

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a man on horseback, holding a staff, surrounded by various heraldic symbols including a crown, a lion, and a castle. The Latin motto "CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEM" is inscribed around the perimeter of the seal.

**TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES CON LESIONES
PRE CANCEROSAS DE CERVIX**

RONALD ROBERTO ARDÓN DE FLORÁN

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Octubre 2019



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.134.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ronald Roberto Ardón de Florán

Registro Académico No.: 2006910100

No. de CUI : 2397560020101

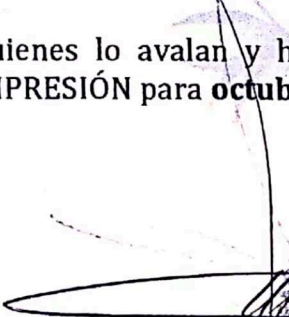
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON LESIONES PRE CANCEROSAS DE CERVIX**

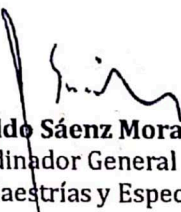
Que fue asesorado por: Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaitoa, MSc.

Y revisado por: Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaitoa, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **octubre 2019**

Guatemala, 03 de octubre 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santistebán, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Sáenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/ce

Guatemala 25 de agosto de 2019

Doctora
Vilma Gabriela Lemus Sáenz MSc.
Docente Responsable en Funciones
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt
Presente

Estimada doctora Lemus Sáenz:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor RONALD ROBERTO ARDÓN DE FLORÁN Carné: 200610100, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **"TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON LESIONES PRE CANCEROSAS DE CERVIX"**.

Luego de asesorar, hago constar que el Doctor Ardón De Florán ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo, por lo anterior emito dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión en la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Karla Elizabeth
Hernández Sologaistoa
Ginecología y Obstetricia
Col. 14,880

Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaistoa MSc.
Asesor de Tesis

Guatemala 25 de agosto de 2019

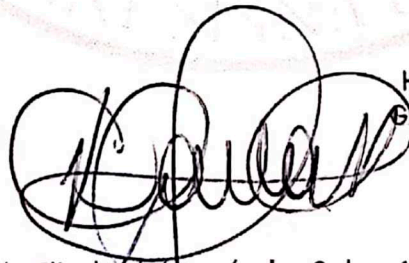
Doctora
Vilma Gabriela Lemus Sáenz MSc.
Docente Responsable en Funciones
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt
Presente

Estimada doctora Lemus Sáenz:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor RONALD ROBERTO ARDÓN DE FLORÁN Carné: 200610100, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **“TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON LESIONES PRE CANCEROSAS DE CERVIX”**.

Luego de revisar, hago constar que el Doctor Ardón De Florán ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo, por lo anterior emito dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión en la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Karla Elizabeth
Hernández Sologaistoa
Ginecología y Obstetricia
Col. 14,880

Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaistoa MSc.
Revisor de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dra. Karla Elizabeth Hernández Sologaitoa, MSc.**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y
Obstetricia
Hospital Roosevelt

Fecha Recepción: 10 de junio 2019

Fecha de dictamen: 29 de agosto 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Ronald Roberto Ardón de Florán

Tipificación del virus del papiloma humano en mujeres con lesiones pre cancerosas de cérvix.

Sugerencias de la Revisión: Autorizar examen privado.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Apoyo Técnico de Investigación Científica
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES.....	5
III.	OBJETIVOS.....	20
IV.	METODOLOGÍA.....	21
V.	RESULTADOS.....	27
VI.	ANÁLISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	36
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41
VIII.	ANEXOS.....	44

INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1.....	28
Tabla No. 2.....	29
Tabla No. 3.....	30
Tabla No. 4.....	31
Tabla No. 5.....	32
Tabla No. 6.....	34

INDICE DE GRAFICAS

Grafica No. 1.....	30
Grafica No. 2.....	33
Grafica No. 3.....	35

RESUMEN

Introducción: La infección genital por virus papiloma humano (HPV) es una enfermedad de transmisión sexual con una reconocida asociación con lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino.

Objetivo: Determinar los tipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con lesiones precancerosas de cérvix en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt.

Metodología: Estudio transversal descriptivo. A través de la reacción de la cadena de la polimerasa se determinaron los genotipos de 110 pacientes con lesiones precancerosas de cérvix diagnosticadas por colposcopia.

Resultados: La población del estudio fueron 110 pacientes con lesiones precancerosas diagnosticadas por colposcopia. En el 89.1% de las pacientes evaluadas se encontró algún genotipo de VPH. Los tipos identificados con mayor frecuencia fueron el 16 (14.5%), 33 (11.8%), 45 (11.8%), 31 (10.0%), 39 (10.0%), 35 (9.1%) y 18 (7.3%). Las pacientes presentaban una edad promedio de 42 años, siendo el rango de edad más frecuente de 45 a 54 años (47.3%). En su mayoría eran ladinas (75.8%), de escolaridad primaria a básicos (73.6%), amas de casa o comerciantes (74.6%), provenientes de Guatemala (39.1%). En cuanto a antecedentes ginecológicos obstétricos, presentaban una mediana de 3 gestas (2, 4), menarquía a los 13 años (11, 13), inicio de vida sexual a los 16 años (15, 17), 3 parejas sexuales (2, 3). Por colposcopia, un 46.4% presentaban NIC I, 45.5% NIC II y un 8.2% NIC III; Papanicolaou anormal (24.5%) y la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus (22.7%), seguido de hipertensión arterial (8.2%), otras ITS (1.8%). La distribución de genotipos según tipo de lesión precancerosa mostró diferencia estadísticamente significativa, observándose que las pacientes NIC I poseían los genotipos 31 o 51, o eran negativas a VPH; las pacientes NIC II con genotipos 35, 39, 18 y 45; y las pacientes con NIC III con genotipos 16 y 33.

Conclusiones: La mayoría de las pacientes con lesiones precancerosas fueron diagnosticadas con genotipos VPH de alto riesgo oncogénico. Los más frecuentes fueron los genotipos 16, 33, 35, 31 y 39. Únicamente el genotipo 16, de los encontrados con mayor frecuencia está cubierto por la vacuna actualmente comercializada.

Palabras clave: cáncer de cérvix, colposcopia, detección temprana del cáncer, genotipos oncogénicos de VPH, vacuna VPH.

I. INTRODUCCIÓN

Se estima que el cáncer cervicouterino (CADC) causa alrededor de 500.000 muertes al año en el mundo. En países en desarrollo, su incidencia llega hasta 40 por 100.000 mujeres. Las razones para el aumento de la incidencia CADC no están claras, pero puede deberse en parte al aumento de la exposición al virus del papiloma humano (VPH) a través de la exposición temprana sexual, retraso en la detección y limitaciones técnicas en la detección de lesiones endocervicales mediante el cribado (1).

La infección genital por virus papiloma humano (HPV) es una enfermedad de transmisión sexual con una reconocida asociación con lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino (2).

En nuestro país, existen escasos estudios publicados sobre detección de HPV y su relación con neoplasia cervical intraepitelial (NIC). Los genotipos de HPV que infectan el tracto genital femenino, se han clasificado en 2 grupos: de bajo riesgo (BR) y de alto riesgo (AR) según el potencial oncogénico para el desarrollo de lesiones preneoplásicas o neoplásicas. Los genotipos de bajo riesgo (BR) más frecuentes son los HPV: 6, 11, 43 y 44 y se asocian con condilomas o neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (LBG). En el grupo de alto riesgo (AR) 15 tipos de HPV han sido identificados: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, detectados principalmente en neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (LAG) y carcinomas (3).

La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 para NIC III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria (4). Conocer la frecuencia de los genotipos más frecuentes en las lesiones precancerosas de cérvix, diagnosticadas por colposcopia, los factores de riesgo asociados la infección del virus del papiloma humano, para un diagnóstico temprano, para ofrecer un tratamiento, así como evitar la progresión de un carcinoma in situ y un carcinoma invasor; que ser la evolución natural de la enfermedad.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es, actualmente, el método más sensible para la detección de HPV. Se han desarrollado diferentes protocolos de PCR para detectar un amplio espectro de genotipos de HPV, usando partidores genéricos que reconocen secuencias específicas del genoma viral. Para tipificar los tipos virales a partir de los productos de la amplificación, se han utilizado distintos métodos: Southern blot, hibridación Dot Blot, enzimas de restricción (RFLP), secuenciación y enzimoimmunoensayo (4).

Dos estudios realizados por la Instituto Mexicano Seguridad Social en el año 2008 en muestras citológicas en mujeres aparentemente sanas, a quienes se les realizó Papanicolaou como rutina en clínica ginecológica, una muestra total de 2,560 pacientes entre 14 y 65 años utilizando el método de captura híbrida, y enzimoimmunoensayo detectaron ADN HPV en 8% y 14% de las pacientes. En estos estudios 83.8% y 71% de los casos, respectivamente, correspondió a HPV AR21, sin embargo, no existe más información en portadoras de lesiones preneoplásicas (5).

Un estudio descriptivo realizado en el Reino Unido en el año 2008 con pacientes con lesiones en cérvix, con un número total de 380 pacientes de 30 a 50 años; que tenía como objetivo determinar la frecuencia de los distintos genotipos de HPV cervical en muestras de cepillado cervical en un grupo de mujeres con diagnóstico de LBG y LAG cervical uterina, mediante técnica combinada de PCR-RFLP, encontró relación directa entre la infección crónica con virus del papiloma humano y LAG (OR 0.1) (6).

La detección de signos morfológicos por infección de VPH es sencilla mediante el examen citológico (PAP) o histopatológico. Sin embargo, el PAP presenta un significativo porcentaje de falsos negativos que alcanza, dependiendo del laboratorio, hasta 20-30% de los frotis examinados. Además, debe considerarse que la detección indirecta de VPH mediante estos exámenes no permite la tipificación viral, importante información en el momento de categorizar subgrupos de pacientes desde una perspectiva clínica práctica (7).

