

Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

Vicerrectorado de  
**INVESTIGACIÓN**

**FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**“CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO VERSUS ESTUDIO CITOCOLPOSCÓPICO - HOSPITAL  
NACIONAL DOS DE MAYO”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN  
TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE  
LABORATORIO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**AUTOR**

Sandybel Quillama Palomino

**ASESOR**

Carolina Cucho Espinoza

**JURADOS**

Gloria Esperanza, Cruz Gonzales

Alejandro Augusto, Retamal Salazar

Ricardo Alfonso, Antiparra Villa

Lima - Perú

**2019**

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	
<b>RESUMEN</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>1.1 DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>1.1.1 FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS</b>	<b>14</b>
<b>1.2 ANTECEDENTES</b>	<b>14</b>
<b>1.3 OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>1.3.1 Objetivo General</b>	<b>24</b>
<b>1.3.2 Objetivos Específicos</b>	<b>24</b>
<b>1.4 JUSTIFICACIÓN</b>	<b>25</b>
<b>1.5 HIPÓTESIS</b>	<b>26</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>27</b>
<b>2.1 BASES TEÓRICAS</b>	<b>27</b>
<b>2.1.1. Virus del Papiloma Humano (VPH)</b>	<b>27</b>
<b>2.1.1.1 Reseña Histórica</b>	<b>27</b>
<b>2.1.1.2 Epidemiología</b>	<b>27</b>
<b>2.1.1.3 Estructura del Virus del Papiloma Humano</b>	<b>29</b>
<b>2.1.1.3.1 Genotipos del VPH</b>	<b>30</b>
<b>2.1.1.4 Ciclo de vida del VPH</b>	<b>31</b>
<b>2.1.1.5 Patogénesis del VPH</b>	<b>32</b>

2.1.2	Cáncer de Cuello Uterino (CCU)	33
2.1.2.1	Factores de riesgo	34
2.1.2.2	Signos y síntomas de infección por VPH	35
2.1.2.3	Manifestaciones de la infección por el VPH	35
2.1.2.4	Escala Bethesda	36
2.1.3	Métodos de diagnóstico	38
2.1.3.1	Citología o prueba de Papanicolaou	38
2.1.3.2	Colposcopia	39
2.1.3.3	Histología	41
2.1.3.4	Inmunohistoquímica	41
2.1.3.5	Pruebas moleculares	41
2.1.4	Tratamiento	43
2.1.5	Vacuna contra el VPH	43
2.1.6	Prevención y control del cáncer de cuello uterino	43
2.1.6.1	Cribado del cáncer del cuello uterino	44
III.	MÉTODO	46
3.1	Tipo de investigación	46
3.2	Ámbito temporal y espacial	46
3.3	Variables	46
3.4	Población y muestra	48
3.5	Instrumentos	49
3.6	Procedimientos	49
3.7	Análisis de datos	50
3.7	Consideraciones éticas	50

<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>51</b>
<b>V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>67</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>69</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	<b>71</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>72</b>
<b>IX. ANEXOS</b>	
ANEXO 1: Matriz de consistencia	<b>79</b>
ANEXO 2: Ficha de autorización	<b>80</b>
ANEXO 3: Ficha de recolección de información	<b>81</b>
ANEXO 4: Formato de resultados de estudio molecular	<b>82</b>
ANEXO 5: Formato de resultados de estudio citológico	<b>83</b>
ANEXO 6: Formato de resultados de estudio colposcópico	<b>84</b>
ANEXO 7: Reporte de casos nuevos de cáncer registrados en INEN periodo 2000-2017 (femeninas)	<b>85</b>

**“CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
VERSUS ESTUDIO CITOCOLPOSCÓPICO - HOSPITAL NACIONAL DOS DE  
MAYO”**

**AUTORA:**

**SANDYBEL QUILLAMA PALOMINO**

## **DEDICATORIA**

A mis padres y abuelos, que son y serán el mayor motivo de mi lucha constante por la vida. Por ser quienes con su admiración y apoyo incondicional me motivan a seguir creciendo personal y profesionalmente.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, porque sus consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona.

A mis maestros de la Universidad Nacional Federico Villarreal por las enseñanzas brindadas a lo largo de mi formación académica y en especial a la Lic. Soledad Rivera, por su apoyo académico en la etapa universitaria.

A mi asesora del Hospital Nacional Dos de Mayo, la Dra. Carolina Cucho Espinoza por los consejos y el apoyo brindado para la realización de esta tesis.

Y finalmente a los profesionales e instituciones que contribuyeron en la realización del presente estudio.

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la relación entre los genotipos del virus del Papiloma Humano de alto riesgo con el grado de las lesiones citológicas y los hallazgos colposcópicas en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, tipo descriptivo de diseño no experimental y corte transversal. Para ello se revisaron 96 historias clínicas de pacientes con diagnóstico molecular positivo para VPH-AR que cuenten con exámenes citológicos y colposcópicos, de ellos sólo 76 casos cumplieron los criterios de inclusión. Para poder evaluar la correlación entre las variables se usó tablas de contingencia con un nivel de significancia de 0.05. **Resultados:** Se observó que la frecuencia de VPH-AR en nuestra población es de 27.51%, siendo el grupo de otros VPH-AR los de mayor distribución con un 80.3%. La lesión citológica más frecuente es LEIBG con un 61.85%, seguida de LEIAG con 3.9%. Los hallazgos colposcópicos más frecuentes son los menores con el 76.32%, mientras que los hallazgos colposcópicos mayores representaron el 9.2%. El grupo etario de la población con VPH-AR positivo pertenece a >36 años. El nivel de significación que se obtuvo en el estadístico Chi-cuadrado de Pearson fue menor que 0.05 estableciéndose una relación entre las variables estudiadas. **Conclusiones:** Existe una correlación significativa entre las variables de estudio, sin embargo, el estudio no da resultados concluyentes con respecto a la relación entre los genotipos del VPH-AR con el tipo de lesión citológica y colposcópico, ya que el resultado final de una infección por VPH no solo está determinado por el tipo de VPH, sino también por otros factores. **PALABRAS CLAVE:** Virus del Papiloma Humano, Papanicolau, Colposcopía, Cáncer de cuello uterino.



## ABSTRACT

**Objective:** To establish the relationship between high-risk human papilloma virus genotypes with the degree of cytological lesions and colposcopy findings in women of the Dos de Mayo National Hospital during the years 2016-2018. **Methodology:** A retrospective study was carried out, descriptive type of non-experimental design and cross section. We reviewed 96 medical records of patients with molecular diagnosis positive for HPV-AR that includes cytological and colposcopy analyzes, and only 76 cases met the inclusion criteria. In order to evaluate the correlation between the variables, contingency tables with a significance level of 0.05 are used. **Results:** The frequency of HPV-AR in our population is 27.51%, with the other HPV-HR group having the highest distribution with 80.3%. The most frequent cytological lesion is LEIBG with 61.85%, followed by LEIAG with 3.9%. The most frequent colposcopy findings are the lowest with 76.32%, while the largest colposcopy findings represent 9.2%. The age group of the population with positive VPH-AR belongs to > 36 years. The level of significance obtained in the Pearson Chi-square statistic was less than 0.05, establishing a relationship between the variables studied. **Conclusions:** There is a significant correlation between the study variables, however, there are no conclusive results regarding the connection between HPV-AR genotypes with the type of cytological and colposcopy lesion, which is the result of an HPV infection. It is not only determined by the type of HPV, but also by other factors.

**KEY WORDS:** Human Papilloma Virus, Papanicolau, Colposcopy, Cervical cancer.

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer representa la segunda causa de muerte a nivel mundial, en el año 2015 esta enfermedad ocasionó 8,8 millones de defunciones. Según el último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2018), el cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer a nivel mundial y se calcula que en el 2018 hubo 570 000 nuevos casos, que representaron el 7,5% de la mortalidad femenina por cáncer. De las aproximadamente 311 000 defunciones por CCU que se registran cada año, más del 85% se producen en las regiones menos desarrolladas (OMS, 2018).

En el Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) resalta que la neoplasia cervical constituye el cáncer más frecuente, cuya causa más común es la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), este virus forma parte de una familia que se trasmite a través de la vía sexual. Según el INEN, mencionan que las tasas de incidencia para los cánceres en mujeres han aumentado entre los periodos 2000-2017.

En este sentido, en el Perú se han tomado medidas preventivas primarias y secundarias con el fin de disminuir considerablemente el número de casos de muertes en mujeres por este tipo de cáncer (INEN, 2018).

Inicialmente los métodos de diagnóstico que se utilizaron fueron enteramente de tipo morfológico, como la citología y colposcopia, sin embargo, tras 50 años de la utilización de la citología como método de tamizaje para cáncer cervical junto a la colposcopia como método de verificación, no han logrado reducir la mortalidad. La citología es un método de diagnóstico sencillo, económico y aplicable a grandes sectores de la población. No obstante, la baja sensibilidad del método puede diferir en forma importante de acuerdo con diversas variables que pueden incluir desde la adecuada toma de muestra, tinción y lectura,

hasta el control de calidad. Posteriormente surgen otros métodos como la detección directa del virus por métodos moleculares más sensible como la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), estas nuevas metodologías no solo nos permitieron identificar si no también tipificar serotipos de VPH para así tener una mejor orientación terapéutica y preventiva (Li, Padilla, Gutierrez e Hajar, 2016).

En el presente trabajo, se evaluarán los diagnósticos positivos para VPH-AR emitidos por el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Nacional Dos de Mayo, correlacionándolas con el grado de las lesiones citológicas y los hallazgos colposcópicas durante los años 2016 - 2018, se determinará la frecuencia tanto del VPH-AR, así como también, el genotipo con mayor presencia en nuestra población. Las alteraciones citológicas y colposcópicas más frecuente; teniendo en cuenta que la manifestación de lesiones cervicales evidencia la presencia del virus y posteriormente el desarrollo del cáncer.

