

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

CARACTERIZACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO, DIAGNOSTICADA POR HALLAZGOS CITO HISTOLÓGICOS, EN  
MUJERES QUE ASISTEN A LA CLÍNICA DE ESPECIALIDADES

APROFAM - ONG

**INFORME DE TESIS**

PRESENTADO POR

MITZI EUNICE HERNÁNDEZ CARACÚN

PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICA BIÓLOGA

GUATEMALA, MARZO DE 2007

## JUNTA DIRECTIVA

Ph. D. Oscar Cóbar Pinto	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Angel Damián Reyes Valenzuela	Vocal IV
Br. Angel Jacobo Conde Pereira	Vocal V

## **ACTO QUE DEDICO:**

### **A DIOS,**

Por la felicidad de mi existir. Le agradezco la oportunidad de alcanzar con éxito cada una de mis metas y en especial por todas las personas que me hacen sentir y experimentar su amor.

### **A MIS PADRES,**

Por enseñarme que en la vida la felicidad es la que cuenta, y que lo que se logra con felicidad y amor, tiene mucha mayor gratificación. También por apoyarme en todas mis necesidades desde el primer momento de vida hasta la actualidad. Gracias por los sacrificios de amor que realizaron para mí.

### **A MARYLU, NOEMI, INGRID Y MARIO,**

Por todos los momentos que como amigos compartimos diariamente, haciendo que nuestra convivencia familiar sea dinámica y especial. Gracias por su presencia y amistad.

### **A MIS COLEGAS Y AMIG@S,**

**Ana, Rina,** Maria José, Pamela, Eva, Vanesa, Dunia, Gaby V, Gaby R, Gaby O, Ceci, **Jose,** Alvaro, Carlos, Rodrigo, Ervin, Anael, José R, José A. Por ser siempre un grupo super animado, aventurero y unido. Gracias por ofrecerme su apoyo y amistad, también por alegrar cada día que compartimos y por crear recuerdos de experiencias inolvidables y muy gratas. Cada uno es especial para mi, pero sobresalientes solo tres.

También a todos aquellos amigos con quien compartí a lo largo de toda mi vida universitaria.

Y recuerden, que la amistad es "la felicidad que a veces es una bendición, pero por lo general es una conquista, tendremos momentos difíciles, vamos a afrontar muchas desilusiones..., pero todo es pasajero, y no deja marcas. Y en el futuro podremos mirar hacia atrás con orgullo y fe" (P. Coelho).

### **A LOS DOCENTES AMIGOS,**

Que tomaron la decisión de cumplir con una de las misiones más sobresalientes en el mundo, la formación humana. Gracias por todos los ejemplos brindados, los consejos planteados, así como también los conocimientos transmitidos. Sobre todo aquellos que me ayudaron a formar un buen criterio sobre lo correcto y lo incorrecto.

Recordándome que las pruebas más duras, es la paciencia para esperar el momento exacto y el coraje de no decepcionarnos con lo que encontramos.

## **AGRADECIMIENTOS:**

“La interdependencia es un valor superior a la independencia”, por lo que agradezco la colaboración y ayuda de las siguientes personas e instituciones en la elaboración del presente trabajo de investigación:

**M.A. Kenia Caballeros, Asesora:**

Quien a pesar de la distancia Sólola – Guatemala, acepto la asesoría de este trabajo de investigación poniendo a disponibilidad su tiempo, voluntad y conocimientos para el fortalecimiento de este proyecto.

**Dr. Edwin Morales, Asesor:**

Por el apoyo incondicional dentro de APROFAM-ONG y por las diferentes recomendaciones planteadas durante el desarrollo de este proyecto de investigación.

**Dr. Oscar Franco, Asesor:**

Por todo el fortalecimiento teórico – práctico, así como también por la amistad brindada.

**Licda. Rebeca Méndez, Revisora:**

Por su disponibilidad y colaboración en la revisión de este trabajo. Un agradecimiento especial por los consejos, confianza y apoyo brindados.

**Licda. Vivian Matta, Revisora:**

Por su tiempo y ayuda en el desarrollo de esta investigación.

**Universidad San Carlos de Guatemala:**

Agradezco toda la colaboración de su personal administrativo y docente.

**APROFAM – ONG:**

Por haber abierto las puertas para la realización de este trabajo de investigación, así como también a cada una de las personas que colaboraron desinteresadamente.

## I. ÍNDICE

	Pág.
II. RESUMEN.....	7
III. INTRODUCCIÓN.....	9
IV. ANTECEDENTES.....	11
A. Epidemiología y factores de riesgo.....	11
1. Epidemiología descriptiva.....	11
2. Factores de riesgo.....	12
B. Etiología.....	15
1. Estructura del Virus del Papiloma Humano (VPH).....	16
2. Ciclo de desarrollo (proceso infeccioso).....	17
C. Respuesta inmunitaria a la infección por VPH.....	18
D. Manifestaciones clínicas.....	20
1. Infección sin expresión patológica.....	20
2. Enfermedad con expresión mínima.....	20
3. Enfermedad con expresión activa.....	22
E. Diagnóstico de la infección por VPH.....	22
1. Citología exfoliativa.....	23
2. Colposcopia o Cervicografía.....	24
3. Histología.....	24
4. Microscopía electrónica.....	24
5. Identificación de antígenos.....	26
6. Hibridización molecular.....	27
F. Tratamiento.....	28
G. Avances científicos.....	29
H. Asociación del VPH y el desarrollo de cáncer.....	31
I. Prevención y control del VPH.....	32
V. JUSTIFICACIÓN.....	34
VI. OBJETIVOS.....	35
VII. HIPÓTESIS.....	36
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	37
IX. RESULTADOS.....	41

X.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	44
XI.	CONCLUSIONES.....	48
XII.	RECOMENDACIONES.....	49
XIII.	REFERENCIAS.....	50
XIV.	ANEXOS.....	56
	1. Figuras sobre la infección por el VPH.....	57
	2. Boleta de APROFAM-ONG con formato SM-005.....	61
	3. Boleta Complementaria No.1, entrevista para la paciente.....	62
	4. Boleta Complementaria No. 2, recolección de datos.....	63
	5. Boleta Complementaria No. 3, instructivo para el llenado de la Boleta para la recolección de datos durante la entrevista.....	64
	6. Tabla de resultados No. 1.....	66
	7. Tabla de resultados No. 2.....	67
	8. Tabla de resultados No. 3.....	68
	9. Tabla de resultados No. 4.....	69
	10. Tabla de resultados No. 5.....	70
	11. Tabla de resultados No. 6.....	71

## II. RESUMEN

El presente estudio se realizó con el objetivo de caracterizar la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), determinada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG. Para ello, se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal con una muestra de 370 pacientes femeninas, las cuales fueron seleccionadas aleatoriamente y según criterio de inclusión.

Los datos utilizados en el estudio fueron recolectados de la boleta oficial con formato SM-005 para la recolección de muestra, utilizada por APROFAM-ONG y a través de una entrevista por pregunta directa, posteriormente se realizó una base de datos y fue analizada con el programa EPIDAT versión 3.0.

Se determinó la prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH), las proporciones en porcentajes del desarrollo de lesiones neoplásicas, de los síntomas y signos clínicos presentados por las pacientes. Para determinar los factores de riesgo se utilizaron tablas de contingencia de 2 x 2 simples, utilizando un nivel de confianza al 95%, la razón de prevalencias como medida de asociación y el Ji cuadrado como prueba de significancia.

La prevalencia de la infección por el VPH obtenida en este estudio fue del 1.35% (5/370), inferior a las reportadas en estudios moleculares, pero debe tenerse presente que en países en vías de desarrollo la prueba de Papanicolaou sigue siendo el método de tamizaje por elección.

De acuerdo con este estudio puede señalarse que el VPH afecta principalmente a las mujeres menores de treinta y seis años, ya que el 100% de los casos se encontró dentro de este grupo. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que en estas edades existe mayor actividad sexual y promiscuidad.

En las cinco pacientes que presentaron infección por el VPH se encontró que el 80% (4/5) mostró Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) de grado 1 y ninguna de ellas, coinfección con otros agentes patógenos de transmisión sexual. Al analizar los signos clínicos, las proporciones encontradas fueron leucoplaquia 60% (3/5),

papilomas 20% (1/5) y efecto de mosaico 20% (1/5); en lo referente a síntomas clínicos, se observó flujo en 60% (3/5) de las pacientes, irritación en 20% (1/5) e inflamación en 20% (1/5) de ellas.

En lo referente a los factores relacionados con el comportamiento sexual, se encontró que haber tenido de cinco a siete parejas sexuales desde que se inició la vida sexual, aumenta el riesgo de desarrollar infección por el VPH, este hallazgo prueba el papel etiológico del VPH como un agente de transmisión sexual.

Se consideró también el tipo de relación sexual como hábito de higiene, aunque la de tipo anal no fue una variable significativa; la de tipo oral si mostró asociación con el desarrollo de la infección, mostrando ser un factor de riesgo.

En este estudio se estableció y reafirmó que el no uso del condón masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de la infección por VPH, debido a que en el órgano genital masculino la presencia de algunas verrugas pueden pasar desapercibidas.

Al evaluar distintos factores hormonales y citohistológicos, se evaluó la relación de la edad en años de las pacientes con la infección por el VPH encontrando que las que indicaron tener entre los 16 a 25 años mostraron mayor riesgo de desarrollar infección por el VPH.

En la categoría de factores inmunosupresores, el desvelo frecuente representa un factor de riesgo, ya que se sabe que este induce alteraciones en el sistema nervioso e inmunitario, lo que favorece el desarrollo de la infección por el VPH.

El embarazo y la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), fueron incluidos en el presente estudio, pero no se presentaron casos.

### III. INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un grupo viral que actualmente posee 100 tipos, de los cuales 30 se transmiten sexualmente y es considerado como el más importante en el desarrollo de cáncer en el tracto genital femenino (1-3). Es causante de verrugas en la piel, papilomatosis laríngea en el recién nacido y condiloma acuminado de la vulva, ano y cuello uterino (4,5).

Las consecuencias a largo plazo de la mayoría de las enfermedades de transmisión sexual, como la papilomatosis, son más severas para las mujeres; siendo común que cursen asintomáticas o con signos y síntomas mínimos, lo que frecuentemente lleva a un diagnóstico equivocado o a la falta de él en muchos casos, aumentando de esta manera el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino (6,7).

Durante mucho tiempo la infección por el VPH del tracto genital femenino había sido poco estudiada, pero desde el advenimiento de la técnica de hibridación molecular a principios de los años 80 y su aplicación para determinar los agentes etiológicos de cáncer, a aumentado el interés sobre el VPH dentro del ámbito de la salud debido a su alta asociación con el cáncer cervicouterino (8,9).

La papilomatosis es un problema muy frecuente y se estima que aproximadamente 3 de cada 10 mujeres con vida sexual activa tienen algún tipo de infección por el VPH que es detectada, en la mayoría de los casos, por un examen citológico, colposcópico o histológico y no por un simple examen ginecológico, pues la mayor parte de estas infecciones son subclínicas; siendo necesaria la combinación de las tres pruebas para una adecuada identificación de la infección por el VPH (7,10).

Guatemala es un área a riesgo debido a las características socioeconómicas de la población (pobreza, hacinamiento y falta de educación, en especial de la salud sexual y reproductiva) por lo que es importante la visualización de la prevalencia de la infección, las características clínicas y los factores de riesgo que presentan las mujeres a las que se les diagnostica la papilomatosis con el objetivo de mejorar y/o actualizar los programas de prevención y control.

En el presente estudio se caracterizó la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), determinada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG. Para ello se realizó el tamizaje a través de citología exfoliativa y se obtuvo el diagnóstico conclusivo por colposcopia y biopsia cervical, con la finalidad de establecer la prevalencia de la infección por el VPH.

Se realizó la cuantificación en porcentajes del desarrollo de lesiones neoplásicas y los síntomas o signos clínicos; también se realizó una entrevista lo que permitió establecer, después de un análisis estadístico con el programa EPIDAT versión 3.0, los factores de riesgo asociados al desarrollo de la infección.

El estudio se llevó a cabo en la Organización no Gubernamental “Asociación Pro Bienestar de la Familia de Guatemala” (APROFAM – ONG), ya que es una institución de salud que presta sus servicios a un gran número de personas en la ciudad capital de bajos recursos, lo que contribuye al control de un número significativo de la población capitalina.

## IV. ANTECEDENTES

### A. Epidemiología y factores de riesgo asociados

#### 1. Epidemiología descriptiva

Zur Hausen H. en 1976 fue el primero en relacionar y estudiar el Virus del Papiloma Humano (VPH) y su participación en carcinogénesis, posteriormente diversos estudios clínicos, epidemiológicos y moleculares lo establecen como el principal agente etiológico del cáncer cervicouterino (CaCU) y como el más frecuente de todas las enfermedades de transmisión sexual (4,5).

Se le denomina así debido a que causa varias clases de papilomas en el humano, afecta epitelios estratificados queratinizados y mucosas con una alta especificidad, estando asociados con la aparición y persistencia de neoplasias benignas y malignas (11-13).

Algunas de las cepas del VPH causan verrugas comunes en pies y manos, pero otras las forman en la boca y en el área genital, mostrando patrones de distribución no absolutos. El espectro clínico relacionado con el VPH va desde estadíos subclínicos (condiloma plano e invertido) pasando por condilomas acuminados y todos los grados de displasia hasta cánceres invasivos (4,10,14,15).

La vía de transmisión para el VPH es de persona a persona, por contacto directo con áreas de la piel y fluidos contaminados. El VPH genital se transmite básicamente por vía sexual, aunque se han sugerido infecciones por fómites (como instrumental y ropa contaminada). Además se ha reportado la transmisión vía placentaria en hijos nacidos por parto natural de pacientes portadoras del virus produciendo papilomas laríngeos (5,16).

El área genital puede infectarse por al menos 30 de los 100 tipos de VPH y la infección se torna persistente con los tipos de alto riesgo (16,18,31,33 y 35), encontrándose éstos en el 93 % de los cánceres cervico uterinos reportados en el mundo y siendo específicamente, el VPH-16 asociado al 50 % (10,15).

Este virus está considerado como el causante número uno del cáncer cervico uterino y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo.

Sólo en México D.F. se registran más de 2,200 muertes por cáncer cervico uterino al año y en Venezuela, según cifras del Ministerio de Sanidad, el 60 % de los habitantes están infectados con el VPH; se estima que de 100 mujeres infectadas dos desarrollarán cáncer uterino, siendo la primera causa de muerte en mujeres entre los 20 y 60 años de edad. En Guatemala el Registro Nacional de Cáncer sitúa en primer lugar al cáncer cervico uterino, ya que constituye el 54.5 % de las neoplasias en mujeres (15,17).