Un metaanálisis de 18 estudios que evaluaron la distribución de los tipos de VPH en el cáncer de cuello uterino en las mujeres coreanas confirmó la alta prevalencia de tipo 16 en esta población. Sin embargo, no se contaba con suficientes casos de CADC para

evaluar con precisión la distribución de VPH. Un estudio realizado en 432 mujeres coreanas con CADC 1997-2001 detectó HPV-16 con mayor frecuencia que la tipificación del VPH-18; 42% versus 29% (8).

Un estudio realizado en 565 mujeres que acudieron a control de Ginecología en APROFAM, en el mes de julio del año 2000, determinó que la prevalencia del virus del papiloma humano cervical detectado por citología en ese grupo fue del 14.3% (3).

Los datos presentados en los estudios relacionan el nivel de oncogenicidad del subtipo 16 en la progresión de carcinomas invasores, sin embargo no existen más datos nacionales con la caracterización de las lesiones pre cancerosas de cérvix, con infección de virus papiloma humano.(3)

La importancia en estadificar los tipos más frecuentes del virus de papiloma humana trasciende en crear programas de vacunación institucionales, dentro del programa de vacunación del MSPAS, frente a los tipos más frecuentes de VPH como 16, 18.

Iniciando programas de tamizaje como jornadas de Papanicolaou para detección de resultados con inflamación severa y poder realizarles colposcopia específica para la detección oportuna de lesiones precancerosas en cérvix.

En el presente estudio se tomaron 110 pacientes que presentaban lesiones precancerosas en cérvix, diagnosticado por colposcopia, con el objetivo determinar los genotipos de virus papiloma humano más frecuente en dichas lesiones.

En 89.1% de todas las pacientes que presentaron lesiones pre cancerosas en cérvix, fueron positivas para algún genotipo de VPH. Siendo el más frecuente el subtipo 16 con 14.5% del total de pacientes con lesiones pre cancerosas; correlacionando con uno de los subtipos con mayor potencial oncogénico. Seguidos por el 33 y 45 ambos con 11.8%. La lesión pre cancerosas más frecuente diagnosticada por colposcopia se encontraba en NIC I con 46.64%, lo que evidencia un mayor porcentaje de diagnóstico temprano en lesiones pre cancerosas por colposcopia. Las pacientes presentaban una edad promedio de 42 años, siendo el rango de edad más frecuente de 45 a 54 años (47.3%). En su mayoría eran ladinas (75.8%), de escolaridad primaria a básicos (73.6%), amas de casa o comerciantes (74.6%), provenientes de Guatemala (39.1%).

Es importante indicar las vacunas disponibles solo tienen cobertura sobre los genotipos 16 y 18, que en total suman un 21.8% de los casos, es decir, aún sigue siendo limitada la cobertura de la vacuna.

II. ANTECEDENTES

2.1. Lesiones Pre Malignas Cérvix

Se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 500.000 muertes al año en el mundo. En países en desarrollo, su incidencia llega hasta 40 por 100.000 mujeres. En Chile se estima una incidencia de 30 por 100.000 mujeres; anualmente se diagnostican 1.500 casos y fallecen alrededor de 900, siendo la tasa de mortalidad de 9,6 por 100.000 (1).

En los últimos años se ha ido atenuando la marcada declinación en la mortalidad lograda hasta mediados de la década del 80, lograda principalmente en los países desarrollados gracias al aumento de disponibilidad de programas de screening con frotis de Papanicolaou. La incidencia, a su vez, muestra una tendencia al aumento en los años recientes entre mujeres menores de 50 años en USA y Europa, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas, tales como test de HPV y cervicografía. También podría estar afectada por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública (2).

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales NIC I, II y III o carcinoma *in situ* - CIS-, de acuerdo con la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido (3).

La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 para NIC III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria (4).

Según distintos estudios, la NIC I regresa en cerca del 70% de los casos, mostrando en cambio la NIC III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32% (5). La NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%. Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIC I como NIC de bajo grado y a las NIC II y III como de alto grado (4).

2.2. Etiopatogenia

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y han tenido importantes implicancias en la metodología de screening, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Se ha encontrado una fuerte asociación entre infección anogenital por HPV y desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervicouterino invasor. En 2.600 frotis cervicales se encontró DNA del tipo virus altamente oncogénico 16 en el 47% de las NIC de alto grado y en el 47% de los cánceres cervicouterinos invasores (6).

En un estudio prospectivo en más de 20.000 mujeres se encontró, mediante técnicas de inmunología molecular, que la presencia de anticuerpos contra HPV16 confiere un riesgo 12 veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer cervicouterino o carcinoma *in situ*, encontrándose además que el riesgo es más alto para las neoplasias desarrolladas 5 años o más después de la toma de muestra sanguínea para el estudio de anticuerpos, lo que apoya fuertemente al concepto de que la infección persistente por HPV16 (y probablemente por cualquier HPV oncogénico) está implicada casualmente en la etiología del cáncer cervicouterino (7).

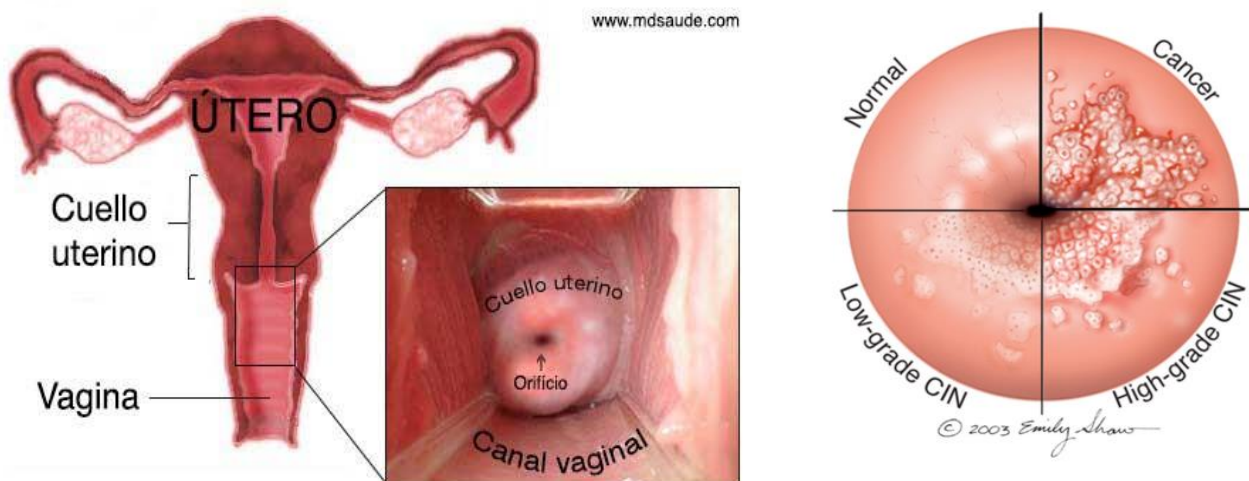
La infección por HPV clínica y subclínica es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común actualmente. La infección asintomática del cuello uterino por HPV se detecta en el 5 a 40% de las mujeres en edad reproductiva. La infección por HPV es un fenómeno transitorio o intermitente; sólo a una pequeña proporción de mujeres positivas para un determinado tipo de HPV se le encuentra el mismo en especímenes posteriores (8). El riesgo de NIC subsecuente es proporcional al número de especímenes positivos para HPV, lo que sugiere que el desarrollo carcinogénico resulta de infecciones persistentes. Actualmente está bien establecido que el principal factor causa de cáncer cervicouterino

es la infección por HPV. La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos de HPV, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en el continuo de los grados de lesión. Entre éstos tenemos: tabaquismo, polimorfismo del HLA o del gen p53, uso de anticonceptivos orales, paridad, otras ETS, y déficit nutricional (1).

El riesgo relativo de la asociación entre infección por HPV y neoplasia cervicouterina es de alta magnitud, en el rango de 20 a 70. Este rango es mayor que para la asociación entre tabaquismo y cáncer pulmonar y es comparable solamente al de la asociación entre hepatitis B crónica y cáncer hepático, relaciones causales que son indiscutibles. Evidencia reciente usando meticolosos tests con reacción de cadena de polimerasa en una gran colección de especímenes de cáncer cervicouterino ha mostrado que el DNA del HPV está presente en el 99,7% de los casos. Este hallazgo indica que la infección por HPV podría constituir una causa necesaria de neoplasia cervicouterina, evidencia con obvias implicancias para la prevención primaria y secundaria (9).

Pese a su éxito, la citología tiene limitaciones importantes, siendo los falsos negativos la principal (cerca de la mitad de los frotis son falsos negativos); cerca de un tercio de ellos atribuibles a errores en su interpretación y dos tercios a la toma de muestra y preparación de la placa. En nuestro país aparentemente estos problemas serían de baja magnitud, existiendo una citología de buena calidad, siendo su problema principalmente la cobertura (ideal: 80% de la población susceptible, real: 64%) (10).

Imagen No. 1



Fuente: PORTMAN, E. S; JorGO, M.L, 2003

2.3. Clasificación Histológica

La terminología recomendada actualmente para reportar los resultados de la citología cervical, el sistema de Bethesda; considera la información referente a HPV como parte de los criterios citológicos para definir los grados de lesión. Además, se ha creado una nueva categoría de lesiones borderline: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Estos cambios han resultado en un aumento proporcional de lesiones de bajo grado (LSIL), las que, combinadas con ASCUS dan cuenta de hasta el 30% de los frotis. En el seguimiento, la mayoría de estas anomalías regresan a normal, y en algunos casos constituyen lesiones de bajo grado persistentes o lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) oculta (20% de las de bajo grado y 10% de las ASCUS) (7). El NIC está coordinando una serie grande para determinar si el test de HPV podría mejorar la detección de HSIL oculta entre mujeres con diagnóstico inicial de ASCUS o HSIL. (7)

Si la infección por HPV es un precursor temprano de la neoplasia cervicouterina, ¿debiera usarse el test de HPV en el screening para cáncer cervicouterino?