## **1.1 DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

En nuestro país se viene aplicando desde hace muchos años atrás la prueba de Papanicolau (PAP) como método de diagnóstico para CCU, sin embargo, según los antecedentes mencionados en este trabajo no se ha logrado reducir el índice de muertes en mujeres con cáncer de cérvix.

El estado peruano se ha visto en la necesidad de tomar las acciones estratégicas para reducir la morbimortalidad por cáncer de cuello uterino; tales estrategias están incluidas en la Guía Técnica “Guía de práctica clínica para la prevención y Manejo de cáncer de cuello uterino (2017-2021)” aprobada el 29 de diciembre del 2016.

Por tal motivo algunos establecimientos de salud vienen aplicando métodos de diagnóstico precoz como los métodos moleculares y así poder identificar los estadios tempranos de la enfermedad como las lesiones premalignas.

Tomando en cuenta los datos epidemiológicos en el Perú y considerando que la presencia de VPH-AR es el agente mayormente implicado en la génesis del cáncer de cuello uterino, el presente trabajo pretende darnos a conocer los genotipos de VPH circulantes en nuestro medio. Así como también, la evaluación de correlación de diagnóstico, citológico y colposcópico con el estudio molecular nos ayudará a entender cuál es el impacto de la implementación de estudios moleculares en un hospital de referencia nacional.

De acuerdo con lo mencionado nos planteamos las siguientes preguntas:

### **1.1.1 FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS**

#### **PREGUNTA GENERAL**

¿Existe una relación entre los genotipos del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo con el grado de las lesiones citológicas y los hallazgos colposcópicos en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?

#### **PREGUNTAS ESPECÍFICAS**

¿Cuál es la frecuencia del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?

¿Cuál es el genotipo del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo más frecuente en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?

¿Qué lesiones citológicas son las más frecuentes en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?

¿Cuáles son los hallazgos colposcópicos más frecuentes en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?

¿Cuál es el grupo etario más frecuente que presenta VPH-AR POSITIVO en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?

## 1.2 ANTECEDENTES

Solano (2016) realizó un estudio titulado “*relación entre los genotipos de virus del papiloma humano de alto riesgo y grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas periodo 2015-2016*”, que tuvo como objetivo determinar la existencia de una relación significativa entre los genotipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y grado de displasia cervical. El tipo de estudio fue observacional, transversal y correlacional. Para ello se trabajó con un total de 200 muestras, que se obtuvieron mediante cepillado endocervical en mujeres que presentaban displasia cervical, esas fueron procesadas mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para poder obtener la genotipificación del VPH. Obteniéndose como resultado que ningún genotipo tuvo relación significativa con los grados de displasia cervical, el grado de displasia cervical más prevalente fueron las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) con un 67.5 % del total; las edades en las cuales se presentaron los dos grados de displasia cervical obtuvieron entre los 30 a 35 años para LIEBG y entre 35 a 40 años para LIEAG. El estudio nos muestra que sería adecuado analizar las posibles causas que pudieron influenciar de manera negativa en los resultados obtenidos. Así como también conocer las otras realidades de otras regiones del país.

Blanco (2017) realizó un estudio titulado “*Correlación entre la Infección por Virus del Papiloma Humano Genotipo 16, 18, 33 y lesiones Intraepiteliales Cervicales Diagnosticadas por Biopsia en Pacientes Atendidas en el Servicio de Colposcopia del Hospital Bertha Calderón Roque, Noviembre 2015 – Febrero 2016.*”, tuvo como objetivo determinar la correlación entre la Infección por Virus del Papiloma Humano Genotipo 16,

18, 33 y Lesiones Intraepiteliales Cervicales diagnosticadas por biopsia en pacientes atendidas en el Servicio de Colposcopia. Su estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo, tipo de muestreo probabilístico aleatorio simple y tuvo como muestra a 50 pacientes, encontrando que la mayoría de las pacientes estudiadas se encontraban entre las edades de 20-30 años. El Virus del Papiloma Humano estuvo presente en la gran mayoría de las pacientes con lesiones Intraepiteliales de bajo y alto grado, el genotipo más frecuente fue el tipo 16 y menos de la mitad se asociaron al tipo 16 y 18. Por lo cual se recomendó al MINSA como primera instancia la incorporación de las vacunas contra los diferentes genotipos de VPH, al esquema de vacunación para disminuir la incidencia de VPH y cáncer cervicouterino.

García et al. (2017) Realizaron un estudio poblacional que llevaba como título "*Detección del VPH en mujeres con y sin alteraciones citológicas del cérvix en Castilla y León*", tuvo como objetivo estimar la prevalencia de cambios y alteraciones cervicales en mujeres pertenecientes al Programa de Prevención y Detección Precoz de Cáncer del cuello uterino de Castilla y León, e identificar la coexistencia y genotipo más frecuente del VPH. Su estudio fue de tipo cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, efectuado en mujeres de 25 a 64 años que participaron en las pruebas de cribado de 2012 a 2014. Los resultados de la citología cervical convencional se interpretaron de acuerdo con la clasificación Bethesda 2001. La detección y genotipificación del VPH se realizó con PCR. Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p \leq 0.05$ . Obteniéndose como resultado que el 66.4% de las muestras citológicas no mostró lesiones ni alteraciones morfológicas. De las muestras citológicas con alteraciones se identificaron 7,083 con metaplasia, 2,844 con células escamosas atípicas (1.5%), 855 con lesiones de bajo grado

(0.4%), 255 con lesiones de alto grado (0.13%) y 198 con lesiones cancerosas (0.1%). Las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, además de los carcinomas, fueron más frecuentes en las muestras positivas a VPH ( $p < 0.001$ ). En relación con la atrofia vaginal de mujeres peri menopáusicas, los genotipos más frecuentes fueron el VPH-53 (0.7%), VPH-31 (0.6%) y VPH-58 (0.5%). En pacientes con lesiones intraepiteliales el genotipo más frecuente fue el VPH-16. El estudio nos muestra que la prevalencia del VPH suele ser más alta conforme aumenta la severidad de la lesión citológica detectada. El genotipo aislado con mayor frecuencia en lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado es el VPH-16.

Iwasaki, Arias-Stela Jr y Arias-Stela J (2014) elaboraron un estudio acerca de la Prevalencia del virus del papiloma humano de alto riesgo en el Perú con el objeto de estudiar la prevalencia total de VPH-AR, así como la frecuencia de VPH 16, VPH 18 y otros VPH-AR en zonas urbanas del Perú usando el Cobas 4800 HPV Test. Para esto analizaron 2247 muestras cervicales, mediante el kit Cobas 4800 HPV Test, el rango de edad de las pacientes fue de 17 a 79 años. Se determinó una prevalencia total de VPH-AR de 34.49 % (775/2247). Tanto en infecciones simples y múltiples, los otros VPH-AR fueron más comunes que el VPH 16 y el VPH 18. Cuyo estudio mostró una alta prevalencia de VPH-AR, principalmente en mujeres jóvenes. El reporte evidenció que en América latina nos encontramos como uno de los países con mayor prevalencia de VPH.

Hernández Muñoz y Arrieta De Castro (2018) realizaron un estudio titulado *“Relación de hallazgos en citologías cérvicovaginales y colposcopias con infección por el virus del papiloma humano, en una población de la ciudad de Santa Marta”*, para determinar una



relación entre VPH y el desarrollo de NIC y CCU. Para ello se revisaron 11.992 citologías vaginales en el período de un año, y a las VPH positivas por patología se les realizó biopsia de cérvix. Se obtuvo como resultado lo siguiente: hay mayor probabilidad de adquirir VPH entre los 30 y 39 años, que se reduce en menores de 19 y mayores de 50 años. Con la sola presencia del virus la probabilidad de desarrollar NIC-I es de 5.8%, la de desarrollar NICII-III es de 0.29% y la de desarrollar CCU es de 0.08%. Se encontraron 9 casos de CCU en 735 citologías con VPH diagnosticadas por patología, que corresponde al 1.2%; y una probabilidad del 0.08% para el desarrollo del cáncer, teniendo en cuenta solo la presencia del VPH. Este resultado sugiere que se necesitan otros factores para el desarrollo del cáncer.

De Melo (2018) Realizó un estudio titulado *“Correlación del PAP y colposcopia para diagnóstico de lesiones intraepiteliales de bajo grado realizada en el Hospital Escuela Regional Santiago de Jinotepe durante el periodo de enero de 2016 a junio de 2017”*. El presente estudio tuvo como objetivo establecer la correlación citológica y colposcópica de lesiones pre invasivas de cuello uterino en las pacientes que acudieron a la consulta ginecológica del Hospital Escuela Regional Santiago de Jinotepe en el periodo de enero 2016 a junio 2017. La investigación fue de tipo descriptiva de corte transversal, donde la muestra fue 70 pacientes que acudieron a la consulta ginecológica de dicha unidad, las cuales fueron captadas mediante información anotada en el libro de registro de citologías y colposcopias que se lleva en la unidad de salud en estudio lo que permitió identificar los expedientes de las pacientes. En los resultados encontrados se comparó las pruebas de tamizaje de PAP y Colposcopia y se estableció el grado de correlación y por lo tanto la

sensibilidad de estas en las diferentes lesiones. Las 70 mujeres presentaron diagnóstico citológico y colposcópico, no así en el colposcópico apareció el diagnóstico de lesión premaligna en 48 (69%) mujeres, sin embargo, todas presentaron mapeo colposcópico; se comparó las pruebas individualmente. Los grupos etarios predominantes fue 31-40 años con 33% seguido por las de 21-30 con 26%, la escolaridad predominó la secundaria con 47%, 86% de las participantes eran amas de casa, 79% estaban en unión estable, 63% inició vida sexual entre los 16 a 20 años. La correlación entre PAP y colposcopia es baja; se reportó 96% de los casos de LIEBG por citología de los cuales se confirmaron solo 69%.

