de su genoma, por lo que depende de la mitosis y maquinaria de replicación de la célula huésped para llevarla a cabo (Powell, N. & Evans, M., 2015).

Una vez que el virus entra a la célula se pierde la proteína E2 (encargada de la regulación transcripcional) y como consecuencia se sobre-expresan las oncoproteínas E6 y E7. Estas dos proteínas son sintetizadas con el objetivo de bloquear los puntos de control en el ciclo celular, evadiendo así los mecanismos de quiescencia o apoptosis endógenos que son llevados a cabo por proteínas supresoras de tumores (**Figura 2**). (Sapp, J. et al., 2005)

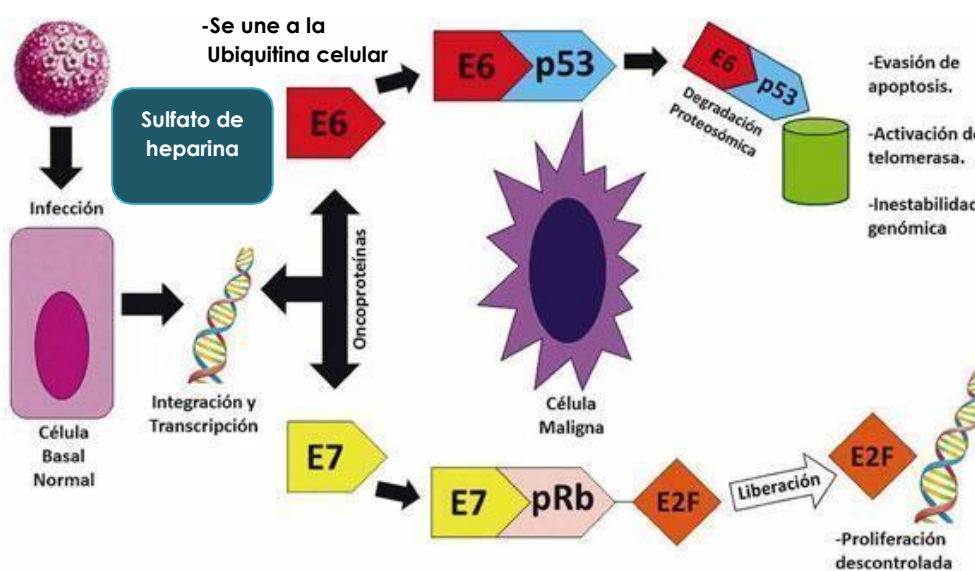


Figura 2: Fisiopatología del VPH. Modificado de Contreras W. & Venegas B., 2015.

La oncoproteína E6 se une a la ubiquitina celular, unión que resulta en la ubiquitinización de p53 con la subsecuente degradación proteolítica. (Cuevas G. et al, 2018) Evitando así el punto de control en el ciclo celular en la fase G1, logrando así, la evasión la apoptosis. Otra de sus propiedades es la capacidad de inhibir acetiltransferasas de histonas, que acetilan y estabilizan a p53. También puede interactuar con otras proteínas que están involucradas en actividades de transformación de la célula, por ejemplo: co-activadores transcripcionales, proteínas involucradas en la polaridad y motilidad celular, supresora de tumores e inductora de apoptosis, factores de reparación y replicación de ADN. Así mismo, E6 cuenta con algunas funciones independientes que promueven la formación tumoral incluida a promoción de la activación

indirecta de la telomerasa e interacción con proteínas PDZ relacionadas a uniones celulares y estructuras del citoesqueleto. (Powell, N. & Evans, M., 2015)

La oncoproteína E7 localizada principalmente en el núcleo, capaz de unirse a la proteína supresora de tumores Retinoblastoma (pRb) y alterar su función en la fase G1-S del ciclo celular (Powell, N. G., & Evans, M., 2015). La interacción de E7 con pRb, permite la liberación del factor de transcripción E2F, promoviendo así la transcripción de genes relacionados con la proliferación celular y la síntesis de ADN (Zur, H., 2000; Rivera, Z., et al., 2006; Powell, N. G., & Evans, M., 2015). Otro de los efectos que provoca E7 en el ciclo celular es la sobreexpresión sin efecto alguno de p16INK4a, la cual, en condiciones de normalidad mantiene en estado hipofosforilado a pRb evitando la liberación de E2F, logrando frenar la multiplicación de las células y la progresión del ciclo (**Cuadro 2**). (Zur, H., 2000)

Cuadro 2: Funciones de las proteínas del VPH.

Proteína viral	Función
E1	Acción helicasa. Replicación viral y control de la transcripción.
E2	Factor de transcripción viral: Regulación de la expresión génica celular.
E4	Interacción con el citoesqueleto y remodelación de citoquinas.
E5	Interacción con los receptores de factores de crecimiento. Modulación inmune.
E6	Oncoproteína, degradación de p 53. Inhibición de apoptosis.
E7	Oncoproteína, interacción con pRb e inactivación de esta. Inestabilidad genómica.
L1	Proteína, mayor cápside viral.
L2	Proteína menor cápside viral.

Fuente: Contreras, W., & Venegas, B., 2015; Graham, S. V, 2010, E: Early; temprana. L: Late; tardía

Las células afectadas se encuentran en la superficie de la piel y mucosas como: vagina, ano, cuello uterino, vulva, interior del prepucio y uretra en el pene, nariz, boca, garganta, tráquea, bronquios, interior de los párpados. De las más de 150 cepas de VPH conocida, el 75 % de estos tipos causan verrugas en la piel, a menudo en brazos, pecho, manos y pies. Estas son verrugas comunes y no son del tipo genital (American Cancer Society, 2014).

El cáncer cérvico uterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta, inicialmente, a través de lesiones intraepiteliales precursoras de bajo y alto grado, de avance lento y progresivo hacia cáncer invasor (cuando la lesión traspasa la membrana basal). (GPS-S-146-8)

El proceso de carcinogénesis toma aproximadamente 12-15 años, la lenta progresión permite la detección de manera temprana de las alteraciones del epitelio. (Tonhajzerova, I., et al, 2019)

1.5. Prevención de VPH

Actualmente en el mercado existen tres vacunas aprobadas por la U.S Food and Drug Administration (FDA) para la prevención primaria frente al VPH, una de ellas es la **Bivalente** (Cervarix vph2 ®) que protege contra los tipos 16 y 18, la **Tetraivalente** (Gardasil vph4 ®) que protege además contra el VPH 6 y 11 para la prevención de cáncer cérvico uterino (en mujeres) y las verrugas genitales (en mujeres y hombres) y la **nonavalente** (Gardasil9 ®), las cuales permiten la lenta presentación del antígeno viral de los monocitos hacia los linfocitos B.

En México existe una guía para la prevención y detección oportuna del Cáncer Cervico Uterino en el primer nivel de atención en la cual se refiere que el 70 % de los casos de cáncer cervicouterino están relacionados con los tipos de VPH 16 y 18 y alrededor del 90 % de las verrugas anogenitales se deben a los tipos 6 y 11. Teniendo así un protocolo de prevención. Están autorizados para las edades de 9 a 26, y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomienda el uso rutinario de la vacuna para todas las mujeres de los 11 a los 12 años de edad, y para ponerse al día el uso de la vacuna para las mujeres de 12 a 26. La respuesta inmune de las niñas de 9 a 11 años de edad es similar a la obtenida, después de tres dosis en mujeres entre los 16 y los 26 años de edad. (GPC-S-146-8)

Las dosis se pueden administrar de la siguiente forma 0, 2 y 6 meses; con intervalos mínimos entre las dosis de 4 semanas entre la primera y segunda dosis, 12 semanas entre la segunda y tercera dosis, y 24 semanas entre la primera dosis y la tercera. Si se produce un embarazo antes de completar el esquema, la vacuna se debe poner después de que se resuelva el embarazo. (GPC-S-14rac6-8)

Se ha demostrado que para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer cérvico uterino, es necesario contar con un programa efectivo de prevención y detección oportuna que incorpore un sistema de recordatorio y vigilancia que cubra el 80 % de la población en riesgo. Se encuentra evidencia en muchos estudios observacionales, que el tamizaje con citología cervical reduce la incidencia y la mortalidad de cáncer cérvico uterino. La citología de base líquida resulta una muestra más completa sin células dañadas o cubiertas por sangre, moco o células inflamatorias, además que esa misma muestra puede ser utilizada para otras pruebas auxiliares como detección de VPH y clamidia, Sin embargo la citología cervical convencional sigue siendo el método de elección de tamizaje, debido a su menor costo. (GPC-S-146-8)

La edad óptima para iniciar el tamizaje es desconocida por lo tanto sugiere realizar el tamizaje de una forma confiable, dentro de los tres años después de la primera relación sexual o hasta los 21 años, cualquiera que ocurra primero. La citología cervical se realizará anualmente hasta que se acumulen tres pruebas negativas técnicamente satisfactorias; posteriormente serán cada dos o tres años. Se recomienda que las mujeres que no se han realizado una citología cervical en más de cinco años, deban realizarse la prueba anualmente hasta tres pruebas negativas técnicamente satisfactorias, posteriormente se recomienda cada dos o tres años.

La citología cervical ya no está indicada en mujeres con edad ≥ 70 años, con antecedente de tamizaje regular en un periodo de 10 años y con los tres últimos reportes negativos o en mujeres que no tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer cérvico uterino. Mujeres que recibieron la vacuna de VPH, deben continuar su detección de cáncer cervical de la misma forma que las no vacunadas. (GPC-S-146-8)

1.6. Epidemiología

De acuerdo a la OMS el serotipo VPH 16 y 18 son los causantes del 70 % de los Cáncer Cervico Uterino (CCU) y de las lesiones precancerosas del cuello del útero. El

CCU es el segundo tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de las regiones menos desarrolladas, Se estima que en 2018 hubo 570, 000 nuevos casos (el 84 % de los nuevos casos mundiales), de los cuales 311,000 mujeres murieron por CCU más del 85 % de esas muertes se produjeron en países de ingresos bajos y medios. (WO, V., Verónica, R., & Yeimer, O.-M., 2017)

El proyecto Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) basado en los datos más recientes disponibles para la asociación internacional de registros de cáncer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere los datos de los principales tipos de cáncer en mujeres a nivel mundial y en México. **(Figura 3 y 4)** (Ferlay, J. et al; 2018)

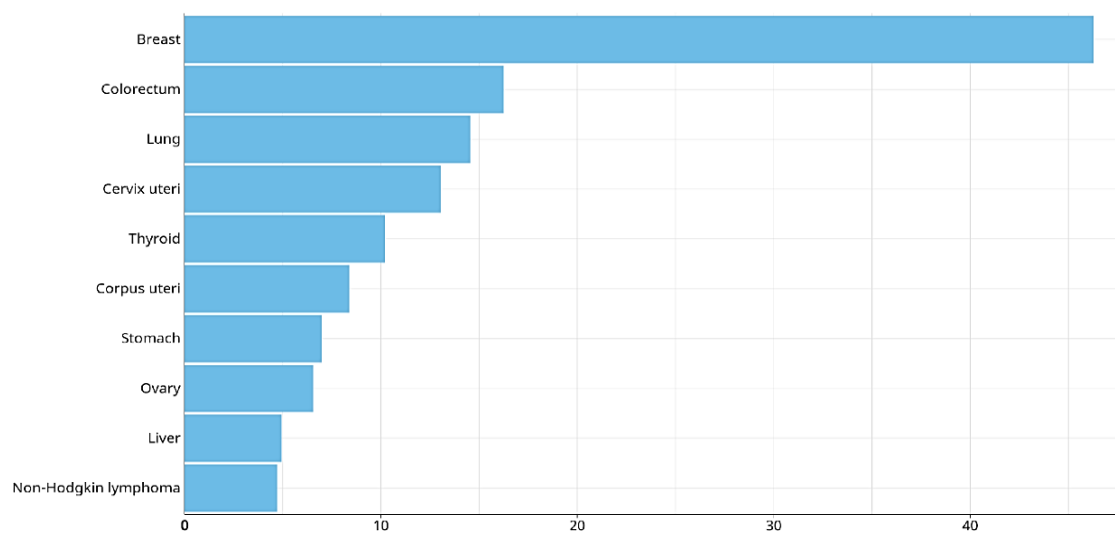


Figura 3: Principales tipos de cáncer en mujeres a nivel mundial en el año 2018.

Fuente: Global Cancer Observatory: Cancer Today, 2018.

A nivel nacional, México el 13.9 % de las mujeres murieron por CCU y el 15 % por Cáncer de mama. (GPS-S-146-8)

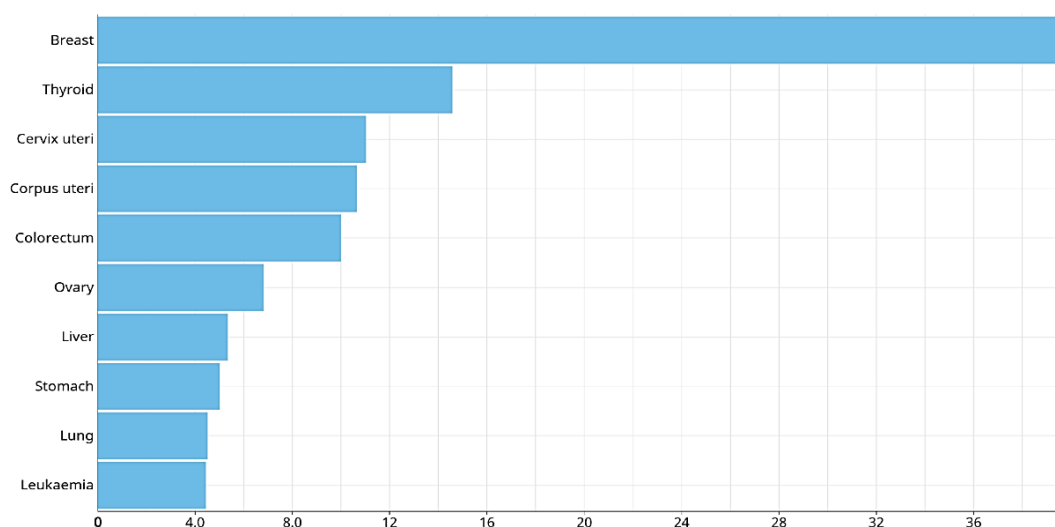


Figura 4: Principales tipos de cáncer en mujeres mexicanas en el año 2018.