De acuerdo con la conclusión de paneles del consenso de la IARC (International Agency for Reserch on Cancer) y OMS existe bastante justificación para evaluar el test de HPV como adyuvante en el screening con frotis de papanicolaou en cáncer cervicouterino (11). Estudios recientes realizados por la OMS en países en vías de desarrollo, principalmente en el sur de África en poblaciones femeninas de alto riesgo han demostrado que la adición del test de HPV a la citología cervical en el screening aumenta la sensibilidad en la detección de NIC de alto grado y cáncer cervicouterino (12).

El reconocimiento de que la infección por HPV es la causa central de neoplasia cervicouterina ha creado nuevos frentes en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad. Mediante la prevención y control de la infección genital por HPV se podría lograr la prevención primaria del cáncer cervicouterino. La prevención de la infección genital por HPV se podría conseguir con estrategias de promoción de la salud dirigidas a un cambio en el comportamiento sexual teniendo como blanco todas las ETS de significado en salud pública (10).

2.4. Inmunoprofilaxis

La vacunación contra HPV podría tener gran valor en países en desarrollo, en los cuales ocurre el 80% de los nuevos casos de cáncer cervicouterino mundiales anuales, y donde los programas de screening con PAP han sido inefectivos por largo tiempo. Actualmente están en desarrollo dos principales tipos de vacunas: profilácticas para prevenir la infección por HPV y consecuentemente los diversos tipos de enfermedades asociadas al virus, y terapéuticas para inducir la regresión de lesiones precancerosas o la remisión de cáncer cervical avanzado. (15)

Se ha encontrado que partículas virus-like libres de DNA sintetizadas por autoensamblaje de proteínas de fusión del antígeno mayor de cápside viral L1 inducen una fuerte respuesta inmune humoral con anticuerpos neutralizantes. Así, estas partículas virus-like son los mejores inmunógenos candidatos para estudios de vacunas para HPV. (15)

La protección parece ser tipo específica, lo que requeriría desarrollar partículas virus-like para varios tipos oncogénicos. Se están evaluando tales vacunas en estudios fase I y II en diferentes poblaciones. Se ha reportado también que la inyección de fragmentos peptídicos de genes tempranos en ratas induce respuesta inmune celular protectora contra la formación de tumores. La estimulación de la respuesta inmune mediada por células es una estrategia terapéutica atractiva para inducir rechazo tumoral y regresión tumoral. Se ha encontrado utilidad de la determinación de RNAm y DNA de HPV en pacientes con cáncer cervicouterino por su asociación con el pronóstico de la enfermedad, y de la determinación de anticuerpos contra HPV en pacientes con cáncer cervicouterino como predictores de sobrevida (13).

Los programas de escrutinio para detectar las lesiones precancerosas, llevados a cabo mayoritariamente en los países desarrollados, han sido extraordinariamente efectivos en la prevención de este tipo de cáncer. La falta de estos mismos programas en los países pobres, juntamente con la elevada prevalencia de la infección por VHP 9, son las razones más importantes del gran número de muertes que este cáncer causa en las mujeres jóvenes. (15)

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y de corta duración. Aproximadamente un 70 % se aclara espontáneamente en el primer año y un 90% en los

dos primeros años. El 10% restante son infecciones persistentes, aunque algunas de ellas también se resolverán de forma espontánea.

La persistencia de la infección a lo largo de los años induce cambios neoplásicos epiteliales y da lugar a lesiones precancerosas de bajo grado, que pueden regresar espontáneamente hasta en un 60% de los casos. Otras veces progresan hacia lesiones precancerosas de alto grado, algunas de las cuales, de no ser tratadas, conducirán indefectiblemente al cáncer de cérvix. (15)

El desarrollo de las lesiones precancerosas necesita hasta 15 años, mientras que el del cáncer cervical hasta 30 o 40.

Hay 100 tipos de VPH. Aproximadamente 60 de ellos tienen tropismo por la piel y causan las verrugas comunes. Los 40 restantes infectan las mucosas y son responsables de las lesiones precancerosas y de los cánceres ano genitales (serotipos de alto riesgo) y de las anomalías cervicales de bajo riesgo, verrugas genitales y papilomas respiratorios (serotipos de alto riesgo). (16)

En actualidad, se dispone de dos vacunas frente a los VPH, que pueden cambiar la epidemiología de las infecciones por este virus y la del cáncer de cérvix. Ambas están basadas en la proteína L1, una proteína de la cápside del virus responsable de la respuesta inmune al mismo. El gen que codifica dicha proteína se inserta en un plásmido, que se expresa en una levadura o en un vector viral, para que se transcriba y se traduzca dando lugar a las moléculas de L1 que se ensamblan formando partículas similares al virus, pero sin ADN, y por tanto inmunógenas pero sin capacidad patógena. Las dos vacunas contienen los VPH 16 y 18, responsables del 70% de los cánceres cervicales; una de ellas contiene, además, las L1 de los VPH 6 y 11, responsables del 90% de las verrugas genitales. Ambas, que se administran según un esquema de tres dosis. Han mostrado ser seguras, inmunógenas y con una eficacia superior al 90% frente a la infección transitoria y permanente por el VPH, y frente a aparición de cambios citológicos precancerosos vaginales y cervicales¹³. Esta eficacia se mantiene, al menos, durante 5 años. La vacuna tetravalente ha mostrado, además, una eficacia del 100% frente a lesiones genitales externas como verrugas, condilomas y neoplasias vulgares (14).

Dado que las vacunas actuales frente al VPH son profilácticas, la vacunación debería llevarse a cabo antes de que se produzca la infección lo que, a su vez, depende de los hábitos sexuales de una comunidad determinada. (15)

En España, aproximadamente un 15% de las adolescentes ha mantenido relaciones sexuales a la edad de 15 años. Tanto la incidencia como la prevalencia de la infección por VPH son más altas en las mujeres jóvenes menores de 30 años, disminuyendo a partir de esta edad (15). Estudios llevados a cabo en los EE. UU. han demostrado que a los 12 meses de iniciar contacto con una nueva pareja sexual o de realizar el primer coito, entre un 20%-30% las jóvenes universitarias se infectan por el VPH, porcentaje que alcanza hasta el 50% a los 3 años. Este virus es muy contagioso y se ha estimado que la probabilidad de transmisión desde un varón a una mujer por cada coito oscila entre el 5% y el 100%. Con la mediana del 40%, la transmisión sería del 100% en 11 coitos. Aunque la infección es mucho más frecuente en las relaciones sexuales con coito, también se produce en otras formas de sexo. Por tanto, todo apunta a que la vacunación debería llevarse a cabo antes de que los adolescentes inicien las relaciones sexuales de cualquier tipo. Hay, además, otras razones para vacunar a las niñas antes de la adolescencia. Una de ellas es la mayor inmunogenicidad de la vacuna en los adolescentes menores de 15 años con respecto a las mujeres mayores de esta edad. La otra es que la adolescencia es una edad difícil para vacunar y que las estrategias dirigidas a inmunizar a este grupo de edad, se acompañan indefectiblemente coberturas vacúnales bajas en comparación con las que se logran en los niños. (17)

La vacunación de mujeres sexualmente activas está controvertida, y su utilidad dependerá de la tasa de mujeres infectadas a una edad concreta. En unos de los ensayos en fase III de la vacuna tetravalente frente a VPH, que reunió más de 20.000 mujeres con una edad media de 20 años, 94% de las cuales no fueron vírgenes, se encontró que el 71% de ellas no habían estado expuestas al VPH 6, 11, 16 y 18, por lo que también se beneficiarían de la vacunación. Tampoco se sabe si mujeres que han estado infectadas de forma transitoria se benefician de la vacuna. (15)

En las lesiones precancerosas (neoplasias intraepiteliales cervicales o NIC II y III) el efecto de la vacuna sería evidente a los 5 años y las reducciones máximas se obtendrían a partir de los 40 años. El catch up de mujeres y la vacunación de niños tendría el mismo

efecto que se ha comentado anteriormente. Por último, la reducción de verrugas genitales y condilomas se vería a los pocos meses de la vacunación, y se alcanzarían reducciones muy importantes en los primeros 10 años. (16)

En general, se estima que el impacto de la vacuna es mucho mayor cuando no existen programas de detección precoz de cáncer cervical. En España, las tasas infección por el VPH y de cáncer cervical son de las más bajas del mundo y los programas de detección precoz del cáncer de cérvix han sido muy efectivos. Sin embargo, las vacunas frente al VPH pueden tener un papel importante en la prevención del cáncer de cérvix y otras neoplasias ano genitales. (16)

2.5. Biología molecular del Virus del Papiloma Humano

Los Papiloma virus están constituidos por ADN de doble cadena desnuda, es decir, sin envoltura, que componen la familia Papovaviridae. Desde el advenimiento de la tecnología del DNA recombinante han sido clasificados más de 100 tipos de VPH principalmente por estudios de hibridación molecular homóloga (15).