García y Lorente (2015) realizaron un estudio titulado *“Análisis del genotipado del virus del papiloma humano (VPH 16, VPH 18 y VPH otros del alto riesgo) en lesiones pre-neoplásicas del cuello útero”* tuvo como objetivo analizar la relación e implicación de las lesiones, pre tumorales (ASC-US, LSIL, HSIL, etc.) los resultados de la PCR (positiva o negativa), el tipo de virus (VPH 16, VPH18 y VPH otros) y la frecuencia de edades. Su estudio fue retrospectivo de 600 citologías desde enero de 2013 hasta octubre de 2014. El método utilizado fue la PCR a tiempo real del Cobas 4800 System. Se obtuvo como resultado de 600 citologías, 228 fueron positivas (PCR positiva) y 372 negativa (PCR negativa). En lesiones con VPH 16 (+): 26 fueron ASC-US, 7 normales, 7 inflamación, 7 LSIL y otros sin interés, en cuanto a las lesiones con VPH 18 (+): 6 fueron normales, 2 ASC-US, 30 LSL, 31 normales, 14 inflamación y el resto de menor interés. Por otro lado, en cuanto a la edad se detectó un predominio de VPH 16 (+) entre los 38 a 40 años y VPH otros entre los 34 a 36 años o 40 a 44 años. En los resultados de lesiones globales, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.05$  entre las edades

indicadas y diagnóstico de PCR (+)-VPH16/VPH Otros, así como las coinfecciones por varios genotipos virales. Con este trabajo se concluyó que el cribado de VPH de alto riesgo y su genotipado es fundamental para el diagnóstico y tratamiento. Los métodos moleculares aprobados por la FDA y concretamente el Cobas 4800 System ofrece excelentes garantías para los objetivos buscados (genotipado y cribado). Sorprende la alta prevalencia de VPH para Otros virus de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) entre los 34-36/40-44 años y alta frecuencia de ASC-US con PCR positiva. En función a los resultados obtenidos, consideramos que es necesario realizar técnicas de biología molecular previas o de forma colateral a la observación de citologías y no a la inversa.

Bobadilla et al. (2019) realizaron un estudio titulado *“Detección y tipificación del Virus Papiloma Humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones de cuello uterino en Asunción, Paraguay”*. El objetivo de este estudio fue descubrir los aspectos epidemiológicos de la infección genital por el virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) en mujeres de 25 a 64 años que consultaron en servicios de patología cervical del MSPyBS, de mayo a diciembre 2013. Se utilizó el Cobas 4800 HVP Test (Roche) que permite la detección individual de VPH16 y VPH18 y un pool de otros VPH-AR que incluye 12 genotipos de alto riesgo. Los otros VPH-AR fueron tipificados por hibridación reversa en línea (RLB). Entre las 495 mujeres incluidas, se detectaron 72 casos positivos (14.5%) de VPH-AR. Se identificaron 19 tipos virales; siendo el más frecuente VPH-16(2.1%), seguido del VPH-31, 33, 58 y 66; el VPH-189 aparece en sexto lugar. Este trabajo aportó los primeros datos sobre la implementación de técnicas moleculares para la detección y tipificación de VPH como parte del sistema de salud pública de Paraguay. El

predominio de VPH16, confirma su amplia circulación a nivel mundial y dado su mayor potencial oncogénico, representa una aleta a considerar, en especial en las mujeres mayores de 30 años portadoras de una infección persistente. Con estos resultados apoyan la importancia de la implementación criteriosa y utilizando apropiadamente las pruebas molecular actualmente disponibles para la prevención y control de CCU.

Aguiar et al. (2015) realizaron un estudio titulado “*Asociación entre presencia del Virus del Papiloma Humano y hallazgos anatomo-patológicos*” el objetivo de este estudio fue determinar por reacción en cadena de la polimerasa la presencia del virus del papiloma humano en pacientes femeninas, quienes acudieron a un tamizaje de lesiones en cuello uterino en la red ambulatoria de Municipio Francisco Linares Alcántara. Y asociar la presencia de virus del papiloma humano con hallazgos anatomo-patológicos. Se tomó una muestra de hisopado vaginal a 301 pacientes, a quienes se les realizó citología y colposcopia. Aislando el ADN para la genotipificación mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa acoplados a la digestión de enzimas de restricción. Se efectuaron las pruebas estadísticas para analizar la relación entre la presencia del virus papiloma humano y las variables: edad, inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales y hallazgos citológicos y colposcópicos. Evidenciando los siguientes resultados 43 muestras positivas para virus del papiloma humano 17 fueron 16 (39,53%), 3 virus de papiloma humano 18 (6,98%), 1 virus del papiloma 33 (2,33%), 14 presentaron coinfección (32,56%) y en 8 muestras (18,60%) no ocurrió digestión con las enzimas utilizadas. Existen relaciones estadísticas significativas entre la presencia del virus y las variables analizadas. Se concluyó la presencia del genotipo de alto riesgo en el 48,84% de las pacientes con virus

del papiloma humano, es una situación preocupante, dada la vinculación de dichos genotipos al desarrollo de cáncer de cuello uterino.

Huayhua (2017) realizó un estudio titulado *“Hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en Es salud Cajamarca en el año 2015-2016.”* Con el objetivo de determinar los hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia de cérvix. El estudio fue de tipo retrospectivo, transversal y observacional de 160 pacientes con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en las cuales se realizaron procedimientos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en el Hospital II-Essalud Cajamarca en el año 2015-2016. Determinó que la edad promedio de los pacientes fue de  $40 \pm 09$  años. En los hallazgos citológicos el 0.6 % de las mujeres tuvieron resultado de carcinoma invasor de cérvix, LIE de alto grado 6.8%, LIE de bajo grado 17.5%, displasia de cérvix sin especificar y ASCUS un 8.1% cada uno y resultado negativo en un 58.7%. En cuanto a los hallazgos colposcópicos el 1.2% de las mujeres tuvieron resultado de carcinoma invasor de cérvix, LIE de alto grado 11.2%, LIE de bajo grado 26.2%, displasia de cérvix sin especificar 2.5 %, hallazgo colposcópico anormal 30%, cervicitis 13.7 %, negativo 13.7% e insatisfactorio 1.2%. En cuanto a la biopsia se encontró un resultado de carcinoma invasor e in situ de 1.2 % cada uno, displasia severa escamosa en 3.1%, displasia moderada escamosa en 3.7%, displasia leve escamosa en 15%, VPH en 18.1 % y negativo en 57.5%. Conclusiones: En las lesiones precursoras de cáncer de cérvix: la citología (PAP) tiene una positividad de 41.3 % y negatividad de 58.7%; la colposcopia fue anormal en 71.4% y normal en el 28.6%; la biopsia de cérvix demostró carcinoma invasor de 1.2% y

carcinoma in situ de 1.2 %, displasia severa escamosa en 3.1%, displasia moderada escamosa en 3.7%, displasia leve escamosa en 15%, VPH en 18.1 % y negativo en 57.5%.

Valerio (2013) realizó un estudio titulado *“Valoración de la citología y la colposcopia como pruebas de detección precoz del cáncer de cuello uterino en pacientes del Instituto Nacional Materno Perinatal”* cuyo objetivo de este trabajo es evaluar la validez de la citología convencional y la colposcopia como pruebas de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix. Realizó un estudio transversal de tipo retrospectivo. La población estuvo conformada por pacientes que requirieron ser sometidas a CONO LEEP durante el periodo 2012 a 2015 en el INMP. Se realizó una revisión las historias clínicas para obtener una muestra siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. Para poder evaluar la validez de ambas pruebas, se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas. Para ello se tomó como punto de corte a la displasia moderada (NIC II) o una lesión mayor para considerar un resultado positivo. Para comparar ambas pruebas, se realizó una comparación del área bajo la curva de ROC (AUC) de dichas pruebas. El resultado fue que la citología presenta una sensibilidad de 39.66%, una especificidad de 91.38%, un valor predictivo positivo de 82.14%, un valor predictivo negativo de 60.23%. La colposcopia presenta una sensibilidad de 77.59%, una especificidad de 63.79%, un valor predictivo positivo de 68.18% y un valor predictivo negativo 74%. El área bajo la curva de ROC de la colposcopia con un valor de 0.7201 fue mayor al área bajo la curva de ROC de la citología con valor de 0.6892, lo que sugiere una mejor capacidad de discriminación de la enfermedad. Llegando a la conclusión que la citología y la colposcopia son pruebas con

utilidad clínica para la detección de displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ y carcinoma invasor. La citología presenta una baja sensibilidad por el alto índice de falsos negativos posiblemente por una baja calidad en el procedimiento de la prueba.

### **1.3 OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

- Establecer la relación entre los genotipos del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo con el grado de las lesiones citológicas y los hallazgos colposcópicos en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la frecuencia del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.
- Identificar el genotipo del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo más frecuente en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.
- Determinar las alteraciones citológicas más frecuentes en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.
- Determinar los hallazgos colposcópicos más frecuentes en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.
- Identificar el grupo etario más frecuente que presenta VPH-AR POSITIVO en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.



## 1.4 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias que causa mortalidad en las mujeres en nuestro país, representando actualmente un problema de salud pública.

Los métodos utilizados para la identificación de las alteraciones citológicas asociadas al VPH en este estudio fueron el PAP, la colposcopia y la PCR en tiempo real. El PAP es una prueba que puede detectar cambios morfológicos en las células cervicales, por lo que su realización resulta muy importante al igual que la colposcopia ya que esta última le permite al médico identificar y tratar problemas comunes al cuello uterino.

En el Hospital Nacional Dos de Mayo se viene realizando pruebas moleculares para confirmar o estudiar con mayor certeza si las alteraciones citológicas y colposcópicas son debidas a la presencia del VPH-AR, por lo tanto, resulta de suma importancia conocer el impacto de la identificación del virus y la genotipificación del mismo asociado al cáncer del cuello uterino.