Fuente: Global Cancer Observatory: Cancer Today, 2018.

1.7. Métodos de Diagnóstico

La prevención del Cáncer cervicouterino cuya principal causa es el VPH se realiza mediante un estudio citológico. Actualmente existen 2 tipos de citologías exfoliativas: base líquida y convencional. En la citología de base líquida cambia el vial que provoca una mayor separación celular. La diferencia de la citología de base líquida comparada con la citología cervical tradicional, es que se tiene mayor sensibilidad para identificar lesiones intraepiteliales escamosas y glandulares. En estudio de metaanálisis reporta que la sensibilidad de la citología de base líquida es del 80 %, mientras que la citología convencional es del 72 %. (GPS-S-146-8)

Posterior a la obtención de la muestra, se realiza la tinción para una observación más precisa, teniendo esta tinción como antecedente a George Papanicolaou que introdujo la técnica de citología cervicouterina como una ayuda diagnóstica y la American Cancer Society le concedió el aval por considerarla un apoyo eficaz para la prevención de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino. (American Cancer Society, 2014) Este método se mantuvo por varias décadas hasta los años 80, cuando el aporte científico y tecnológico modificó la citología convencional en busca de técnicas complementarias más sensibles y reproducibles como el análisis de ADN, **la hibridación in situ** y la

modificación de la **citología convencional** por la de **base líquida**.(Puerto de Amaya, M., Moreno-Acosta, P., & Mora, M. ,2015)

Existen varias clasificaciones para la citología cervical, El **sistema Richart** clasifica las Neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) en 3 grados incluyendo en el tercero en carcinoma in situ. (Barrios, M. ,2017)

En 1973 la **OMS** elaboro una clasificación de lesiones cervicales, modificada posteriormente en 2004, dividiendo esta en displasia leve, displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ y carcinoma invasor. (Barrios, M. ,2017)

El **Sistema Bethesda**, fue creado por un grupo pequeño de profesionales que se reunieron en Maryland, Bethesda en el Instituto Nacional del Cáncer, en 1988, con el propósito de elaborar un formato de reporte claro para la citología ginecológica en el que se utilizara una terminología uniforme, en el 2014 se llevó a cabo la nueva actualización de este sistema. (Barrios, M. ,2017)

Este último divide la Anormalidad en células epiteliales en células **escamosas y Células glandulares**

Las células escamosas se subdividen en : Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US). Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H). Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa. Y carcinoma de células escamosas. (Barrios, M. ,2017)

Las células **glandulares** se ramifican en atípicas, Células glandulares con atipias a favor de neoplasia. Adenocarcinoma endocervical in situ. Adenocarcinoma y otras **(Cuadro 3)**. (Barrios, M. ,2017)

Cuadro 3: Clasificación de las lesiones de cérvix de acuerdo a la OMS, Richard y Bethesda.

OMS	RICHARD	BETHESDA
Displasia leve	NIC I	LIE de bajo grado
Displasia moderada	NIC II	LIE de alto grado
Displasia severa	NIC III	
Cáncer in situ		
Cáncer invasor	Cáncer invasor	Cáncer invasor

Modificado de Medina-Villaseñor, E. A., et al, 2014. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. NIC; Neoplasia Intraepitelial Cervical. LIE; Lesión intraepitelial escamosa

Todo paciente con sospecha de cáncer cervicouterino deberá ser confirmado por colposcopia y toma de estudio histológico. (IMSS-333-09) Se debe de referir a las pacientes para evaluación y seguimiento en clínica de colposcopia, cuando la citología cervical reporte: Células escamosas o glandulares atípicas de significancia desconocida (ASCUS, AGUS); células escamosas atípicas que no excluyan una lesión de alto grado (ASC-H); lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), (NIC II) y/o displasia moderada, NIC III y/o displasia severa y cáncer in situ o algún tipo de célula cancerígena. (GPS-S-146-8)

Existen métodos biomoleculares más especializados para la detección del VPH, esencialmente tres tipos de métodos de hibridación de ácidos nucleicos usados para detectar el VPH: las sondas directas de ácidos nucleicos (Southern Blot), métodos de amplificación de blanco (reacción en cadena de la polimerasa) y la amplificación de la señal de hibridación (Captura de híbridos). (De la Fuente, V., et al., 2010)

1.8. Tratamiento

Actualmente no existe un medicamento que sea específico contra el VPH; sin embargo, se busca dar una mejor calidad de vida al paciente, teniendo en cuenta la extensión de la lesión que presenta y el tipo de morfología, con el fin de darle un tratamiento oportuno. Este tratamiento puede ser aplicado por el paciente o por el médico según el tipo de lesión presente. Para asegurar el éxito en el tratamiento de los pacientes con VPH es necesario tener opciones terapéuticas adaptadas, basándose en la forma clínica de presentación, preferencias y adherencia al tratamiento.

Actualmente se dispone de una serie de terapias (WO, V., Verónica, R-F., & Yeimer, O., 2017):

- Químicos: los que actúan mediante citotoxicidad
- Tópicos, como el ácido tricloroacético
- Antimetabolitos que comprenden el 5- fluoracilo
- Agentes antimicóticos como la podofilina- podofilotoxina
- Métodos que permiten la destrucción del tejido dañado como: crioterapia, electrocoagulación diatérmica, termocoagulación, vaporización con LASER de CO₂, Asa dérmica y conización con bisturí e histerectomía
- Antivirales
- Inmunorreguladores como el interferón-alfa, imiquimod y el ácido clicirricínico.

En particular en el presente estudio, se utilizó en las pacientes el tratamiento con el 5- fluoracilo, el cual está indicado en lesiones producidas por el VPH en la vulva y vagina. La experiencia acumulada con esta medicación es la remisión de los condilomas vaginales y las lesiones intraepiteliales en un 80 % de los casos. El esquema de aplicación es de 5 cm³ a través de un aplicador vaginal en forma diaria durante 5 días consecutivos, dejando un tapón vaginal y cubriendo con pasta lassar la región perianal por el escurrimiento frecuente.

El mecanismo de acción del 5- Fluoracilo es a través del bloqueo de la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico en ácido timidílico. Interviene en la síntesis de DNA e inhibe en grado menor la formación de RNA, provocando así un desequilibrio metabólico, lo que da como resultado la muerte de la célula. Su actividad inhibitoria afecta

directamente el crecimiento rápido de las células y, por consecuencia, el de las células neoplásicas que utilizan con preferencia la molécula del uracil por la biosíntesis del ácido nucleico. (Pacheco, A., et al., 2012)

Mujeres tratadas por lesiones precancerígenas NIC2 y NIC3, siguen estando en riesgo por persistencia de la enfermedad o recurrencia después del tratamiento por lo cual deben continuar con vigilancia mediante tamizaje anual durante por lo menos 20 años. (GPC-S-146-8)

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte, representando más de 17.3 millones de muertes por año en 2013 y se espera que aumente a 23.6 millones para el 2030. (Joo, E.-J., et al, 2019)

En México la mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres es del 61.8 % y en mujeres el 26 % (tasa por 100,000 hab.). (IMSS-421-11)

El Riesgo Cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de un evento clínico (muerte cardiovascular) que le ocurre a una persona en un periodo de 10 años. (IMSS -421-11) Aunque esta definición puede tener modificaciones ya que en la actualidad existen escalas de medición de riesgo de 5 años hasta 2 años.

De acuerdo a la guía de práctica clínica de detección y estratificación de factores de riesgo cardiovascular, los principales factores de riesgo que se asocian con la enfermedad coronaria son: edad, género masculino, colesterolemia total, colesterolemia de lipoproteínas de baja densidad, colesterolemia de lipoproteínas de alta densidad, hipertrigliceridemia, presión arterial, tabaquismo, diabetes, presencia de enfermedad coronaria, antecedentes familiares de la enfermedad, obesidad y sedentarismo. (IMSS-421-11)

Por otra parte la American Heart Association (AHA) clasifica a los factores de riesgo como; mayores e independientes, condicionales y predisponente (**Cuadro 4**). (Suárez, C., et al., 2007)

Cuadro 4: Factores de riesgo cardiovascular según la American Heart Association (AHA) 1999,

FACTORES DE RIESGO MAYORES E INDEPENDIENTES
Tabaquismo
Hipertensión arterial
Concentraciones elevadas de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad
Concentraciones bajas de colesterol unido a proteínas De alta densidad
Diabetes Mellitus
Edad madura
FACTORES DE RIESGO CONDICIONALES
Hipertrigliceridemia
Lipoproteínas de baja densidad pequeñas
Hiperhomocisteinemia
Aumento de factores protrombóticos (fibrinógeno)
Marcadores inflamatorios (Proteína C Reactiva)
FACTORES DE RIESGO PREDISPONENTES
Obesidad
Obesidad abdominal
Inactividad física
Historia familiar de enfermedad coronaria previa
Características étnicas
Factores psicosociales

Fuente: Suárez, C., et al., 2007.

La **obesidad y el sobrepeso** funcionan como un factor de riesgo primordial para la enfermedad cardiovascular y el desarrollo del VPH, por lo cual es importante definir claramente estos conceptos.

Según la OMS el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa, se utiliza el índice de masa corporal (IMC) como medida de estos, teniendo como indicador de sobrepeso igual o superior a 25 kg/m² y obesidad con IMC igual o superior a 30 kg/m². (WHO, 2020)

A nivel nacional en el 2018 la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) describe que el porcentaje en México de adultos con sobrepeso y obesidad es de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), porcentaje que en 2012 fue de 71.3 por ciento. Observándose un incremento en los últimos años. (ENSANUT, 2018)

El incremento del tejido adiposo abdominal, propicia una mayor síntesis y liberación de adipoquinas y otras sustancias, que pueden deteriorar el metabolismo lipídico y glucídico a través del aumento de la resistencia a la insulina, e incrementan el riesgo cardiovascular. (Hernández Rodríguez, J., Moncada Espinal, O., & Domínguez, Y. A., 2018)

El IMC, se ha asociado a desarrolló de CCU, ya que las mujeres con IMC >25 kg/m² presentaron mayor posibilidad de desarrollar cáncer (OR1, 70; IC95%) comparadas con el grupo mujeres con IMC normal. (18,5-23 kg/m²) (Lee, J. et al, 2013)

Es bien sabido que los niveles de lípidos en la sangre, particularmente LDL-c y HDL-c son factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica. Sin embargo en estudios posteriores se han encontrado una relación entre el índice de Castelli definido como colesterol total/HDL-c (CT/HDL-c) como mejores indicadores pronósticos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (Acevedo, M., et al., 2012)

El 20 % de las personas con ECV no tienen ninguno factor de riesgo convencional, por lo que es importante identificar factores de riesgo no convencionales de ECV, para desarrollar un tratamiento óptimo y estrategias preventivas para reducir la enfermedad. (Joo, E.-J., et al, 2019)

Algunos de los factores de riesgo no convencionales se describen en el **Cuadro 5**.

Cuadro 5: Factores de Riesgo no convencionales de RCV

Enfermedades Autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artritis Reumatoide ▪ Artritis psoriásica ▪ Lupus Eritematoso
Virus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Virus Epstein Barr ▪ Virus de Papiloma Humano ▪ Citomegalovirus ▪ Virus de Hepatitis A, B y C
Bacterias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlamydomphila pneumoniae ▪ Helicobacter pylori ▪ Salmonella spp.

Fuente: Tinoco et, al. 2014; Romo, Perez, & Picazo, 2009; Salomon et,al.2004

2.2. Fisiopatología enfermedad cardiovascular

El concepto de aterosclerosis se ha transformado de la hipótesis de una acumulación de lípidos en la pared arterial, a un modelo que involucra una lesión en el endotelio que propicia la entrada de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) a la íntima vascular, que al oxidarse (LDLox) estimulan un proceso inflamatorio en el endotelio que causa la expresión de citoquinas (IL-6, IL-1 β y TNF- α) y proteínas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, P-selectina, E-selectina) que permiten la migración de monocitos al sitio de lesión y la transformación de éstos a macrófagos y luego a células espumosas al fagocitar las LDLox. (**Figura 5**) (Jiménez-Rosales, A., Domínguez-García, V., & Amaya-Chávez, A., 2010)

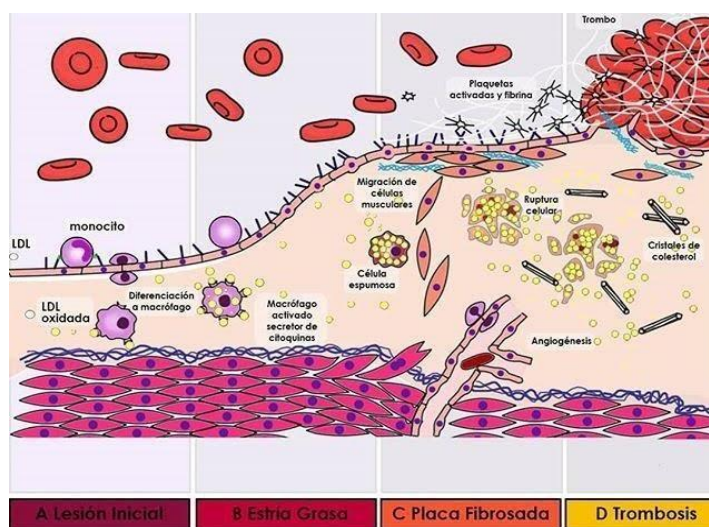


Figura 5: Formación de Ateroma. Tomada de: <https://ingeniumed.com/memodibujos/placa-de-ateroma/>

La formación de placa de ateroma es un proceso activo y focal, que afecta a la íntima del vaso. La American Heart Association Committee on Vascular Lesions clasifica las placas de ateroma en distintos estadios. Sin embargo se han simplificado esta clasificación en distintas fases evolutivas. (Fernandez, G., et al., 2003)

Fase 1. Hiperplasia intimal

Obtenida principalmente por 2 factores, el primero la turbulencia y un segundo factor es el denominado biológico y donde se consideran los factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia, el tabaco, la diabetes, agentes infecciosos, ambos generan un daño endotelial que produce un aumento de su permeabilidad y con ello la entrada del LDL-c hacia la pared del vaso produciendo un aumento del interior de la pared. El LDL-c se oxida y funciona como agente quimiotáctico de los monocitos, los cuales comienzan a fagocitar LDL-c oxidados (células espumosas) producirá cambios macroscópicos visibles como estrías grasas.