Aunque todos esos virus comparten una organización genética similar, cada tipo puede ser identificado por sus diferencias específicas en las secuencias de DNA y en ocasiones, por su manifestación clínica. (12)

La infección por el VPH podemos reconocerla en forma clínica, subclínica o latente:

- 2.5.1 Clínica: Se evidencia mediante la observación a simple vista. El aspecto macroscópico de los condilomas acuminados (exofíticos) es el de pequeñas formaciones sésiles, papilares, aisladas o múltiples en forma de pequeñas crestas. Se localizan en regiones húmedas, en especial en aquellas expuestas a roce durante el coito. En la mujer aparecen en la parte posterior del introito vaginal, labios menores y el vestíbulo y con menos frecuencia en el clítoris, su capuchón y los labios mayores. En el hombre, el glande, el prepucio y el surco balano prepucial son las zonas más frecuentes de aparición, pocas veces aparecen en el cuerpo del pene. En la zona anal y perianal puede hacerse evidente en ambos sexos. (13)

- 2.5.2 Subclínica: Se diagnostican con la ayuda del colposcopio o de una lente de aumento y con la aplicación de ácido acético al 3-5 %. Es la forma más frecuente de infección del VPH en el cuello uterino por lo que se precisa del auxilio del colposcopio y la tinción previa con el ácido acético al 3-5 % para demostrarla. (13)
- 2.5.3 Latente: Sólo se detecta mediante técnicas de hibridación molecular del DNA en material citológico. Se llega a su diagnóstico por medio de exámenes de hibridación molecular en el estudio citológico realizado y nos permite identificar el tipo de virus causante de la infección por la acción oncogénica que se le atribuye a algunos de esos tipos del VPH. (13)

La infección por el VPH en la mujer con determinados tipos que se consideran de alto riesgo oncogénico resulta determinante en la progresión de las lesiones intraepiteliales y en la aparición del cáncer cervical. (16)

Son considerados de alto riesgo oncogénico los tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82 mientras que se les atribuye un bajo riesgo oncogénico a los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 70, 72 y 81.

2.6. Diagnóstico VPH

Existen diferentes métodos de identificación del VPH:

- 2.6.1 Citología: La presencia de coilocitos, disqueratocitos y la binucleación son los tres aspectos más característicos de la infección por VPH. Los coilocitos son células superficiales e intermedias que fueron descritas por Ayre en 1949 (las llamó células precancerosas en ese entonces) y se identifican por un gran halo perinuclear claro, que rechaza el citoplasma hacia la periferia, muy característico y se denomina halo coilocítico. (14)
- 2.6.2 Colposcopia: Es un método indispensable para el diagnóstico de la infección VPH subclínica en el cuello uterino y la vagina; la vulvoscopía para la vulva y el periné y la penescopía o androscopía para el pene. Este método nos permite evaluar la extensión de la lesión y es de gran ayuda para decidir el lugar donde debe realizarse la biopsia. (14)

- 2.6.3 Histología: Los cambios morfológicos visibles por la microscopía convencional que ocurren son: crecimiento nuclear e hiper cromasia, aumento en la relación núcleo/citoplasma y halos perinucleares. (14)
- 2.6.4 Inmunohistoquímica: Por medio de la técnica llamada ABC (avidina-biotina) más un antisuero se puede poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside viral al reaccionar con el antígeno de células infectadas; la limitación consiste en que no brinda la información sobre el tipo de virus infectante. (14)
- 2.6.5 Tipificación del DNA: Las pruebas de hibridación molecular son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del VPH con alta sensibilidad y especificidad y posibilitan diferenciar cada tipo. (14)

Existen tres técnicas para el diagnóstico mediante Tipificación de DNA:

- 2.6.6 Hibridación mediante inmunotransferencia donde el objetivo es la detección del DNA extraído de las células rotas. (2)
- 2.6.7 Hibridación *in situ* donde el objetivo es demostrar la presencia de DNA del HPV en los núcleos de las células infectadas representadas en un corte incluido en parafina como es habitual en los estudios histológicos. Es la prueba de elección, pues permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula, lo que permite controlar si el virus está presente en las células tumorales o en el tejido adyacente normal. (2)
- 2.6.8 La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite amplificar enzimáticamente cantidades mínimas de DNA viral, lo que la hace una técnica dotada de alta sensibilidad pero requiere de una tecnología muy complicada y costosa. También permite ser utilizada en material hístico incluido en parafina, lo que facilita al igual que en el caso de la hibridación *in situ*, poderla utilizar en estudios retrospectivos. (2)
- 2.6.9 Serología anticuerpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra la proteína L-1 de la cápside del VPH 16 (2).

Los métodos diagnósticos por la tipificación del DNA viral son de muy alta sensibilidad, pero su costo es considerablemente elevado, lo que no permite su aplicación masiva.

La citología orgánica del cérvix, la colposcopia y el estudio histológico de las displasias o de lesiones por VPH son las bases que sustentan el reconocimiento precoz o temprano de las NIC y su correlación brinda un buen índice de diagnóstico para el VPH mucho más asequible en los países en vías de desarrollo (17).

El virus papiloma humano (VPH) es un virus de tamaño pequeño, no encapsulado, con una estructura icosaédrica y una doble cadena de ADN circular de 7.500 a 8.000 pb. Son parásitos especie-específicos, ampliamente distribuidos en la naturaleza e infectan tanto a aves como mamíferos. (17)

Usualmente, el resultado de la infección es la formación de un crecimiento benigno, verruga, o papiloma, ubicado en cualquier lugar del cuerpo. Existe un gran interés en los VPH como causa de malignidad, particularmente en el cáncer cervical. Al menos 58 diferentes VPH han sido identificados usando técnicas moleculares, estableciendo su relación con tipos particulares de tumores. La replicación de los virus papiloma depende del grado de diferenciación de los queratinocitos; las partículas virales maduras sólo se detectan en los núcleos de los estratos granuloso y córneo. Los efectos citopáticos que se observan en el epitelio, tales como la presencia de inclusiones intra citoplasmáticas o nucleares, o la vacuolización peri-nuclear que caracteriza a las células coilocíticas, son secundarios a la interferencia ocasionada por el virus en la diferenciación de la célula huésped (18).

Aún no se conoce cómo este virus tiene la capacidad de penetrar la piel intacta; se sospecha que los micro traumas facilitan su acceso a las capas más profundas de piel y mucosas.

El VPH, a diferencia de otros virus, no crece en cultivos celulares, de una manera que permita la realización de ensayos antivirales adecuados. Por otro lado, en contraste a los herpesvirus, que codifican 72 proteínas virales, el VPH codifica sólo 9 a 10 tipos de proteínas, carece de proteasas, ADN polimerasa, o de enzimas involucradas en el

metabolismo de los nucleótidos. Todo esto ha impedido el desarrollo de terapias específicas contra el VPH (19).

2.7. Clasificación VPH

La organización del genoma es la misma para los diferentes tipos de VPH y consiste en tres regiones:

- E (early-temprana): contiene genes para la codificación de proteínas reguladoras, transformadoras y replicadoras.
- L (late-tardía): contiene genes para la codificación de proteínas estructurales de la cápside.
- Regiones no codificantes.

La clasificación vigente del VPH se basa en forma exclusiva en la caracterización del genoma; se considera que se trata de un nuevo tipo si la región L1 la parte menos variable del genoma del VPH presenta una homología menor de 90% con otros tipos conocidos de VPH. Cuando la homología se sitúa en el rango de 90 a 98% indica un subtipo, y cuando la identidad es mayor de 98%, se considera que es una variante. Los tipos son designados por números y los subtipos con letras, siguiendo un orden cronológico con respecto a su descripción. De esta manera han sido identificados más de 130 tipos, aunque sólo unos 80 han sido completamente caracterizados (20).

La infección genital por virus papiloma humano (HPV) es una enfermedad de transmisión sexual con una reconocida asociación con lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino. En nuestro país, existen escasos estudios publicados sobre detección de HPV y su relación con neoplasia cervical intraepitelial (NCI) y CCU. Los genotipos de HPV que infectan el tracto genital femenino, se han clasificado en 2 grupos: de bajo riesgo (BR) y de alto riesgo (AR) según el potencial oncogénico para el desarrollo de lesiones preneoplásicas o neoplásicas (21).

Los genotipos de bajo riesgo (BR) más frecuentes son los HPV: 6, 11, 43 y 44; estos se asocian con condilomas o neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (LBG). En el grupo de alto riesgo (AR) 15 tipos de HPV han sido identificados los más frecuentes

son HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, detectados principalmente en neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (LAG) y carcinomas (22).

El ciclo vital del VPH se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales, donde el virus expresa las proteínas E1 y E2 asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral. Las proteínas E5, E6 y E7 son capaces de inducir la proliferación de las células basales y para-basales, provocando la hiperplasia epitelial. En las capas más superficiales de la epidermis se expresan las proteínas L1 y L2 que codifican la cápside y posterior ensamblaje de las partículas virales. (22)

2.8. Inmunidad contra VPH

La inmunidad celular y la inmunidad innata son probablemente los factores más importantes en la resistencia del huésped, lo que es sugerido por el infiltrado de células T y la necrosis celular que se observa en el sitio de regresión de las verrugas, así como la participación de las células presentadores de antígenos y la secreción de citoquinas pro inflamatorias. El receptor celular para el VPH parece ser una integrina del tipo $\alpha 6\beta 4$, presente en la superficie de los queratinocitos de la capa basal. La respuesta innata está manifestada por la presencia de los receptores Toll (Toll-like receptors), definidos como 10 receptores de reconocimiento de patógenos existentes en las células presentadores de antígenos, activados por distintas proteínas microbianas y partículas virales, permitiendo una rápida respuesta a la infección por medio de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. Nuevos fármacos inmunomoduladores (imiquimod y resiquimod) son capaces de activar estos receptores. La inmunidad humoral está descrita con la presencia de anticuerpos anti-cápside del VPH, y la transferencia pasiva de inmunidad ya fue demostrada (22).

Las proteínas virales E6 y E7 participan en el proceso de oncogénesis. La proteína E6 de los tipos 16 y 18 de VPH tiene la capacidad de interactuar con proteínas celulares de la regulación del ciclo celular. Dentro de las proteínas que son degradadas, destaca la proteína p53, cuya misión es proteger la integridad del genoma durante el ciclo celular, impidiendo que se propaguen mutaciones a las células hijas que pueden evolucionar hacia una neoplasia. La proteína E7 coopera con la E6 en la immortalización de los queratinocitos, interactuando con proteínas reguladoras del crecimiento celular como

p107 y p130, relacionadas con el gen pRB, ciclina A y los factores de transcripción de la familiaAP1 (23).