El resultado del presente estudio nos brindará datos epidemiológicos de la realidad local con respecto al VPH, para así poder conocer la frecuencia de los distintos VPH de alto riesgo, el grado de displasia cervical más común en nuestra población, y el tipo de hallazgo colposcópico más frecuente. Contribuyendo así a la actualización del tema en nuestro contexto. Por tal motivo la caracterización de los genotipos de VPH-AR en mujeres infectadas con VPH será útil para la estratificación de riesgo en las mujeres con mayor probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer. Además, nos ayuda a destinarles un

tratamiento adecuado y mitigar parte de sus efectos citopáticos del virus en las células cervicales. A su vez, el estudio podría contribuir a comprender las diferencias en el potencial carcinogénico de un determinado genotipo identificando las lesiones citológicas y los hallazgos colposcópicos del cuello uterino.

### **1.5 HIPÓTESIS**

Existe una correlación entre el grado de lesión citológica y el tipo de hallazgo colposcópico con un determinado genotipo del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo, entendiendo que las lesiones más agresivas son las causadas por los genotipos 16 y 18 comparando con las otras de alto riesgo.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. BASES TEÓRICAS**

#### **2.1.1 Virus del Papiloma Humano (VPH)**

##### **2.1.1.1 Reseña histórica**

Desde hace casi 30 años se sugirió que el VPH era el agente causante del cáncer de cuello uterino. Los trabajos claves sobre la heterogeneidad de los VPH se originaron a partir de estudios de hibridación y transcripción in vitro de VPH aislados de verrugas cutáneas y genitales, y fueron publicados por el doctor Harald Zur Hausen en 1974, este trabajo le concedió el Premio Nobel en 2009 (Herrera y Piña-Sánchez, 2015).

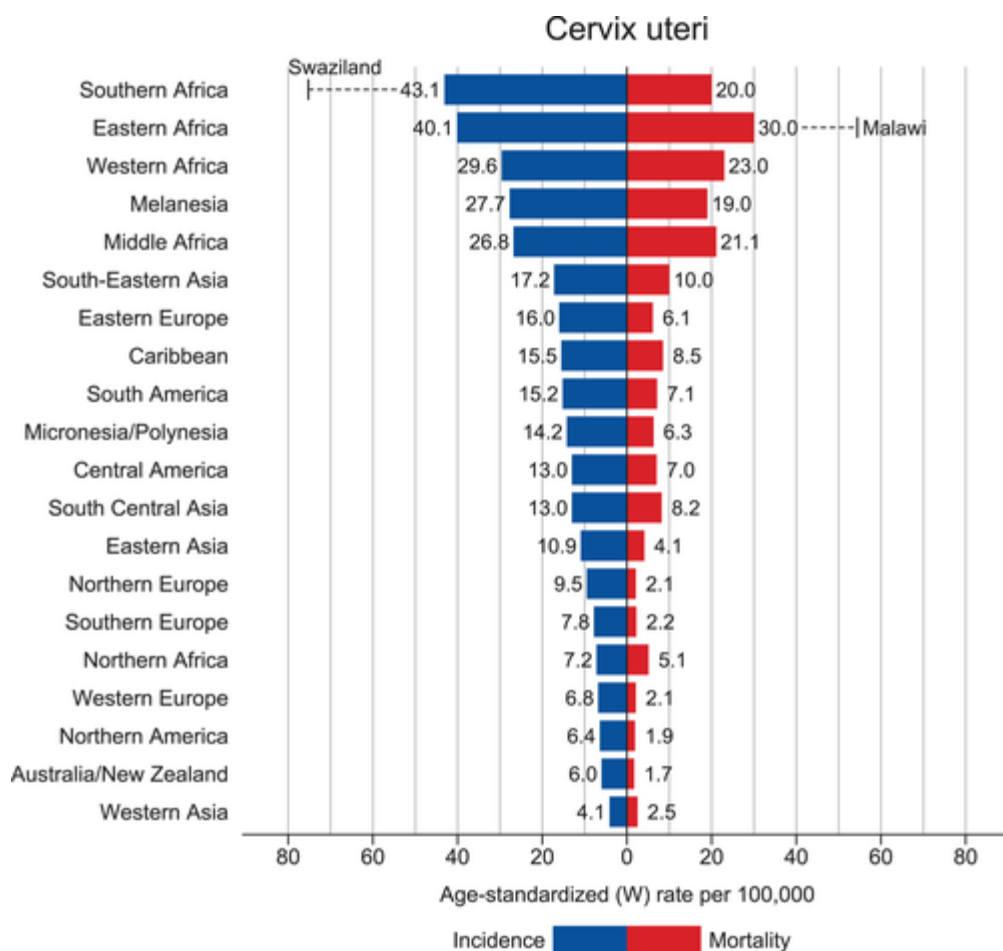
##### **2.1.1.2 Epidemiología**

Los papilomavirus han existido con el ser humano a través de miles de años, sufriendo pocos cambios en sus genes. Según la secuencia de DNA, se han reconocido más de 100 genotipos de VPH que causan un diverso rango de lesiones epiteliales (De Villiers, Fauquet, Broker, Bernard y Zur Hausen, 2004).

El VPH 16 es el más prevalente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad de los tumores, mientras que el VPH 18 está involucrado en el 20% de los mismos (Reimers, Anderson, Rosenberg, Henson y Castle, 2009).

El cáncer de cuello uterino con un estimado de 570.000 casos y 311.000 muertes en 2018 en todo el mundo, esta enfermedad se sitúa como el cuarto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado y la cuarta causa principal de muerte por cáncer en mujeres (Bray, 2018).

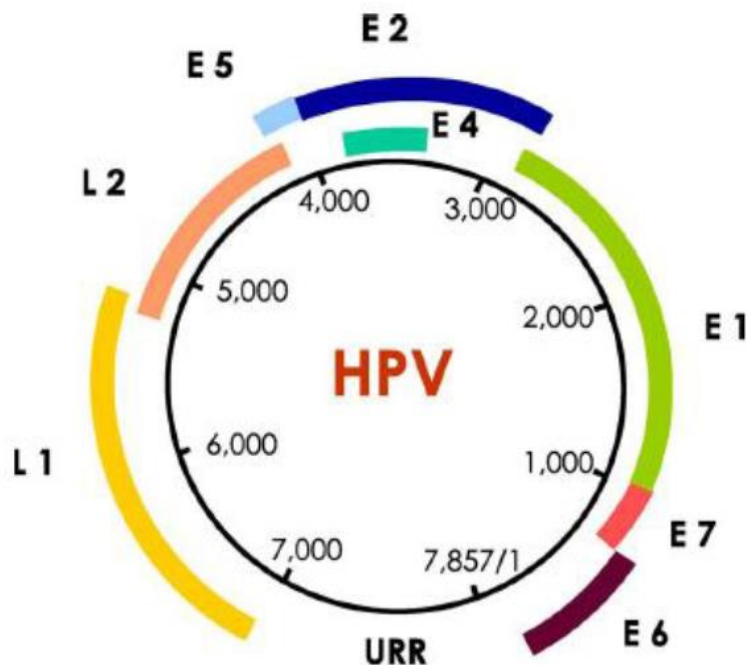
Las tasas regionales más altas de incidencia y mortalidad se observan en África (gráfico 1), con tasas elevadas en África meridional (p. ej., Swazilandia, con la tasa de incidencia más alta), África oriental (Malawi, con la tasa de mortalidad más alta; y Zimbabwe) y África occidental (Guinea, Burkina Faso y Mali). En términos relativos, las tasas son de 7 a 10 veces más bajas en América del Norte, Australia / Nueva Zelanda y Asia occidental (Arabia Saudita e Irak) (Bray, 2018).



**Gráfico 1:** gráfico de barras de la incidencia y mortalidad específicas de la región Tasas estandarizadas por edad para los cánceres de cuello uterino en 2018. Las tasas se muestran en orden descendente del mundo (W) tasa estandarizada por edad, y las tasas nacionales más altas estandarizadas por edad para incidencia y mortalidad se superponen Fuente: GLOBOCAN 2018 (Bray, 2018).

### 2.1.1.3 Estructura del Virus del Papiloma Humano

El VPH es un virus desnudo, constituido por ADN circular de doble cadena con un tamaño aproximado de 8000 pares de bases. El genoma está dividido en una región codificante y una región no codificante. La región no codificante o reguladora (LCR, Long Control Región) contiene el origen de replicación, una región promotora (P97 en VPH 16) y una secuencia intensificadora que controla la transcripción de los genes virales. La región codificante está dividida a su vez en regiones de expresión temprana y tardía. Los primeros genes (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) están relacionados con la modulación de los procesos de transformación celular, replicación y transcripción viral. La región de expresión tardía contiene los genes L1 y L2 que codifican para las proteínas estructurales de la cápside (Muñoz, Castellsagué, De Gonzales y Gissmon, 2006). (**Figura 1**).



**Figura 1.** Presentación esquemática del genoma del VPH (Muñoz, Castellsagué, De Gonzales y Gissmon, 2006)

### 2.1.1.3.1 Genotipos del VPH

Se clasifican en tipos, subtipos y variantes en función de su homología en las secuencias de bases del ADN del gen L1. En base a la homología del genoma del virus se agrupan en familias. Los distintos genotipos tienen tropismo de especie y organoespecificidad, con afinidad tisular epitelial (Schutzbank y Ginochio, 2012).