## 2. Factores de riesgo

La determinación de los grupos de personas en riesgo de infectarse con el VPH es difícil, debido a que no todos los factores influyentes son evaluados en los estudios científicos, éstos varían unos de otros y permiten solamente acumular datos importantes que proveen solidez a ciertos factores (18).

Los factores de riesgo mayormente asociados con la infección del VPH son:

### a. Factores sexuales

El VPH fue el primer virus transmitido experimentalmente de huésped a huésped y se cree que los factores sexuales, son los más sobresalientes y relevantes para la infección por el VPH, a continuación se indican algunos aspectos pertenecientes a éste grupo (18).

- i. Contactos sexuales a edad temprana y múltiples parejas: el riesgo de contraer el VPH se ve fuertemente influido por el número de compañeros sexuales y la edad en el primer coito, así como la conducta biológica sexual del esposo o de los compañeros de la mujer. El inicio de las relaciones sexuales en edades tempranas aumenta el riesgo debido a que durante la adolescencia, se produce la migración de la unión escamocolumnar hacia el endocérvix mediante un proceso de metaplasia epitelial. En este proceso, el epitelio cilíndrico es reemplazado por epitelio plano estratificado y da origen a la llamada zona de transformación, donde se localiza la mayor parte de las neoplasias del cuello uterino.

Recientemente se ha indicado que la proliferación rápida de las células infectadas por el VPH, en este período de gran actividad regenerativa, produce la expansión lateral de las células portadoras del genoma vírico (17,18).

- ii. Historia de infecciones por transmisión sexual (ITS) y el tipo de relaciones (orales, anales y otras): se relacionan, ya que se cree aumentan el riesgo de contraer el VPH, por la manifestación de aspectos relacionados con la higiene de las relaciones sexuales de las mujeres o de sus compañeros sexuales (15,17).
- iii. Utilización de preservativo: la utilización de condones da cierto grado de protección a la mujer, pero no siempre previenen la infección, ya que no cubren el área del escroto (la bolsa que recubre los testículos); la existencia de algunas verrugas puede pasar desapercibida, bastando el contacto de piel con piel para que el virus se transmita (19).

#### b. Factores hormonales y citohistológicos

Muchas alteraciones fisiológicas favorecen la infección por el VPH, ya que desencadenan cambios en las características celulares que conllevan a cambios en la respuesta inmunológica mecánica. Por ejemplo la edad y las infecciones vaginales (*Candida sp.* y *Gardnerella vaginalis*) pueden alterar el pH ácido de la vagina favoreciendo la infección por el VPH (18).

- i. Edad: la infección genital por el VPH es muy frecuente entre las mujeres jóvenes con actividad sexual debido a que el virus necesita un epitelio maduro para poder desarrollarse. La mayor frecuencia del VPH se encuentra en mujeres entre 20 – 24 años, su frecuencia disminuye con la edad, independientemente de otros factores de riesgo. Esto puede explicarse por la adquisición de inmunidad o cambios hormonales con el incremento de la edad (18).
- ii. Embarazo: este ejerce una inmunosupresión transitoria que se ha señalado como causa de la recrudescencia de los condilomas acuminados, también el cambio de los niveles hormonales contribuye al desarrollo de la infección, ya que la progesterona promueve la producción y proliferación del VPH (15-17).

- iii. Anticonceptivos: el uso prolongado de los anticonceptivos hormonales puede aumentar el riesgo y puede ser responsable del aumento de la detección del VPH. Se ha considerado que la progesterona promueve la producción y proliferación del VPH en células infectadas y, en efecto, se ha observado un elemento con respuesta a la hormona en la región no codificadora del VPH genital. Esto puede explicar por qué las mujeres que utilizan anticonceptivos durante mucho tiempo parecen tener un riesgo levemente elevado (17,19,20).

c. Factores inmunosupresores

La inmunidad humoral y celular tiene un papel importante en las infecciones por el VPH. Las pacientes con transplantes, embarazadas, las que reciben quimioterapia y las pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tienen una alta prevalencia de papilomatosis, lo que sugiere que la inmunidad mediada por células puede tener una participación clave en la autodefensa contra la infección por el VPH. Muchas conductas como la anorexia, bulimia, tabaquismo, alcoholismo y drogadicción alteran la respuesta inmune desarrollada por el cuerpo ante la invasión por un agente extraño, facilitando de esta manera que la infección se lleve a cabo (18).

- i. Tabaquismo: ha sido un factor de riesgo bien conocido, especialmente en el desarrollo de lesiones neoplásicas. Se ha señalado la acción directa de los cigarrillos sobre el cuello uterino con base en que los metabolitos de la nicotina pueden encontrarse en el moco cervical de las fumadoras. El historial de fumadora aumenta el riesgo de presentar infección productiva por el VPH, dependiendo del número de cigarrillos que consuma al día (8,18).
- ii. Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH): la infección por el VPH es facilitada ya que la presencia del VIH propicia en el paciente un estado de supresión o ausencia del control inmunológico protector que detecta reproducciones anormales celulares, la interrupción del equilibrio normal entre la proliferación (crecimiento) celular y la diferenciación (la especialización de las funciones celulares que ocurre después de cierto número de divisiones celulares) (4,21,22).

- iii. Alcoholismo, desvelo frecuente y consumo de drogas ilegales: estos son aspectos que inducen alteraciones en el equilibrio del sistema inmunitario y también están estrechamente relacionados a un estilo de vida sexual desordenada (12).

d. Factores varios

A continuación, se indican factores de índole diversa, que no pueden ser clasificados dentro de las categorías anteriores pero que también ejercen un efecto favorecedor.

- i. Utilización de tampones: las mujeres deben tener cuidado con los productos que usan durante la menstruación; la inserción de los tampones puede trasladar el virus, si se encuentra presente, desde los labios hacia el interior de la vagina. Estos también pueden retener y transmitir el virus, por lo que deben ser descartados adecuadamente (12,15).
- ii. Nivel educativo: ciertos patrones culturales y de educación limitada exponen a muchas mujeres a los agentes etiológicos de la enfermedad y probablemente expliquen la alta persistencia del VPH en América Latina. En países en vías de desarrollo existe un gran número de mujeres con baja escolaridad; la que consecuentemente, no posee el conocimiento respecto a la realización de controles periódicos de Papanicolaou para detectar algún tipo de malignidad y mucho menos, sobre los factores de riesgo asociados (8,12).

## **B. Etiología**

El Virus del Papiloma Humano (VPH) produce una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el aparato genital femenino; sin embargo, la infección por el VPH o su detección no equivale necesariamente a la expresión de la enfermedad. A continuación se describen aspectos vinculados con el VPH, los que se correlacionan con manifestaciones clínicas expresadas de manera inactiva o activa y a la evolución natural de los trastornos patológicos (5,18).

## 1. Estructura del Virus del Papiloma Humano (VPH)

Históricamente, los papilomavirus han sido agrupados junto con los poliomavirus para formar la familia *Papovaviridae*, este término deriva de las dos primeras letras de los primeros virus agrupados (*Papillomavirus* de conejo, *Poliomavirus* de ratones y *Vacuolating* de simios). Los papilomavirus y poliomavirus pueden ser distinguidos fácilmente por diferencias en el tamaño de los viriones (55 nm y 40 nm) y del genoma (8 kp y 5 kp) respectivamente. Además, el ADN de éstas dos subfamilias no hibridizan, y presentan características antigénicas diferentes. Por lo que actualmente son considerados como subfamilias individuales a la familia *Papovaviridae* (5).

El VPH es un virus con cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeras, carece de membrana, posee un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8 kp de bases y mide 55 nm de diámetro; se reconocen 100 tipos, de los cuáles se establecen por diferencias en su ADN al menos el 90 por ciento, aproximadamente 30 de éstos se transmiten sexualmente (1,11) (Anexo 1, figura 1).

Su genoma se puede dividir en tres zonas: la región larga de control (*RLC*), la región temprana (*E= Early*), y la región tardía (*L= Late*). La región *RLC* corresponde al 15 % del genoma viral y contiene los promotores que inician la replicación y controlan la transcripción. La región *E* representa el 45 % del genoma y contiene 7 marcos de lectura abierta que codifican para proteínas no estructurales, cuya función es controlar la replicación del ADN e inducir la transformación maligna de la célula huésped, este segmento produce proteínas que intervienen en la maduración de las partículas virales y se cree que inicia los cambios coilocíticos en las células epiteliales. La región *L*, corresponde al 40 % del genoma y contiene dos genes que codifican para proteínas estructurales de la cápside (5,11) (Anexo 1, figura 2).

A pesar de su amplia distribución, muestran un alto grado de tropismo celular induciendo la formación de lesiones benignas (verrugas o papilomas), y en asociación con ciertos cofactores pueden producir carcinomas. De acuerdo a la malignidad de las lesiones que producen se clasifican en: virus de bajo riesgo, los que producen lesiones benignas (VPH tipos 6 y 11) y de alto riesgo, que producen lesiones precancerosas y cancerosas (VPH tipos 16,18,31 y 45) (1,5,23).

## 2. Ciclo de desarrollo

El proceso infeccioso por el VPH tiene un período de incubación de 4 a 6 semanas, aunque otros estudios afirman que puede ser de hasta 3 meses. La información sobre el ciclo de desarrollo ha sido obtenida principalmente a partir de experimentos en monos africanos y el virus simiano (*Simian vacuolating – 40*), pero es aplicable a el VPH con excepción de que el ciclo de desarrollo es más largo (10,24) (Anexo 1, figura 3).

### a. Infección en células basales

El VPH penetra a través de microlesiones e inicia un proceso infeccioso para lo que requiere una continuidad de tejidos, de manera que el virus pueda ponerse en contacto con las *células basales o permisivas*. Estas células continúan su diferenciación celular a *células espinosas* y simultáneamente se da la replicación viral, ya que el promotor que regula la síntesis proteica sólo se activa en células parcialmente diferenciadas (1,5,20).

El ensamble de los viriones se lleva a cabo en estratos superiores de los epitelios cuando las células han realizado su segunda diferenciación (*células granulares*), ya que es un requisito la maduración de la célula para este evento. Finalmente, en las *células escamosas* (diferenciación final) los viriones son expulsados y pueden iniciar un nuevo ciclo de infección (1,5,20).

La infección productiva resulta en efectos citopáticos evidentes por la formación de los coilocitos característicos que muestran vacuolización citoplásmica, hiperchromasia y agrupación de la cromatina. Pueden también producirse cambios histológicos en epitelios permisivos e incluyen proliferación de la capa basal (acantosis), formación de queratina (paraqueratosis, hiperqueratosis) e hipercrecimiento capilar con formación de proyecciones papilares (papilomatosis) patognomónicas del virus (1,5,20) (Anexo 1, figuras 4 y 5).

### b. Infección de células en proceso de diferenciación

El proceso de infección es similar al descrito para las células basales, sin embargo la fase de replicación no ocurre o es deficiente, por lo que la infección

resulta incompleta o abortiva y se caracteriza por la expresión de una sola parte del genoma viral, pudiendo transformar las células infectadas hacia un fenotipo maligno sin la producción de viriones. Esta es estimulada a dividirse y comportarse como una célula transformada volviéndose no susceptible al control que regula las células normales (1,5,23).

La infección latente u oculta se desarrolla cuando el virus puede mantenerse en la capa basal del epitelio como una pieza cromosómica separada de ADN circular, haciendo que las células infectadas sean histológicamente indistinguibles de las no infectadas (20).

En la infección no productiva el virus oncogénico no permite la diferenciación de las células y por lo tanto, no permite que se complete el ciclo vital del virus; estas infecciones constituyen un término de muerte biológica para el virus y se producen en la displasia de alto grado y en el cáncer invasivo. Los cambios coilocitóticos disminuyen a medida que aumenta el grado de la proliferación de células basales, la atipia nuclear, el pleomorfismo, las figuras mitóticas atípicas y la pérdida progresiva de la maduración basal a superficial; las que se reconocen como características de la neoplasia asociada al VPH (20).

### **C. Respuesta inmunitaria a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH)**

Los VPH son estrictamente epiteliotrópicos y durante la evolución natural de la infección no inducen inflamación dentro del tejido infectado. Debido a que los queratinocitos, las células blanco naturales para la infección por el VPH, no son células presentadoras de antígeno especializadas (APC, por sus siglas en inglés), puede inclusive prevenirse o evitarse el inicio de una respuesta inmunitaria eficaz en células infectadas por dicho virus (por inducción de tolerancia periférica). De hecho la prolongada existencia durante toda la vida de dichos virus es consecuencia de la capacidad que poseen para escapar a la respuesta inmunitaria del huésped. Por otro lado, los mecanismos inmunitarios claramente tienen un papel en el control de las infecciones del virus, esto se demuestra por la presencia de células mononucleares (sobre todo CD4<sup>+</sup> y macrófagos) en los papilomas en regresión y por la mayor

frecuencia de infecciones por el VPH clínicamente manifestadas en individuos inmunosuprimidos. Los mecanismos que disparan la inducción de una respuesta inmunitaria eficaz contra lesiones vinculadas con el VPH en la actualidad se desconocen (18).

Se comprende que los mecanismos inmunitarios que llevan a la formación de anticuerpos, durante la evolución natural de la infección por el VPH, sean equivalentemente alterados como la inmunidad mediada por células. No ocurre exposición directa de proteínas virales a las células inmunocompetentes y la formación de anticuerpos, en particular contra las proteínas de la cápside, pueden muy bien depender de la infección secundaria a través de pequeñas heridas resultantes en la exposición de estas proteínas a APC como los macrófagos o células dendríticas. Es más fácil comprender cómo la respuesta inmunitaria humoral específica para el VPH puede despertarse en pacientes con cáncer vinculado con este virus, puesto que en tales tumores las proteínas virales son liberadas de tejidos que crecen invadiendo (18).

Se han caracterizado poco los mecanismos inmunitarios que siguen a las infecciones por el VPH. Sin embargo, está bien establecida la relación de los anticuerpos séricos contra proteínas del VPH con enfermedades relacionadas de dicho virus. Los anticuerpos contra algunas proteínas virales tempranas, pero también contra cápsides virales se encuentran en un porcentaje significativo de pacientes con enfermedades malignas y benignas vinculadas con el VPH. Sin embargo, un pequeño número de pacientes carece de anticuerpos detectables. No se sabe si la falta de respuesta inmunitaria tiene algún significado biológico para la paciente o meramente refleja diferencias en la presentación de antígenos durante la evolución de la infección. Claramente, la baja sensibilidad relativa de las pruebas serológicas los hace poco adecuados para propósitos diagnósticos (18).