Es imposible evitar el contacto con el VPH; como ejemplo, tan solo los tipos virales mucosos se encuentran en alrededor de 75% de la población femenina de E.U.A., siendo estas mujeres capaces de eliminar el 80% del VPH a lo largo de dos años.

Los condilomas acuminados o verrugas genitales son lesiones benignas producidas por el VPH de los tipos 6 y 11, en tanto los VPH oncogénicos 16 y 18, generalmente se asocian, a lesiones subclínicas, neoplasias intraepiteliales y cáncer anogenital. Respecto a la portación cutánea, se conoce que el folículo piloso constituye un reservorio, y que, en patologías como la psoriasis, la portación se encuentra francamente aumentada. (23)

El 60% de las verrugas comunes se resuelve dentro de 2 años; sin embargo, luego de este lapso, tan solo 10% es eliminada en los siguientes 10 años. (23)

Publicaciones recientes plantean la posibilidad de que ciertos tipos de VPH tengan un papel en la patogénesis del cáncer cutáneo.

2.9. Detección Sistemática VPH

Uno de los métodos más usados para la detección de HPV en muestras de citología cervicouterina es la captura híbrida, que cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para uso clínico y se utiliza como método de *screening*. Sin embargo, esta técnica discrimina solamente entre tipos de AR y BR, sin informar sobre el genotipo viral específico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es, actualmente, el método más sensible para la detección de HPV. Se han desarrollado diferentes protocolos de PCR para detectar un amplio espectro de genotipos de HPV, usando partidores genéricos que reconocen secuencias específicas del genoma viral. Para tipificar los tipos virales a partir de los productos de la amplificación, se han utilizado distintos métodos: *Southern blot*, hibridación *Dot Blot*, enzimas de restricción (RFLP), secuenciación y enzimoimmunoensayo (24).

La detección de signos morfológicos por infección de VPH es sencilla mediante el examen citológico (PAP) o histopatológico. Sin embargo, el PAP presenta un significativo

porcentaje de falsos negativos que alcanza, dependiendo del laboratorio, hasta 20-30% de los frotis examinados. Además, debe considerarse que la detección indirecta de VPH mediante estos exámenes no permite la tipificación viral, importante información en el momento de categorizar subgrupos de pacientes desde una perspectiva clínica práctica. En ese sentido, diferentes grupos han utilizado la técnica de reacción de la polimerasa en cadena (PCR) para su detección y tipificación. (23)

Se han descrito diferentes protocolos con iniciadores de consenso dirigidos a los genes L1 y E6/E7, que permiten, por un lado, la detección de VPH y por otro, la tipificación de un gran número de genotipos virales prevalentes en el tracto anogenital. (23)

El tipo de muestra a utilizar en la tipificación de VPH es fundamental, debido a que la calidad del ADN extraído puede variar considerablemente, afectando la sensibilidad y especificidad del método usado. El tamaño de los fragmentos de ADN obtenidos de la muestra tiene un efecto inverso sobre la eficacia de la PCR. (24)

Se ha realizado detección de VPH a partir de diferentes tipos de muestras, como tejido de archivo, tejido congelado, cepillo endocervical (cepillado), espátula de Ayre e incluso, desde frotis teñidos. Sin duda, cada método tiene sus ventajas o desventajas. De esta manera, para elegir el mejor material y método, se requiere de la evaluación de parámetros como dificultad en la toma de la muestra, sensibilidad y especificidad, costo y reproducibilidad del método de detección. Para la amplificación de ADN proveniente de material de archivo, se recomienda usar iniciadores que amplifiquen secuencias de ADN viral no superior a 200 pb (25).

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

- 3.1.1 Determinar los tipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con lesiones precancerosas de cérvix en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt en el periodo de enero a octubre 2016.

3.2. Objetivos Específicos

- 3.2.1. Caracterizar clínica y epidemiológicamente a las pacientes con lesiones precancerosas de cérvix y el resultado del genotipo de virus del papiloma humano.
- 3.2.2. Describir la distribución de genotipos según tipo de lesión precancerosa.
- 3.2.3. Evaluar relación entre número de gestas, inicio de vida sexual y número de parejas y genotipos de VPH.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de Investigación

Descriptivo transversal.

4.2. Población

Pacientes con lesiones precancerosas de cérvix que consultaron al Servicio de Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt.

4.3. Muestra

El muestreo fue no probabilístico, de casos consecutivos, incluyendo en el estudio a todas las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión hasta completar el tamaño mínimo de muestra y que asistieron al servicio de Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero a octubre de 2016

4.4. Cálculo de la Muestra

En el software Epidat 3.1. se hizo un cálculo con base a la estimación de una proporción poblacional, con un nivel de confianza del 95%, error de muestreo del 10% y una proporción esperada desconocida por lo cual se trabajó con $p = 0.50$. El tamaño de muestra calculado fue de 97 como mínimo, pero en el periodo de evaluación se recolectó información de 109 casos.

4.5. Criterios de inclusión

- Edad: Mayores de 18 años
- Colposcopia con lesión precancerosas de cérvix grado I, II y III.
- Paciente de acuerdo en participar con la toma de muestra cervical.

4.6. Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan fallecido
- Pacientes a las cuales ya se haya realizado algún tratamiento local en cérvix
- Pacientes con vaginosis activa en el momento del estudio
- Pacientes con antecedente de histerectomía

4.7. Medición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
1. Tipo de VPH	Característica genotípica del VPH por su ADN que se puede identificar por medio de PCR y asignar numeración	Tipificación genotípica del VPH por su ADN que por medio de PCR y asignar numeración Se tomaron muestras con cepillo cito-brush en cérvix, para transportarlas en medio soluble y análisis por PCR en el laboratorio.	Cualitativa	Nominal	Tipos de VPH de alto grado: 16,18 Tipos de VPH de bajo Grado:31,33,35,39,45, 51, 52, 56,58,59,66,68.
2. Características clínicas Lesiones Pre	Crecimiento anormal y precanceroso	Clasificación de la lesión según criterios	Cualitativa	Ordinal	NIC I, II y III*

Cancerosas en Cérvix	de células escamosas en el cuello uterino. Diagnosticadas por colposcopia.	histopatológicos NIC 1 NIC 2 NIC 3 *1			
Virus del papiloma humano	Virus relacionado a lesiones cancerosas en cérvix de amplia distribución en la población sexualmente activa	De acuerdo al resultado de PCR	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Comorbilidades	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria	Patología que presente el paciente al momento del diagnóstico de lesión precancerosa de cérvix	Cualitativa	Nominal	Diabetes mellitus Desnutrición Hipertensión arterial VIH
Infecciones de transmisión sexual	Son infecciones que transmiten de una persona a otra a través del contacto sexual	Según datos recolectados en el formato de historia clínica perinatal	Cualitativa	Nominal	Ninguna Gonorrea Sífilis Clamidiasis Infección vaginal Condiloma acuminado Tricomoniasis Otras

Resultado de Papanicolau	Evaluación histopatológica de una biopsia de cérvix	Según el informe de Patología	Cualitativa	Ordinal	Inflamación leve Inflamación moderada Inflamación severa Normal
3.Características Epidemiológicas Edad	Tiempo que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser humano	Años cumplidos de la paciente al momento de la toma de muestra cervical.	Cuantitativa	Razón	Años
Etnia	Comunidad natural de hombres que presentan ciertas afinidades raciales, lingüísticas, religiosas o culturales	Percepción del entrevistador al momento de la toma de muestra cervical	Cualitativa	Nominal	Ladino, indígena, Garífuna, Xinca
Escolaridad	Tiempo invertido en formación académica	Nivel de estudio alcanzado	Cualitativa	Ordinal	Ninguna Primaria Secundaria Universitaria
Estado Civil	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles, sobre todo en lo que hace relación a su condición	Estado civil en que se encuentra al momento de la toma de la muestra cervical.	Cualitativa	Nominal	Soltera Unida Casada Viuda

	de soltería, matrimonio, viudez, unión de hecho.				
Número de Parejas Sexuales	Número de personas con las que ha tenido algún tipo de relación sexual, genital, boca-genital.	Número de parejas sexuales al momento de la toma de muestra cervical.	Cuantitativa	Razón	Número de parejas sexuales 1,2,3 o mas
Inicio de Vida Sexual	Edad a la que inicio una vida sexual activa por primera vez.	Edad a la que inicio su vida sexual.	Cuantitativa	Razón	Años
Antecedentes obstétricos	Eventos relacionados al embarazo	En el formato de historia clínica perinatal se evalúa la cantidad de gestas, partos, cesáreas, abortos, hijos vivos e hijos muertos	Variable numérica	Razón discreta	Número de gestas, partos, cesáreas, abortos, hijos vivos e hijos muertos

***NIC I:** Tipo de menor riesgo, representa sólo una displasia leve o crecimiento celular anormal y es considerado una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Se caracteriza por estar confinado al 1/3 basal del epitelio cervical.

NIC II: es considerado una lesión escamosa intraepitelial de alto grado y representan una displasia moderada, confinada a los 2/3 basales del epitelio cervical.

NIC III: Lesión que, considerada también de alto grado, la displasia es severa y cubre más de los 2/3 de todo el epitelio cervical, en algunos casos incluyendo todo el grosor del revestimiento cervical. Esta lesión es considerada como un carcinoma *in situ*.

4.8. Análisis Estadístico

4.8.1. Recolección y tabulación de datos

Para recolectar los datos se diseñará una ficha epidemiológica donde se consignen todas las variables de interés. La tabulación de los datos se realizará en una base de datos diseñada en Excel.

4.8.2. Análisis de datos

El análisis de datos se realizará en SPSS versión 23. Para el resumen y n de los datos se utilizarán tablas de frecuencias absolutas y relativas y gráficas. Para variables cuantitativas se calcularán medianas y cuartiles. Se calculará el intervalo de confianza de proporciones poblacionales para estimar la frecuencia de cada serotipo de VPH. Posibles asociaciones entre variables se evaluarán a través de tablas de contingencia y la estadística de chi cuadrado.