Los distintos grupos tienen tropismo y causan lesiones anatómicas e histológicas de diferente índole, y se clasifican en:

- **Grupo cutáneo:** Se aíslan en verrugas cutáneas y plantares, pertenecen los tipos 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13, 26-29, 32, 38, 41, 49 y 65.
- **Grupo asociado a epidermodisplasia verruciforme:** Se aísla en pacientes con lesiones epidermodisplasia verruciforme, en lesiones de pacientes inmunodeprimidos y en tumores epiteliales. Pertenecen los tipos 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 47 y 50.
- **Grupo anogenital:** Son virus que se transmiten por vía sexual con afinidad por las mucosas. Este grupo se divide en virus de bajo riesgo (VPH-BR) y alto riesgo (VPH-AR). Los tipos más representativos que pertenecen a los VPH-BR son el 6 y el 11, se encuentran en condilomas del tracto anogenital de ambos sexos. Los VPH-AR están representados por los tipos 16 y 18, pero también 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Se consideran los principales factores etiopatogénicos del tracto genital inferior (Reina, Muñoz y Sánchez, 2008).

Riesgo	Tipos de VPH	Manifestaciones clínicas
Alto	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	Lesiones genitales de bajo riesgo Lesiones genitales de alto riesgo Cáncer cervical Cáncer de vagina, vulva, ano y pene Cáncer de orofaringe Cáncer de cavidad oral y laringe
Bajo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108	Lesiones genitales de bajo riesgo Lesiones genitales de alto grado Condilomas acuminados (verrugas genitales) Papilomatosis respiratoria recurrente
Intermedio	26, 53, 66	Cáncer cervical

**Tabla 1:** Clasificación epidemiológica de los genotipos de VPH asociados a enfermedad clínica (Reina, Muñoz y Sánchez, 2008).

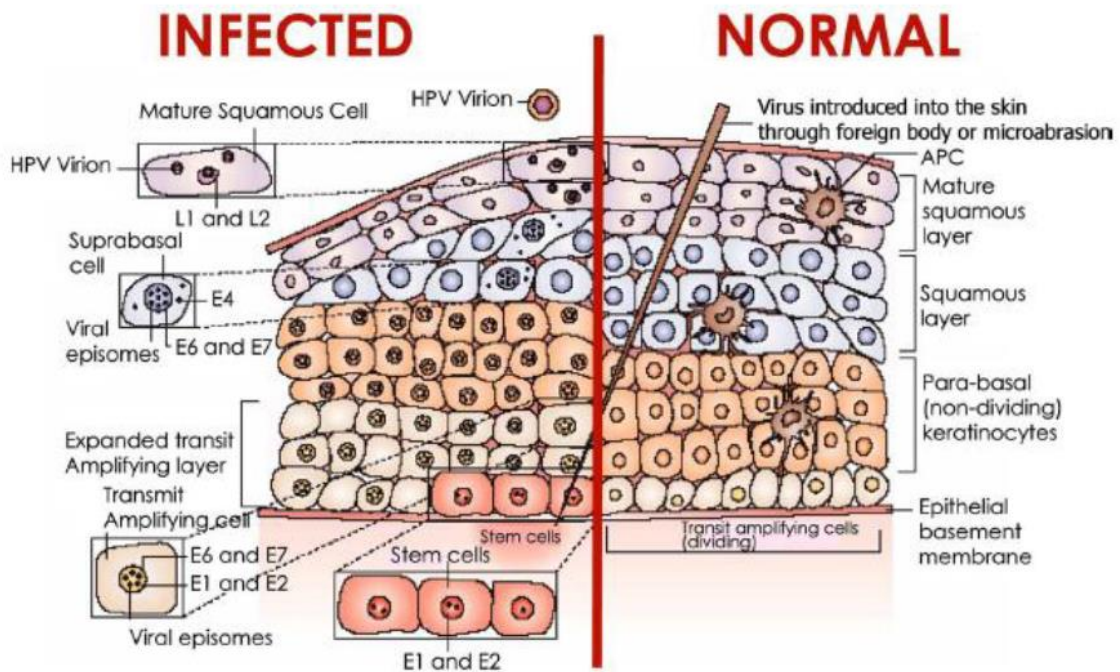
#### 2.1.1.4 Ciclo de vida del VPH

El ciclo de vida del VPH comienza cuando las partículas virales consiguen ingresar e infectar la capa basal en las células del epitelio cervical (zona de transición) a través de pequeñas micro abrasiones (Doorbar et al., 2012).

Ciclo de replicación al interior del epitelio:

- Primero, el genoma viral se replica aproximadamente 100 copias y durante periodos variables de tiempo mantiene este bajo número de copias que todavía son competentes y capaces de replicarse. Las proteínas virales E1 y E2 son esenciales para esta fase de replicación basal del ADN.
- Segundo, una vez las células basales han sido llevadas al compartimento supra basal, se altera la capacidad de dividirse y, en su lugar ponen en marcha el programa de diferenciación terminal. La replicación está asociada al proceso de diferenciación celular, por tanto, los papilomas virus se integran con la maquina celular del huésped para llevar a cabo este evento y aprovechan el recambio natural de las

células epiteliales para infectar el tejido vecino con nuevas partículas virales (Doorbar et al., 2012). **Figura 2**



**Figura 2.** Ciclo de vida de VPH en los diferentes estratos del epitelio escamoso (Muñoz, Castellsaqué, De Gonzales y Gissmon, 2006).

### 2.1.1.5 Patogénesis del VPH

La infección ocurre pronto después del comienzo de la primera relación sexual y la más alta prevalencia se observa en mujeres menores a 25 años de edad. Luego la prevalencia decrece rápidamente. Las infecciones por VPH son transitorias, pero varios factores incrementan la persistencia: genéticos, o adquiridos como la edad, la inmunodepresión, la contracepción oral, el tabaquismo, y factores virales (genotipo, variantes, carga viral,



integración). El VPH es altamente transmisible y se considera hoy día como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en la mayoría de las poblaciones (Castellsagué, 2008). El mecanismo de acción de los HPV de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical se explica principalmente por la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7. Estas tienen la capacidad de inmortalizar y transformar queratinocitos, confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica. La expresión continua de estos genes es requisito indispensable para mantener el crecimiento neoplásico de las células del cérvix. Estudios del mecanismo molecular del proceso de transformación, han revelado un complejo patrón de interacciones de estas proteínas virales con reguladores celulares, envueltos en procesos biológicos como: la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular (Von Knebel y Poerberitz, 2002). Se considera que el proceso de integración del genoma del VPH al genoma de la célula hospedera es el evento fundamental en la progresión a cáncer debido a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 por la pérdida de E2, proteína implicada en su regulación (Jayshree, Sreenivas, Tessy y Krishna, 2009).

La proteína E7 interacciona con la proteína supresora de tumor pRb conllevando a la producción de grandes cantidades de viriones infectados que tienen una progresión incontrolada del ciclo celular en las escamas queratinizadas convertidas en capsulas de VPH que son liberadas al medio (Rincón, Pareja, Jaramillo y Aristizábal, 2007).

### **2.1.2 Cáncer de Cuello Uterino (CCU)**

Es una enfermedad en la cual las células se multiplican descontroladamente, cuando el crecimiento anormal empieza en el cuello uterino, se llama cáncer cervical y esta a su vez se puede extender a otras células del cuerpo.

La infección por el VPH es la causa principal de CCU esto se evidencia en múltiples estudios epidemiológicos, moleculares y clínicos donde se ha demostrado que esta neoplasia es una secuela de una infección no resuelta de ciertos genotipos de VPH, en esencia todos los cánceres de cérvix contienen DNA de algún tipo de VPH de alto riesgo.

#### **2.1.2.1 Factores de riesgo**

Corren el riesgo de contraer la infección todas las personas que han tenido relaciones sexuales. Una infección por el virus puede desaparecer por sí misma, sin síntomas y sin progresar a cáncer. Por lo que el CCU sigue un patrón típico de enfermedades transmitidas sexualmente:

- Promiscuidad: a mayor número de compañeros sexuales, mayor será el riesgo de adquirir la infección por VPH (Ley et al., 1991).
- Actividad sexual a temprana edad.
- Tener historial de otras enfermedades transmitidas sexualmente.
- Verrugas genitales, test de Papanicolaou con resultados anormales.
- Pareja sexual con cáncer de cérvix o de pene.
- Edad: la infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años, después de los 30 años decrece la prevalencia. El CCU es más común después de los 35 años, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer.
- Persistencia viral: común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo del cáncer. La persistencia puede inducir cambios genéticos

secundarios dado que las proteínas virales interfieren con los puntos de control del ciclo celular e inducen inmortalización de los queratinocitos.

- El uso prolongado de anticonceptivos orales. La región larga de control (LCR), en el genoma viral, contiene elementos de respuesta a glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroidales como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona (Garnica, 2011).

### **2.1.2.2 Signos y síntomas de infección por VPH**

La mayoría de las infecciones por VPH no causan síntomas ni enfermedades y se resuelven espontáneamente. Sin embargo, la infección persistente con tipos específicos de VPH (con mayor frecuencia los tipos 16 y 18) puede conducir a lesiones precancerosas. Si no se trata, estas lesiones pueden progresar a cáncer de cuello uterino, pero esta progresión por lo general toma muchos años (OMS, 2018).

Los síntomas del cáncer de cuello uterino tienden a aparecer solo después de que el cáncer ha alcanzado una etapa avanzada y pueden incluir:

- hemorragia vaginal irregular, intermenstrual (entre períodos) o anormal después de la relación sexual;
- dolor de espalda, piernas o pelvis;
- fatiga, pérdida de peso, pérdida de apetito;
- malestar vaginal o secreción odiosa; y
- una sola pierna hinchada.

Síntomas más severos pueden surgir en etapas avanzadas.