## D. Manifestaciones clínicas

Se sabe que hay una amplia variedad de manifestaciones clínicas individuales, que talvez son reguladas por la respuesta inmunitaria local o sistémica del huésped y la presencia o ausencia de cofactores. Típicamente, durante la evolución de la enfermedad, pueden presentarse las manifestaciones clínicas que se mencionan en orden decreciente en función a su frecuencia:

### 1. Infección sin expresión patológica

Se denomina así ya que no manifiesta signos o síntomas, por lo que no puede ser detectada por inspección ginecológica ni por pruebas citohistológicas, sino que requieren pruebas de detección del ADN vírico. En ésta los virus se encuentran en la fase de incubación estableciéndose la infección con interacción célula - virus regulada por factores locales. La infección viral puede permanecer sin expresión activa obvia de la enfermedad, supuestamente en las células basales, talvez en casi todas las personas expuestas al VPH. Debido a que en la portadora no se presentan los síntomas, existe un gran porcentaje de infecciones verticales de madres portadoras a hijos y el riesgo de que un recién nacido adquiriera la infección va desde cero al 80 % (10,16,18).

### 2. Enfermedad con expresión mínima

Esta infección a menudo no es evidente a simple vista y por ello es frecuentemente sub - diagnosticada. Las lesiones se clasifican en dos grupos:

- Cambios apenas observables en la exploración clínica estrecha, pero obvios por colposcopía; y
- Cambios detectables por colposcopía sólo después de aplicar ácido acético.

La tinción de las paredes vaginales con solución de lugol al 25 por ciento durante la colposcopía también es un auxiliar importante para el diagnóstico y compensa algunas de las dificultades de exposición del epitelio vaginal. La tinción de lugol al 25 por ciento tiñe de color pardo caoba el epitelio normal bien glucogenado, en tanto que las papilas paraqueratóticas se tornan amarillas. Las características

histológicas pudieran no ser notorias y los hallazgos en general incluyen efectos citopáticos de la infección producida por el VPH (atipia coilocitótica) y disqueratosis (10,18).

El diagnóstico colposcópico permite vincular la infección por el VPH con la identificación de los siguientes aspectos:

a. Papilas vaginales elongadas: esta descripción se aplica a lesiones ocultas, a veces observables por inspección cuidadosa a simple vista, pero siempre mejor valoradas por colposcopia. Las papilas vaginales elongadas están representadas como proyecciones epiteliales aisladas o agrupadas cada una con un asa capilar central. En esencia, estas lesiones son análogas a las frondas individuales que constituyen el condiloma acuminado clásico. Se ha sugerido que las papilas vaginales constituyen un paso intermedio en el crecimiento de lesiones exofíticas; sin embargo, la observación seriada ha demostrado que estas papilas elongadas rara vez evolucionan hacia formas más verrugosas (18).

b. Epitelio acetoblanco con o sin patrones vasculares: este epitelio es completamente invisible antes del estudio colposcópico. Después de la aplicación de ácido acético al 3 ó 5 por ciento, una zona muy definida del epitelio vaginal plano se blanquea. Cualquier patrón vascular presente se distingue por asas capilares pequeñas de calibre uniforme (18) (Anexo 1, figura 6).

c. Puntillero invertido: el signo más frecuente es una cantidad muy grande pero indeterminada de "flecós" acetoblanco pequeños que resaltan sobre un punto de epitelio paraqueratótico que cubre a un capilar intraepitelial prominente. Los cambios son sutiles y difusos, a menudo descritos como puntillero invertido a falta de una mejor denominación. Este aspecto se hace más prominente mediante la tinción con yoduro de Lugol al 25 por ciento, observando el epitelio pardo caoba y los "flecós" se tornan amarillos (18).

d. Lesión plana: son pápulas aplanadas, se caracteriza por la presencia de coilocitos en las capas medias y superior del epitelio, evidentes por la variación en la pigmentación adoptando una coloración de amarillento a marrón. En la superficie hay disqueratosis, queratinización o epidermización apareciendo las capas profundas normales (18,23).

e. Lesión situsinversa o papila inversa: es una lesión poco común que crece dentro del espacio glandular del cérvix donde se reemplaza el epitelio columnar; puede tener una superficie plana, espículada o papilar (18,23).

### 3. Enfermedad con expresión activa que incluye condilomas exofíticos, displasias y cánceres

La enfermedad con expresión activa causa manifestación morfológica en la diferenciación de las células escamosas. Cuando ocurre tal expresión, hay una fase de proliferación activa que dura de tres a seis meses, durante la cual la estimulación de la célula huésped conduce a una alteración pronunciada del crecimiento de la capa basal, replicación viral en las capas intermedias y efectos citopáticos virales en las células superficiales. Estos cambios se pueden manifestar como enfermedad obvia que contienen diversos grados de displasia o la formación macroscópicamente aparente de papilomas. La expresión activa a largo plazo del padecimiento después de la exposición a el VPH, es más bien una excepción (10,18)(Anexo 1, figuras 7 y 8).

## **E. Diagnóstico de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH)**

Se puede realizar por la exploración ginecológica observando lesiones o anomalías que pueden ser asociadas a la infección productiva del VPH, cuando la infección es subclínica pasa desapercibida, pero con ayuda de pruebas de laboratorio pueden ser identificadas. En la actualidad se dispone de varios métodos para el diagnóstico de la infección por el VPH, los cuales son utilizados para el tamizaje y la confirmación de los casos (24-27).

A continuación se describen la citología exfoliativa, colposcopia, histología, microscopia electrónica, identificación de antígenos y pruebas de hibridación

molecular; éstas son técnicas que pueden conjugarse para diseñar métodos mejorados en el diagnóstico de la infección por el VPH.

### 1. Citológica exfoliativa

Los criterios que se toman en cuenta incluyen fenómenos degenerativos a nivel de citoplasma y núcleo. Los cambios celulares que pueden ser asociados a la infección por el VPH son:

a. Coilocitos: es el signo citológico central para el diagnóstico de la infección por el VPH en las vías genitales femeninas. El coilocito es una célula escamosa de tipo superficial o intermedio, eventualmente aumentada de volumen (área citoplásmica) con vacuolización y un halo perinuclear. Aunque puede contener sólo un núcleo, muchas veces es binucleada, y en ocasiones multinucleada. La cromatina nuclear es densa y puede tener aspecto granuloso (18,22,23).

b. Disqueratosis: es la característica citológica de los virus que causan verrugas. Se observan agregados de células escamosas con núcleo hiper cromático y citoplasma refringente, por lo general irregulares (10).

#### c. Otros cambios morfológicos:

i. Cariorrexis: es el proceso en el que hay una pérdida de la membrana nuclear acompañada de acumulación y fragmentación de material cromatínico del núcleo. La presencia de un gran número de estas células es una indicación útil de la probable presencia de infección por el VPH (10).

ii. Halos perinucleares: su presencia en las células que muestran signos inequívocos displásicos o carcinomatosos nucleares puede interpretarse como indicación de una estrecha relación con el VPH (10) (Anexo 1, figura 4).

d. Prueba de Papanicolaou: es útil para la detección de cambios cancerosos y precancerosos del cuello uterino. Fue desarrollada en la década de los 40 por el Dr. George Papanicolaou. Desde su introducción la probabilidad de que las mujeres

mueran por cáncer cervical ha disminuído en un 75 por ciento. A pesar de que es una prueba para la detección de cáncer cervical, se pueden detectar otras patologías. Antes de que se desarrolle el cáncer, existen diferentes estadios de células anormales llamados displasia o neoplasia intraepitelial (NIC). Los cambios NIC llevan varios años para desarrollarse por lo que el Papanicolaou es muy efectivo en su detección (10,18,28).

## 2. Colposcopía o cervicografía

Se considera la técnica más sensible para la detección de enfermedad cérvico uterina preinvasiva e invasiva. La infección por el VPH afecta el epitelio metaplásico de la zona de transformación y el epitelio escamoso original del ectocérvix. El epitelio infectado aparece en la imagen colposcópica como áreas blancas brillantes, de superficie irregular y patrón vascular no característico, el contorno de la lesión puede tener apariencia de corteza cerebral, que es patognomónico de la infección (18).

Las infecciones producidas por el VPH 6 y 11 (de bajo riesgo) se observan como lesiones blancas, con bordes bien definidos, mientras que los tipos 16, 18, 31, 33 y 45 (de alto riesgo) aparecen como lesiones de color gris – blancas, con bordes difusos y puntuación gruesa, la mayoría de las lesiones muestran características comunes y puede ser difícil distinguirlas por colposcopía (18,23).

Aunque los capilares pueden ser enrollados, la mayoría muestra una atipia vascular con apariencia de mosaico, puede haber elongación de pequeños vasos con orientación vertical y horizontal (18,23).

Durante la exploración sistemática, se utiliza una cámara especial equipada con un tubo de extensión y un destellador anular para tomar una imagen del cuello después de aplicar ácido acético al 3 ó 5 %. Por lo general, se toman dos imágenes a color y a cada una se asigna un número para identificación adecuada. Después del revelado, la imagen se proyecta y un experto colposcopista la lee. Las lesiones clasificadas como atípicas dentro de la zona de transformación son compatibles con neoplasia intraepitelial cérvico uterina demostrada histológicamente en 30 % de los casos. Por lo tanto, el envío para colposcopía es una alternativa válida para la valoración adicional (18,23).

### 3. Histología

Los hallazgos histológicos son variados, puede haber acantosis por la extensión citoplásmica celular mostrando una hipocelularidad relativa en la superficie del epitelio, puede haber hiperqueratosis, paraqueratosis, células basales hiperactivas, incremento de la mitosis y proliferación de los capilares submucosos. La característica principal es la presencia de coilocitos dispersos o continuos en la superficie del epitelio (23).

Histológicamente la lesión se puede presentar en cuatro patrones diferentes:

- a. Condiloma acuminado: se presenta rara vez ya que su apareamiento es una excepción y no una regla. Muestra coilocitos en la capa superior del epitelio, la capa superficial parcialmente queratinizada (23).
- b. Condiloma plano: se caracteriza por la presencia de coilocitos en las capas medias y superior del epitelio, en la superficie hay disqueratosis, queratinización o epidermización apareciendo las capas profundas normales (23).
- c. Condiloma espículado: se caracteriza por pequeñas proyecciones de la superficie del epitelio, éstas contienen un vaso sanguíneo rodeado de estroma (23).
- d. Condiloma invertido: puede tener superficie plana, es una lesión poco común, la cual crece dentro del espacio glandular del cérvix donde se reemplaza el epitelio columnar (18,23).

### 4. Microscopia electrónica

Ha sido de gran ayuda para detectar las partículas del VPH, pero a pesar de ello no todos los coilocitos contienen partículas virales, aproximadamente el 50 % de éstos parecen ser partícula negativa, por lo que la hibridación del ADN es la única forma de detectar el virus en estos casos. Las partículas virales se buscan en tejidos obtenidos de biopsia dirigida por colposcopia o en células de frotis teñidos con la técnica de Papanicolaou. Los viriones son localizados dentro del núcleo de coilocitos

y disqueratocitos, éstos son cuerpos redondos que miden cerca de los 55 nanómetros de diámetro. Las partículas pueden ocupar todos los intersticios entre la pared de cromatina o estar aislados en pequeños grupos. La detección de las partículas de VPH es difícil por la baja producción de éstas en las verrugas genitales y porque la expresión viral desaparece con el aumento de la distorsión celular (17).

#### 5. Identificación de antígenos

Los antígenos del VPH se encuentran en el núcleo de los coilocitos y disqueratocitos. Estos antígenos pueden ser demostrados en frotos y secciones de tejido por la técnica de inmunoperoxidasa (ELISA), usando un antisuero de reacción cruzada preparado con viriones del VPH obtenidos de verrugas plantares, agregándoles a estos últimos dodecil sulfato de sodio para romperlos. Una reacción positiva resulta en una coloración café-oro oscuro del núcleo de la célula infectada. Aunque una reacción de inmunoperoxidasa positiva indica la presencia del VPH, una negativa no descarta la infección, ya que la producción de antígenos puede ser encontrada en un 50 por ciento de los casos. No todos los coilocitos contienen partículas virales del VPH. Con la técnica de inmunoperoxidasa se incrementa la detección pero ésta no excede el 50 por ciento. Tanto la técnica de inmunoperoxidasa como la microscopía electrónica necesitan viriones completos, incluyendo su cubierta proteica para demostrar la presencia del VPH. Ha sido demostrado que sólo las células escamosas maduras permiten la replicación completa de los viriones. En las células no permisivas el ADN viral se halla en el núcleo, en un filamento circular libre (episoma) o integrado dentro del ADN de la célula huésped y no puede demostrarse ni por inmunoperoxidasa ni por microscopía electrónica (17,18).

Las proteínas del VPH recombinantes y los péptidos sintéticos derivados de regiones seroactivas de las proteínas individuales se utilizaron como antígenos en ELISA y técnica de Western. Estos análisis se basan en la inmovilización del antígeno (en una membrana o en la superficie de plástico de un recipiente de microtitulación) que después se expone a los anticuerpos. La unión se detecta utilizando un segundo anticuerpo que esta marcado de manera específica (un enzima) y por tanto puede detectarse fácilmente. Se ha comunicado un máximo de

seropositividad de anticuerpos secretores IgA contra el VPH, en mujeres con citología normal de 25 a 32 años de edad. Los anticuerpos parecen declinar después de la desaparición de las verrugas y reaparecen y persisten durante más tiempo en mujeres que en varones (18).

## 6. Hibridización molecular

Entre las técnicas de hibridización disponibles para detectar el ADN viral en lesiones cervicales se encuentran:

a. Southern blot: es la más sensible y específica de estas técnicas, se generan fragmentos de ADN por digestión con enzimas de restricción separándose por electroforesis en gel, siendo transferidos a un filtro inerte. De acuerdo al tamaño del fragmento de ADN se reconoce el VPH específico siguiendo la hibridización con sondas marcadas radioactivamente o con enzimas (17).

b. Dot blot: el ADN es inmovilizado sobre un soporte inerte, su principal desventaja es que se analiza el total de ADN y no los fragmentos como en la técnica de Southern blot, por lo que no se puede hacer distinción entre la hibridización cruzada de la prueba a otros ácidos nucleicos presentes en la muestra (17).

c. Hibridización *in situ* en filtro: se puede hacer sobre un soporte inerte, como un filtro de nitrocelulosa, a excepción de las células enteras obtenidas por raspado de cérvix que deben ser inmovilizadas en el filtro en lugar de usar ADN total, en este método la sonda de ADN es acoplada a un radioisótopo y detectada por autoradiografía (17).

d. Hibridización *in situ* en tejido embebido en parafina: es el método de elección cuando la morfología tisular debe correlacionarse con la presencia del virus, además es el único método aplicable a estudios retrospectivos en tejido embebido en parafina. Es más sensible en lesiones en las que pocas células pueden contener gran cantidad de ADN, que cualquier otro método que promedia la cantidad de ADN encontrado en un tejido. Es útil y aplicable cuando la muestra es pequeña, además puede utilizarse

para detectar ARN mensajero. La desventaja que posee es que es menos sensible que el Southern blot (17,18,23,29).

e. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): consiste en extraer el ADN mediante el método de fenol – cloroformo. Se utilizan los cebadores de VPH L1, los cuales se amplifican por PCR y los productos obtenidos se filtran en membranas de nylon. Posteriormente, los filtros se hibridizan con sondas de ADN – VPH marcados para la detección de genotipos específicos (18,30).