4.9. Aspectos Éticos

La investigación respetó la anonimidad de los sujetos de estudio ya que se omitieron nombres si así lo requería el paciente, se respetó el derecho de autonomía de cada individuo ya que tuvieron la opción de participar o no en la investigación, los pacientes que aceptaron participar lo evidenciaron por medio de la firma, su nombre o huella digital en el consentimiento informado (ver Anexo No. 2)

V. RESULTADOS

Se muestra a continuación, el resumen de resultados de la evaluación de 110 casos de pacientes con lesiones precancerosas, diagnosticadas por colposcopia con resultado de Papanicolaou en la Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt durante enero a diciembre de 2016, a quienes se evaluó con una prueba de reacción de cadena a la polimerasa (PCR) la presencia y genotipo específico de virus del papiloma humano (VPH).

En la tabla 1 y 2 Características demográficas de las pacientes con lesiones precancerosas en cérvix y características clínicas de las pacientes con lesiones precancerosas en cérvix diagnosticadas por colposcopia, donde la edad más frecuente de 45 a 55 años. La lesión pre cancerosas con mayor frecuencia diagnosticada por colposcopia el NIC I, que presentaba en mayor frecuencia un resultado de Papanicolaou normal.

En la tabla 3 se presentan los genotipos del virus del papiloma humano identificados por reacción de cadena de polimerasa en tiempo real (PCR) y su correspondiente gráfica. Identificaron 12 muestras que no detectaron ningún genotipo de VPH. Esto responde al objetivo general.

La tabla 4 resume los antecedentes ginecológicos y obstétricos de las pacientes.

La tabla 5 muestra la distribución de los genotipos identificados según tipo de lesión precancerosa y se complementa con un gráfico 2 de correspondencia simple; esto responde al segundo objetivo específico.

La tabla 6 y gráfica 3 comparan los promedios de número de gestas, menarquía, inicio de vida sexual y número de parejas según genotipo de VPH, esto para responder al tercer objetivo específico.

Tabla 1.

Características demográficas de las pacientes con lesiones precancerosas en cérvix diagnosticadas por colposcopia Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, enero a diciembre de 2016

Características demográficas	Frecuencia	Porcentaje	
Edad	25 a 34 años	15	13.6%
	35 a 44 años	43	39.1%
	45 a 54 años	52	47.3%
	Media (desviación estándar)		42.1 (6.4)
Etnia	Ladino	82	75.2%
	Indígena	27	24.8%
Escolaridad	Analfabeto	5	4.5%
	Primario	35	31.8%
	Básicos	46	41.8%
	Diversificado	14	12.7%
	Universidad	10	9.1%
Ocupación	Ama de casa	53	48.2%
	Comerciante	29	26.4%
	Ejecutivo	13	11.8%
	Profesional	7	6.4%
	Técnico	5	4.5%
	Obrero	3	2.7%
Residencia	Guatemala	43	39.1%
	Jalapa	11	10.0%
	Jutiapa	8	7.3%
	Alta Verapaz	7	6.4%
	El Progreso	7	6.4%
	Quiché	6	5.5%
	Zacapa	6	5.5%
	Otros	22	20.00%

Fuente: Base de datos

Tabla 2.

Características clínicas de las pacientes con lesiones precancerosas en cérvix diagnosticadas por colposcopia Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, enero a diciembre de 2016

Características clínicas de los pacientes		Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico por Colposcopia	Nic I	51	46.4%
	Nic II	50	45.5%
	Nic III	9	8.2%
Virus del papiloma humano	No	12	10.9%
	Sí	98	89.1%
Infección de transmisión sexual	No	108	98.2%
	Sí	2	1.8%
Tipo de ITS	Herpes simple	1	.9%
Resultado de Papanicolaou	Inflamación leve	15	13.8%
	Inflamación moderada	1	.9%
	Inflamación severa	11	10.0%
	Normal	83	75.5%
Hipertensión arterial	No	101	91.8%
	Sí	9	8.2%
Diabetes mellitus	No	85	77.3%
	Sí	25	22.7%
VIH	No	109	99.1%
	Sí	1	.9%

Fuente: Base de datos

Tabla 3.

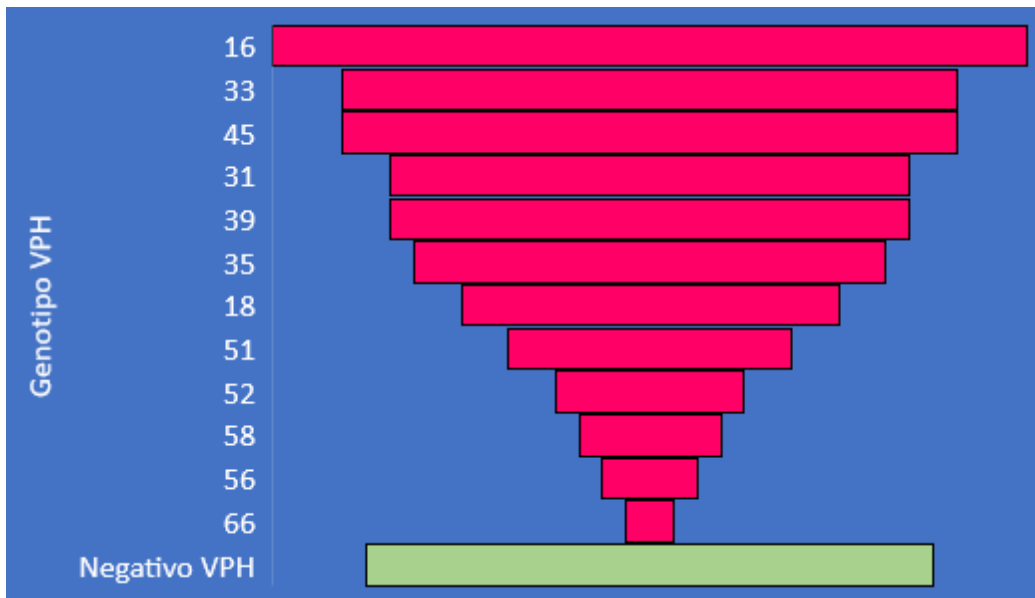
Genotipos del virus del papiloma humano identificados en pacientes que consultan por lesiones precancerosas a la Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, enero a diciembre de 2016 (n = 110).

Tipificación VPH	Frecuencia	Porcentaje
16	16	14.5
33	13	11.8
45	13	11.8
31	11	10.0
39	11	10.0
35	10	9.1
18	8	7.3
51	6	5.5
52	4	3.6
58	3	2.7
56	2	1.8
66	1	.9
Negativo VPH	12	10.9

Fuente: Base de datos

Grafica 1.

Genotipo VPH encontrado en pacientes con lesiones precancerosas de cérvix diagnosticadas por colposcopia Hospital Roosevelt, enero a diciembre 2016



Fuente: Base de datos

Tabla 4.

Antecedentes Ginecológicos y obstétricos de las pacientes con lesiones precancerosas en
cérvix diagnosticadas por colposcopia Consulta Externa de Ginecología del Hospital
Roosevelt, enero a diciembre de 2016

Antecedentes Ginecológicos y Obstétricos	Mínimo	Cuartil 1	Mediana	Cuartil 3	Máximo
Gestas	0	2	3	4	8
Partos	0	2	2	3	8
Cesáreas	0	0	0	1	2
Abortos	0	0	0	0	2
Hijos vivos	0	2	3	3	8
Hijos muertos	0	0	0	0	2
Menarquía	11	11	13	13	16
Inicio de vida sexual	13	15	16	17	20
Parejas sexuales	1	2	3	3	5

Fuente: Base de datos

Tabla 5.

Distribución del genotipo VPH según tipo de lesiones precancerosas diagnosticadas por colposcopia de Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, enero a diciembre de 2016

Genotipo VPH	Diagnóstico					
	Nic I		Nic II		Nic III	
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Negativo a VPH	10	19.6%	2	4.0%	0	0.0%
16	2	3.9%	10	20.0%	4	44.4%
18	2	3.9%	5	10.0%	1	11.1%
31	9	17.6%	2	4.0%	0	0.0%
33	7	13.7%	4	8.0%	2	22.2%
35	4	7.8%	5	10.0%	1	11.1%
39	4	7.8%	6	12.0%	1	11.1%
45	5	9.8%	8	16.0%	0	0.0%
51	4	7.8%	2	4.0%	0	0.0%
52	3	5.9%	1	2.0%	0	0.0%
56	0	0.0%	2	4.0%	0	0.0%
58	1	2.0%	2	4.0%	0	0.0%
66	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%