### 2.1.2.3 Manifestaciones de la infección por el VPH

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

- **Clínica:** Se evidencia mediante la observación a simple vista. El aspecto macroscópico de los condilomas acuminados (exfolíticos) es el de pequeñas formaciones sésiles, papilares, aisladas o múltiples en forma de pequeñas crestas. Se localizan en regiones húmedas, en especial en aquellas expuestas a roce durante el coito. En la mujer aparecen en la parte posterior del introito vaginal, labios menores y el vestíbulo y con menos frecuencia en el clítoris, su capuchón y los labios mayores. En el hombre, el glande, el prepucio y el surco balano prepuccial son las zonas más frecuentes de aparición, pocas veces aparecen en el cuerpo del pene. En la zona anal y perianal puede hacerse evidente en ambos sexos (Sarduy, 2009).
- **Subclínica:** Se diagnostican con la ayuda del colposcópico o de una lente de aumento y con la aplicación de ácido acético al 3-5 %. Es la forma más frecuente de infección del VPH en el cuello uterino por lo que se precisa del auxilio del colposcopio y la tinción previa con el ácido acético al 3-5 % para demostrarla (Sarduy, 2009).
- **Latente:** Sólo se detecta mediante técnicas de hibridación molecular del DNA en material citológico. Se llega a su diagnóstico por medio de costosos exámenes de hibridación molecular en el estudio citológico realizado y nos permite identificar el tipo de virus causante de la infección, lo que resulta muy importante, por la acción oncogénica que se les atribuye a algunos de esos tipos del VPH (Sarduy, 2009).

#### **2.1.2.4 Escala BETHESDA**

Esta es una escala que se utiliza para informar la citología cervical dando una interpretación descriptiva de los hallazgos de una manera clara que proporcione información relevante para fomentar una comunicación eficaz entre el médico y el laboratorio, la cual fue desarrollada por un grupo de expertos en Citología, Histopatología y Ginecología en 1980, ha revisado posteriormente en dos ocasiones. El sistema de Bethesda define una clasificación general (opcional) y la interpretación de resultados.

La clasificación general incluye:

**1.- Negativo para lesión intraepitelial o Malignidad:** cuando no existe ninguna anomalía de las células epiteliales.

**2.- Anomalía en células epiteliales:** cuando se identifica alteraciones celulares de lesiones premalignas o malignas en las células escamosas o en las células glandulares.

En estas se incluyen únicamente dos categorías para las lesiones intraepiteliales escamosas, basándose en que los criterios clínicos de decisión terapéutica (seguimiento o realización de colposcopia) y en que un menor número de categorías disminuyen la posibilidad de la variabilidad entre observadores en la interpretación de resultados. Las dos categorías son:

- **Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIEBG)** que incluye infección por VPH y NIC I (displasia leve) y
- **Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIEAG)** que incluye NIC II y NIC III (displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ).

La clasificación Bethesda introduce la categoría Células Escamosas Atípicas que utiliza el término ASC-US (células escamosas atípicas con significado indeterminado) la cual refleja las limitaciones inherentes al examen y la dificultad para interpretar ciertos cambios celulares con precisión y reproducibilidad, que existe en ciertos casos, para brindar un diagnóstico definitivo.

El carcinoma escamoso es definido como un tumor maligno invasor que muestra diferenciación escamosa de las células, por otra parte las anomalías de las células glandulares en donde el sistema de Bethesda también ha incorporado la manera de informar las anormalidades de estas células teniendo en cuenta que estos hallazgos atípicos involucran un incremento de riesgo de que exista una entidad neoplásica maligna los cuales se deben clasificar según el tipo de célula glandular para realizar seguimiento o tratamiento (Varela, 2005).

### **2.1.3 Métodos de diagnóstico**

#### **2.1.3.1 Citología o Prueba de Papanicolaou (PAP)**

George N. Papanicolaou en 1924 observó células normales en una mujer con cáncer cervicouterino inexplicable, datos que fueron reportados en 1928 pero tomados con indiferencia y escepticismo, en 1943, asociado con el doctor Herbet Traut, propuso la citología exfoliativa como un método para diagnosticar cánceres ocultos, basándose en que la identificación y el tratamiento temprano de dichos carcinoma in situ disminuye la mortalidad se consideró que la citología exfoliativa de la zona de transformación como una herramienta más moderna para la prevención del cáncer (Pacheco, 2010).

El examen ginecológico con la prueba del PAP sirve para detectar los cambios en las células del cuello uterino ocasionadas por el VPH para saber si estos son normales o

anormales. Utilizada como prueba de screening para el diagnóstico precoz del CCU. Cuando sus resultados son positivos o anormales se recomienda realizar colposcopia y biopsia.

La muestra la toma un proveedor de salud usando una espátula, o un cepillo durante un examen ginecológico. Las muestras se envían a un laboratorio para ser procesadas.

### **2.1.3.2 Colposcopia**

Procedimiento de diagnóstico en el que un colposcopio (instrumento que emite un haz de luz con varias lentes de aumento) se utiliza para proporcionar una vista ampliada e iluminada del cuello uterino, vagina y vulva.

La evaluación colposcópica del cuello uterino y la vagina se basa en el que las lesiones del epitelio malignas y premalignas tienen características macroscópicas específicas relacionadas con contorno, color y patrón vascular, reconocibles por colposcopia.

La visualización mejorada de las superficies epiteliales aumenta la capacidad del colposcopista para distinguir lo normal de áreas anormales y obtener biopsias dirigidas de tejido sospechoso. La sensibilidad de la colposcopia tampoco es óptima ya que el diagnóstico colposcópico detecta 70-80% de las lesiones de alto grado. El objetivo principal de la colposcopia es identificar lesiones precancerosas y cancerosas de modo que puedan ser tratadas temprano.

En colposcopia hablamos de zona de transformación normal o anormal; la anormal puede ser: Poco significativa (PS), significativa (S), altamente significativa (AS), o invasión (Dirección de prevención y control del cáncer, 2017).

<b>Evaluación General</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Adecuada/ inadecuada a causa de... (por ej: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz)</li> <li>Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible</li> </ul> Tipos de zona de transformación 1,2,3	
<b>Hallazgos colposcópicos normales</b>		Epitelio escamoso original: <ul style="list-style-type: none"> <li>Maduro</li> <li>Atrófico</li> </ul> Epitelio columnar <ul style="list-style-type: none"> <li>Ectopía</li> </ul> Epitelio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> <li>Quistes de Naboth</li> <li>Aberturas glandulares y/o criptas glandulares</li> </ul> Deciduosis en el embarazo	
<b>Hallazgos colposcópicos anormales</b>	<b>Principios generales</b>	<b>Ubicación de la lesión:</b> dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj <b>Tamaño de la lesión</b> Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino	
	<b>Grado 1 (Menor)</b>	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
	<b>Grado 2 (Mayor)</b>	Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobreelevado
	<b>No específicos</b>	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	
Sospecha de invasión		Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
Vasos atípicos		Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical / endocervical) Inflamación	Estenosis, Anomalía congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis

**Tabla 2:** Clasificación colposcópica de la Federación Internacional de patología cervical y colposcopia (IFCPC) 2011 (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2018).



### **2.1.3.3 Histología**

Los cambios morfológicos visibles por la microscopía convencional que ocurren son: crecimiento nuclear e hipercromasia, aumento en la relación núcleo/citoplasma y halos perinucleares (Barboza y Garza, 2005).

### **2.1.3.4 Inmunohistoquímica**

Por medio de la técnica llamada ABC (Avidina-Biotina) más un antisuero se puede poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside viral al reaccionar con el antígeno de células infectadas; la limitación consiste en que no brinda la información sobre el tipo de virus infectante (León, Bosques y Silveira, 2004).

### **2.1.3.5 Pruebas moleculares**

Se han diseñado varias pruebas que difieren en su sensibilidad, especificidad, valores predictivos, y complejidad técnica. Entre ellas: Inmunoperoxidasa, Hibridización in situ con fluoresceína (FISH), Southern Blot, Reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la prueba de captura híbrida que no solamente mida la carga viral, sino que detecta y diferencia entre virus oncogénicos y no oncogénicos (Cox et al, 1995).

### **Técnicas basadas en el PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa)**

Su fundamento consiste en aplicar un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de DNA si está presente en la muestra. Este proceso que se conoce como amplificación se produce mediante la reacción en cadena de polimerasa, hace que sea una técnica extraordinariamente sensible capaz de detectar la presencia de muy pocas copias de DNA del virus (entre 10 y 100 en una muestra), aunque estén presentes en una sola célula

entre varios miles. Se pueden utilizar diferentes estrategias, pero en la actualidad tienden a aplicarse a métodos capaces de amplificar regiones muy conservadas del genoma del VPH (primers de consenso o generales) con lo que con una sola amplificación pueden detectarse gran parte de los diferentes tipos de VPH. Tras esta amplificación, la tipificación viral puede realizarse mediante hibridaciones con sondas específicas para cada virus, con sondas que permitan separar solamente virus de alto o bajo riesgo, o mediante digestión con enzimas de restricción, que proporcionan patrones diferentes para cada tipo. Existen test comerciales que utilizan diferentes estrategias.

Las técnicas basadas en la amplificación por PCR son rápidas y relativamente poco laboriosa. Puede ser usada con la misma muestra recogida en el momento de la toma citológica y no requiere por tanto más molestias para la mujer que está siendo estudiada. Son técnicas muy sensibles capaces de detectar LIAG de alto grado no detectados con citología, Sin embargo, esta gran sensibilidad que es su fortaleza es también su principal debilidad, puesto que detecta un número elevado de pacientes con infecciones no progresivas y mujeres con infección latente sin alteraciones citológicas, cuya evolución desconocemos, pero que probablemente se resuelvan en gran parte de forma espontánea. Cuando se aplican técnicas de PCR sensibles, el porcentaje de mujeres con VPH detectadas puede llegar al 20%. Las técnicas basadas en PCR no permiten cuantificar adecuadamente el ADN viral presente en la muestra. Otro de sus defectos es la elevada probabilidad de contaminación y falsos positivos, aunque este se ha reducido notablemente en estudios más recientes (Pacheco, 2010).

#### **2.1.4 Tratamiento**

Hoy en día no existe un medicamento que sea específico contra el VPH; sin embargo, se busca dar una mejor calidad de vida al paciente, teniendo en cuenta la extensión de la lesión que presenta y el tipo de morfología, con el fin de darle un tratamiento oportuno. Este tratamiento puede ser aplicado por el paciente o por el médico según el tipo de lesión presente. Para asegurar el éxito en el tratamiento de los pacientes con VPH es necesario tener opciones terapéuticas adaptadas, basándose en la forma clínica de presentación, preferencias y adherencia al tratamiento (Vásquez, Rótela y Ortiz, 2017).