El endotelio dañado producirá 2 mecanismos de defensa: el primero la vasoconstricción y el segundo la adhesión de plaquetas las cuales liberan un factor que atrae a las células musculares lisas del interior de la pared trasladándose a la íntima y formando tejido conectivo, produciendo una hiperplasia intima. En esta fase se obtiene muchas veces un “remodelamiento positivo” en la cual se engruesa la capa intima pero no disminuye la luz del vaso

Fase 2. Placa vulnerable

Cuando el sistema de limpieza de los macrófagos se sobrepasa, es decir existe una entrada mayor de LDL-c oxidada, los macrófagos llenos de colesterol mueren y comienzan aparecer células multinucleadas que fagocitan a los macrófagos apoptóticos. Al conjunto de macrófagos muertos, cargados de lípidos y a las células multinucleadas con restos de macrófagos y lípidos se le denomina núcleo lipídico. Este centro lipídico está rodeado por una capa de tejido conectivo que se conoce como cápsula fibrosa. Esta placa se denomina vulnerable, ya que presenta riesgo de ruptura. En esta fase la placa puede reducirse con estatinas.

Fase 3- 4. Ruptura de la placa

Esta ruptura de la placa a la luz vertiendo el contenido lipídico y desencadenando la activación simultánea de varios factores de la coagulación, produciéndose la trombosis vascular que es responsable del problema cardiovascular agudo.

La razón por la que la placa tiende a su ruptura espontánea se debe a que los macrófagos apoptóticos liberan una enzima llamada *metaloproteinasa*, que favorece la lisis de los tejidos circundantes, en este caso la cápsula fibrosa.

Fase 5. Placas fibrosas

Las placas de ateroma en las distintas fases descritas hasta ahora, representan aproximadamente el 70 % del total de las lesiones ateromatosas que podemos encontrar. Sin embargo un 30 % son placas totalmente fibróticas y aunque también se han encontrado en procesos cardiovasculares agudos. Este tipo de placa es la evolución de las anteriores en la cual la fibrosis se ha seguido produciendo crónicamente.

2.3. Método para calcular el riesgo Cardiovascular

Existen dos métodos de cálculo de RCV: cualitativos y cuantitativos; los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo leve, moderado y alto riesgo; los cuantitativos nos dan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo. (Álvarez-Cosmea, A., 2001)

En la práctica clínica, los algoritmos de predicción de riesgo se han usado para identificar a individuos con elevado riesgo de desarrollar ECV en un periodo de tiempo con la finalidad de seleccionar a aquellas personas susceptibles de una intervención preventiva más intensiva (Piniés, J., González-Carril, F., & Arteagoitia, J., 2015)

La estimación del riesgo cardiovascular global tiene 3 objetivos clínicos fundamentales (Álvarez-Cosmea, A. ,2001):

1. Identificar pacientes de alto riesgo que precisan atención e intervención inmediata.

2. Motivar a los pacientes para que sigan el tratamiento y así reducir riesgo.
3. Modificar la intensidad de la reducción de riesgo en base al riesgo global estimado.

Para valorar el RCV existen las tablas de riesgo, las más importantes son: Framingham clásica, Tabla del ATP III y el Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).

La mayoría de las estimaciones de RCV a 5 y 10 años se basan en ecuaciones de regresión multivariable derivadas de la cohorte de Framingham (Piniés, J., González-Carril, F., & Arteagoitia, J., 2015). Debido al tipo de población del estudio, en el presente estudio se abordaran dos tipos de escalas, las cuales son tablas de Framingham modificadas D'AGOSTINO y tablas SCORE, las cuales presentan ventajas específicas para la población del presente estudio.

2.3.1. Tablas de Framingham por categorías

En 1998 se publican las llamadas tablas de riesgo de Framingham por categorías. Las variables que utiliza son: edad (30-74 años), sexo, tabaquismo (sí/no), diabetes (sí/no) y las categorías de: HDL-c, colesterol total y presión arterial sistólica y diastólica. (Álvarez-Cosmea, A., 2001). Sirve para calcular la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria total (angina estable, inestable, Infarto agudo al miocardio (IAM) y muerte coronaria), en un periodo de 10 años.

Ventajas: podemos ver el riesgo relativo en una tabla reflejada en colores (según riesgo) teniendo una mayor importancia en personas jóvenes y ancianos (ya que en estos el riesgo absoluto aumenta con la edad por el acúmulo natural de aterogénesis) y se define como el cociente entre el riesgo absoluto y el riesgo bajo (definido como aquella persona de la misma edad, con una tensión arterial < 120/80 mmHg, un colesterol total entre 160-199 mg/dl, un HDL-c > 45 mg/dl, no fumador y no diabético) o el riesgo medio de una determinada población, Utiliza una variable menos, ya que no considera la hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma (EKG).

Desventajas: No considera la Hipertrofia del ventrículo izquierdo diagnosticada por EKG. (Álvarez-Cosmea, A., 2001)

En general Según la Sociedad Española de Medicina Interna una de las principales limitaciones de las tablas es su aplicación a poblaciones concretas diferentes

de la población de origen, utilizan sólo un número determinado de factores de riesgo para calcular el riesgo. Se conocen factores de riesgo independientes que no se han incluido en ninguna tabla de riesgo.

La Guía de Práctica Clínica Mexicana hace referencia que para determinar RCV se recomienda usar las escalas; Framingham, SCORE y WHO/ISH. (IMSS -421-11)

Por otra parte se reporta que para que una tabla de RCV sea ideal para predecir un evento, debe de incluir los siguientes aspectos:

- Fácil de aplicar
- Población similar a la nuestra
- Que valore el riesgo cardiovascular y no solo el coronario
- Que utilice el máximo número de variables de interés clínico
- Que tenga en consideración la diabetes
- Que suponga una evaluación integral

Existen diversos reportes que indican los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular y el posible tratamiento de estos, sin embargo; existen pocos datos sobre el 20 % de las enfermedades cardiovasculares en pacientes sin factores convencionales como en sujetos con VPH.

2.4. Marcadores antropométricos de RCV

El término Antropometría se refiere al estudio de la medición del cuerpo humano en términos de las dimensiones del hueso, músculo, y tejido adiposo (grasa). (Pate, R.; Oria, M.; Pillsbury, L., 2012)

La palabra antropometría se deriva de la palabra griega “antropo”, que significa ser humano y la palabra griega “metron”, que significa medida. (Vicente, M., 2015)

El campo de la antropometría abarca una variedad de medidas del cuerpo humano. El peso, la estatura, pliegues cutáneos, circunferencias (cabeza, la cintura, etc.) y longitudes de las extremidades. (Norton, K.; Olds, T., 2012).

A partir de lo anterior, se puede señalar que la antropometría estudia todas las medidas corporales (Geraldo, A., 2015).

Existen varias medidas antropométricas en las que se incluye el Índice de masa corporal (IMC), Circunferencia Cintura (CC), Índice cintura/ cadera (Índice CC/C cad).

El IMC ha sido también empleado como predictor del RCV. Se espera que mientras mayor sea el IMC, mayor será el RCV del sujeto, extrapolando así la transitividad entre el IMC y la grasa corporal. La relación entre el IMC y el RCV adopta forma de “J”, lo que indicaría que el riesgo de fallecer de una enfermedad coronaria aguda sería muy bajo en aquellos individuos con un $IMC < 18.5 \text{ Kg.m}^2$; pero se incrementaría rápidamente en la misma medida en que lo hace el IMC. (Dudina, A., et al, 2011)

En un estudio realizado en 293 niños y adolescentes entre 6 a 17 años, evaluados durante 1 año, se evaluó la asociación entre el IMC y los lípidos sanguíneos. Los resultados mostraron que 83.7 % de la población de estudio presentaron dislipidemias, así como una asociación estrecha entre el IMC y la LDL-c. Los valores de la HDL-c fueron independientes del IMC. (Wing, R. et al., 2011) Así mismo se concluye que una disminución del peso corporal del 5 % (al menos) significaría la reducción entre 15.0 - 35.0 % del RCV. (Wing, R. et al., 2011)

Con respecto a la CC, se reconoce la asociación entre la CC y la hipertrigliceridemia y el desarrollo de evento cardiovascular. Así mismo se sugiere la relación CC/ triglicéridos para una mejor evaluación de la influencia de la obesidad abdominal sobre las fracciones lipídicas séricas. (Pérez-León, S., Díaz-Perera, G., 2011)

En un estudio realizado en 253 mujeres de argentina se analizaron los componentes del Síndrome metabólico (SM), en el que se observó que a medida que aumentó la CC, también aumentaron los distintos componentes del SM. Además se encontró una correlación estrecha y directa entre la CC con el IMC, triglicéridos séricos, la glicemia en ayunas, y la presión arterial. Y se demostró que existe una correlación negativa entre la CC y el HDL-c. (Soutelo, J., et al, 2013)

Índice CC/Cadera evalúa de forma indirecta la grasa abdominal. Es un indicador poco costoso, sencillo de aplicar y fácil de interpretar en los 3 niveles de atención de salud de nuestro país. Se debe determinar su punto de corte para cada zona geográfica, ya que este puede variar de acuerdo con la entidad nosológica que estemos investigando y la

muestra de pacientes estudiados, pues varía con el sexo y las características étnicas. Su empleo ayuda a predecir el riesgo cardiometabólico y de mortalidad en las personas estudiadas. (Hernández J., Moncada, O. & Domínguez, Y., 2018)

2.5. VPH Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La relación VPH y riesgo cardiovascular resulta de interés a partir de los estudios realizados que aportan evidencias sobre esa relación.

En un estudio realizado por Joo et al; 2019, en una cohorte de 63,411 mujeres coreanas mayores de 30 años, sin diagnóstico de ECV, se les realizó una prueba de detección de VPH-AR (alto riesgo) con un seguimiento anual o bianual entre los años 2011 y 2016. Se reportó que la prevalencia de infección por VPH-AR fue del 7.6 % y que los factores asociados con una mayor probabilidad de VPH-AR incluyeron fumar y el consumo actual de alcohol. Por otra parte, las mujeres que indicaron realizar actividad física tenían una mayor probabilidad de presentar una prueba positiva para VPH-AR. (Joo, E.-J., et al, 2019) También se reporta que el riesgo de ECV en mujeres sin obesidad con HPV-AR es de 1.10 (0.87-1.39), mientras que en las mujeres obesas y con HRP-AR es de 1.73 (1.19-2.51). Por otra parte, la infección por VPH-AR se asoció significativamente con la ECV en mujeres con SM 1.25 (1.03-1.52), siendo más fuerte esta asociación en las mujeres obesas y con SM. (Joo, E.-J., et al, 2019)

Un estudio, transversal realizado en 2450 mujeres durante el periodo de 2003 a 2006 demostró una asociación positiva entre el VPH y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares comparada con mujeres sin VPH, mostrando que el riesgo es de 2.46 (IC 95 %). (Kuo, H.-K., & Fujise, K. ,2011). Por lo que la relación de VPH y riesgo cardiovascular es explicada como un posible mecanismo en el que participan 2 genes supresores de tumores; p53 y retinoblastoma (pRb), los cuales interactúan y son inactivados por las oncoproteínas E6 y E7 del VPH. (Kuo, H.-K., & Fujise, K. ,2011). Se sabe que p53 y pRb son importantes en la regulación de la proliferación celular y se ha reportado que en cultivos de macrófagos, su inactivación origina un aumento considerable de la aterosclerosis, tamaño de la lesión, mayor necrosis de la lesión, disminución de la actividad apoptótica y extensa proliferación celular en las lesiones ateroscleróticas. Por otra parte, se sabe que las oncoproteínas E6 y E7 del VPH tipo 16 Y 18 han demostrado principalmente una supresión de p53/Rb (Kuo, H.-K., & Fujise, K. ,2011)

Kuo y Fujise demostraron que las infecciones por el VPH en mujeres estadounidenses tienen un alto riesgo de cáncer y aproximadamente tres veces más riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación mujeres sin VPH. (Kuo, H.-K., & Fujise, K. ,2011)

Se realizó un estudio preliminar de VPH en arterias coronarias de 20 donantes fallecidos, todos los cuales murieron a causa de un infarto al miocardio. Mostrando que las los genes del VPH tipos 16 y 18 (mediante reacción en cadena polimerasa) parecen estar presentes en hasta el 55 % de las arterias coronarias ateromatosas. Las proteínas E7 del VPH se identificaron en el 50 % del musculo liso de la arteria coronaria y no en otros tipos celulares. También se identificaron secuencias del virus de Epstein-Barr en 46 % de las muestras de arteria. Esta observación corrobora la identificación previa del EBV en la enfermedad coronaria. (Lawson, J. et al, 2015)

Las proteínas E7 y E6 del VPH en músculo liso de las paredes de las arterias coronarias localizadas dentro de placas ateromatosas sugieren que el VPH puede tener influencias dentro de la estructura de la pared de los vasos sanguíneos. Además de las células epiteliales, se han identificado los VPH en glioblastomas, estructuras neurales y células endoteliales vasculares. En consecuencia, es posible que los VPH puedan propagarse a través del torrente sanguíneo a las estructuras vasculares. (Lawson, J. et al, 2015)

También se reporta que disponibilidad disminuida de p53 acelera la aterosclerosis, estimula la formación de las placas ateroscleróticas e inhibe la apoptosis de las células infectadas. Además de estos mecanismos, una infección crónica por VPH puede estar asociada con un metabolismo lipídico deteriorado, lo que constituye otra factor potencial para la aceleración del proceso aterosclerótico. (Tonhajzerova, I., et al, 2019)

Existen algunos estudios que sustentan la probable transmisión del VPH a través de la sangre lo cual podría ser el mecanismo de transporte o transmisión del virus, lo cual podría explicar la presencia del VPH en las arterias coronarias de acuerdo a lo encontrado en el estudio de Lawson, J. et al, 2015. Además, el ADN del VPH se puede detectar en la sangre periférica células mononucleares (Pao, C., et al., 1991), sueros (Liu, V. et al.,

2001) o plasma (Dong, S., et al., 2002) de pacientes con cáncer cervical o cabeza y cuello asociados al VPH carcinoma de células escamosas. Por lo tanto, debe considerarse si las células polimorfonucleares podrían servir como portadores de VPH durante el curso de la infección por VPH. (Bodaghi, S., et al, 2005)

En un estudio, Bodaghi analizó células PBMC obtenidas de pacientes pediátricos infectados con VIH y sanos donantes de sangre. En donde buscaron VPH mediante PCR-ADN, confirmando la existencia del genoma del VPH 16, así como las proteínas E6 y E2 del virus, concluyendo que el VPH se podría propagar a través de transfusiones sanguíneas. (Bodaghi, S, et al, 2005)

Las PLMNC migran a sitios de inflamación tisular y también toman microorganismos de los tejidos o el torrente sanguíneo, especulando que los PLMNC ejecutan esta función para la infección por VPH, como lo hacen para muchas otras infecciones virales. En consecuencia, PLMNC podría servir como fuente de VPH en la infección de células epiteliales y contribuyen a su propagación no sexual. Sin embargo, adicional se necesita trabajo para confirmar esto como un posible modo de transmisión de VPH. (Bodaghi, S., et al, 2005)

El mecanismo fisiopatológico propuesto en esta tesis tomando como referencia las investigaciones de los autores previamente mencionados se describe en los siguientes puntos: **(Figura 6)**

- Inicio de la infección por VPH en la esquina inferior izquierda con la unión del VPH a las células epiteliales mediante sulfato de heparina, iniciando así la integración y transcripción. (Powell, N. & Evans, M., 2015).