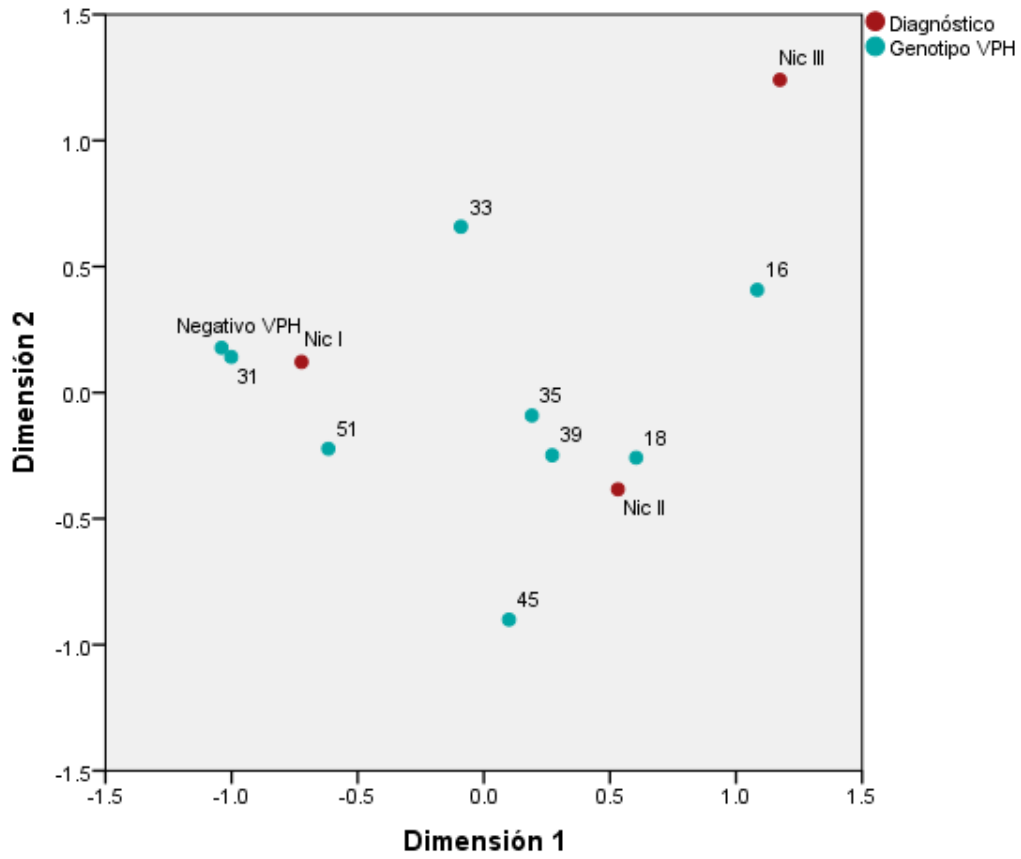
Valor p prueba de ji cuadrado = 0.028

Nota: Para el cálculo de la ji cuadrado se agruparon los genotipos 52, 56, 58 y 66 en una sola categoría

Fuente: Base de datos

Gráfica 2.

Distribución de genotipos de VPH según lesiones precancerosas, análisis de correspondencia simple



Fuente: Base de datos

Tabla 6.

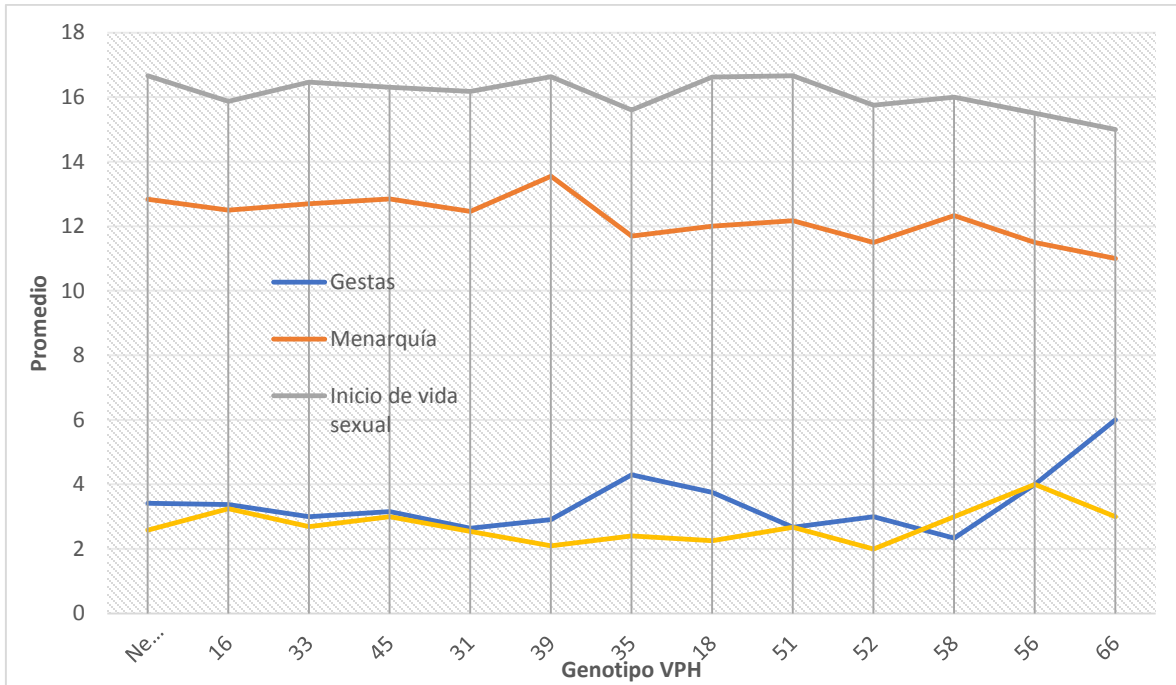
Antecedentes Ginecológicos y Obstétricos según genotipo de VPH en pacientes con lesiones precancerosas de cérvix Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, enero a diciembre de 2016

Genotipo VPH	Promedio Gestas	Promedio Menarquía	Promedio Inicio de vida sexual	Promedio Parejas sexuales
Negativo VPH	3	13	17	3
16	3	13	16	3
33	3	13	16	3
45	3	13	16	3
31	3	12	16	3
39	3	14	17	2
35	4	12	16	2
18	4	12	17	2
51	3	12	17	3
52	3	12	16	2
58	2	12	16	3
56	4	12	16	4
66	6	11	15	3

Fuente: Base de datos

Gráfica 3.

Antecedentes Ginecológicos y Obstétricos según genotipo de VPH de las pacientes con lesiones precancerosas en cérvix diagnosticadas por colposcopia Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, enero a diciembre de 2016



Fuente: Base de datos

VI. ANÁLISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Se determinó con el objetivo general la tipificación de los diferentes genotipos en las pacientes que presentaron lesiones precancerosas de cérvix, diagnosticadas por colposcopia, se pudo observar que 98 de las 110 pacientes (89.1%) con lesiones precancerosas que asistieron a Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, durante el año 2016 presentaban algún genotipo del Virus del Papiloma Humano (VPH). Esto supone el VPH podría estar actuando como un agente etiológico importante de cáncer cervical. De las pacientes evaluadas, la mayoría se clasificaban como NIC I (46.4%) o NIC II (45.5%). En relación con las recomendaciones de la International Agency Reserch of Cancer y OMS, existe bastante evidencia en agregar el screening de VPH en el frotis de Papanicolaou (12).

En Guatemala a pesar que algunos estudios no han identificado al virus del papiloma humano en mujeres con cáncer de cérvix, en otros se observa un aumento de los casos en lesiones pre cancerosas cuando la prevalencia VPH fue mayor, por ejemplo un estudio realizado en Escuintla en el año 2006 a 2007 mostro que en mujeres sexoservidoras presentaban una prevalencia de VPH del 69% y una prevalencia de lesiones pre cancerosas del 83%, casi el doble de la observada en población general cuya prevalencia de VPH fue del 38% y la prevalencia de lesiones pre cancerosas 4.3%(3).

Los tipos identificados con mayor frecuencia fueron el 16 (14.5%), 33 (11.8%), 45 (11.8%), 31 (10.0%), 39 (10.0%), 35 (9.1%) y 18 (7.3%). Es importante indicar las vacunas disponibles solo tienen cobertura sobre los genotipos 16 y 18, que en total suman un 21.8% de los casos, es decir, aún sigue siendo limitada la cobertura de la vacuna. En otros estudios también se ha observado con mayor frecuencia el genotipo 16, más que el 18, en el estudio Baldauf y Col. Realizado en 2008 en más de 2500 mujeres coreanas se encontró que la prevalencia del genotipo 16 fue 42% y del genotipo 18 29%. (8)

Las pacientes presentaban una edad promedio de 42 años, siendo el rango de edad más frecuente de 45 a 54 años (47.3%). La presentación de las lesiones precancerosas con respecto a la edad se presenta en mujeres mayores comparando con la literatura que reportan una prevalencia entre 15 a 30 años para NIC I, de 30 a 34 años para NIC II y de

35 a 49 años para NIC III. En su mayoría eran ladinas (75.8%), de escolaridad primaria a básicos (73.6%), amas de casa o comerciantes (74.6%), provenientes de Guatemala (39.1%). Como se indicó anteriormente, el factor socio económico influye sobre la progresión de las lesiones precancerosas, debido a la falta de acceso a programas de detección precoz y tratamiento; vemos en este estudio que una cantidad importante de mujeres eran analfabetas o tenían solamente educación primaria y eran ama de casa o trabajadoras informales, esto posiblemente las vulvas más propensas a carecer de servicios de salud adecuados. (2)

En cuanto a antecedentes ginecoobstétricos, debido a que estas variables eran conteos, se calcularon medianas y cuartiles para hacer un resumen de estos datos. Las pacientes presentaban una mediana de 3 gestas (2, 4), menarquía a los 13 años (11, 13), inicio de vida sexual a los 16 años (15, 17), 3 parejas sexuales (2, 3). Se puso en evidencia que las pacientes iniciaron su vida sexual de forma temprana ya que la mediana de edad fue de 16 años y 31.8% de estas mujeres habían empezado su vida sexual a los quince años o antes. Al igual que la literatura se observa que la edad en que se presenta NIC III es mayor a NIC II y NIC I, por la tasa de regresión en dichas lesiones precancerosas (2).

Los resultados obtenidos por colposcopia, un 46.4% presentaban NIC I, 45.5% NIC II y un 8.2% NIC III; Papanicolaou anormal (24.5%) y la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus (22.7%), seguido de hipertensión arterial (8.2%), otras ITS (1.8%).