#### **2.1.5 Vacuna contra el VPH**

Se conoce tres clases de vacunas contra los VPH, tetravalente, bivalente y nonavalente. Las dos primeras son muy efectivas contra los genotipos VPH16, VPH18, que son los responsables de la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino. La vacuna de tipo tetravalentes también nos protege contra los genotipos que están asociados a las verrugas genitales (VPH6, VPH11). La tercera clase que es la nonavalente (que aún no está disponible) nos protege contra los genotipos VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58, (Dirección de prevención y control del cáncer, 2017).

#### **2.1.6 Prevención y control del cáncer de cuello uterino**

La OMS recomienda acciones para la prevención y el control del CCU, la cual debe incluirse durante todo el periodo de vida. Esta debe ser multidisciplinaria (educación comunitaria, movilización social, vacunación, detección precoz, tratamiento y los cuidados paliativos oportunos).

La prevención primaria comienza con la vacunación contra el VPH en niñas de 9 a 13 años, antes de que se vuelvan sexualmente activas.

Otras intervenciones preventivas recomendadas para niños y niñas, según corresponda, son: educación sobre prácticas sexuales seguras, incluido el inicio tardío de la actividad sexual; promoción y provisión de condones para aquellos que ya están involucrados en la actividad sexual; advertencias sobre las consecuencias del consumo del tabaco, que a menudo comienza durante la adolescencia, representando un factor de riesgo importante para el cáncer de cuello uterino y otros cánceres; y circuncisión masculina.

Las mujeres sexualmente activas deben someterse a exámenes de detección de anomalías en las células cervicales, así como también la presencia de lesiones precancerosas, a partir de los 30 años.

Si se necesita tratamiento para extirpar células o lesiones anormales, se recomienda crioterapia (destrucción de tejido anormal en el cuello uterino mediante congelación).

Si hay signos de cáncer de cuello uterino, las opciones de tratamiento para el cáncer invasivo incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia (OMS, 2018).

#### **2.1.6.1 Cribado del cáncer de cérvix**

Son un conjunto de medidas que nos permiten identificar a la población con infección asintomática y aquellas que corren el riesgo de progresar a estadios más avanzados como el cáncer. Los criterios que se consideran para desarrollar estrategias de prevención son: la enfermedad debe tener una elevada prevalencia, ser un problema de salud pública, conocer la historia natural de agente infeccioso como también de disponer pruebas y de establecimientos de salud que tengan la capacidad de llegar a toda la población.

Se establece tres tipos de prevención:

- **Prevención Primaria:** Son estrategias dirigidas para identificar los factores de riesgos y evitar la enfermedad y administración de vacunas frente a los agentes infecciosos.
- **Prevención Secundaria:** Dirigida a detectar la enfermedad lo más temprano posible (fase subclínica) y así evitar la aparición de lesiones que pueden progresar a una neoplasia.
- **Prevención Terciaria:** son un conjunto de medidas dirigidas al tratamiento de la patología, cuya finalidad es evitar complicaciones graves e incluso la muerte del paciente.

### **III. MÉTODO**

#### **3.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Es de tipo descriptivo, de diseño retrospectivo, de clase no experimental y de corte transversal.

#### **3.2 ÁMBITO TEMPORAL Y ESPACIAL**

- **Ámbito temporal.** Se procesarán los datos obtenidos de los siguientes estudios: citología, colposcopia y molecular de pacientes atendidas durante el periodo de agosto del 2016 hasta agosto del 2018.
- **Ámbito espacial.** Se estudiará los resultados de pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú.

#### **3.3 VARIABLES**

Las variables requeridas serán las siguientes:

- Genotipo de Virus de Papiloma Humano de alto riesgo (Estudio molecular)
- Estudio citológico (Papanicolaou)
- Estudio colposcópico
- Edad

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Genotipo de Virus de Papiloma Humano de alto riesgo	Conjunto de genes de VPH con alta probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino.	En el presente estudio se clasificará para el VPH teniendo en cuenta el genotipo de alto riesgo que es capaz de ser detectado por la PCR.	VPH 16 VPH18 otros VPH –AR (31,33,35,39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Cualitativo
Estudio citológico	Estudio que determina una aparición anormal en las células de la superficie del cuello uterino al examinarlas bajo un microscopio.	Se clasificarán los grados de lesiones de acuerdo con el sistema Bethesda del año 2001	NEGATIVO LEIBG LEIAG	Cualitativo
Estudio colposcópico	Evaluación del cuello uterino y la vagina que determina una aparición anormal de lesiones del epitelio malignas y premalignas, relacionadas con contorno, color y patrón vascular, reconocibles por colposcopia.	Se clasificarán las lesiones según los hallazgos encontrados.	NO ADECUADA  HALLAZGOS NORMALES  HALLAZGOS COLPOSCOPICOS MENORES  HALLAZGOS COLPOSCOPICOS MAYORES	Cualitativo
Edad	Es el tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona.		18 A MÁS	Cualitativo

### **3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población objetivo está conformada por pacientes mujeres que se presentaron en consultorios externos del servicio de Ginecología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Los criterios de inclusión y exclusión para la delimitación poblacional son los siguientes:

#### **Criterios de inclusión**

- Mujeres con infección de VPH-AR
- Mujeres con estudio citológico para CCU
- Mujeres con estudio colposcópico para CCU

#### **Criterios de exclusión**

No se consideró a las pacientes con resultados de citología colposcopia o estudio molecular que estaban incompletos o poco legibles en la historia clínica.

#### **Marco muestral**

Listado de las mujeres que acudan al servicio de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, área de biología molecular para la detección de VPH-AR en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM).

#### **Diseño muestral y selección de la muestra**

Realizaremos un muestreo consecutivo, desde el mes de agosto del 2016 hasta el mes de agosto del 2018.

#### **Muestra:**

El área de biología molecular del HNDM recibió un total de 349 solicitudes para la determinación de VPH de las cuales se obtuvo 96 VPH positivas y 253 VPH negativas,



para este estudio solo se consideraron los resultados positivos para VPH-AR de los cuales solo 76 cumplían con los criterios de inclusión.

### **3.5 INSTRUMENTOS**

Para la recolección de datos se utilizarán los siguientes instrumentos:

- a) Fichas de recolección de datos: se elaboró una ficha de recolección de datos en base a las variables requeridas para el estudio. Se revisaron historias clínicas y la base de datos del departamento de patología clínica y anatomía patológica (servicio de biología molecular) seleccionadas de acuerdo con el periodo y a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.
- b) Plantillas del programa Microsoft Office Excel y el programa SPSS.

### **3.6 PROCEDIMIENTOS**

- El sistema cobas ® 4800 Human Papilomavirus (HPV) es una prueba in vitro de tipo cualitativo que permite identificar la presencia de 14 tipos de HPV de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Se trata de una técnica de amplificación de secuencias de DNA diana mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y una hibridación de ácidos nucleicos. La prueba permite identificar específicamente los tipos 16 y 18 de modo individual (positivo o negativo para cada uno de los dos), y el resto de los tipos de forma agrupada (positivo o negativo para cualquiera de ellos).
- Colposcopia, la observación e interpretación la realiza el ginecólogo.

- Citología, la toma de muestra y la fijación la realiza el ginecólogo, mientras que, la coloración y la lectura es responsabilidad del personal de laboratorio y anatomía patológica.

### **3.7 ANÁLISIS DE DATOS**

Con la ficha Microsoft Office Excel se procedió a recoger los datos de las historias clínicas seleccionadas conformando nuestra base de datos. Para el recojo de datos se revisó el resultado de citología (PAP), según los grados de lesiones encontrados se clasificó en resultado negativo o positivo (LIEBG y LIEAG), luego se revisó el resultado de colposcopia de cada paciente seleccionada, consignando si esta era positivo o negativo, finalmente se revisó el resultado del estudio molecular, consignando si era negativo o positivo (con su debida clasificación genotípica) en la base de datos de acuerdo con la operacionalización de variables.

La prueba de chi-cuadrado se utilizará para comparar las frecuencias variantes del VPH con los resultados de citología y colposcopia. Las diferencias se consideran estadísticamente significativas cuando los valores de p son inferiores a 0.05.

### **3.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se llevó a cabo con la autorización del Centro de Investigación y Docencia del Hospital Nacional Dos de Mayo.

#### IV. RESULTADOS

**Tabla 3.** Genotipos del VPH-AR y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

		Resultado de Citología (PAP)				Resultado de Colposcopia		
		Negativo Recuento	LIEBG Recuento	LIEAG Recuento	No adecuada Recuento	Hallazgos colposcópicos normales Recuento	Hallazgos colposcópicos menores Recuento	Hallazgos colposcópicos mayores Recuento
VPH 16	Positivo	4	17	2	0	3	17	3
	Negativo	22	30	1	3	5	41	4
	Total	26	47	3	3	8	58	7
VPH 18	Positivo	1	2	0	0	0	3	0
	Negativo	25	45	3	3	8	55	7
	Total	26	47	3	3	8	58	7
Otros VPH-AR	Positivo	21	38	2	3	7	46	5
	Negativo	5	9	1	0	1	12	2
	Total	26	47	3	3	8	58	7

LIEBG: Lesión Intraepitelial de Bajo Grado; LIEAG: Lesión Intraepitelial de Alto Grado; VPH-AR: Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo

Se analizó los diferentes genotipos de alto riesgo del VPH, el grado de lesión cervical y los hallazgos colposcópicos, obteniendo los siguientes resultados. El genotipo que se presenta en el mayor número de casos es el tipo de otros VPH-AR, con diagnóstico citológico LIEBG y con hallazgos colposcópicos menores, caso contrario se observó en el genotipo VPH 18 que representa el menor número de casos de infección por VPH-AR, con diagnóstico citológico LIEBG y con hallazgos colposcópicos menores en mayor proporción.