- La unión durante esta fase de las oncoproteínas del virus (E6 y E7) a las proteínas reguladoras del ciclo celular p53 y pRb, suprimen la función de estas últimas, lo que da paso a una proliferación celular descontrolada. (Sapp, J. et al., 2005; Kuo, H.-K., & Fujise, K. ,2011)

- Se propone una diseminación hematógena, principalmente por macrófagos, sustentada en los estudios previamente mencionados donde se encuentran las oncoproteínas virales (E6 y E7) en células del endotelio vascular.(Pao, C., et al., 1991; Liu, V. et al., 2001, Dong, S., et al., 2002, Bodaghi, S., et al, 2005)

- Actuando estas células en un aumento de riesgo cardiovascular, acorde a lo encontrado por Lawson, J. et al, donde se observó a las oncoproteínas E6 y E7 en el músculo liso de arterias coronarias y también se reporta en el estudio de Tonhajzerova, I.,

et al, que la disminución de la actividad de p53 presuntamente provocada por las oncoproteínas virales acelera el proceso de aterosclerosis. (Lawson, J. et al, 2015; Tonhajzerova, I., et al, 2019)

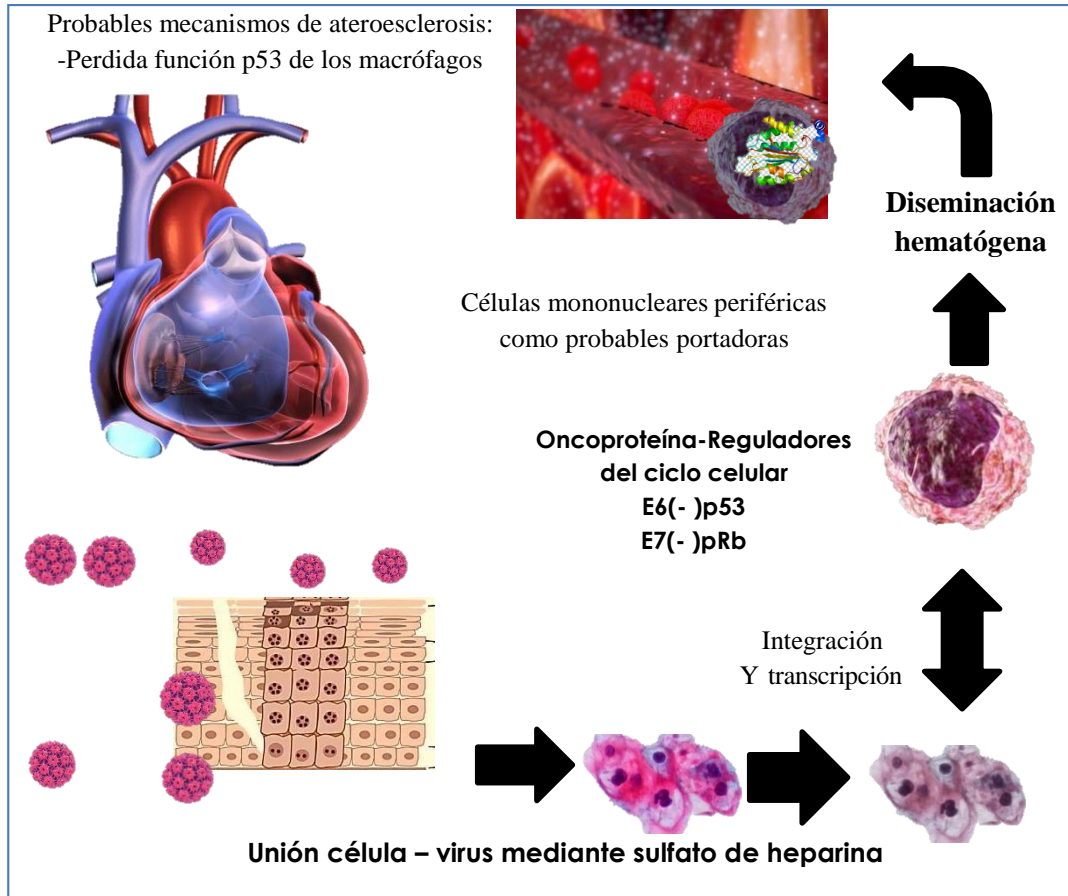


Figura 6: Propuesta del mecanismo fisiopatológico de infección del VPH y riesgo cardiovascular. Elaborado y adaptado de Powell, N. & Evans, M., 2015; Sapp, J. et al., 2005; Kuo, H.-K., & Fujise, K., 2011; Pao, C., et al., 1991; Liu, V. et al., 2001; Dong, S., et al., 2002; Bodaghi, S., et al, 2005; Lawson, J. et al, 2015; Tonhajzerova, I., et al, 2019; Joo, E.-J., et al, 2019.

CAPÍTULO II

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares han surgido como causa preponderante de morbi-mortalidad en todo el mundo. Cada año 7 millones de defunciones se atribuyen a cardiopatía isquémica, 6 millones a enfermedad vascular cerebral y 6 millones a otra causa de enfermedad cardiovascular. Se espera que para el año 2020 las enfermedades cardiovasculares cobraran 25 millones de vidas al año. En México la mortalidad por enfermedad cardiovascular es del 61.8 % en hombres y 23 % en mujeres (tasa por 100,000 habitantes). (IMSS-421-11).

Existen diversos estudios que han demostrado que las infecciones por el VPH en mujeres estadounidenses tienen un alto riesgo de cáncer y aproximadamente tres veces más riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación mujeres sin VPH. Y aún más en mujeres con obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular.

Se sabe que VPH es la enfermedad viral de transmisión sexual más frecuente y la primera causa de consulta ginecológica. La OMS estima que 80 % de la población mundial sexualmente activa adquirirá al menos una vez en su vida la infección. En México existen alrededor de 25 millones de mujeres infectadas por el VPH y anualmente se reportan 68 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino, con una incidencia de 10,06 en mujeres de 15 años o más y, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía, los estados con mayores cifras son Veracruz , Coahuila y Oaxaca. (Bustamante-Ramos, G.et al., 2015)

Si bien existen factores de riesgo conocidos de riesgo cardiovascular como hábito tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, inactividad física, mala alimentación, obesidad o sedentarismo, el interés de este estudio radica en conocer la posible asociación del VPH y el riesgo cardiovascular, así como los posibles factores contribuyentes para prevenir su aparición y complicación. (Joo, E.- J., et al, 2019) Por lo anterior el presente estudio aborda la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación de la infección del Virus del Papiloma Humano con el riesgo de enfermedad cardiovascular?

4. HIPÓTESIS

La infección por virus del papiloma humano aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre VPH y riesgo de enfermedad cardiovascular

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de VPH en la población de estudio
2. Definir las características de la población de estudio.
3. Establecer el riesgo cardiovascular a 10 años en la población de estudio, mediante la escala de Framingham.
4. Analizar el riesgo cardiovascular en la población de estudio, mediante los índices lipoproteícos colesterol total / HDL-c. y TG/HDL-c.
5. Determinar el riesgo cardiovascular mediante medidas antropométricas índice CC/ Ccad
6. Indicar la asociación del VPH y riesgo de enfermedad cardiovascular.

CAPÍTULO III

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo, correlacional, cuantitativo y cualitativo.

6.2. UBICACIÓN

El estudio se llevó a cabo en el consultorio particular grupo Chalini del periodo de Mayo-Junio 2020 y el análisis de las colposcopias e informe anatomopatológico se llevaron a cabo en los Biolaboratorios Santa Fe, grupo Chalini.

6.3. UNIVERSO DE TRABAJO

Mujeres con VPH con o sin elementos de riesgo cardiovascular que accedieron a participar en el estudio, sin distinción de edad.

6.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Fase 1: Se realizó la invitación para participar en el proyecto de investigación. Se les explicó en qué consistiría el proyecto, los objetivos y los beneficios que obtendrían mediante plática grupal de sensibilización.

Fase 2: Se les presentó la carta de consentimiento informado para su participación en este proyecto de investigación. Los que estuvieron de acuerdo lo firmaron y si cumplían con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, pasaban a formar parte de la población de estudio. (**Anexo 13.1**).

Fase 3: Se efectuó historia clínica que incluyeron, signos vitales, antecedentes heredofamiliares, toxicomanías, antecedentes personales patológicos y antecedentes ginecoobstétricos. (**Anexo 13.2**)

Durante la misma sesión se realizó una evaluación antropométrica mediante bioimpedancia en Tanita BC 545f la cual incluyó peso, IMC, % grasa corporal, % masa muscular, complexión corporal, Además se obtuvieron las medidas de circunferencia cintura y cadera, la cintura (a nivel del ombligo) y la cadera (abarcando con la cinta métrica la zona más prominente de la región glútea) (**Anexo 13.4.2**)

En esta además se entregó solicitud de perfil de lípidos para la realización en el laboratorio (**Anexo 13.4.3**)

Fase 4: Se realizó citología convencional en una laminilla con extendido de material obtenido de endo y exocervix tiñéndolo mediante técnica de Papanicolaou e interpretándolo por microscopia de luz , se utilizó también el sistema Bethesda para su clasificación , al mismo tiempo se envía a estudio histopatológico mediante tinción de Hematoxilina – Eosina en el cual se utiliza la clasificación de Richart . (**Anexo 13.4.1**)

Fase 5: Se recabaron los análisis de laboratorio y se clasifico a las pacientes mediante escalas de riesgo cardiovascular: clasificación de riesgo Cardiovascular Framingham. Además, se obtuvieron algunos índices antropométricos como predictores de riesgo cardiovascular como el índice CC/ C cad,), IMC y otros índices como colesterol total / HDL-c. y TG/HDL-c.(**Anexo 13.3**)

Fase 6: Se dio a conocer los resultados a las pacientes, su estado bioquímico y antropométrico, así como el tratamiento respectivo.

6.5. SELECCIÓN DE MUESTRA

6.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con vida sexual activa
- Firma del consentimiento informado.
- Mujer que se le realice el diagnóstico de VPH durante el estudio
- Mujer con o sin riesgo de enfermedad cardiovascular.

6.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres que no deseen participar
- Mujeres con alguna discapacidad que les dificulte responder a las preguntas de evaluación o realizar las mediciones antropométricas.

6.5.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que por cualquier causa no completen los procesos de evaluación y mediciones previos a la realización de la prueba.
- Pacientes que decidan retirarse del estudio.

6.6. MÉTODO DE MUESTREO

Muestreo probabilístico para la captación de pacientes

6.7. ANÁLISIS Y MÉTODO ESTADÍSTICO

La información obtenida de las escalas predictivas y resultados de la prueba se vació a una base de datos del programa Excel para Office 365 versión 1901. El análisis de datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics Base 25.0. Se llevó a cabo el análisis descriptivo de las variables de estudio. Se llevó a cabo el análisis de relación entre una variable cuantitativa y otra cualitativa con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney tomándose en cuenta una significancia estadística $p \leq 0.05$.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las personas que colaboren en la investigación tendrán garantía de respeto a los principios de autonomía, beneficencia y justicia, ya que se solicitará personalmente la participación consiente e informada de los población invitada. Se formalizará la inclusión de los pacientes al estudio, mediante la firma de la carta de consentimiento informado (Anexo 13.1) en el entendido de que podrán retirarse del estudio sí sus intereses así lo convienen y cuando ellos lo deseen. Además, se mantendrá con los participantes, un clima de respeto y cordialidad durante el desarrollo del estudio, se mantendrán en el anonimato la identidad de dichos participantes y se pondrán a la disposición de estos últimos los resultados y datos obtenidos.

El estudio cumplirá con las pautas de la declaración de Helsinki, además del Instructivo para la operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités locales de Investigación y Bioética de la Facultad de Medicina.