## **F. Tratamiento**

El tratamiento es generalmente fastidioso tanto para el paciente como para el médico. Muchas veces requiere más de un tratamiento y los mismos no representan la cura inmediata. Después del tratamiento el virus puede permanecer silente y volver a ser visible por colposcopia pasados algunos meses o incluso años. En otros casos las lesiones no aparecen más (31).

Los métodos de tratamiento que se utilizan para las lesiones intraepiteliales escamosas incluyen la cauterización con nitrógeno líquido, cirugía con láser utilizando luz de alta intensidad, escisión quirúrgica por medio del asa eléctrica (LEEP, por sus siglas en ingles), y cirugía convencional (5,22).

Pueden utilizarse tratamientos similares para los papilomas genitales externos. El tratamiento de los condilomas es esencialmente local, en ausencia de todo tratamiento anti – VPH, el único objetivo es destruir todas las células que contienen el virus. Los métodos químicos se basan en utilizar antimitóticos. La podofilina y el ácido tricloroacético (los dos químicos más poderosos) pueden destruir los papilomas externos cuando se aplican directamente en ellas (5,10,22,23).

Otros tratamientos menos comunes incluyen medicamentos orales como el 5-FU (5-fluorouracilo, acción citotóxica y antimitótica) e interferón alfa (potente antiproliferativo y estimulador inmunológico). El 5 – fluorouracilo suele ser eficaz en lesiones vulvares mucosas, pero está netamente contraindicado durante el embarazo. Algunos médicos usan el interferón alfa para tratar papilomas que han tenido

recurrencia después de haber sido extirpados por medios tradicionales (10,18,22,23,32).

Las indicaciones para tratar la infección por el VPH durante el embarazo generalmente se encuentran dentro de las categorías:

- dolor materno y hemorragias,
- posible obstrucción del parto; y
- la posibilidad de que el recién nacido adquiriera el VPH.

Mientras que las primeras indicaciones son aplicadas solamente a mujeres con condilomas extensos del tracto genital, la tercera indicación puede aplicarse a todas las pacientes con enfermedad clínica o subclínica del VPH (10,16).

La crema Imiquimod (Aldara<sup>TM</sup>), también ha sido aceptada recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) como otra droga efectiva para el tratamiento, trabaja estimulando el sistema inmune para luchar contra el virus (5).

## **G. Avances científicos en el tratamiento**

De los pocos fármacos experimentales actualmente bajo estudio como tratamiento contra el VPH, la mayoría son para tratar las lesiones verrucosas. El único que se encuentra en las etapas finales de estudio es la formulación de Cidofovir en gel (Forvade<sup>®</sup>), fabricado por Vilead Sciences. Datos preclínicos han demostrado que el Cidofovir es activo contra el VPH. El único efecto secundario observado es irritación cutánea transitoria que incluye sarpullido, picor, úlceras y/o dolor. Desafortunadamente el gel puede ser empleado sólo sobre las verrugas del VPH o lesiones en los genitales externos, ya que estudios han demostrado que el fármaco ocasiona irritación si se aplica sobre la mucosa anal o vaginal. Se está proyectando la evaluación de otros fármacos antivirales como adefovir dipovoxila (GS84 ó bis POM PMEA<sup>®</sup>), un fármaco oral antiviral nucleótido con acción de amplio espectro. Los nuevos tratamientos que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo incluyen una formulación inyectable de 5-fluorouracilo (4,18,22,33).

Otras áreas potenciales de investigación incluyen la relación entre las determinaciones de la carga viral del VPH y la amplificación del empleo de las pruebas ADN del VPH para identificar, evaluar y tratar a quienes muestran cepas oncogénicas del VPH (4).

Los esfuerzos han sido múltiples y los resultados insatisfactorios. La enorme dificultad que representa el limitado número de partículas virales que se pueden obtener a partir de un tumor humano, ha complicado la generación de una vacuna tradicional (30,34,35).

Existen en estudio dos tipos de vacunas: terapéutica y profiláctica.

#### 1. Vacuna terapéutica

Busca inducir una respuesta citotóxica en la célula T, por medio de la presentación del antígeno al complejo mayor de histocompatibilidad HLA 1, se basa en las proteínas E6 y E7. Se busca tratar y recuperar la célula (1).

#### 2. Vacuna profiláctica

Busca generar anticuerpos en las personas que no han tenido exposición al VPH, se basan en las proteínas L1 y L2, usando como vector proteínas similares al virus. Actualmente se están desarrollando estudios de fase III, con resultados preliminares muy alentadores (1).

El New England Journal of Medicine en marzo de 2006 publicó que Lowy, en el Instituto Nacional de Cáncer de Bethesda, midió los niveles de anticuerpos que había en el tracto vaginal de mujeres sanas a las que se les había administrado la vacuna del VPH. La vacuna se utilizó en diferentes fases del ciclo menstrual de las mujeres estudiadas. Los investigadores observaron que las mujeres que no tomaban anticonceptivos presentaban una disminución de los niveles de anticuerpos durante la ovulación. Sin embargo, en aquellas que si lo tomaban, los niveles de anticuerpos se mantuvieron más o menos estables. Sin embargo, a pesar de la efectividad de éstos,

la mayor parte del tiempo los niveles de anticuerpos disminuyen durante la ovulación. De modo que, el método podría no actuar en caso de infección (1,36).

En Junio 2001 publicaciones realizadas por la Universidad Autónoma de Nuevo León, México indican que Australia y Holanda han realizado estudios con un pequeño grupo de mujeres con cáncer cervicouterino (fase 1) e indican que la proteína E7 administrada como vacuna es inmunogénica, ya que incrementa la respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos en las pacientes estudiadas (5).

Bosch, Jefe del Servicio de Epidemiología del Cáncer del Instituto Catalán de Oncología, publicó en HPV Today *on line* (No. 3, Septiembre 2006), que la vacuna del papilomavirus ha sido eficaz en vacas, conejos y perros; y los ensayos realizados en humanos en fases 1 y 2 están revelando resultados similares, así que una vez producida podrá administrarse tanto para prevenir la infección como para curarla (34,37).

## **H. Asociación del VPH y desarrollo de cáncer**

El VPH es conocido ahora como la causa principal de cáncer cervical, la mayor parte de los casos de cáncer cervical están causados por el VPH y gran cantidad de investigadores piensan que la infección por el VPH es necesaria para el desarrollo de cáncer cervical. Al menos en el 93 por ciento de los carcinomas cervicales invasivos se detecta ADN del VPH genital (2,18).

Los tipos del VPH que pueden llevar al desarrollo de cáncer se conocen como “tipos asociados con el cáncer” y son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 69; siendo más importantes los tipos 16,18,31 y 45. Estos tipos del VPH causan crecimientos que normalmente parecen planos y son casi invisibles, comparados con las verrugas causadas por los de bajo riesgo (6 y 11) (22,38,39).

Ambos tipos del VPH (asociados al cáncer y de bajo riesgo), pueden causar el crecimiento de células anormales en el cuello del útero, pero generalmente sólo los tipos del VPH asociados al cáncer pueden llevar al desarrollo del cáncer del cuello uterino. Las células cervicales anormales pueden detectarse cuando se realiza el

Papanicolaou durante un examen ginecológico. Se han utilizado varios términos para describir las células anormales que pueden verse en el Papanicolaou (22).

Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (displasias leves o NIC 1) son una condición común, especialmente en las mujeres jóvenes. La mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado vuelven a la normalidad pasado unos meses o unos pocos años. A veces, las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado pueden convertirse en lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC 2 ó 3). Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado no son cáncer, pero eventualmente evolucionan a él y deben ser tratadas por un médico (22).

De las mujeres que desarrollan cambios anormales en las células con tipos del Virus del Papiloma Humano asociados con el cáncer, sólo un porcentaje pequeño desarrollaría cáncer del cuello uterino si estas células no fueran removidas. Estudios sugieren que si una mujer desarrolla cáncer o no, depende de una variedad de factores que actúan conjuntamente con los tipos del VPH asociados con el cáncer (22).

El VPH también puede tener un papel en los cánceres de vagina y pene, ano, vulva y algunos cánceres de orofarínge (la parte central de la garganta que incluye el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas) (34).

## **I. Prevención y control del VPH**

La manera más segura de prevenir la infección por transmisión sexual es no tener relaciones sexuales. Si se tiene relaciones sexuales, es importante saber que puede reducirse el riesgo de infección teniéndolas con una sola persona que a su vez retribuya este hecho. Muchas personas consideran que la utilización de condón es un mecanismo de protección contra infecciones de transmisión sexual; pero se les debe informar que no siempre previenen contra la infección del VPH, ya que no cubren el área del escroto (bolsa que recubre los testículos) y de estar contaminado (presencia de papilomas minúsculos) podría transmitir la infección del VPH a la mujer.

También evitar el coito anal es una manera de prevenir la infección por el VPH, ya que es una forma de transmisión frecuente debido a que la mucosa anal es frágil y muy susceptible a la infección (2,19).

En las mujeres, se recomienda una vigilancia estrecha (semestral o anual) a través del Papanicolaou, que en los casos asintomáticos es la única forma de diagnóstico. De encontrarse un cambio, debe practicarse una colposcopia y una biopsia del área afectada en busca de signos patognomónicos del VPH (3,15).

Es primordial que las mujeres tengan cuidado con los productos que usan durante sus períodos menstruales; por ejemplo, la inserción de tampones sanitarios puede trasladar el virus desde áreas de la vulva adyacentes a la parte externa de la vagina hacia áreas internas y las toallas pueden retener y transmitir el virus (3,15).

## V. JUSTIFICACIÓN

Se estima que a nivel mundial aproximadamente tres de cada diez mujeres con vida sexual activa presentan algún tipo de infección por el VPH. En Guatemala, según el Registro Nacional, el cáncer de cuello uterino representa aproximadamente un 54.5 por ciento de las neoplasias en mujeres y el VPH es asociado en el 93 por ciento de los casos (17,18).

Debido a estos índices alarmantes, actualmente se discute si la infección por el VPH debe ser identificada por la combinación de un examen citológico, colposcópico o histológico y no por un simple examen ginecológico; siendo preferentemente confirmada con métodos que detecten el ADN del virus, pues la mayor parte de las infecciones muestran cuadros subclínicos (7,10).

El VPH juega un papel importante en el desarrollo de lesiones preinvasivas e invasivas del cuello uterino, las que pueden evolucionar a procesos cancerosos, por lo que es necesario evaluar factores de riesgo junto con pruebas de detección inmediata para determinar programas de prevención, adiestramiento y tratamientos.

En Guatemala, la papilomatosis es una enfermedad asechante debido a las características socioeconómicas de la población y a su fácil diseminación, lo que ha despertado el interés en mejorar los programas de detección inmediata y sistemática; pero aunque las pruebas de ADN del VPH representan una excelente opción, no se dispone aún de recursos económicos adecuados para el financiamiento de éstas.

En este estudio se caracterizó la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), determinada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG con el objetivo de contribuir en la mejora y/o actualización de los programas de prevención y control, ya que los últimos datos proporcionados son del año 2000 y no presentan un enfoque generalizado; si no que, evalúan grupos específicos de pacientes con signos de infección ya desarrollados.

## VI. OBJETIVOS

### A. General

Caracterizar la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), determinada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.

### B. Específicos

1. Determinar la prevalencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG, determinada por hallazgos citohistológicos en tres pruebas complementarias (Papanicolaou, colposcopia y biopsia).
2. Identificar el porcentaje del desarrollo de lesiones neoplásicas, los síntomas y signos clínicos evidentes en las mujeres con infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), diagnosticadas en la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG, por medio de los datos recolectados en la boleta con formato SM-005.
3. Establecer los factores de riesgo para el desarrollo de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.

## VII. HIPÓTESIS

El estudio es descriptivo por lo que no presenta hipótesis.

## VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. Universo de trabajo

Pacientes femeninas que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG, a quienes se les realizó la prueba de Papanicolaou.

#### 1. Muestra poblacional

Se incluyeron 370 mujeres atendidas en la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG, a quienes se les realizó la prueba de Papanicolaou.

#### 2. Criterio de inclusión

Mujeres que acudieron a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG para realizarse la prueba de Papanicolaou y que cumplieron con los siguientes requerimientos: no estar en período menstrual, no haberse realizado duchas vaginales en un período de veinticuatro horas, no haber tenido relaciones sexuales cuarenta y ocho horas previas al día de toma de muestra y no haberse aplicado medicamentos.

#### 3. Criterio de exclusión

No se aplicaron.

### B. Recursos

#### 1. Recursos materiales

- a. Boleta con formato SM-005 de APROFAM-ONG aplicada en la toma de muestra citológica (Anexo 2).
- b. Boletas complementarias para evaluar factores de riesgo, validadas en APROFAM-ONG (Anexo 3 - 5).
- c. Láminas de citología, teñidas por el método de Papanicolaou.

- d. Expedientes de las pacientes incluidas en el estudio.
- e. Hojas con formato para la recolección de datos.
- f. Programa estadístico EPIDAT versión 3.0 de la OPS.
- g. Material bibliográfico.
- h. Unidad de internet.
- i. Computadora personal
- j. Impresora
- k. Medios de transporte

## **C. Procedimiento**

### 1. Tipo de estudio

Descriptivo transversal con muestreo aleatorio sistemático consecutivo.

### 2. Metodología

Para la recopilación de los datos fueron integrados los siguientes aspectos:

- a. Instrumento para la recolección de datos: para los datos demográficos, síntomas clínicos y cambios neoplásicos se tomaron los datos recolectados en la boleta con formato SM-005 de APROFAM-ONG aplicada en la toma de muestra citológica (Anexo 2). Para los factores de riesgo se utilizaron boletas complementarias diseñadas con base a los diversos factores de riesgo citados en la literatura, así como también con las opiniones de los asesores, las cuales fueron previamente validadas en APROFAM – ONG con veinte pacientes femeninas, evaluando junto con los asesores si las respuestas eran las esperadas; es decir, si la comprensión de los términos involucrados por parte de las pacientes era el adecuado. Las boletas complementarias estuvieron constituidas por tres partes:
  - i. Boleta 1 “Entrevista para la paciente” (Anexo 3): contiene las preguntas sobre los factores de riesgo investigados.