La distribución de genotipos según tipo de lesión precancerosa mostró diferencia estadísticamente significativa (0.028), observándose a través de un análisis de correspondencias simples que las pacientes NIC I poseían los genotipos 31 o 51, o eran negativas a VPH; las pacientes NIC II con genotipos 35, 39, 18 y 45; y las pacientes con NIC III con genotipos 16 y 33. Los datos encontrados en este estudio comparado con la prevalencia global de estas lesiones que es del 10 a 15%, en nuestro país esta duplicada la prevalencia en la lesiones pre cancerosas. Al igual que la progresión de NIC I el cual puede normalizar en un 70%, de los casos según la literatura, como el NIC III con una tasa de progresión a un carcinoma invasor hasta 70%

Finalmente se compararon los promedios del número de gestas, edad en la que se presentó la menarquía, edad de inicio de vida sexual y número de parejas según genotipos de VPH. Los promedios de numero de gestas la gráfica no. 4 no muestra diferencias grandes en los promedios de estas variables según los genotipos identificados. Existe alta relación entre las variables del inicio de vida sexual y la progresión de las lesiones precanceroso de cérvix.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1. En 98 de 110 pacientes (89.1%) con lesiones precancerosas que asisten a Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, durante el año 2016 se encontró algún genotipo del Virus del Papiloma Humano (VPH). Los tipos identificados con mayor frecuencia fueron el 16 (14.5%), 33 (11.8%), 45 (11.8%), 31 (10.0%), 39 (10.0%), 35 (9.1%) y 18 (7.3%). En 10.9% de las pacientes no se detectó ningún tipo de virus del papiloma humano, podría corresponder con falsos positivos, o genotipos no reactivos en el pool de la prueba.
- 6.1.2. Las pacientes presentaban una edad promedio de 42 años, siendo el rango de edad más frecuente de 45 a 54 años (47.3%). En su mayoría eran ladinas (75.8%), de escolaridad primaria a básicos (73.6%), amas de casa o comerciantes (74.6%), provenientes de Guatemala (39.1%). En cuanto a antecedentes ginecoobstétricos, presentaban una mediana de 3 gestas (2, 4), menarquía a los 13 años (11, 13), inicio de vida sexual a los 16 años (15, 17), 3 parejas sexuales (2, 3).
- 6.1.3. Clínicamente, un 46.4% presentaban NIC I, 45.5% NIC II y un 8.2% NIC III; Papanicolaou anormal (24.5%) y la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus (22.7%), seguido de hipertensión arterial (8.2%), otras ITS (1.8%).
- 6.1.4. La distribución de genotipos según tipo de lesión precancerosa mostró diferencia estadísticamente significativa, observándose que las pacientes NIC I poseían los genotipos 31 o 51, o eran negativas a VPH; las pacientes NIC II con genotipos 35, 39, 18 y 45; y las pacientes con NIC III con genotipos 16 y 33. El genotipo 16 y 33 que se encuentran en NIC III tienen alta probabilidad de progresar a un carcinoma in situ o carcinoma invasor.
- 6.1.5. No se observaron diferencias entre el promedio de gestas, menarquía, inicio de vida sexual y número de parejas según genotipos de VPH.

6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Realizar un estudio de tipificación de virus de papiloma humano a nivel nacional en pacientes con lesiones precancerosas con el fin de planificar estrategias de salud pública para la prevención del cáncer de cérvix y estimar el peso de VPH en esta enfermedad.
- 6.2.2. Promover el uso de vacunas contra VPH y realizar estudios de farmacovigilancia para conocer la efectividad y seguridad de estas.
- 6.2.3. Presentar dicho estudio para identificar pacientes con factores de riesgo para la tipificación de virus del papiloma humano, conociendo el genotipo identificar la progresión con seguimientos por Papanicolaou seguidos y colposcopias dirigidas con toma de biopsia para tratamiento en etapas tempranas de carcinomas in situ o carcinomas invasivos.

Plan de Acción Corto Plazo

Identificar pacientes con factores de riesgo, con resultados anormales de Papanicolaou que sean referidas al estudio de colposcopia, para la selección y tipificación de VPH; con el fin de un seguimiento estricto a corto plazo, en pacientes con infección de VPH de alto grado oncogénico; prevenir la progresión de las lesiones precancerosas, a un grado más elevado o un carcinoma in situ; con tratamientos locales o quirúrgicos individualizando el caso.

Plan de Acción a Largo Plazo

La estandarización de la toma de muestra para tipificación del VPH, en las pacientes que presentes lesiones precancerosas por los diferentes métodos de citología, histología, que asisten a los distintos programas de prevención nivel primario y secundario en los servicios del Ministerio de Salud Pública y Asistencia social. Así como la vacunación dentro del esquema preventivo del primer nivel en los programas del Ministerio; la vacunación de pacientes que presentan lesiones visibles externas o internas por genotipos de VPH causantes de las mismas; riesgo de coinfección de genotipos de bajo grado que producen lesiones visibles y genotipos de alto grado en cérvix.

VII. REFERENCIAS

1. Carrillo J, Ochoa F. Virus del papiloma humano: Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. *Gac Mex Onc.* 2004 Abr; 260(13):13-22.
2. Franco E, Franco D, Ferenczy A. Cervical cancer: Epidemiology, prevention and the role of human papilloma virus infection. *CMAJ.* 2001; 164(7): 55-75.
3. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Salud Reproductiva; protocolo de Papanicolaou. [en línea] Guatemala: MSPAS; 2011. [citado 25 oct 2015]. Disponible en: <http://www.mspas.gob.gt/files/Descargas/ProtecciondeSalud/componentecancer/GUIA%20PRACTICA%20DE%20TAMIZAJE%20CERVICO%20UTERINO.pdf>
4. Suárez E, Prieto M, Rojas I, Muralles L, Castillo F, Briones A, et al. Programa nacional de cáncer cervicouterino: Virus Papiloma Humano. *Rev Obs Ginecología (Chile).* 2001; 66(6): 480-491.
5. México. Instituto Nacional de Seguridad Social. Ginecología y Obstetricia; Lesiones de cérvix. [en línea] Mexico: IMSS; 2013. [citado 12 dic 2015]. Disponible en: <http://cvoed.imss.gob.mx/COED/home/normativos/DPM/archivos/coleccionmedicinadeexcelencia/06%20Ginecolog%C3%ADa%20y%20obstetricia-Interiores.pdf>
6. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cervical cancer in England: Evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 1999; 318(2): 904-906.
7. Nasiell K, James R, Claire F, Arturs G. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *AJOG.* 1999; 67(2): 665-669.
8. Baldauf J, Arten R, Clos U. Comparison of the risk of cytologic surveillance of women with atypical cells of low-grade abnormalities on cervical smear: Review of the literature. *ejog.* 2008; 76(3): 193-199.

9. Lorincz A, Reid R, Jenson A. Human Papillomavirus Infection of the cervix: Relative risks association of 15 common anogenital types. *AJOG*. 1999; 79(2): 328-337.
10. Lethinen M, Dillner J, Kmecht P. Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: A nested case-control study. *BMJ*. 1996; 312(4): 537-539.
11. Franco E, Villa L, Sobrinho J, Cars I, Yohumo H. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *The Journal Infectious Diseases*. 2009; 180(3): 1415-1423.
12. McCrory D, Matchar B, Bastian L. Evaluation of cervical cytology: Evidence report-technology assessment. Agency for Health Care Policy. 1999; 4(1): 35-39.
13. Louis L, Bosch X, Shah V, Meheus. The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *BMJ*. 2012; 50(1): 283-284.
14. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Carol H, Hermt H, Hitrs J, et al. Human Papillomavirus and DNA testing in Cervical Cancer Screening. *JAMA*. 2000; 283(5): 87-93.
15. Joura E, Leopoldter S, Hernández M, Wheeler M, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: A combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet*. 2007; 369(2): 1693-1702.
16. Garland M, Hernández M, Wheeler C, Pérez G, Harper M, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356(1): 1928-1943.
17. Weller C, Stanberry R. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA*. 2007; 297(3): 876-878.

18. Serrano L, Medina O, Melgarejo D, Bravo M. Tipificación del virus papiloma humano mediante secuencia directa en mujeres con citología anormal. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2003; 7(1): 18-24.
19. Melo A, Montenegro S, Hopper T, Capurro I, ROA I. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX región- Chile. *Rev Méd Chile (Chile)*. 2003; 131(2): 1382-90.
20. Peng H, Rothp O, Csussy D, Rawls W. Comparison of the cytobrush and cotton swabs in sampling for filter in situ hybridization detection of human 16 and 18 DNA. *JAMA*. 1998; 32(6): 311-323.
21. Murillo R, Molano M, Martinez G, Mejia JC, Gamboa O. HPV prevalence in Colombian women with cervical cancer: implications for vaccination in a developing country. *AJOG*. 2009; 25(4): 653-598.
22. Zehbe I, Tachezy R, Mytilineos J, Voglino G, Mikyskova I, Delius H, et al. Human papillomavirus 16 E6 polymorphism in cervical lesions from different European populations and their correlation with human leukocyte antigen class II haplotypes. *Int J Cancer (France)*. 2001; 94(5):711–716.
23. Mayo T, Imtiaz R, Doan HQ. Human Papillomavirus: Epidemiology and Clinical Features of Related Cancer. *Virusese anda Humand Cancer*. 2014; 20(4): 199-228.
24. Hariri S, Unger R, Sternberg M. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204(4):566-573.
25. Muñoz N, Bosch F, De Sanjose S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(5): 518-527.

VIII. ANEXOS

Anexo #1



Boleta de recolección de datos

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL ROOSEVELT
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Tipificación del Virus del Papiloma Humano en mujeres con lesiones pre cancerosas de cérvix

Investigador: _____ Registro médico: _____ No. Correlativo: _____

Fecha toma de la Muestra: _____

Datos Generales:

1. Nombre de la paciente: _____
2. Edad: _____
3. Etnia: _____
4. Residencia: _____
5. Escolaridad: _____
6. Fuma: Si No

Antecedentes Gineco-Obstétricos

8. G: P: C: Ab: Hv: Hm:

9. Menarquía:

10. Inicio Vida sexual:

11. Número parejas sexuales:

12. Enfermedades de transmisión sexual:

13. Papanicolaou:

14. Comorbilidades

❖ Hipertensión arterial

❖ DM tipo II

❖ VIH

❖ Desnutrición

❖ Otra:

Cuál: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “ **TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON LESIONES PRE CANCEROSAS DE CERVIX**” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.