CAPÍTULO IV

8. RESULTADOS

El presente estudio contemplo 89 pacientes de los cuales, 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

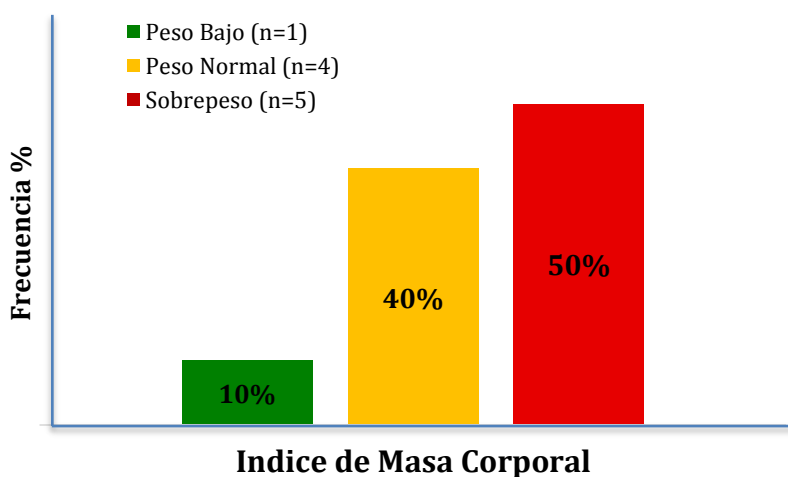
En México, de acuerdo a la práctica clínica, la prueba de escrutinio es la citología exfoliativa convencional, en la que si se observan anomalías, debe de ir seguida de estudios diagnósticos complementarios: a través de un estudio de colposcopia y biopsia cervical dirigida con tinción de hematoxilina-eosina.

De acuerdo a las escalas de la OMS, Bethesda y Richart clasifican la identificación de las lesiones en displasia leve, Lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo grado y Neoplasia Intraepitelial Cervical I (NIC I)

La población de estudio (n=10) presentó un promedio de edad de 35.6 ± 6.2 años. Siendo una población en su mayoría adultas jóvenes.

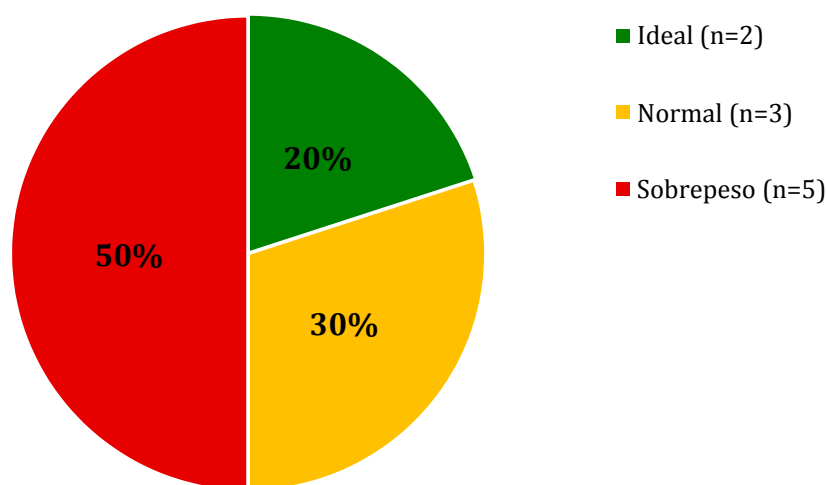
La población de estudio refirió un inicio de vida sexual activa con un promedio de edad de 21.50 ± 4.50 años, y un promedio de parejas sexuales de 2.60 ± 1.07 .

La valoración antropométrica incluyó la determinación del IMC, que de acuerdo a la OMS se clasificó en; bajo peso $<18.5 \text{ kg/m}^2$, peso normal $18.5\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso $25\text{-}29\text{kg/m}^2$ y obesidad $>30\text{kg/m}^2$. Los resultados se muestran en la **Gráfica 1**.



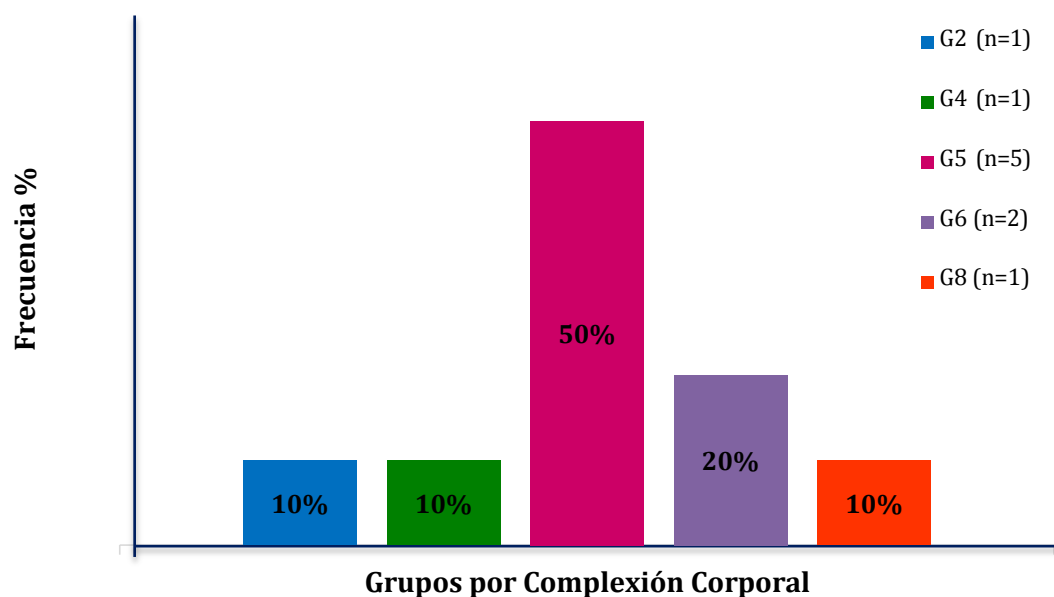
Gráfica 1. Promedio del IMC en la población de estudio (n=10)

Con respecto al porcentaje de grasa corporal total, los puntos de corte que se consideraron para valorar de la población de estudio son: Mujeres de 18-39 años como muy bajo <17 %, ideal o saludable (normal) de 18-30 %, sobrepeso de 31-36 % y obesidad >36 % y en mujeres de 40-59 años: muy bajo <22 %, saludable o ideal (normal) 23-33, sobrepeso 34-40 % y obesidad >40 %. Los resultados obtenidos mostraron que ninguna de nuestras pacientes presentó obesidad (**Gráfica 2**)



Gráfica 2. Clasificación de pacientes de acuerdo al porcentaje de grasa corporal total. (n=10)

Un parámetro importante en la valoración antropométrica de las pacientes es la composición de % de masa muscular (MM) y masa grasa (MG), la cual hace referencia a la complexión corporal. El sistema de bioimpedancia (báscula BC-545f) que se utilizó, clasifica a los pacientes en 9 tipos de complexiones: **G1. Obeso de complexión pequeña** (presenta un % GC elevado), **G2. Obeso de complexión mediana**, **G3. Obeso de complexión grande** (% MM y GC son elevados), **G4. Poco ejercicio** (% MM y GC se encuentran disminuidos), **G5. Estándar** (% GC y MM promedio), **G6. Estándar muscular** (% GC adecuada y MM aumentada), **G7. Delgado** (%GC Y MM debajo de la media), **G8. Delgado y musculoso** (%GC debajo de la media y MM adecuado), **G9. Muy musculoso** (% GC debajo de la media y MM por arriba de la media). Los resultados obtenidos de la clasificación de la complexión, muestran que la complexión que más predominó en la población de estudio fue la G5.



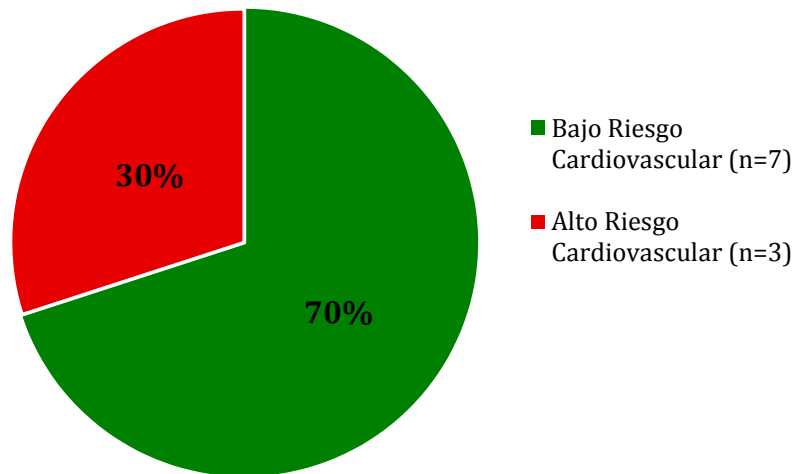
Gráfica 3. Clasificación de la complexión corporal de la población de estudio.

La valoración de la grasa visceral indicó que el total de la población (n=10) presentó parámetros normales estableciéndose un punto de corte de < 12.5 %.

De acuerdo a la NOM-037-SSA2-2002 Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias, los puntos de corte para el perfil lipídico son; colesterol total menor a 200mg/dl, LDL-c <130 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl y HDL-c > 35mg/dl.

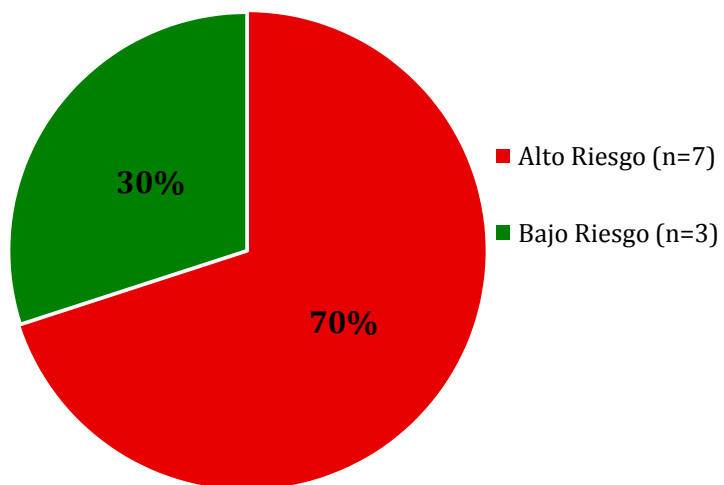
Para la valoración de riesgo cardiovascular, se utilizaron índices antropométricos, índices lipoproteicos y la escala de Framingham.

Para la valoración de RCV por índice lipoproteicos se utilizó el índice de Castelli y el índice TG/DL. El índice de Castelli consiste en el cociente o la proporción matemática entre los niveles de CT/HDL-c considerándose como bajo riesgo < 3 y alto riesgo > 3. En la **Gráfica 4** se observa los resultados del riesgo cardiovascular mediante el índice de Castelli (CT/HDL-c).



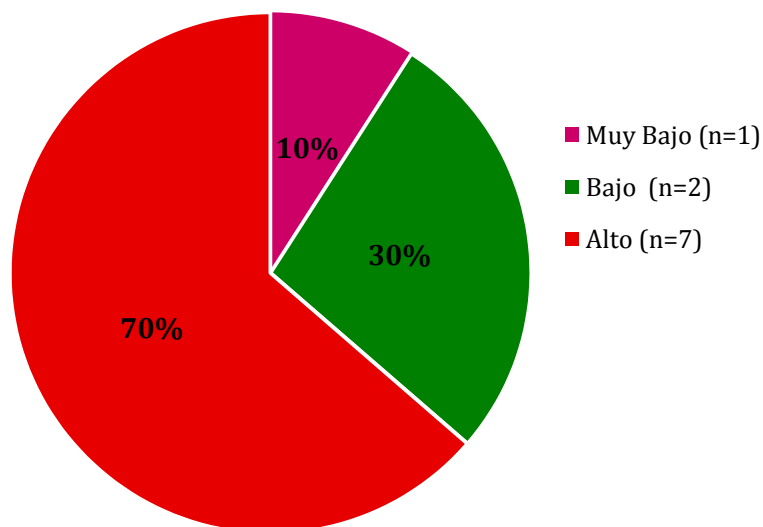
Gráfica 4. Riesgo Cardiovascular determinado mediante el índice de Castelli. (n=10)

El índice TG/HDL-c tiene como punto de corte sin riesgo < 2 y > 2 alto riesgo. Los resultados se observan en la **Gráfica 5**.



Gráfica 5. Riesgo Cardiovascular determinado mediante el índice TG/HDL-c. (n=10)

Con respecto a los parámetros antropométricos determinantes de RCV, se evaluó el índice CC/C cad teniendo un punto de corte de muy bajo riesgo de 0.8, bajo riesgo de 0.8-0.85 y alto riesgo de 0.85. Los resultados obtenidos de RCV se observan en la **Gráfica 6**.



Gráfica 6. Riesgo Cardiovascular determinado mediante Índice CC/ C cad. (n=10)

Se utilizó la escala de Framingham para estratificar el nivel de riesgo coronario el cual evalúa un evento cardiovascular a 10 años y considera variables como: edad, sexo, tensión arterial, tabaquismo, colesterol total y HDL-c. Al aplicar la escala se encontró que el 90 % (n=9) presenta un riesgo cardiovascular leve, y únicamente un 10 % (n=1) presentó un riesgo cardiovascular moderado.

9. DISCUSIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, aunque la mayor parte de las infecciones por VPH no provocan síntomas, la infección genital persistente puede causar cáncer de cuello de útero en las mujeres. Prácticamente todos los casos de cáncer de cuello de útero (el 99 %) están vinculados con la infección genital por el VPH, que es la infección vírica más común del aparato reproductor. El Cancer Cervico Uterino es el segundo tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de las regiones menos desarrollada. En México el 13.9 % de las mujeres mueren por CCU siendo el tercer cáncer reportado en la mujer mexicana.

Las tres pruebas (citología, biopsia y colposcopia) fueron realizadas en nuestras pacientes coincidiendo en un 100 % (n=10) en una displasia leve con características morfológicas pertenecientes al VPH, en contraste con otros estudios que refieren una mayor correlación cuando aumenta la gravedad de las lesiones y no así desde estadios iniciales. (Abalafia-Cañete, B, et al., 2017)

Debido a que en la actualidad no existe una unificación de nomenclaturas para la estratificación de lesiones epiteliales, en el presente estudio se utilizaron las tres más reconocidas, el sistema Bethesda, Richard y OMS. En el 100 % (n=10) de las mujeres, se les diagnóstico lesiones de bajo grado categorizado por el sistema Bethesda, NIC 1 categorizada por el sistema Richard y displasia leve por el sistema OMS, estas denominaciones ofrece mayores posibilidades de tratamiento y programas de seguimiento a las pacientes. Al respecto un estudio reportado por Cuba Reyes, M., et al, refieren que el sistema Bethesda proporciona información más útil porque incluye el VPH en las lesiones de bajo grado y aumenta la posibilidad de detectar y brindar seguimiento de manera más temprana. (Cuba Reyes, M., et al, 2019).Las pacientes del presente proyecto se encuentran en un estadio temprano.