- ii. Boleta 2 “Boleta para la recolección de datos” (Anexo 4): contiene un formato en casillas dentro de las que deben ser anotadas las respuestas de las pacientes.
  - iii. Boleta 3 “Instructivo para el llenado de la boleta para la recolección de datos durante la entrevista” (Anexo 5): contiene las indicaciones para el entrevistador sobre la manera adecuada de llenar la boleta 2.
- b. Muestreo de las pacientes: la muestra poblacional para esta investigación fue determinada utilizando el Programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados (EPIDAT) versión 3.0 de la OPS. El muestreo se llevó a cabo en la sala de espera de la clínica para la Toma de Muestra de Papanicolaou de la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG. El procedimiento fue el siguiente:
- i. Se seleccionó a las pacientes aplicando un sistema aleatorio consecutivo de cinco; es decir, de cada cinco mujeres que asistieron a realizarse la prueba de Papanicolaou, se entrevistó e incluyó en el estudio a la quinta.
  - ii. Se les dio información sobre la infección por el VPH.
  - iii. Se leyó el consentimiento informado y se obtuvo la firma o huella digital para hacerlo efectivo.
  - iv. Se realizó la entrevista por pregunta directa, a la cual las pacientes respondieron de acuerdo a cada caso en particular.
  - v. Las respuestas fueron anotadas en la Boleta 2 (Anexo 4) siguiendo las indicaciones de la Boleta 3 (Anexo 5).
  - vi. Después de transcurridos siete días de la toma de muestra fue revisado el diagnóstico dado por las citotecnólogas y el Patólogo del Laboratorio de Citología en APROFAM-ONG.
  - vii. Cuando el diagnóstico fue anormal y la paciente fue referida a colposcopia, se buscó el nombre de la paciente en el libro de registro de pacientes con prueba de Papanicolaou.
  - viii. Con el nombre se recurrió al libro de registros para ingresos de expedientes en donde se buscó el número asignado a la misma, seguidamente se examinó el expediente correlativo en donde se obtuvo los resultados de la colposcopia y biopsia.

ix. Los resultados de las pruebas de confirmación (colposcopia y biopsia) fueron anotadas en la Boleta 2 (Anexo 4)

c. Definición de caso positivo y negativo: se define como caso positivo la paciente con hallazgos asociados al Virus del Papiloma Humano (VPH) diagnosticados en el Papanicolaou, colposcopia y/o biopsia del área cervico uterina; y como caso negativo, la paciente con Papanicolaou normal o que presente cualquier alteración diferente a la infección por el VPH.

e. Análisis estadístico de los resultados: con los datos obtenidos de las boletas con formato SM-005 y los expedientes de las pacientes, los cuales fueron anotados en la boleta para recolección de datos, se determinó:

- i. La prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH).
- ii. Las proporciones en porcentajes del desarrollo de lesiones neoplásicas y de los síntomas y signos clínicos presentados por las pacientes.

Para determinar los factores de riesgo, los datos recolectados mediante la entrevista y anotados en la Boleta 2, fueron analizados con el programa EPIDAT versión 3.0 realizando previamente una base de datos en Microsoft Office Excel 2003.

Se utilizaron tablas de contingencia de 2 x 2 simples, utilizando un nivel de confianza de 95 por ciento. Como medida de frecuencia se utilizó la prevalencia de la enfermedad en expuestos y no expuestos, como medida de asociación la razón entre estas prevalencias con su intervalo de confianza; y como medida de significancia, el valor "p" de la prueba de Ji cuadrado de asociación.

Se consideraron como variables independientes los distintos factores de riesgo y como variable dependiente la prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en las pacientes.

Esta investigación no evaluó la funcionabilidad de las tres pruebas diagnosticas involucradas (Papanicolaou, colposcopia y biopsia); si no más bien, fueron integradas para la mejora de la detección de pacientes con infección por el VPH.

## IX. RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal con 370 pacientes para caracterizar la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), diagnosticada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG y determinar la prevalencia de la infección por el VPH, el porcentaje del desarrollo de lesiones neoplásicas; así como también los síntomas clínicos evidentes y los factores de riesgo para el desarrollo de la infección.

El promedio de edad fue de cuarenta y tres años, la edad mínima fue dieciocho y la máxima ochenta y tres años, siendo una población muy heterogénea con un leve predominio en el grupo de pacientes mayores de cincuenta años (25.14%, 93/370). Por grupos de edad, la infección por el VPH fue más frecuente en el grupo comprendido entre veintiuno a veinticinco años (0.54% / 1.35%). Es importante indicar que el 100% de los casos con infección por el VPH se presentaron en mujeres menores de treinta y seis años (Tabla 1, Anexo 6).

De las mujeres incluidas en el estudio el 7.57% (28/370) indicó no tener escolaridad, 39.46% (146/370) alcanzado escolaridad de nivel primario y el 17.03% (63/370) nivel secundario; encontrándose en este último grupo, el mayor número de casos con infección por el VPH (2/5) que correspondía al 0.54% de la población total incluida en el estudio (Tabla 2, Anexo 7).

De acuerdo con los datos obtenidos en el estudio citohistológico, la infección por el VPH presentó una prevalencia de 1.35% y las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) un 2.70% (10/370) (Tablas 1 y 3, Anexo 6 y 8).

La distribución de las neoplasias intraepiteliales cervicales fue la siguiente: para NIC de grado 1 la frecuencia fue de 2.43% (5/370), 0% para NIC de grado 2 y 0.27% (1/370) para NIC de grado 3. También, se presentó una paciente con cáncer no conclusivo y seis pacientes con carcinoma invasivo (1.64%) (Tabla 3).

Cuatro de las cinco mujeres con infección por el VPH (1.08%, 4/370) presentaron en forma concomitante neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 sin infección simultánea con otros agentes microbiológicos patógenos. Otros hallazgos citohistológicos identificados en las pacientes con infección por el VPH fueron

leucoplaquia (0.54%, 2/370) en dos de cinco pacientes, papilomas y efecto de mosaico en una de cinco pacientes (0.27%, 1/370) (Tabla 3).

En cuanto a las infecciones de transmisión sexual (ITS), se encontró una prevalencia del 10.81%, a la que el 8.38% (31/370) corresponde a *Gardnerella vaginalis* y el 2.43% a *Candida sp.* (Tabla 3).

En la toma de muestra citológica el 87.56% de las pacientes poseían signos o síntomas clínicos, al 57.03% (211/370) de las pacientes se les observó flujo y al 8.65% (32/370) sangre en el conducto cervicouterino, el 9.72% (36/370) de las pacientes indicó tener prurito, el 3.78% (14/370) irritación e inflamación (Tabla 4, Anexo 9).

También fueron observadas úlceras en el 4.59% (17/370) de las pacientes las que fueron referidas a colposcopia y cauterización. En las pacientes con infección por VPH los síntomas presentados fueron flujo (60%, 3/5), irritación (20%,1/5) e inflamación (20%,1/5) (Tabla 4).

En el análisis bivariado se observó un mayor riesgo de infección por VPH en mujeres que se encontraban entre veintiuno y veinticinco años (RP\*\* 8.46, IC 95% [1.47 – 48.53], Ji<sup>2</sup> 8.01 y p 0.0046) y en las mujeres entre los dieciséis y veinte años, el riesgo fue aún mayor (RP 10.03, IC95% [1.24 – 81.00], Ji<sup>2</sup> 6.59 y p 0.0102) (Tabla 5, Anexo 10).

En lo que se refiere a los factores asociados al comportamiento sexual, las pacientes que indicaron haber tenido de cinco a siete parejas sexuales poseen más riesgo de adquirir la infección por VPH (RP 48.66, IC 95% [10.26 – 230.76], Ji<sup>2</sup> 56.79 y p 0.0000) comparado con las que refirieron haber tenido de una a cuatro y más de siete parejas sexuales, lo que no representó riesgo alguno. Las relaciones de tipo oral, también mostraron ser un factor de riesgo significativo (RP 7.31, IC 95% [1.24 – 42.85], Ji<sup>2</sup> 6.62 y p 0.0101) (Tabla 5).

En este estudio treinta y dos pacientes femeninas indicaron que no utilizaban el condón masculino, encontrando este hecho como factor de riesgo asociado a la infección por VPH (RP6.58, IC 95% [1.14 – 38.06], Ji<sup>2</sup> 5.76 y p 0.0163) (Tabla 5).

---

\*\* RP: Razón de Prevalencias.

Al investigar varios hábitos de vida como factores inmunosupresores, el desvelo frecuente en las pacientes se estableció como un factor de riesgo (RP 5.90, IC 95% [1.003 – 34.68],  $Ji^2$  4.95 y p 0.0261) (Tabla 5).

Muchas de las variables evaluadas no fueron asociadas como factores de riesgo. Las variables embarazo e infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) no pudieron ser evaluadas debido a que no se presentaron pacientes con estas características (Tabla 6, Anexo 11).

## X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual que afecta a un elevado porcentaje de mujeres que viven en los países subdesarrollados, su prevalencia varía de país a país dependiendo del método empleado para su detección y el tipo de población estudiada.

La prevalencia de la infección por el VPH obtenida en este estudio fue de 1.35% (5/370); si se compara con las reportadas en estudios realizados con métodos moleculares, es inferior; pero debe tenerse presente que la prueba de Papanicolaou sigue siendo el método de tamizaje de elección para la detección precoz de la infección por el VPH en los programas de Salud Pública de los países en vías de desarrollo, esto mientras no se cuente con los recursos suficientes para la implementación de métodos moleculares dentro de estos (40).

De acuerdo con este estudio puede señalarse que el VPH afecta principalmente a las mujeres menores de treinta y seis años ya que se encontró, dentro de este grupo, el 100% de los casos con infección por el VPH. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que en estas edades existe mayor actividad sexual y promiscuidad. Esto reafirma lo señalado en un trabajo de investigación realizado por la Universidad de Carabobo, Venezuela donde se encontró que el 58% de las mujeres portadoras del VPH tienen menos de treinta y cinco años, evidenciando que el virus está presente sobre todo en mujeres jóvenes (40).

Se observó una prevalencia de 2.70% de lesiones neoplásicas, distribuidas mayormente en las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado 1 (2.34%) (Tabla 3, Anexo 8). El NIC 1 es uno de los cambios celulares más comunes en mujeres jóvenes, eventualmente evolucionan a lesiones de alto grado (NIC de grado 2 ó 3) o cáncer, siendo este último causado en un 93% por el VPH. En este estudio, de las cinco pacientes con infección por el VPH, cuatro presentaron NIC 1 lo que evidencia su posible asociación con el desarrollo de procesos celulares malignos.

Otros hallazgos citohistológicos observados en las pacientes con infección por el VPH fueron papilomas, leucoplaquia y efecto de mosaico, estos son cambios citopáticos patognomónicos de la infección productiva originada por el VPH. La

leucoplaquia y el efecto de mosaico no fueron evidentes a simple vista, sino hasta en el momento de realizar la tinción de las paredes vaginales con ácido acético al 5% y posteriormente con Lugol al 25% durante la colposcopia.

La enfermedad que presentaron cuatro de las cinco pacientes con infección por VPH, según las bases teóricas, fue de carácter activo ya que presentaron manifestaciones morfológicas obvias de NIC de grado 1 o la formación de papilomas.

De los signos o síntomas observados en todas las pacientes incluidas dentro del estudio solamente el flujo, irritación e inflamación fueron presentados en las pacientes con infección por el VPH. Estos tres signos pueden ser interpretados como respuestas inmunológicas primarias dentro del conducto vaginal, pero los mecanismos inmunitarios que responden a las infecciones por el VPH han sido poco caracterizados, por lo que probablemente esta información deba confirmarse en estudios posteriores aplicados a una muestra poblacional conformada exclusivamente por pacientes con infección por el VPH.

Los factores de riesgo para la infección por el VPH en pacientes que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG, que se evaluaron en este estudio, fueron agrupados en cuatro categorías:

- a. Sexuales: edad de primera relación sexual en años, número de parejas sexuales, historia de enfermedad de transmisión sexual, tipo de relación sexual (anal/oral) y utilización de condón.
- b. Hormonales y citológicos: edad en años, embarazo y utilización de anticonceptivos (oral, inyectable, natural y otros)
- c. Inmunosupresores: tabaquismo, ingesta de alcohol, desvelo frecuente y VIH positivo.
- d. Varios: utilización de tampones sanitarios y nivel de educación recibida (Boleta Complementaria No. 1, Anexo 3).

En lo referente a los factores relacionados con el comportamiento sexual, aunque varios estudios han reportado que la edad de la primera relación sexual (EPRS) y la historia de enfermedades de transmisión sexual (HETS) están asociadas con el riesgo de infección por VPH, parece ser que estos parámetros en el presente

estudio fueron estadísticamente irrelevantes (EPRS  $p > 0.1132$ , HETS  $p = 0.5893$ ) (Tabla 6, Anexo 11).

Al analizar el número de parejas sexuales, se encontró que haber tenido de cinco a siete parejas sexuales desde que se inició la vida sexual aumenta el riesgo de desarrollar infección por el VPH, este hallazgo prueba el papel etiológico del VPH como un agente de transmisión sexual ( $p = 0.0000$ ) (Tabla 5, Anexo 10).

Se consideró también el tipo de relación sexual como hábito de higiene, aunque la de tipo anal no fue una variable significativa, la de tipo oral sí mostró asociación con el desarrollo de la infección mostrando ser un factor de riesgo ( $p = 0.0101$ ) (Tabla 5).

La utilización del condón masculino se ha considerado como una medida preventiva para enfermedades de transmisión sexual, en este estudio se estableció y reafirmó que la falta de su uso es un factor de riesgo para el desarrollo de la infección por VPH, esto debido a que en el órgano genital masculino la presencia de algunas verrugas pueden pasar desapercibidas ( $p = 0.0163$ ) (Tabla 5).

La estructura anatómica femenina, tanto macroscópica como microscópicamente del aparato genital, así como también las condiciones hormonales, citohistológicas y la microbiota bacteriana le confieren al cuello uterino condiciones inmunológicas especiales, que si se alteran favorecen la infección por el VPH (40).

En la evaluación de distintos factores hormonales y citohistológicos, la utilización de métodos anticonceptivos y las infecciones de transmisión sexual por *Gardnerella vaginalis* y *Candida sp.* no se asociaron al desarrollo de la infección por VPH (Tabla 6, Anexo 11).

Se evaluó la relación de la edad en años de las pacientes con la presencia de la infección por VPH, encontrando que las que indicaron tener entre los dieciséis a veinticinco años mostraron mayor riesgo de desarrollar infección por el VPH, mostrando aún más riesgo las que se encontraban entre los dieciséis a veinte años (15 a 20 años  $p = 0.0102$ , 21 a 25 años  $p = 0.0046$ ) (Tabla 5).

Otro factor considerado dentro de esta categoría fue el embarazo, pero por la ausencia de casos no pudo evaluarse la asociación con el desarrollo de la infección

por el VPH. Se cree que este hecho es fuertemente influenciado por el falso conocimiento de que la realización de la prueba de Papanicolaou en embarazadas es peligrosa.

En la categoría de factores inmunosupresores se obtuvo que el consumo de alcohol y cigarrillos no representan un factor de riesgo, a diferencia del desvelo frecuente que representa un factor de riesgo, se sabe que este induce alteraciones en el sistema nervioso e inmunitario lo que favorece el desarrollo de la infección por el VPH ( $p= 0.0261$ ) (Tabla 5).

También se incluyó como factor de riesgo el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), debido a que ha aumentado la incidencia del cáncer cervical en mujeres VIH positivo estableciendo como agente causal al VPH, mostrando un mayor riesgo de desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales que en las no infectadas; pero no pudo concluirse sobre su relación debido a que no se presentaron casos con esta patología (41).

Se conoce que la baja escolaridad expone a las mujeres a la infección por el VPH debido que no poseen el conocimiento respecto a la realización de controles periódicos, en este estudio el nivel de escolaridad no mostró ser factor de riesgo ( $p= >0.1688$ ) (Tabla 6). Esta información debe ser reforzada o contrarestada en otros proyectos de investigación, ya que la condición socioeconómica de la población muestreada fue desconocida y pudo interferir en la conclusión sobre este factor de riesgo.

Se incluyó también la utilización de tampones como posible factor de riesgo, ya que existe literatura que refiere que la inserción de los tampones sanitarios puede trasladar el virus hacia el interior de la vagina (12,15), pero no fue encontrada asociación alguna ( $p= 0.2167$ ) (Tabla 6).

## XI. CONCLUSIONES

- A. Se caracterizó la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) por hallazgos citohistológicos asociados al VPH en la prueba de Papanicolaou, colposcopia y biopsia en mujeres que asistieron a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.
- B. El 1.35% de las mujeres que asistieron a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG presentaron infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), demostrada por hallazgos citohistológicos asociados al VPH en la prueba de Papanicolaou, colposcopia y biopsia.
- C. En las cinco pacientes que presentaron infección por el VPH se encontró que el 80% mostraron concomitantemente Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) de grado 1 y ninguna de ellas, coinfección con otros agentes patógenos de transmisión sexual.
- D. Al analizar los signos clínicos las proporciones encontradas fueron leucoplaquia 60%, papilomas 20% y efecto de mosaico 20% y en lo referente a síntomas clínicos, se observó flujo en 60% de las pacientes, irritación en 20% e inflamación en 20% de ellas.
- E. Los factores de riesgo asociados significativamente al desarrollo de la infección por el VPH fueron: haber tenido de cinco a siete parejas sexuales desde que iniciaron la vida sexual, tener relaciones de tipo oral, la no utilización del condón masculino, tener edad entre 16 a 25 años y desvelarse frecuentemente.

## XV. RECOMENDACIONES

- A. Crear una ficha epidemiológica completa en la que puedan ser registrados datos de las pacientes que asisten a APROFAM-ONG, con la finalidad de crear una fuente de información para evaluar todos los factores de exposición asociados al desarrollo de enfermedades de transmisión sexual (ETS), principalmente al Virus del Papiloma Humano.
  
- B. Organizar unidades móviles de servicios ginecológicos completos (servicio médico y de diagnóstico) dirigido a comunidades aisladas dentro del país, buscando apoyo de organizaciones no gubernamentales y de estudiantes universitarios ligados al ámbito de salud, con la finalidad de aumentar la cobertura de la detección precoz de cáncer y de agentes inductores de procesos malignos en el aparato genital femenino (siendo de mayor interés el VPH por ser uno de los principales causantes de cáncer cervical).
  
- C. Evaluar la implementación de técnicas moleculares como prueba de tamizaje, realizando un estudio socioeconómico con el fin de estimar el costo por prueba y el porcentaje de la población que tendrá acceso a ésta, para posteriormente ofrecer la propuesta de manera altruista a clínicas particulares, instituciones privadas de salud y al propio Ministerio de Salud Pública para analizar la propuesta y visualizar su implementación (evaluación de costo – beneficio) beneficiando con esto, a un mayor porcentaje de mujeres guatemaltecas.

## XVI. REFERENCIAS

1. Cortes Yepes H. Papilomavirus y cáncer de cérvix. 10/Diciembre/2002. Consulta: 21 de Diciembre 2003. Hora: 9:08 a.m.  
[http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/O/Obst-Gin\\_V54\\_N2\\_revision3/revision3B.htm](http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/O/Obst-Gin_V54_N2_revision3/revision3B.htm)
2. Microbiología Clínica en la www. Papilomavirus y búsqueda de cáncer cervical. Consulta: 06 de Diciembre 2005. Hora: 10:15 a.m.  
<http://www.microbiologiaclinica.com/papilomavirus.htm>
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of genital HPV. Infection and sequelae. Atlanta. Consulta: 09 de Enero 2006. Hora: 4:35 p.m.  
[http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Reports\\_Publications/HPVSupplement%20.pdf](http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Reports_Publications/HPVSupplement%20.pdf)
4. Hanna L. El papilomavirus humano y la neoplasia anal. Christopher G, trad. Consulta: 03 de Diciembre 2003. Hora: 11:25 a.m.  
<http://www.citaid.com.mx/papiloma.html>
5. Elva I, Cortes G, Leal G. Papilomavirus humano, biología molecular y patogénesis. Rev Sal Pub y N. Junio 2001;2(2). Consulta: 9 de Enero 2006. Hora: 5:00 p.m.  
<http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/ii/2/ensayos/papiloma.html>
6. Jawetz, Melnick & Adelberg. Microbiología médica. 14ª Ed. México: El Manual Moderno 1992. 700p. (510-515p.)
7. Chin J. El control de las enfermedades transmisibles. 17ª. Ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, 2001. 1160p. (p.672-674)

8. Herrero R, *et al.* Factores de riesgo de carcinoma invasor del cuello uterino en América Latina. Bol of Sanit Panam 1990;109(1):6-25.
9. Xavier B. The viral etiology of cervical cancer: Epidemiological evidence. Rev de Oncolog. Ene-Feb 2002;4(1): 1-3.
10. Solares AA. Prevalencia de PVH a través de hallazgos clínicos y citología cervico-vaginal, y su relación con factores de riesgo. Guatemala: Universidad San Carlos (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 2000. 77p.
11. Álvarez S, López B. Regulación genética de los papilomavirus humanos genitales. Rev Sal Pub de Mex. Mayo – Junio 1995;37(3):240-247. Consulta: 20 de Diciembre 2005. Hora: 2:45 p.m.  
<http://www.insp.mx/salud/37/373-9s.html>
12. Stone, C. Seroprevalencia de infección por papilomavirus tipo 16 en los Estados Unidos. J of Inf Dis. 25/11/2002;186(10):1396-1402. Consulta: 21 de Diciembre 2003. Hora: 8:40 a.m.  
<http://www.aidsportugal.com/article.php?sid=2528>
13. Fernández A, López L. Citopatología ginecológica y mamaria. 2ª. Ed. Barcelona, España: Ediciones Científicas y Tecnológicas, S.A. 1993. 980p. (p. 268-271,280-284)
14. Benitez AA. Papilomas virus. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Consulta: 20 de Diciembre 2005. Hora: 2:35 p.m.  
<http://www.fmed.uba.ar/carreras/podolo/tp10.htm>
15. López Y. El virus sexual. Santo Domingo. 2002. Consulta: 10 de Diciembre 2003. Hora: 11:25 a.m.  
<http://www.listin.com.do/antes/marzo03/150303/cuerpos/generacion/gene05.htm>

16. Baker, David. Human Papillomavirus genital tract infections during pregnancy. *J of C Obstet a Gyn.* June 1990;33(2):258-266.
17. Zetina F. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer del cuello uterino en pacientes que asisten al Instituto de Cancerología del Dr. Bernardo del Valle. Guatemala: Universidad San Carlos (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2001. 50p
18. Lörincz A. Clínicas de Ginecología y Obstetricia, Virus del Papiloma, Parte 1 y 2. García F, trad. México: McGraw-Hill Interamericana. Vols,2. 1996. 911p. (549-557, 655-687, 719-735p.)
19. Sunderji S, Thomas P. Papilomavirus Humano (PVH). The Center for Young Women's Health Children's Hospital. Consulta: 06 de Diciembre 2005. Hora: 11:45 a.m.  
<http://www.youngwomenshealth.org/sphpv.html>
20. Copeland L. Ginecología. Argentina: Médica Panamericana S.A., 1994. 1030p. (p.572-573, 936-939)
21. Luque A, Memeter L, Reichman R. Association of Human Papillomavirus infection and disease with magnitude of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among woman with HIV-1 infection. *J of Inf Dis.* June 1999;179(6):1405-1409.
22. Ministerio de Salud Pública La Habana, Cuba. Los virus del papiloma humano y el cáncer. *BOLIPK.* 2002;9(15):113. Consulta: 21 de Diciembre 2003. Hora: 9:30 a.m.  
[http://cis.nci.nih.gov/fact/3\\_20s.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/3_20s.htm)

23. Muñoz N, *et al.* Nueva clasificación epidemiológica de los tipos de HPV asociados con el cáncer cervicouterino. Rev Pan de Sal Pub. Junio 2003;13(6):360-369.
24. Orozco ME. Evidencia citológica y balanoscópica de infección por VPH en parejas sexuales de mujeres con neoplasia intraepitelial en el cuello uterino. Guatemala: Universidad San Carlos (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1995. 42p
25. El mundo salud.com. El 'test' de papilomavirus combinado con la citología vaginal detecta más tumores que sólo esta prueba. 09 de Mayo 2002. Consulta: 20 de Diciembre 2005. Hora: 3:00 p.m.  
<http://www.el-mundo.es/elmundosalud/2002/05/09/mujer/1020880885.html>
26. El Mundo Salud.com. Menos pruebas de detección del cáncer de cérvix. Consulta: 03 de Diciembre 2003. Hora: 11:11 a.m.  
<http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/2002/12/18/mujer/1040238179.html>
27. Spitzar B, *et al.* Detection of conditions related to Human Papillomavirus, comparison of cytology, colposcopy, histology and hibridization. J of Rep Med f Obs a Gyn. July 1990;35(7):697-703.
28. Costa S, *et al.* Search for Herpes Simples Virus 2 and Human Papillomavirus Genetic Expression in Vulvar Neoplasia. J of Rep Med f Obs a Gyn. December 1990;35(12):1108-1112.
29. Vallecillo MC. Utilización del servicio de Papanicolaou en áreas urbano - marginales. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de Maestría, Facultad de Ciencias Médicas) 2003. 73p.

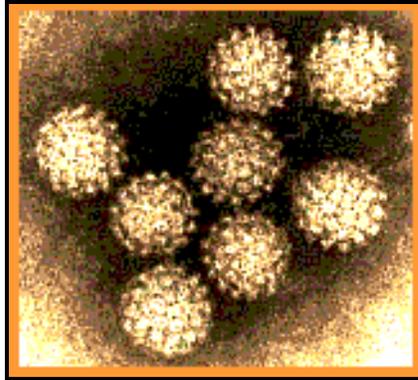
30. Fife K, *et al.* La presencia de varios tipos de virus del HPV en mujeres con displasia cervicouterino. *Rev Pan de Sal Pub.* Septiembre 2001; 10(3): 182-183.
31. Ferrat C. Una vacuna de ADN contra las infecciones por papilomavirus. Consulta: 10 de Diciembre 2003. Hora: 11:15 a.m.  
<http://www.aventispasteur.com/spanish/media/news/1017924025.html>
32. El HPV y su conexión con el cáncer de cuello uterino. Consulta: 03 de Diciembre 2003. Hora: 10:22 a.m.  
<http://latina.obgyn.net/espanol/articles/Noviembre00/HPV.htm>
33. Wanadoo. Fracaso de la vacuna contra el papilomavirus. España, S.A. Consulta: 03 de Diciembre 2003. Hora: 10:38 a.m.  
[http://www.estilissimo.com/relaciones/reportaje\\_relaciones.html?id\\_reportaje=983](http://www.estilissimo.com/relaciones/reportaje_relaciones.html?id_reportaje=983)
34. Zabawski E. Revisión del Cidofovir tópico e intralesional. Labandeira J, trad. Department of Dermatology Diagnostic Clinic of Longview. *Dermat on line J* 6(1):3. Consulta: 21 de Diciembre 2003. Hora: 10:38 a.m.  
<http://dermatology.cdlib.org/DOJvol6num1/therapy/cidofovir/zabawski-esp.html>
35. Vacuna del papilomavirus es eficaz contra el cáncer de útero. España. 21/04/99. Consulta: 21 de Diciembre 2003. Hora: 10:20 a.m.  
<http://www.infomed.sld.cu/instituciones/ipk/bolepid/bol15-99.htm>
36. Steinbrook R. The potencial of Human Papillomavirus vaccines. *The N Eng J of Med.* March 2006; 354(11): 1109-1112.