Un estudio realizado en España durante 2 años en el cual se incluyeron mujeres entre 25 y 65 años con citología alterada remitidas para colposcopia y biopsia reportaron que las mujeres que presentaron lesiones de bajo grado tuvieron un promedio de edad de 38.14 ± 9.05 años, mientras que las que presentaron lesiones de alto grado la media fue de 40.75 ± 8.90 años, demostrando así que el grado de lesión y estadio es definido por la

edad y el tiempo de evolución (B. Abalaría-Cañete, B, et al., 2017). Otros estudios refieren que el tiempo de la infección por VPH y el desarrollo del cáncer podría explicar por qué el CCU es más frecuente en mujeres adultas mayores y casadas (Kahn, J., Lan, D., & Kahn, R. S., 2007).

Por otra parte, en el estudio de Sullcahuaman-Allende, Y., et al., reportaron que el grupo que presentó una mayor frecuencia de casos VPH-positivos correspondió a mujeres jóvenes. (Sullcahuaman-Allende, Y., et al., 2015). Similar al presente estudio en el cual la edad promedio de la población fue de 35.60 años lo cual enfatiza la importancia del tamizaje de mujeres en edad temprana.

Por otra parte Wieland, U., et al., reportaron que la frecuencia de VPH, cervical o vulvar se da entre el 17 al 21 % de las mujeres que tienen una pareja sexual y entre 69 a 83 % en aquellas que han tenido de 5 o más parejas. (Wieland, U., et al., 1997) En nuestro estudio, el 90 % de las mujeres refirió haber tenido más de 1 pareja sexual, lo cual coincide con lo reportado.

El inicio de vida sexual activa referido por nuestra población se encuentra en un rango de 13 a 31 años y solo el 10 % (n=1) antes de los 18 años, teniendo así una variedad etaria de comienzo de actividad sexual a diferencia de lo reportado por Catanho C, Díquez A., donde menciona que la mayoría de las mujeres que tienen relaciones sexuales antes de los 18 años, tienen una mayor incidencia de VPH. (Catanho C, Díquez A., 1990) Sin embargo, debemos considerar que este tipo de preguntas por cuestiones socioculturales continúa siendo objeto indiscreto para muchas pacientes lo cual puede limitar la veracidad de las respuestas y con ello obtener un sesgo en los resultados.

Varios estudios reportan que los factores modificables como el sobrepeso y la obesidad se asociaron con una mayor prevalencia de VPH (Bohórquez-Perez, R., Rincón-Orozco, B. & Martínez-Vega, R., 2019). Al respecto, en el presente proyecto el 50 % de las mujeres diagnosticadas con VPH se encontraron con sobrepeso lo cual coincide con los estudios de (Bohórquez-Perez, R., Rincón-Orozco, B. & Martínez-Vega, R., 2019). Así mismo el estudio de Lacey, J. et al, reporta que el IMC elevado se asoció positivamente con la presencia de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas por infección con VPH. (Lacey, J. et al, 2003). Dentro de las posibles causas de esta asociación encontraron que las pacientes con IMC elevado acudían con menor frecuencia a su estudio citológico de escrutinio, además la toma de muestra se ve dificultada por el

exceso de peso, distando así de una muestra ideal, por lo cual las pacientes eran detectadas en estadios avanzados. (Lacey, J. et al, 2003)

En la valoración antropométrica de pacientes con VPH, se observó que el mejor determinante para valorar obesidad es el % grasa corporal, más que el IMC, debido a que pacientes que presentaron un IMC normal, presentaron un %GC alterado. Esto permitirá que el paciente con VPH sea mejor valorado e intervenido y con una orientación nutricional adecuado.

El tejido adiposo se ha estudiado ampliamente como órgano endócrino y en la actualidad se conoce que es capaz de secretar diversas sustancias denominadas adipocinas como la adiponectina. (Marcano, G., et al, 2006) Se sabe que la grasa visceral inhibe la secreción de adiponectina por parte del tejido adiposo subcutáneo, lo que sugiere que la grasa visceral pudiera secretar algún factor inhibidor de la síntesis o de secreción de adiponectina (Halleux CM, 2001). Por lo que se sabe que los niveles fluctuantes de insulina, triglicéridos y el aumento de la actividad de la adiponectina pueden conducir a cancer cervicouterino por VPH. Por lo que la adiponectina se puede sugerir como un posible biomarcador en la detección del cancer cervicouterino (Soumya, D., et al, 2020). La posible relación de una disminución de la actividad de la adiponectina y el desarrollo de CCU, es explicado por qué se ejerce efectos directos sobre el endotelio vascular como la disminución de la respuesta inflamatoria por la lesión mecánica del endotelio, así mismo varios estudios demuestran además su correlación inversa con las concentraciones de triglicéridos y directamente con el HDL-c. Por lo que se sugiere como un importante protector cardiovascular. (Cnop M., et al 2003; Tschritter O, et al, 2003). Aunque en el presente estudio no determinamos adiponectina, sería importante considerarla para futuros estudios, por su relación con la grasa corporal y el desarrollo de cáncer.

En cuanto a la relación Índice CC/ C cad -RCV, Hernández et al, refieren que el índice cintura cadera evalúa de manera indirecta la grasa visceral (Hernández et al, 2018). Aunque existen pocos estudios de la relación del Índice CC/ C cad) con el VPH, Lacey, J. et al, encuentra una asociación entre estos pero aun no es del todo concluyente debido al tamaño de la muestra y a la medida estadística utilizada, lo que sí se puede resaltar de este índice es su utilidad para la valoración de riesgo cardiovascular. (Lacey, J. et a)

Lo anteriormente comentado resulto ser parte fundamental en la medición del riesgo cardiovascular observando en el presente estudio evidencia de que el Índice CC/ C cad mostro los mismos porcentajes de pacientes con riesgo cardiovascular que el índice TG/ HDL-c demostrando así su efectividad como detector de riesgo cardiovascular a un bajo costo por lo cual es ampliamente recomendable.

La asociación entre la alteración de lípidos como factores de riesgo en el desarrollo de cáncer cervical provocado por VPH, es explicada por el estudio realizado por Cowey S, Hardy RW., 2006, en el que explica el mecanismo por el cual la hipertrigliceridemia estimula la proliferación de células cancerosas y promueve la capacidad antiapoptótica es a través de la activación de la síntesis de especies reactivas de oxígeno y el daño del ADN causado por este estrés perjudicial. Por lo que varios estudios informaron que la hipertrigliceridemia se ha asociado con una mayor prevalencia de cáncer cervical (Ulmer H, et al 2009; Tulinius H, et al , 1997). Al respecto, en el presente estudio se encontró solo un 10 % (n=1) con hipertrigliceridemia leve, lo cual indica que por las características de nuestra población al tener una displasia leve y de inicio temprano, puede explicar el que no se presenten alteraciones de triglicéridos como lo encuentran en los reportes, en el que la población presenta displasias avanzadas y muchas evolucionaron a cáncer. Sin embargo; esto nos permite que las pacientes sean valoradas previniendo a que progresen a un desarrollo de cáncer.

A partir de los hallazgos previos de esta investigación y de los estudios realizados es claro la importancia del VPH y su posible relación con el RCV. Por lo que se puede explicar como un posible mecanismo a partir de la unión del VPH a las células epiteliales mediante sulfato de heparina, iniciando así la integración y transcripción. (Powell, N. & Evans, M., 2015). En la cual, las oncoproteínas del virus E6 y E7 suprimen la función de las proteínas reguladoras del ciclo celular p53 y pRb, lo que da paso a una proliferación celular descontrolada. (Sapp, J. et al., 2005; Kuo, H.-K., & Fujise, K. ,2011). También se propone una diseminación hematógona, principalmente por macrófagos, donde se encuentran las oncoproteínas virales (E6 y E7) en células del endotelio vascular. (Pao, C., et al., 1991; Liu, V. et al., 2001, Dong, S., et al., 2002, Bodaghi, S., et al, 2005), actuando estas células en un aumento de riesgo cardiovascular, acorde a lo encontrado por Lawson, J. et al, donde se observó a las oncoproteínas E6 y E7 en el músculo liso de

arterias coronarias virales acelera el proceso de aterosclerosis. (Lawson, J. et al, 2015; Tonhajzerova, I., et al, 2019). Por lo que es importante realizar futuros estudios que complementen estos hallazgos a fin de elucidar claramente el papel del VPH en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

10. CONCLUSIONES

- La prevalencia en este estudio de modificaciones cervicales por VPH fue de 11.2% lo cual pudo presentar sesgo debido a la utilización de citología convencional en lugar de técnicas moleculares de detección de ADN.
- Es necesaria la unificación de escalas descriptivas de la citología cervical para ofrecer mejores tratamientos y detección de lesiones de menor grado de manera temprana y oportuna.
- La edad promedio de las pacientes se incluye en la población de adulto joven y se encontraron lesiones de bajo grado siendo esperado por el tiempo de evolución del virus, sin embargo; se enfatiza la importancia del tamizaje de mujeres jóvenes.
- El riesgo cardiovascular mediante la determinación de la escala de Framingham para mujeres se encontró que el 90 % presenta un riesgo cardiovascular leve,
- El índice lipoproteico que más nos aportó información para valorar RCV es el TG/HDL-c., mostrando la población un alto riesgo cardiovascular, indicando que las pacientes tienen LDL más pequeñas y densas y son fácilmente oxidables.
- Destaca la importancia de las medidas antropométricas como auxiliares en la detección del riesgo cardiovascular como el índice CC/ C cad el cuál se correlacionó con el índice TG/HDL-c. Por lo cual se concluye la importancia de la utilización de este como medición de RCV sin necesidad de paraclínicos.
- Es importante implementar estrategias de manejo de los factores de riesgo modificables no convencionales como es el caso del VPH ya que este tipo de factores están presentes en un 20% de las muertes por enfermedades cardiovasculares, principal causa de muerte en México.

11. LIMITACIONES

- El tamaño de la población de la muestra se vio limitado debido al tiempo de estudio y al porcentaje de pacientes encontradas con cambios sugestivos por VPH.
- Falta de disponibilidad de recursos económicos para la utilización de estudios específicos para la detección del genoma viral.
- No se pudo realizar la cuantificación de los serotipos de VPH para determinar el más prevalente y su relación con el RCV.

12. PERSPECTIVAS

A partir de los estudios y discusiones presentados en esta tesis, las perspectivas de trabajo futuro se orientan en las siguientes direcciones:

- Aumentar el tamaño muestral de pacientes y añadir un grupo control.
- Realizar un estudio de seguimiento a 1 año para obtener mayor información sobre la evolución del VPH y su valoración a riesgo cardiovascular.
- Complementar el estudio a través de métodos de detección molecular como la cuantificación de serotipos para identificar los que son de mayor riesgo cardiovascular.
- Incluir la determinación del marcador adiponectina para disminuir el sesgo provocado por el sobrepeso y la obesidad ya que esta es altamente prevalente en la población mexicana y obtener de manera más objetiva la implicación del VPH como factor de riesgo cardiovascular.
- La gran tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en nuestro país implementa la importancia de dar seguimiento a este estudio con el fin de presentar propuestas nuevas de educación y conocimiento poblacional sobre el VPH y su relación con el riesgo cardiovascular y estrategias de modificación de factores de riesgo para lograr una disminución de la mortalidad por eventos cardiovasculares.

CAPÍTULO V

13. ANEXOS

13.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO DE INVESTIGACIÓN



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
COMPLEJO REGIONAL SUR



Nombre:

No. de Folio: Fecha: / /

OBJETIVO GENERAL: Evaluar la asociación de la infección del virus del papiloma humano con el riesgo de enfermedad cardiovascular

PARTICIPACIÓN: Se me ha explicado que mi participación, para evaluar mi estado nutricional, cardiológico y ginecológico, implicará la realización de encuestas, será sometido a toma de signos vitales, mediciones antropométricas, toma de muestras sanguíneas, electrocardiograma y citología Exfoliativa para lo me presentare en tiempo y forma a las citas establecidas. Además de lo anterior estoy consciente que las muestras que me serán tomadas se almacenarán en congelación para su uso futuro en determinaciones posteriores.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes el tiempo necesario para las mediciones que se realizarán. Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionadas con el protocolo de investigación.

Entiendo que, de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación será eliminado del protocolo. El coordinador del proyecto me ha explicado que, de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer, de manera verbal, individual y en total confidencialidad; se me explicará la posible causa y se me orientará para búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme en cualquier momento en lo que considere conveniente, sin que ello afecte mi estancia en el hospital. El coordinador del proyecto me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer a mi permanencia en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD: Se garantiza a los pacientes la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos, no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas se procede a firmar el presente documento.

CONSENTIMIENTO:

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactorias. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados difundidos con fines científicos. Convengo a participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de este consentimiento.

He explicado al sujeto de la investigación la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación y me apegó a ella.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del testigo

D.C Adriana Nieva Vázquez

Investigador responsable

13.2. Historia Clínica

Proyecto: Asociación de la infección del virus del Papiloma Humano con el riesgo de enfermedad cardiovascular						
Nombre		Edad		Folio		
SIGNOS VITALES						
FC:		FR:		TAS:		TAD:
ANTROPOMETRÍA						
Peso:		CCad:		MM(Kg)		Comp.
Talla:		IMC :		GV		%GC
CC:						
ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS						
VSA		Núm. de parejas		Núm. de parejas		
ESTUDIOS DE LABORATORIO E HISTOPATOLÓGICOS						
CREA.		LDL-c		Fecha citología		Hallazgo citología
CT		TG		Fecha biopsia		Hallazgo biopsia
HDL-c		VLDL-c		Fecha colposcopia		Hallazgo colposcopia

13.3. TABLA DE FRAMINGHAM-FEMENINO

EDAD	PUNTAJE
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-70	16

COLESTEROL TOTAL mg/DL	PUNTAJE POR EDAD				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-270	11	8	5	3	2
>280	13	10	7	4	2

PUNTAJE EDAD					
NO FUMA	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
		0	0	0	0
FUMA	9	7	4	2	1

HDL mg/dl	PUNTOS
60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

PRESION SISTOLICA mmHg	NO TRATADA	TRATADA
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-149	3	5
>160	4	6

PUNTAJE TOTAL	% RIESGO A 10 AÑOS	PUNTAJE TOTAL	%RIESGO A 10 AÑOS
<9	<1	17	5
9	1	18	6
10	1	19	8
11	1	20	11
12	1	21	14
13	2	22	17
14	2	23	22
15	3	24	27
16	4	<25	>30

RIESGO CARDIOVASCULAR	
< 10	LEVE
10-20	MODERADO
> 20	SEVERO

13.4. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

13.4.1. CITOLOGÍA

Citología convencional: Se realizó acorde al **Manual de procedimientos para toma de la muestra de citología cervical** de la secretaria de salud publicada en el 2006.