37. BYPASS, Comunicación en Salud. Newsletter of Human Papillomavirus. Madrid, España. Septiembre 2006; 3: 1-16. Consulta: 05 de Mayo 2006. Hora: 16:15.  
[http://www.hpvtoday.com/ espa/ esp%20contents/HPVToday\\_03\\_Espa.pdf](http://www.hpvtoday.com/ espa/ esp%20contents/HPVToday_03_Espa.pdf).
38. Berumen J, Ordóñez R, Madrigal de la Campa A. Variante peligrosa del HPV tipo 16 y el riesgo de cáncer cervicouterino en mujeres mexicanas. Rev Pan de Sal Pub. Septiembre 2001; 10(3): 186-187.
39. Quade G. El virus de papiloma humano y el cáncer. Universidad de Bonn, Centro Médico. Consulta: 2 de febrero 2006. Hora: 10:10 a.m.  
<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/600320.html>
40. Oviedo, *et al.* Factores de riesgo en mujeres con infección del Virus del Papiloma Humano. Rev Chil Obs Gin. 2004; 69(5): 343-346. Consulta: 20 de Septiembre 2006. Hora: 2:30 p.m.  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262004000500002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262004000500002&script=sci_arttext)
41. Gimeno, *et al.* Detección de Papilomavirus Humano (VPH) en carcinoma epidermoide de paladar en paciente VPH positivo. Rev Esp Pat. 2002; 35(3). Consulta: 25 de Septiembre 2006. Hora: 6:20 p.m.  
<http://www.pgmacline.es/revpatologia/volumen35/vol35-num3/35-3n10.htm>

## **XIV. ANEXOS**

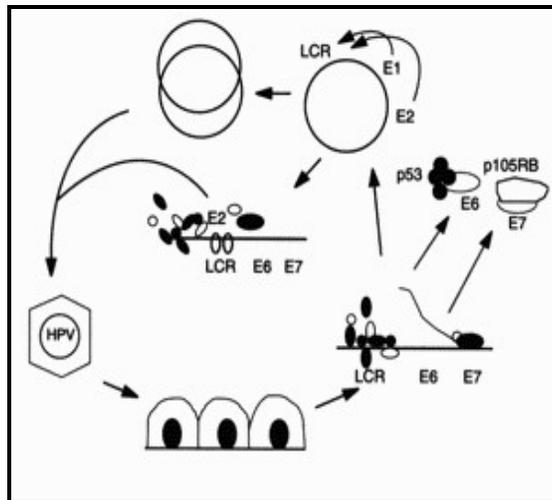
## ANEXO 1

**Figura 1.** Microscopia electrónica del Virus del Papiloma Humano



Fuente: <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/ii/2/ensayos/papiloma.html>

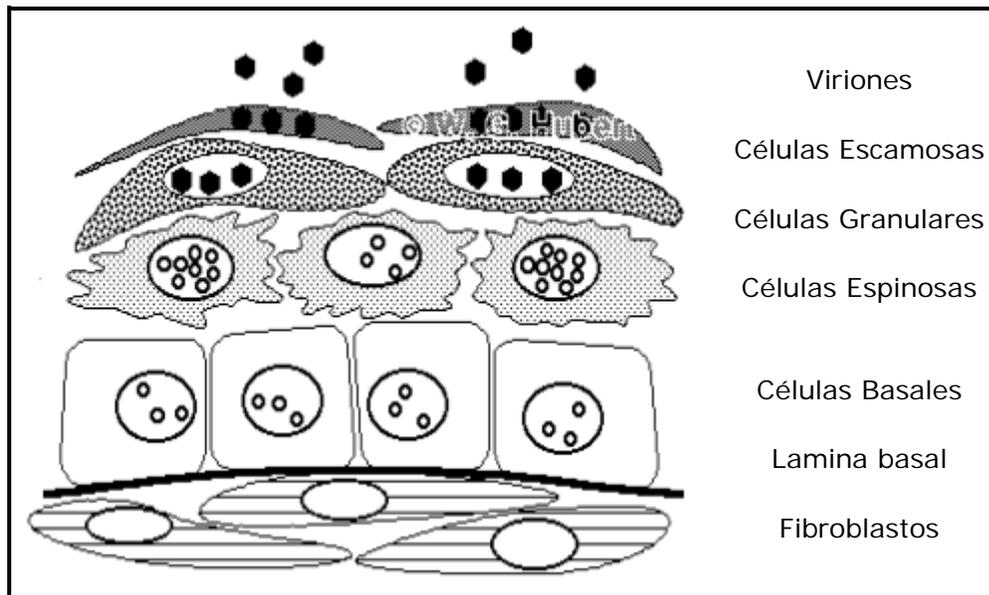
**Figura 2.** Mecanismos involucrados en la carcinogénesis del Virus del Papiloma Humano



Fuente: <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/ii/2/ensayos/papiloma.html>

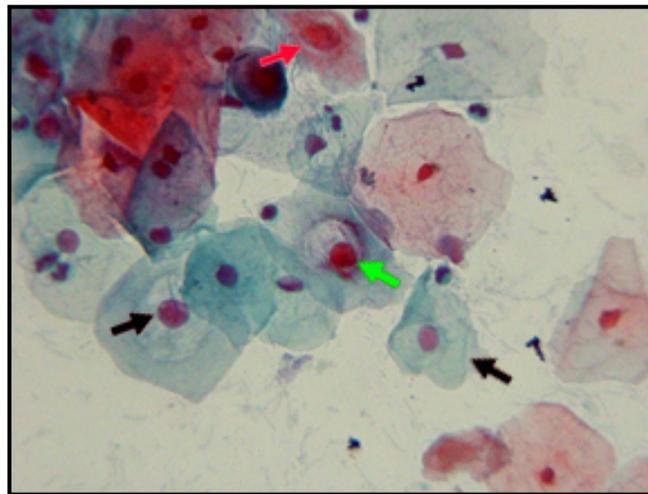
Se sabe que los oncogenes E6 y E7 pueden ser regulados negativamente, dependiendo de la presencia de la proteína E2, que también es codificada por los PVHs. Esta proteína se une a la región promotora (LCR) que regula la expresión de las proteínas E6 y E7 y ocasiona su represión. Generalmente, después de una infección por papiloma virus, su DNA se integra al genoma celular y ocasiona la destrucción del gene E2, y como resultado da lugar a que se produzcan las proteínas E6-E7, las proteínas tardías (L1 y L2) y al ensamble viral.

**Figura 3.** Ciclo de vida del Virus del Papiloma Humano



Fuente: <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/ii/2/ensayos/papiloma.html>

**Figura 4.** Cambios citológicos asociados a la infección por VPH observables en la Prueba de Papanicolaou.



Fuente: [http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology\\_Cases/STDs/5222.gif](http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology_Cases/STDs/5222.gif)

Los criterios que se toman en cuenta incluyen alteraciones celulares degenerativas a nivel del núcleo y citoplasma. Los cambios más comunes son los coilocitos (células con citoplasma vacuolado) y la disqueratosis (células escamosas con núcleo hipercromático). También puede observarse cariorrexis (fragmentación del material nuclear).

**Figura 5.** Cambios histológicos en biopsia de cervical.



Fuente: [http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology\\_Cases/STDs/5222.gif](http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology_Cases/STDs/5222.gif)

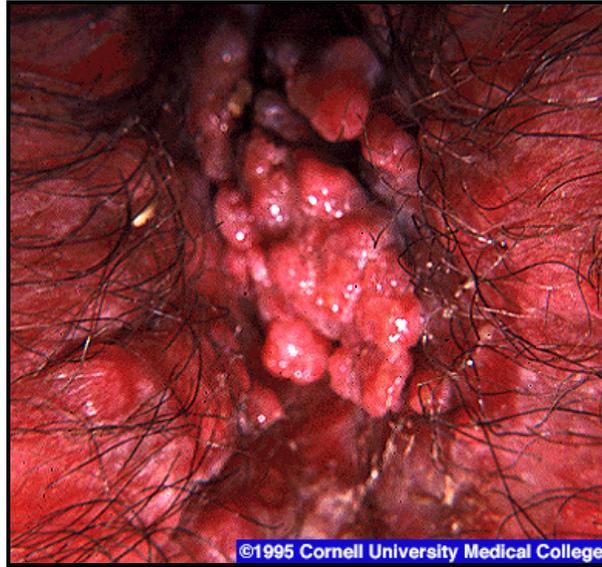
Los hallazgos en esta prueba pueden ser variados, puede observarse acantosis (invasión de estratos por prolongación celular), coilocitos o células huecas dispersas o continuas, prolongaciones de las capas basales y de los capilares submucosos (como es el caso de la infección productiva). También puede observarse queratinización en las capas superficiales y capas basales normales o intactas (infección abortiva).

**Figura 6.** Epitelio Acetoblancó en el conducto cervical.



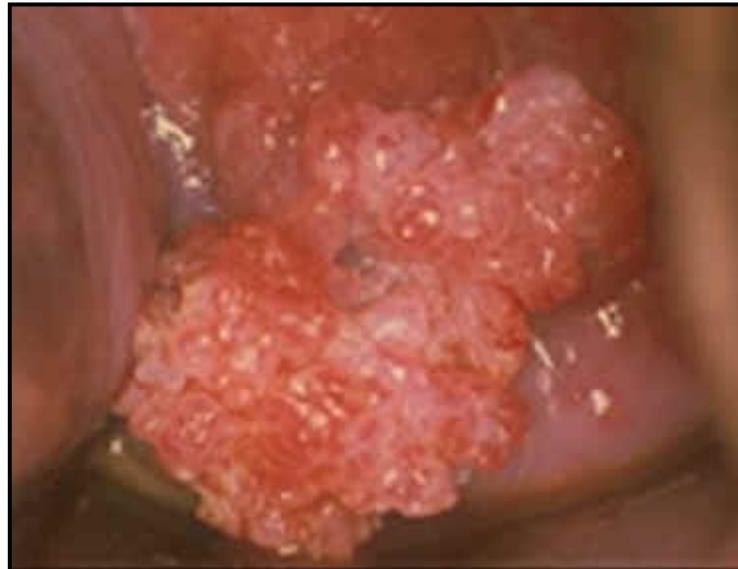
Fuente: [http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology\\_Cases/STDs/5222.gif](http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology_Cases/STDs/5222.gif)

**Figura 7.** Papilomatosis o verrugas en labios exteriores



Fuente: [http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology\\_Cases/STDs/5222.gif](http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology_Cases/STDs/5222.gif)

**Figura 8.** Papilomas en el conducto cervical.



Fuente: [http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology\\_Cases/STDs/5222.gif](http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology_Cases/STDs/5222.gif)

**ANEXO 2**

**Boleta con formato SM-005 de APROFAM-ONG**



**APROFAM** ONG

FORMA SM-005

---

**LABORATORIO DE CITOLOGIA**

Nombre del Paciente

Fecha Nacimiento ✓

Número de Laboratorio

---

Dirección

Fecha

---

Nombre del Médico

Clínica

Registro Médico

Número Laboratorio Anterior

**Procedencia de la Muestra**

Cervical  
 Vaginal  
 Endocervical

Glándula Mamaria  
 Otros: \_\_\_\_\_

**HISTORIA**

G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ Ab \_\_\_\_

Sangrado anormal  
 Flujo  
 Prurito

Última Menstruación \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Último Parto \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Lactancia  
 Embarazo  
 Método Anticonceptivo \_\_\_\_\_

I.C. \_\_\_\_\_

**USO EXCLUSIVO LABORATORIO**

Diagnóstico  
Cambios Celulares Asociados con:

Normal  
 Atrófico  
 Menstrual  
 Post-Parto

Inflamación  
 Ligera  
 Moderada  
 Severa  
 Metaplasia

Infecciones  
 Tricomonas  
 Cándida  
 Gardnerella  
 Clamidia  
 Actinomyces

Herpes  
 P.V.H.  
 Extendido  
 Hemorrágico

**Evaluación de la Calidad de Muestra**

 Satisfactorio  
 Satisfactorio pero limitado  
 Inadecuado

**Índice Maduración**

P: \_\_\_\_ I: \_\_\_\_ S: \_\_\_\_

<input type="radio"/> NIC I	<input type="radio"/> NIC II	<input type="radio"/> NIC III	<input type="radio"/> Sospechoso	<input type="radio"/> Ca
Disp. Ligera	Disp. Moderada	Disp. Sev. Vrs. Ca. Insitu	Ca no Conclusivo	Invasivo

**Recomendaciones:** Repetir el Papanicolaou

 Lo antes posible     En 1 año  
 Después del tratamiento     Colposcopia  
 En 6 meses

**NOTA:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Citotecnólogo

Patólogo Consultor

Bols de 100 • IMPRESA P&K 9471-7555

## ANEXO 3

### Boleta Complementaria No. 1: "Entrevista para la paciente".



USAC/ Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia/ Química Biológica. 2006  
"Caracterización de la infección por VPH, determinada por hallazgos  
Citohistológicos, en mujeres que asisten a APROFAM-ONG.

**Boleta Complementaria No. 1.**  
Responsable: Mitzi E. Hernández C

No. \_\_\_\_\_

### ENTREVISTA PARA LA PACIENTE.

#### CONSENTIMIENTO DE LA PACIENTE

Por medio de la presente hago constar que los datos contenidos en esta boleta son verdaderos y estoy en completo acuerdo de ser incluida en el trabajo de investigación: "Caracterización de la infección por Virus del Papiloma Humano, determinada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a APROFAM-ONG". Autorizo la utilización de todos los datos que colaboren al estudio y que al mismo tiempo, no evidencien la identidad ni la localización de mi persona.

Firma o Huella Digital \_\_\_\_\_

=====

#### 1. FACTORES SEXUALES

a. ¿A que edad (años) tuvo su primera relación sexual?  
<15 \_\_\_ 15 a 20 \_\_\_ 21 a 30 \_\_\_ >30 \_\_\_

b. ¿Desde que inició su vida sexual, cuántas parejas ha tenido?  
Una pareja \_\_\_ 2 - 4 \_\_\_ 5 - 7 \_\_\_ > 7 \_\_\_

c. ¿Ha tenido alguna infección de transmisión sexual? (Por ejemplo Herpes, sífilis, gonorrea.)  
Si \_\_\_ No \_\_\_

d. ¿Ha tenido relaciones sexuales anales?  
Si \_\_\_ No \_\_\_

e. ¿Ha tenido relaciones sexuales orales?  
Si \_\_\_ No \_\_\_

f. ¿En sus relaciones sexuales siempre utiliza condones?  
Si \_\_\_ No \_\_\_

#### 2. FACTORES HORMONALES y CITOLÓGICOS

a. ¿Cuál es su edad en años?  
<15 \_\_\_ 15 a 20 \_\_\_ 21 a 25 \_\_\_ 26 a 30 \_\_\_ 31 a 35 \_\_\_ 36 a 40 \_\_\_ 41 a 45 \_\_\_ 46 a 50 \_\_\_ >50 \_\_\_

b. ¿Está usted embarazada?  
Si \_\_\_ No \_\_\_

c. ¿Ha utilizado anticonceptivos ?

Si \_\_\_ No \_\_\_

¿Cuál?:

Hormonal Oral: \_\_\_

Hormonal Inyectable: \_\_\_

Natural: \_\_\_

Otros: \_\_\_

#### 3. FACTORES INMUNOSUPRESORES

a. ¿Usted fuma?

Si \_\_\_ No \_\_\_

\* Cuántos cigarrillos al día: 1 \_\_\_ 2 a 5 \_\_\_ >5 \_\_\_

\*Durante cuántos años: > 1 \_\_\_ 1 a 5 \_\_\_ >5 \_\_\_

b. ¿Consumo usted alcohol?

Si \_\_\_ No \_\_\_

c. ¿Usted se desvela frecuentemente?

Si \_\_\_ No \_\_\_

d. ¿Se ha realizado alguna prueba del VIH ?

¿Cuál fue el resultado?

Positivo \_\_\_ Negativo \_\_\_

#### 4. FACTORES VARIOS

a. ¿En sus períodos de menstruación, utiliza tampones sanitarios?

Si \_\_\_ No \_\_\_

b. ¿Nivel de educación recibida?

No recibió \_\_\_ Primaria \_\_\_ Secundaria \_\_\_

Diversificado \_\_\_ Universitaria \_\_\_

## ANEXO 4

## Boleta Complementaria No. 2: "Boleta para la recolección de datos".



"Caracterización de la infección por VPH, determinada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a APROFAM-ONG".

**Boleta Complementaria No. 2.**

Responsable: Mitzi E. Hernández C.

**Boleta para la recolección de datos.**

No.	No.	No.	No.	No.
Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
<b>Historial</b>	<b>Historial</b>	<b>Historial</b>	<b>Historial</b>	<b>Historial</b>
Edad	Edad	Edad	Edad	Edad
Ulcera	Ulcera	Ulcera	Ulcera	Ulcera
Sangre	Sangre	Sangre	Sangre	Sangre
Flujo	Flujo	Flujo	Flujo	Flujo
Prurito	Prurito	Prurito	Prurito	Prurito
Lact	Lact	Lact	Lact	Lact
Emba	Emba	Emba	Emba	Emba
<b>Inflamacion</b>	<b>Inflamacion</b>	<b>Inflamacion</b>	<b>Inflamacion</b>	<b>Inflamacion</b>
lig	lig	lig	lig	lig
mod	mod	mod	mod	mod
sev	sev	sev	sev	sev
Metap	Metap	Metap	Metap	Metap
<b>Lesiones</b>	<b>Lesiones</b>	<b>Lesiones</b>	<b>Lesiones</b>	<b>Lesiones</b>
NIC1	NIC1	NIC1	NIC1	NIC1
NIC2	NIC2	NIC2	NIC2	NIC2
NIC3	NIC3	NIC3	NIC3	NIC3
Ca no c				
Ca inva				
<b>VPH</b>	<b>VPH</b>	<b>VPH</b>	<b>VPH</b>	<b>VPH</b>
Papilomas	Papilomas	Papilomas	Papilomas	Papilomas
Leucoplaquia	Leucoplaquia	Leucoplaquia	Leucoplaquia	Leucoplaquia
Mosaico	Mosaico	Mosaico	Mosaico	Mosaico
<b>Fac Sex</b>				
a	a	a	a	a
b	b	b	b	b
c	c	c	c	c
d	d	d	d	d
e	e	e	e	e
f	f	f	f	f
<b>Fac HyC</b>				
a	a	a	a	a
b	b	b	b	b
c	c	c	c	c
Cual	Cual	Cual	Cual	Cual
<b>Fac IS</b>				
a	a	a	a	a
No.	No.	No.	No.	No.
Años	Años	Años	Años	Años
b	b	b	b	b
c	c	c	c	c
d	d	d	d	d
<b>Fac Var</b>				
a	a	a	a	a
b	b	b	b	b
Huella Digital/Firma				

## ANEXO 5

### Boleta Complementaria No. 3: “Instructivo para el llenado de la Boleta para la recolección de datos durante la entrevista”.



USAC/ Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia/ Química Biología. 2006  
 “Caracterización de la infección por VPH, determinada por hallazgos  
 Citohistológicos, en mujeres que asisten a APROFAM-ONG.  
**Boleta Complementaria No. 3.**  
 Responsable: Mitzi E. Hernández C.

### **INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DE LA BOLETA PARA LA RECOLECCION DE DATOS DURANTE LA ENTREVISTA**

#### PRESENTACIÓN:

Tenga usted un muy buen día, mi nombre es Mitzi Hernández y soy estudiante del último año de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Estoy realizando, como trabajo de investigación, la caracterización de la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH), determinada por hallazgos citohistológicos (es decir, por la prueba de Papanicolaou, colposcopia y análisis de biopsia), en mujeres que asisten a APROFAM-ONG.

Necesito de su valiosa colaboración para realizarle una entrevista breve y también requiero su autorización para utilizar datos estrictamente relacionados a su caso médico e incluirlos dentro de mi estudio.

Es importante que sepa que toda la información recolectada, **NO** será divulgada a otras personas pues la información es confidencial y personal, asegurando de esta manera que su persona no sea identificada y/o localizada.

#### PARTE 1:

Inicialmente, debe leerse textualmente el consentimiento a la paciente y debe preguntársele si tiene alguna duda del mismo. Aclarada y obtenida la información se le solicita su huella digital. (No se le solicita firma, ya que muchas pacientes temen comprometerse con la misma).

#### DATOS COMPLEMENTARIOS

*Número de Papanicolaou (No.):* no preguntar, debe ser llenado por la responsable según el número indicado por la enfermera que tomo la muestra.

*Fecha:* debe ser llenado por la responsable, anotar: día, mes y año.

*Historial, inflamación y lesiones:* no preguntar, estas secciones deben ser llenadas por la responsable analizando el expediente de la paciente almacenado en el archivo de APROFAM-ONG según el número correlativo de Papanicolaou. El llenado de estas secciones debe ser exactamente igual al realizado por el personal de APROFAM-ONG en las boletas oficiales con formato SM-005, perteneciente al laboratorio de citología.



USAC/ Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia/ Química Biología. 2006  
 "Caracterización de la infección por VPH, determinada por hallazgos  
 Citohistológicos, en mujeres que asisten a APROFAM-ONG.  
**Boleta Complementaria 3.**  
 Responsable: Mitzi E. Hernández C.

**VPH:** en esta sección la responsable debe anotar los diagnósticos proporcionados por los médicos especialistas. Para esto debe revisar el expediente de la paciente y remitirse al reporte del análisis colposcópico e histológico. Debe reportar como presente o ausente.

PARTE 2:  
 FACTORES DE RIESGO:

Para el llenado de esta sección (casillas posteriores a la franja negra), debe utilizar como guía la boleta complementaria 1 "Entrevista para la paciente", todas las preguntas contenidas en esta deben ser efectuadas a la paciente anotando en las casillas correspondientes los datos que la misma provea.

Factores sexuales (**Fac Sex**): en el inciso A y B, debe anotar el numero que sea indicado por la paciente. En el inciso C, D, E y F debe anotar la respuesta categórica de la paciente "Si o No".

Factores hormonales y citológicos (**Fac HyC**): en el inciso A debe anotarse el número que la paciente indique. Debe anotarse la respuesta categórica de la paciente "Si o No" en el inciso B y C, al momento de preguntarle cual es el anticonceptivo utilizado, en la boleta debe anotarse "oral, inyectable, natural u otros".

Factores inmunosupresores (**Fac IS**): el inciso A debe anotar la respuesta categórica "Si o No", para el numero de cigarrillos consumidos y el numero de años de consumo debe anotarse la cantidad indicada por la paciente. Los incisos B y C anotar la respuesta categórica "Si o No" dada por la paciente. El inciso D debe realizar la primera pregunta anotar en la casilla si la respuesta es "No", de lo contrario preguntar el resultado de la prueba y anotar positivo o negativo en la casilla correspondiente.

Factores varios (**Fac Var**): anotar la respuesta categórica "Si o No", en el inciso A. Y en el inciso B debe anotar el nivel de educación recibido indicado por la paciente.

MEHC/mehc

## ANEXO 6

**Tabla 1. Frecuencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), diagnosticadas por hallazgos citohistológicos, según grupo de edades en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.**

Grupo de Edad (años)	VPH positivo		VPH negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
<15	0	0	0	0	0	0
16 a 20	1	0.27	8	2.16	9	2.43
21 a 25	2	0.54	25	6.76	27	7.30
26 a 30	1	0.27	39	10.54	40	10.81
31 a 35	1	0.27	42	11.35	43	11.62
36 a 40	0	0	52	14.05	52	14.05
41 a 45	0	0	48	12.97	48	12.97
46 a 50	0	0	58	15.68	58	15.68
>50	0	0	92	25.14	93	25.14
Total	5	1.35	365	98.65	370	100

Media: 43 años, Desviación estándar: 14 años, Moda: 45 años, Mediana: 43 años

Mínimo: 18 años, Máximo: 83 años.

Fuente: Boleta Complementaria 2, para recolección de datos.

## ANEXO 7

**Tabla 2. Frecuencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), diagnosticadas por hallazgos citohistológicos, según nivel de escolaridad en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.**

Nivel de escolaridad	VPH positivo		VPH negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sin estudios	0	0	28	7.57	28	7.57
Primaria	1	0.27	145	39.19	146	39.46
Secundaria	2	0.54	61	16.49	63	17.03
Diversificado	1	0.27	93	25.13	94	25.40
Técnico	0	0	4	1.08	4	1.08
Universitario	1	0.27	34	9.19	35	9.46
Total	5	1.35	365	98.65	370	100

Fuente: Boleta Complementaria 2, para recolección de datos.

## ANEXO 8

**Tabla 3. Frecuencia de hallazgos citohistológicos en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.**

Hallazgo citohistológico	VPH positivo		VPH negativo		Total	
	N**	%	N**	%	N**	%
Inflamación ligera	0/5	0	89/365	24.05	89/370	24.05
Inflamación moderada	0/5	0	68/365	18.37	68/370	18.37
Inflamación severa	0/5	0	10/365	2.70	10/370	2.70
Metaplasia	0/5	0	18/365	4.86	18/370	4.86
NIC* 1	4/5	1.08	5/365	1.35	9/370	2.43
NIC 2	0/5	0	0/365	0	0/370	0
NIC 3	0/5	0	1/365	0.27	1/370	0.27
Carcinoma no conclusivo	0/5	0	1/365	0.27	1/370	0.27
Carcinoma invasivo	0/5	0	6/365	1.62	6/370	1.62
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0/5	0	31/365	8.38	31/370	8.38
<i>Candida sp.</i>	0/5	0	9/365	2.43	9/370	2.43
Leucoplaquia	2/5	0.54	0/365	0	1/370	0.54
Papilomas	1/5	0.27	0/365	0	1/370	0.27
Mosaico	1/5	0.27	0/365	0	1/370	0.27

\*NIC = Neoplasia intraepitelial cervical.

\*\*Interpretación: número de pacientes que presentan el hallazgo citohistológico vrs. número de pacientes con o sin infección por VPH.

Fuente: Boleta Complementaria 2, para recolección de datos.

## ANEXO 9

**Tabla 4. Frecuencia de signos o síntomas clínicos en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.**

Signo o síntoma clínico	VPH positivo		VPH negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sangrado vaginal	0	0	32	8.65	32	8.65
Flujo vaginal	3	0.81	208	56.22	211	57.03
Prurito	0	0	36	9.73	36	9.73
Ulceración	0	0	17	4.59	17	4.59
Irritación	1	0.27	13	3.51	14	3.78
Inflamación	1	0.27	13	3.51	14	3.78
Total	5	1.35	319	86.21	324/370	87.56

Fuente: Boleta Complementaria 2, para recolección de datos.

## ANEXO 10

**Tabla 5. Factores de riesgo asociados al desarrollo de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), diagnosticada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.**

Factor de Riesgo	Prevalencia del VPH en:				Razón de Prevalencias	I.C. 95%	Ji <sup>2</sup>	p
	Expuestos		No expuestos					
	N*	%	N*	%				
De 5 a 7 compañeros sexuales	2/3	40.0	3/362	8.22	48.66	10.26 – 230.76	56.79	0.0000
Relaciones sexuales orales	3/60	4.70	2/305	0.60	7.31	1.24 – 42.85	6.62	0.0101
No utilización de condón	2/32	5.80	3/333	0.80	6.58	1.14 – 38.06	5.76	0.0163
Edad entre 15 a 20 años	1/8	11.11	4/357	1.10	10.03	1.24 – 81.00	6.59	0.0102
Edad entre 21 a 25 años	2/25	7.40	3/340	0.80	8.46	1.47 – 48.53	8.01	0.0046
Desvelo frecuente	3/72	4.0	2/293	0.67	5.90	1.003 – 34.68	4.95	0.0261

\*Interpretación: número de pacientes con infección por VPH vs. número de pacientes expuestos o no al factor de riesgo asociado.

Fuente: Boleta Complementaria 2, para recolección de datos.

## ANEXO 11

**Tabla 6. Factores de riesgo no asociados al desarrollo de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), diagnosticada por hallazgos citohistológicos, en mujeres que asisten a la Clínica de Especialidades APROFAM-ONG.**

Factor de Riesgo	Prevalencia del VPH en:				Razón de Prevalencias	I.C. 95%	Ji <sup>2</sup>	p
	Expuestos		No expuestos					
	N**	%	N**	%				
Edad de la primera relación sexual <15 años	1/17	5.55	4/348	1.13	4.88	0.57 – 41.53	2.5100	0.1132
Edad de la primera relación sexual 15 a 20	3/247	1.20	2/118	1.66	7.20	0.12 – 4.25	0.1325	0.7159
Edad de la primera relación sexual 21 a 30	1/93	1.06	4/272	1.44	7.34	0.08 – 6.48	0.0780	0.7798
Edad de la primera relación sexual > 30	0/8	0	5/357	1.40	----	----	----	----
Un compañero sexual	1/239	0.46	4/126	3.07	13.5	0.02 – 1.20	4.4700	0.0340
De 2 a 4 compañeros sexuales	2/121	1.62	3/121	1.21	1.33	0.22 – 7.90	0.1043	0.7468
Más de 7 compañeros sexuales	0/2	0	5/363	1.37	----	----	----	----
Antecedente de ETS*	1/44	2.22	4/321	1.23	1.80	0.21 – 15.79	0.2915	0.5893
Relaciones sexuales anales	1/17	5.55	4/348	1.13	4.88	0.58 – 41.53	2.5086	0.1132
Edad < 15 años	0/0	0	5/365	1.37	----	----	----	----

Edad 26 a 30 años	1/39	2.50	4/326	1.21	2.062	0.27 – 18.00	0.4430	0.5053
Edad 31 a 35 años	1/42	2.32	4/323	1.22	1.90	0.22 – 16.61	0.3464	0.5562
Edad 36 a 40 años	0/52	0	5/313	1.59	----	----	----	----
Edad 41 a 45 años	0/48	0	5/317	1.58	----	----	----	----
Edad 46 a 50 años	0/58	0	5/307	1.63	----	----	----	----
Edad >50	0/92	0	5/273	1.83	----	----	----	----
Utilización de anticonceptivos	2/133	1.48	3/232	1.27	1.16	0.20 – 6.85	0.0270	0.8695
Fumar	1/22	4.34	4/343	1.10	3.77	0.439 – 32.38	1.6518	0.1987
Ingesta de Alcohol	1/23	4.16	4/342	1.15	3.60	0.42 – 31.00	1.53	0.2167
Utilización de tampones sanitarios	1/23	4.16	4/342	1.15	3.60	0.42 – 31.00	1.53	0.2167
No haber estudiado	0/28	0	5/337	1.48	----	----	----	----
Haber estudiado nivel primario	1/145	0.60	4/220	1.70	0.38	0.043 – 3.39	0.8034	0.3701
Haber estudiado nivel secundario	2/61	3.17	3/304	0.90	3.25	0.554 – 19.04	1.893	0.1688
Haber estudiado nivel diversificado	1/93	1.06	4/272	1.40	0.734	0.08 – 6.48	0.0781	0.7798
Haber estudiado nivel técnico	0/4	0	5/361	1.38	----	----	----	----

Haber estudiado nivel universitario	1/34	2.80	4/331	1.10	2.39	0.27 – 20.82	0.6575	0.4174
--	------	------	-------	------	------	-----------------	--------	--------

---

\*ETS: Enfermedades de transmisión sexual.

\*\*Interpretación: número de pacientes con infección por VPH vs. número de pacientes expuestos o no al factor de riesgo asociado.

En el estudio no se presentaron pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ni en estado de embarazo.

Fuente: Boleta Complementaria 2, para recolección de datos.