- Se preparó previamente el material y equipo de toma (portaobjetos ,lápiz marcador, espátula de Ayre modificada, hisopo, espejo vaginal de Graves ,guantes , fijadores , fuente de luz , mesa de exploración y mesa mayo)
- Después se rotuló correctamente la laminilla colocando en el tercio superior de la laminilla las iniciales de la paciente , fecha y número de toma.
- Se colocó a la paciente en la mesa de exploración en posición ginecológica enfocando la fuente de luz el área genital descubierta , se realizó la valoración ginecológica exterior , se introdujo el espejo vaginal a modo gentil con valvas cerradas y en Angulo de 90 grados.
- Una vez dentro se giró y fijo , se observó el cuello uterino haciéndose una búsqueda intencionada , se obtuvo la muestra del cuello uterino con la espátula de Ayre tomando del endocérvix y exocérvix , con el hisopo se realizó la toma de la zona de transición , posterior a esto se realizó el extendido en la laminilla de modo uniforme.
- Para culminar el procedimiento se fijó en alcohol de 96 grados 5 segundos posteriores a la toma, se envía muestra para ser analizada.

Se tiñeron con técnica Papanicolaou (**Figura 7**) y la biopsia de cérvix se envía con fragmento tisular de aproximadamente 0.2x 0.3 cm en un frasco etiquetado con el nombre del paciente sumergido en formol para teñirse posteriormente con Hematoxilina – Eosina.

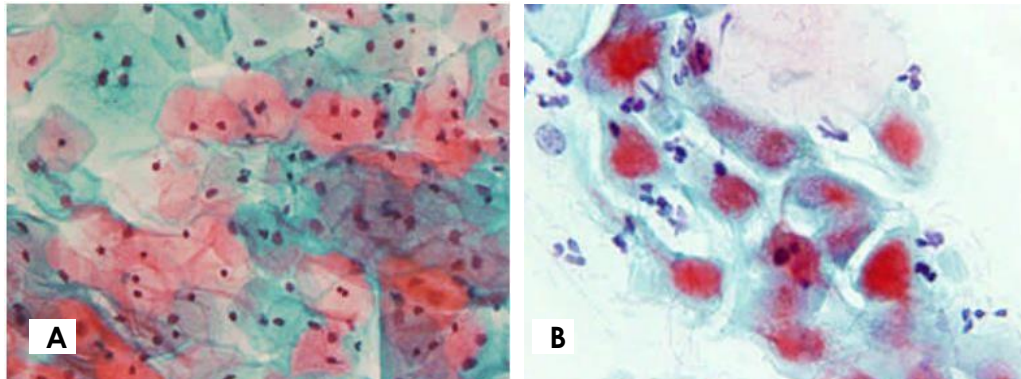


Figura 7. Frotis de citología ginecológica con tinción Papanicolaou (A). Células metaplásicas con núcleos rojos (B). Fuente: Alba, 2007

13.4.2. ANTROPOMETRÍA

La medición antropométrica se realizó mediante un monitor de composición corporal (báscula Tanita BC- 545f) que utiliza una disposición de electrodos tipo almohadilla tetrapolar, de acuerdo con el manual del fabricante se pidió a las pacientes el vaciamiento de vejiga previo a la utilización de la báscula, se ajustó edad , sexo y altura acorde al paciente, posteriormente se colocaron sobre los contactos metálicos con los pies descalzos en un lapso menor a 30 segundos desde que aparece "0.0" en la pantalla de la báscula , sosteniendo la barra de electrodos de mano , teniendo contacto completo con estos , brazos y codos completamente estirados. (**Figura 8**)

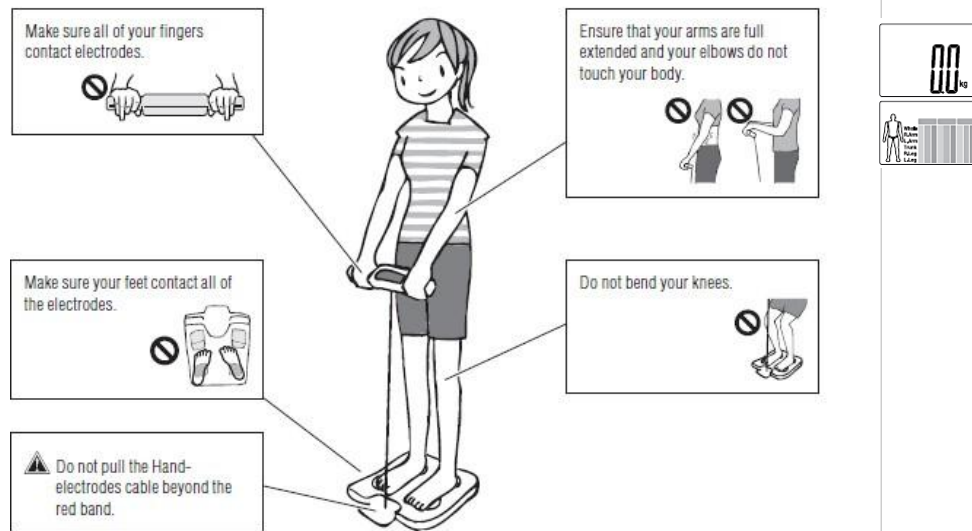


Figura 8. Obtención de las lecturas de peso y grasa corporal. Fuente: BC-545F *Instruction Manual*

Durante esta medición se recabaron los siguientes datos de cada paciente: peso, IMC, porcentaje de grasa corporal, masa muscular, porcentaje de agua corporal, complejión física, masa ósea, cálculo de calorías ,edad metabólica , nivel de grasa visceral y % grasa corporal y masa muscular por segmentos (cuerpo completo , brazo derecho , brazo izquierdo , tronco, pierna derecha y pierna izquierda). **(Figura 9 y Cuadro 6.)**

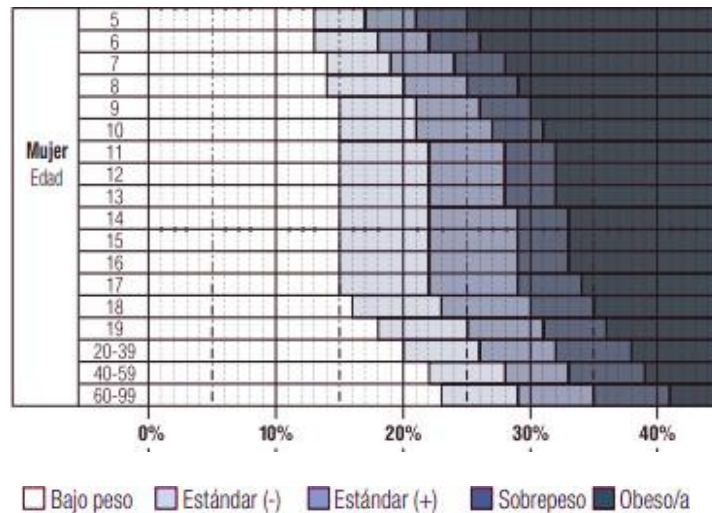


Figura 9. Lectura del porcentaje de Grasa corporal. Fuente: Gallagher et al. 2000

Cuadro 6. Puntuación de la interpretación de masa muscular.

Bajo			Normal			Alto		
-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4

Fuente: Gallagher et al. 2000

Para la obtención de circunferencia cintura y cadera, se indicó a la paciente la importancia de su medición con el abdomen descubierto, se colocó en posición anatómica, el punto para la toma de circunferencia de cintura se ubicó entre la última costilla y la parte más alta de la cadera, mientras que el de perímetro de cadera se posiciono entre las crestas iliacas, pasando por el lugar más ancho de las nalgas., cuidando la privacidad e intimidad de la paciente en todo momento durante el proceso de ambas mediciones y tomando como longitud oficial la otorgada al final de la espiración normal. (**Figura 10.**)

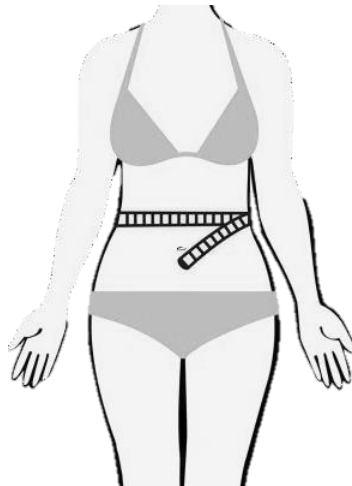


Figura 10. Ejemplificación de la posición y la altura correcta para la medición de la circunferencia de cintura-cadera. Fuente:<https://nutriclub.wordpress.com/2016/05/11/indice-cintura-cadera-icc/>

13.4.3. PRUEBAS DE LABORATORIO

Glucosa, Urea, creatinina y perfil de lípidos obtenidos mediante Espectrofotometría por cinética rápida y química seca.

13.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE LA ESCALA
GENERO	Condición orgánica masculina o femenina de los animales y las plantas	Femenino/Masculino	Interrogatorio: historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino
EDAD	Tiempo que una persona ha vivido	Años de vida cumplidos al momento de la entrevista	Interrogatorio: historia clínica	Cuantitativa-	Cuantitativa discreta	Años
Índice de masa corporal (IMC)	Índice que mide la cantidad de masa corporal	Valor que se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado	Báscula electrónica marca detecto de sensibilidad 0.1 kg , cinta antropométrica marca seca de fibra de vidrio con precisión de 0.1 cm	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Presión arterial	Presión que ejerce la sangre al circular por los vasos sanguíneos.	Presión sistólica / Presión diastólica	Baumanometro	Cuantitativa	Cuantitativa continua	mmHg
Alcoholismo	Abuso de bebidas alcohólicas	Consumo/No consumo	Interrogatorio: Historia clínica	Cualitativa	Cualitativo nominal	Si/No
Tabaquismo	Consumo de tabaco	Consumo/no consumo	Interrogatorio: historia clínica	Cualitativa	Cualitativo nominal	Si/No
Antecedente enfermedad cardiovascular	Antecedentes heredo-familiares presentes en el paciente	Si/No	Interrogatorio: historia clínica	Cualitativa	Cualitativo nominal	Si/No

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abolafia-Cañete, B., Monserrat-Jordán, J. Á., Cuevas-Cruces, J., & Arjona-Berral, J. E. (2018). Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix: correlación entre citología, colposcopia y biopsia. *Revista Española de Patología*, 51(3), 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2017.07.002>
- Acevedo, M., Krämer, V., Tagle, R., Corbalán, R., Arnaíz, P., Berríos, X., & Navarrete, C. (2012). Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: Los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Revista Médica de Chile*, 140(8), 969–976. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000800001>
- Alegría Ezquerro, E., Alegría Barrero, A., & Alegría Barrero, E. (2012). Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 12, 8–11. [https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(12\)70039-0](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(12)70039-0)
- Álvarez Cosmea, A. (2001). Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. MEDIFAM - *Revista de Medicina Familiar y Comunitaria*. <https://doi.org/10.4321/s1131-57682001000300002>
- Álvarez-Ceballos, J. C., Álvarez-Muñoz, A. M., Carvajal-Gutiérrez, W., González, M. M., Duque, J. L., & Nieto-Cárdenas, O. A. (2017). Determinación del riesgo cardiovascular en una población. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24(4), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.08.002>
- American Cancer Society. (2014). vacunas contra el VPH. ¿Quién Debe Vacunarse Contra El VPH y Cuándo?, pp. 1–6.
- Arango, M. del P. (2006). El virus del papiloma humano. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 10, 29–33. <https://doi.org/10.30554/archmed.10.0.1526.2005>
- Armas Rojas N. B.; Dueñas Herrera A.; Suárez Medina R.; Llerena Rojas L.; Noval García R.; Varona Pérez P. Nordet CardonaP. (2016). Estimación del Riesgo Cardiovascular Global en el Municipio Colon. Matanzas, Cuba. *Revista cubana de cardiología y cirugía cardiovascular*.22 (3) [ISSN: 1561-2937](https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.08.002)

- Barrios, M. C. M. (2017). Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 77(1), 58–66
- Bodaghi, S., Wood, L. V., Roby, G., Ryder, C., Steinberg, S. M., & Zheng, Z. M. (2005). Could human papillomaviruses be spread through blood? *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5428–5434. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5428-5434.2005>
- Bohórquez-Pérez, R., Rincón-Orozco, B. & Martínez-Vega, R. (2019). Sedentarismo y Sobrepeso/Obesidad asociados a la prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres de la zona norte de Bucaramanga / Sedentary lifestyle and overweight/obesity associated with prevalence of high risk human papillomavirus in vulnerable population from north region of Bucaramanga. *Revista Universitaria Independiente Santander* 51(1): 59-68
- Bustamante Ramos, G. M., Martínez-Sánchez, A., Tenahua-Quitl, I., Jiménez, C., & López Mendoza, Y. (2016). Conocimiento y prácticas de prevención sobre el virus del papiloma humano (VPH) en universitarios de la Sierra Sur, Oaxaca. *Anales de La Facultad de Medicina*, 76(4), 369. <https://doi.org/10.15381/anales.v76i4.11406>
- Cardiovascular Disease in Cervical Cancer and Human Papillomavirus Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3720. <https://doi.org/10.3390/ijms20153720>
- Cnop M, Havel P., Utzschneider K.et al. (2003) Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteínas: evidence for independent roles of age and sex. 46: 459-469
- Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo. Virus de Papiloma Humano lo padecen en su mayoría las jóvenes. Venpres [en línea] 2003. [fecha de acceso 25 de marzo de 2004]. Disponible en: <http://www.venezuelainnovadora.gov.ve/noticias2003/notisep20.html>

Contreras, W., & Venegas, B. (2015). Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo. Revisión de la Literatura Human Papilloma virus in Oral and Oropharyngeal Cancer. Review of the Literature. *International Journal of Odontostomatology*, 9(3), 427–435. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2015000300012>

Cowey S, Hardy RW. (2006) The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? *Am J Pathol* 2006; 169:1505-1522. PMID: [17071576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17071576/)

Cuba Reyes, M., González Pérez, M., Scull Martínez, M., Panuncia Hechavarría, Y., & Casamor Cabrera, G. (2019). Importancia del sistema de Bethesda en el diagnóstico citológico de lesiones precancerosas del cérvix. *Revista Médica Electrónica*, 41(1), 203–210.

Cuevas González, M. V., Vega Memije, M. E., Zambrano Galván, G., García Calderón, A. G., Escalante Macías, L. H., Villanueva Sánchez, F. G., Cuevas González, J. C. (2018). Virus del papiloma humano, sus implicaciones en cavidad bucal; una revisión de la literatura. *Revista Nacional de Odontología*, 14(27). <https://doi.org/10.16925/od.v14i27.2346>

De la Fuente V. D.; Guzmán L. S.; Barboza Q. O.; González R. R. A (2010) Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. *Medicina Universitaria*, 12(49), 231–238.

De león Medrano D. L., Muñoz Muñoz M. G., Ochoa C. (2017). La antropometría en el reconocimiento del riesgo cardiovascular. *Revista cubana de alimentación y nutrición* ,27 (1) ,167-188. ISSN: 1561-2929

Detección y Estratificación de factores de riesgo cardiovascular. México: Secretaría de Salud, 2010.

Diagnóstico y tratamiento del Cáncer Cervicouterino. México: Secretaría de Salud.2010

- Dong, S. M., Pai, S. I., Rha, S. H., Sidransky, D., Kurman, R. J., Hildesheim, A., Barnes, W. A. (2002). Detection and quantitation of human papillomavirus DNA in the plasma of patients with cervical carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 11(1), 3–6.
- Dudina, A., Cooney, M. T., De Bacquer, D., De Backer, G., Ducimetière, P., Jousilahti, et al. (2011). Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: A report from the SCORE investigators. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 18(5), 731–742. <https://doi.org/10.1177/1741826711412039>
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (2018)*. DE <https://www.inegi.org.mx/programas/ensanut/2018/>.https.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
- Fernández, G. C., Tardáguila, F. M., Trinidad López, C., Velasco, M., San Miguel, P., & De la Fuente, A. (2003). Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen. *Radiología. Ediciones Doyma*, S.L. [https://doi.org/10.1016/s0033-8338\(03\)77872-2](https://doi.org/10.1016/s0033-8338(03)77872-2)
- Gallagher D et al. "Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index." *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 694-701
- Geraldo, A.P. (2015). Ergonomía y Antropometría aplicada con criterios ergonómicos en puestos de trabajo en un grupo de trabajadoras del subsector de autopartes en Bogotá, DC, Colombia. *Revista Republicana*, 2-3, pp. 135-150
- Graham, S. V. (2010, October). Human papillomavirus: Gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. *Future Microbiology*. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.107>
- Halleux CM. (2001) Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 288: 1102-1107.

- Hernández Rodríguez, J., Moncada Espinal, O. M., & Domínguez, Y. A. (2018). Utilidad del índice cintura/cadera en la detección del riesgo cardiometabólico en individuos sobrepesos y obesos. *Revista Cubana de Endocrinología*, 29(2), 1–16
- Jeppesen, J., Hein, H. O., Suadicani, P., & Gyntelberg, F. (1997). Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease: An 8-year follow-up in the Copenhagen male study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(6), 1114–1120. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.6.1114>
- Jiménez Rosales, A., Domínguez García, V., & Amaya Chávez, A. (2010). El papel del estrés oxidativo en la disfunción endotelial de la aterosclerosis. *CIENCIA Ergo-Sum*, 17(3), 258–268.
- Joo, E.-J., Chang, Y., Kwon, M.-J., Cho, A., Cheong, H. S., & Ryu, S. (2019). High-Risk Human Papillomavirus Infection and the Risk of Cardiovascular Disease in Korean Women. *Circulation Research*, 124(5), 747–756. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313779>
- Kahn, J. A., Lan, D., & Kahn, R. S. (2007). Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*, 110(1), 87–95. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000266984.23445.9c>
- Kumada M. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. (2003) *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 23: 85-89
- Kuo, H.-K., & Fujise, K. (2011). Human Papillomavirus and Cardiovascular Disease Among U.S. Women in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2006. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(19), 2001–2006. [doi:10.1016/j.jacc.2011.07.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.038)
- Lacey, J. V., Swanson, C. A., Brinton, L. A., Altekruise, S. F., Barnes, W. A., Gravitt, P. EHildesheim, A. (2003). Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer*, 98(4), 814–821. <https://doi.org/10.1002/cncr.11567>

- Lahoz, C., & Mostaza, J. M. (2006). Índice tobillo-brazo: Una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Revista Espanola de Cardiología*, 59(7), 647–649. <https://doi.org/10.1157/13091364>
- Lawson, J. S., Glenn, W. K., Tran, D. D., Ngan, C. C., Duflou, J. A., & Whitaker, N. J. (2015). Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2015.00017>
- Lee, J. K., So, K. A., Piyathilake, C. J., & Kim, M. K. (2013). Mild Obesity, Physical Activity, Calorie Intake, and the Risks of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. *PLoS ONE*, 8(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066555>
- Liu, V. W. S., Tsang, P., Yip, A., Ng, T. Y., Wong, L. C., & Ngan, H. Y. S. (2001). Low incidence of HPV DNA in sera of pretreatment cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology*, 82(2), 269–272. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6289>
- Maiques Galán, A. (2003). Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? In *Atencion Primaria* (Vol. 32, pp. 586–589). Ediciones Doyma, S.L. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(03\)79337-8](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(03)79337-8)
- Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical (p. 44). p. 44. Retrieved from <http://books.google.com/books?id=NB9-AAAACAAJ&pgis=1>
- Marcano, Y., Torcat, J., Ayala, L., Verdi, B., Lairet, C., Maldonado, M., & de Vegas, J. (2006). Funciones endocrinas del tejido adiposo. *Rev. Venez. Endocrinol. Metabolic*, 4(1), 15–21.
- Medina-Villasenor, E. A., Oliver-Parra, P. A., Neyra-Ortiz, E., Perez-Castro, J. A., Sánchez-Orozco, J. R., & Contreras-González, N. (2014). Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(1), 12–25.

- Molokwu, J. C., Penaranda, E., López, D. S., Dwivedi, A., Dodoo, C., & Shokar, N. (2017). Association of Metabolic Syndrome and Human Papillomavirus Infection in Men and Women Residing in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 26(8), 1321–1327. [doi:10.1158/1055-9965.epi-17-0129](https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0129)
- Norton, K.; Olds, T. (2012). Antropometría. Antropométrica, Edición en Español: Dr. Juan Carlos Mazza ed. University of New South Wales Press, Sidney 2052 Australia
- Pacheco, A. C., Valencia, M. H., Quijano, T. H., & Zárate, A. (2012). Terapéutica en infección por virus del papiloma humano. *Ginecología y Obstetricia de México*.
- Pao, C. C., Lin, S. S., Lin, C. Y., Maa, J. S., Lai, C. H., & Hsieh, T. T. (1991). Identification of human papillomavirus DNA sequences in peripheral blood mononuclear cells. *American Journal of Clinical Pathology*, 95(4), 540–546. <https://doi.org/10.1093/ajcp/95.4.540>
- Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. (2019). Retrieved October 22, 2019, from [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- Pate, R.; Oria, M.; Pillsbury, L. (2012). Fitness Measures and Health Outcomes in Youth. Committee on Fitness Measures and Health Outcomes in Youth; Food and Nutrition Board; Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US).
- Pérez León S, Díaz-Perera Fernández, G. (2011). Circunferencia de la cintura en adultos, indicador de riesgo de aterosclerosis. *Revista Habanera Ciencias Médicas*, 10(44), 1-7.
- Piniés, J. A., González-Carril, F., & Arteagoitia, J. M. (2015). Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven? *Avances En Diabetología*, 31(3), 102–112. [doi:10.1016/j.avdiab.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2015.02.001)
- Powell, N. G., & Evans, M. (2015). Human papillomavirus-associated head and neck cancer: Oncogenic mechanisms, epidemiology and clinical behaviour. *Diagnostic Histopathology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2015.02.003>

- Prevención y detección oportuna del cáncer cérvico na del cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención uterino en el primer nivel de atención uterino en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010
- Prevención y detección oportuna del Cáncer Cervico Uterino en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010. Actualización Diciembre 2011
- Puerto de Amaya, M., Moreno-Acosta, P., & Mora, M. (2015). Citología convencional y en base líquida en muestra compartida de tomas cervicouterinas. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 24(1), 41–46. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v24.n1.2015.652>
- Rivera Z., R., Delgado D., J., Painel P., V., Barrero P., R., & Larraín H., A. (2006). Mecanismo de infección y transformación neoplásica producido por virus papiloma humano en el epitelio cervical. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*.
- Romo, F. G., Perez, E., & Picazo, J. J. (2009). Infección y riesgo de enfermedad cardiovascular. *Libro de La Saud Cardiovascular*, 181–186. Retrieved from <https://secardiologia.es/multimedia/blog/5173-insomnio-riesgo-enfermedad-cardiovascular>
- Santos-Gallego, C. G., Badimon, J. J., & Ibáñez, B. (2013). Modelos experimentales de aterosclerosis. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 13, 3–12. [doi: 10.1016/s1131-3587\(13\)70087-6](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(13)70087-6)
- Sapp, J. P.; Eversole, L. R. & Wysocki, G. P. (2005) Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. 2ª ed. Madrid, Elsevier.
- Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., De Sanjosé, S., Fakhry, C., Monk, B. J. Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>
- Secretaria de Salud. Dirección General de Prevención y Control del Cancer Cervico Uterino. (2006). *Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical* (primera ed., Vol. 1). México. Secretaria de Salud.

- Selvarajah, S., Kaur, G., Haniff, J., Cheong, K. C., Hiong, T. G., Van Der Graaf, Y., & Bots, M. L. (2014). Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *International Journal of Cardiology*, 176(1), 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.066>
- Sociedad Española de Medicina Interna. (2006). PROTOCOLOS RIESGO VASCULAR (2nd ed.). España: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management.
- Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3444-3449. doi:10.1002/art.20636
- Soumya, D., Swetha, D., Momin, S., Gowtham, R. R., Dakshinamurthy, E., Bharathi, T., & Sai Gopal, D. V. R. (2020). Role of Adiponectin in Cervical Cancer. *Current Drug Metabolism*, 20(13), 1033–1038. <https://doi.org/10.2174/1389200221666200103113330>
- Soutelo J, Saban M, Faraj G, Fritz MC, González J, Barbero MR; et al. (2013). Relación entre circunferencia de cintura y factores de riesgo metabólicos en mujeres argentinas. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 50(25), 9.
- Stocco Dos Santos, R. C., Lindsey, C. J., Ferraz, O. P., Pinto, J. R., Mirandola, R. S., Benesi, F. J., Beçak, W. (1998). Bovine papillomavirus transmission and chromosomal aberrations: An experimental model. *Journal of General Virology*, 79(9), 2127–2135. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-9-2127>
- Suárez, C., Álvarez-Sala, L., Mostaza, J., & Asenjo, C. (2007). Cálculo del riesgo cardiovascular. *Medicina Clínica*, 129(14), 534–541. [Doi: 10.1157/13111428](https://doi.org/10.1157/13111428)
- Sullcahuaman-Allende, Y., Castro-Mujica, M. del C., Mejía Farro, R., Castañeda, C. A., Castillo, M., Dolores-Cerna, K., & Poquioma, E. (2015). Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(3), 509. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.323.1684>

- Tinoco Racero, I., Caro Gómez, N., Rodríguez Leal, C., & López Tinoco, E. (2014). Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus [Infections by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus]. *Medicine*, 11(50), 2954–2964. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70722-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70722-X)
- Tonhajzerova, I., Olexova, L., Jurko, A., Spronck, B., Jurko, T., Sekaninova, N., Mestanik, M. (2019). Novel Biomarkers of Early Atherosclerotic Changes for Personalised Prevention of
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C et al. (2003) Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*; 52: 239-243.
- Tulinius H, Sigfússon N, Sigvaldason H, Bjarnadóttir K, Tryggvadóttir L. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. (1997) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:863-873. PMID: [9367058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9367058/)
- Ulmer H, Borena W, Rapp K, Klenk J, Strasak A, Diem G, et al. (2009) Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria. *Br J Cancer* 101:1202-1206. PMID: [19690552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19690552/)
- Vega Abascal, J.; Guimará Mosqueda M. R.; Garces Hernández Y.; Vega Abascal L. A.; Rivas Estevez M. (2015) Predicción de riesgo coronario y cardiovascular global en la atención primaria de salud. *Correo Científico Médico*, 19(2), 202–211.
- Vicente Querol M.Á. (2015). Desarrollo de un sistema de captura de siluetas en Android. Proyecto Final de Carrera, Universidad Politécnica de Valencia. Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación.
- Wieland U, Pfister H. Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. (1997) Chapter 1. In: Gross G, Barrasso R. Human Papilloma Virus Infection. Alemania: Editorial Ullstein Mosby 1997; 1-16.
- Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., Safford, M., Knowler, W. C., Bertoni, A. G., et al (2011). Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(7), 1481–1486. <https://doi.org/10.2337/dc10-2415>

WO, V.-B., Verónica, R.-F., & Yeimer, O.-M. (2017). Virus del papiloma humano: revisión de la literatura. *Ciencia e Investigación Médico Estudiantil Latinoamericana*, 22(1). <https://doi.org/10.23961/cimel.v22i1.749>

World Health Organization: WHO. (2020). *Obesidad y sobrepeso*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Zur Hausen, H. (2000). Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 690–698.