**Tabla 4.** Genotipo VPH 16 y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

**Tabla cruzada**

Genotipo VPH 16		Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Resultado de Colposcopia			Total	
				No adecuada	Hallazgos colposcópico s normales	Hallazgos colposcópico s menores		Hallazgos colposcópico s mayores
Positivo	Negativo	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	1	3	0	4
				% del total	4,3%	13,0%	0,0%	17,4%
	LIEBG	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	2	14	1	17
				% del total	8,7%	60,9%	4,3%	73,9%
	LIEAG	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	0	0	2	2
				% del total	0,0%	0,0%	8,7%	8,7%
	Total	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	17	3	23
				% del total	13,0%	73,9%	13,0%	100,0%
Negativo	Negativo	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	4	14	22
				% del total	5,7%	7,5%	26,4%	1,9%
	LIEBG	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	0	1	27	30
				% del total	0,0%	1,9%	50,9%	3,8%
	LIEAG	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	0	0	0	1
				% del total	0,0%	0,0%	0,0%	1,9%
	Total	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	5	41	53
				% del total	5,7%	9,4%	77,4%	7,5%
Total	Negativo	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	5	17	26
				% del total	3,9%	6,6%	22,4%	1,3%
	LIEBG	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	0	3	41	47
				% del total	0,0%	3,9%	53,9%	3,9%
	LIEAG	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	0	0	0	3
				% del total	0,0%	0,0%	0,0%	3,9%
	Total	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	8	58	76
				% del total	3,9%	10,5%	76,3%	9,2%

De los datos expuestos se puede deducir, que del 100 % de los casos que presentan infección por VPH 16, el 60.9% presentan una lesión de tipo LIEBG con hallazgos colposcópicos menores, mientras que el 8.7% tuvo una lesión de tipo LIEAG con hallazgos colposcópicos mayores.

**Tabla 5:** Prueba de chi-cuadrado entre genotipo VPH 16 y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

### Pruebas de chi-cuadrado

Genotipo VPH 16		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Positivo	Chi-cuadrado de Pearson	15,148 <sup>b</sup>	4	,004
	Razón de verosimilitud	10,558	4	,032
	Asociación lineal por lineal	5,664	1	,017
	N de casos válidos	23		
Negativo	Chi-cuadrado de Pearson	20,837 <sup>c</sup>	6	,002
	Razón de verosimilitud	14,807	6	,022
	Asociación lineal por lineal	9,215	1	,002
	N de casos válidos	53		
Total	Chi-cuadrado de Pearson	40,222 <sup>a</sup>	6	,000
	Razón de verosimilitud	25,531	6	,000
	Asociación lineal por lineal	15,289	1	,000
	N de casos válidos	76		

- a. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,12.
- b. 8 casillas (88,9%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,26.
- c. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,06.

**Hipótesis nula:** Independencia entre la presencia de genotipo VPH 16, estudio citológico y colposcopia.

**Hipótesis alterna:** Dependencia entre las variables.

Dado que el nivel de significación en el estadístico Chi-cuadrado de Pearson es menor que 0.05 para el VPH 16 se concluye que hay relación entre las tres variables cruzadas.

**Tabla 6.** Correlación entre genotipo VPH 16 y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

**Medidas simétricas**

Genotipo VPH 16			Valor	Significación aproximada
Positivo	Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,630	,004
	N de casos válidos		23	
Negativo	Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,531	,002
	N de casos válidos		53	
Total	Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,588	,000
	N de casos válidos		76	

Los coeficientes de contingencia indican que existe una relación relativamente intensa entre las variables mencionadas.

**Tabla 7.** Genotipo VPH 18 y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

**Tabla cruzada**

Genotipo VPH 18		Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	Resultado de Colposcopia			Total	
					No adecuada	Hallazgos colposcópico s normales	Hallazgos colposcópico s menores		Hallazgos colposcópico s mayores
Positivo	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento			1		1	
			% del total			33,3%		33,3%	
	LIEBG	Recuento			2		2		
		% del total			66,7%		66,7%		
	Total	Recuento			3		3		
		% del total			100,0%		100,0%		
Negativo	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	5	16	1	25	
			% del total	4,1%	6,8%	21,9%	1,4%	34,2%	
	LIEBG	Recuento	0	3	39	3	45		
		% del total	0,0%	4,1%	53,4%	4,1%	61,6%		
	LIEAG	Recuento	0	0	0	3	3		
		% del total	0,0%	0,0%	0,0%	4,1%	4,1%		
	Total	Recuento	3	8	55	7	73		
		% del total	4,1%	11,0%	75,3%	9,6%	100,0%		
	Total	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	5	17	1	26
				% del total	3,9%	6,6%	22,4%	1,3%	34,2%
LIEBG		Recuento	0	3	41	3	47		
		% del total	0,0%	3,9%	53,9%	3,9%	61,8%		
LIEAG		Recuento	0	0	0	3	3		
		% del total	0,0%	0,0%	0,0%	3,9%	3,9%		
Total		Recuento	3	8	58	7	76		
		% del total	3,9%	10,5%	76,3%	9,2%	100,0%		

De los datos expuestos se puede deducir, que el 100 % de los casos que presentan infección por VPH 18, se obtuvo que el 66.7% tuvo una lesión de tipo LIEBG con hallazgos colposcópico s menores.

**Tabla 8.** Prueba de chi-cuadrado entre el genotipo VPH 18 y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

### Pruebas de chi-cuadrado

Genotipo VPH 18		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Positivo	Chi-cuadrado de Pearson	. <sup>b</sup>		
	N de casos válidos	3		
Negativo	Chi-cuadrado de Pearson	38,952 <sup>c</sup>	6	,000
	Razón de verosimilitud	25,302	6	,000
	Asociación lineal por lineal	15,177	1	,000
	N de casos válidos	73		
Total	Chi-cuadrado de Pearson	40,222 <sup>a</sup>	6	,000
	Razón de verosimilitud	25,531	6	,000
	Asociación lineal por lineal	15,289	1	,000
	N de casos válidos	76		

a. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,12.

b. No se han calculado estadísticos porque Resultado de Colposcopia es una constante.

c. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,12.

Cabe señalar que la cantidad de resultados positivos no es representativa (3 casos). No pudiéndose obtener el estadístico de Chi cuadrado de Pearson.



**Tabla 9:** Genotipo otros VPH-AR y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

**Tabla cruzada**

Otros Genotipos				Resultado de Colposcopia			Total	
				No adecuada	Hallazgos colposcópico s normales	Hallazgos colposcópico s menores		Hallazgos colposcópico s mayores
Positivo	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	4	13	1	21
			% del total	4,9%	6,6%	21,3%	1,6%	34,4%
	LIEBG		Recuento	0	3	33	2	38
			% del total	0,0%	4,9%	54,1%	3,3%	62,3%
	LIEAG		Recuento	0	0	0	2	2
			% del total	0,0%	0,0%	0,0%	3,3%	3,3%
	Total		Recuento	3	7	46	5	61
			% del total	4,9%	11,5%	75,4%	8,2%	100,0%
Negativo	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento		1	4	0	5
			% del total		6,7%	26,7%	0,0%	33,3%
	LIEBG		Recuento		0	8	1	9
			% del total		0,0%	53,3%	6,7%	60,0%
	LIEAG		Recuento		0	0	1	1
			% del total		0,0%	0,0%	6,7%	6,7%
	Total		Recuento		1	12	2	15
			% del total		6,7%	80,0%	13,3%	100,0%
Total	Resultado de Citología (PAP)	Negativo	Recuento	3	5	17	1	26
			% del total	3,9%	6,6%	22,4%	1,3%	34,2%
	LIEBG		Recuento	0	3	41	3	47
			% del total	0,0%	3,9%	53,9%	3,9%	61,8%
	LIEAG		Recuento	0	0	0	3	3
			% del total	0,0%	0,0%	0,0%	3,9%	3,9%
	Total		Recuento	3	8	58	7	76
			% del total	3,9%	10,5%	76,3%	9,2%	100,0%

En Otros VPH-AR positivo, se obtuvo que el 54.1% tuvo una lesión de tipo LIEBG con hallazgos colposcópico s menores, en tanto, para los negativos, esto represento el 53.3%.

**Tabla 10.** Prueba de chi-cuadrado entre los otros genotipos VPH-AR y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

**Pruebas de chi-cuadrado**

Otros Genotipos		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Positivo	Chi-cuadrado de Pearson	31,358 <sup>b</sup>	6	,000
	Razón de verosimilitud	19,541	6	,003
	Asociación lineal por lineal	11,079	1	,001
	N de casos válidos	61		
Negativo	Chi-cuadrado de Pearson	9,222 <sup>c</sup>	4	,056
	Razón de verosimilitud	7,548	4	,110
	Asociación lineal por lineal	4,971	1	,026
	N de casos válidos	15		
Total	Chi-cuadrado de Pearson	40,222 <sup>a</sup>	6	,000
	Razón de verosimilitud	25,531	6	,000
	Asociación lineal por lineal	15,289	1	,000
	N de casos válidos	76		

- a. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,12.
- b. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,10.
- c. 8 casillas (88,9%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,07.

**Hipótesis nula:** Independencia entre la presencia de Otros genotipos, estudio citológico y colposcopia.

**Hipótesis alterna:** Dependencia entre las variables.

Dado que el nivel de significación en el estadístico Chi-cuadrado de Pearson es menor que 0.05 solo para Otros VPH-AR positivos se concluye que hay relación entre las tres variables cruzadas.

**Tabla 11.** Correlación entre los otros genotipos VPH-AR y el estudio citocolposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2016-2018.

### Medidas simétricas

Otros Genotipos			Valor	Significación aproximada
Positivo	Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,583	,000
N de casos válidos			61	

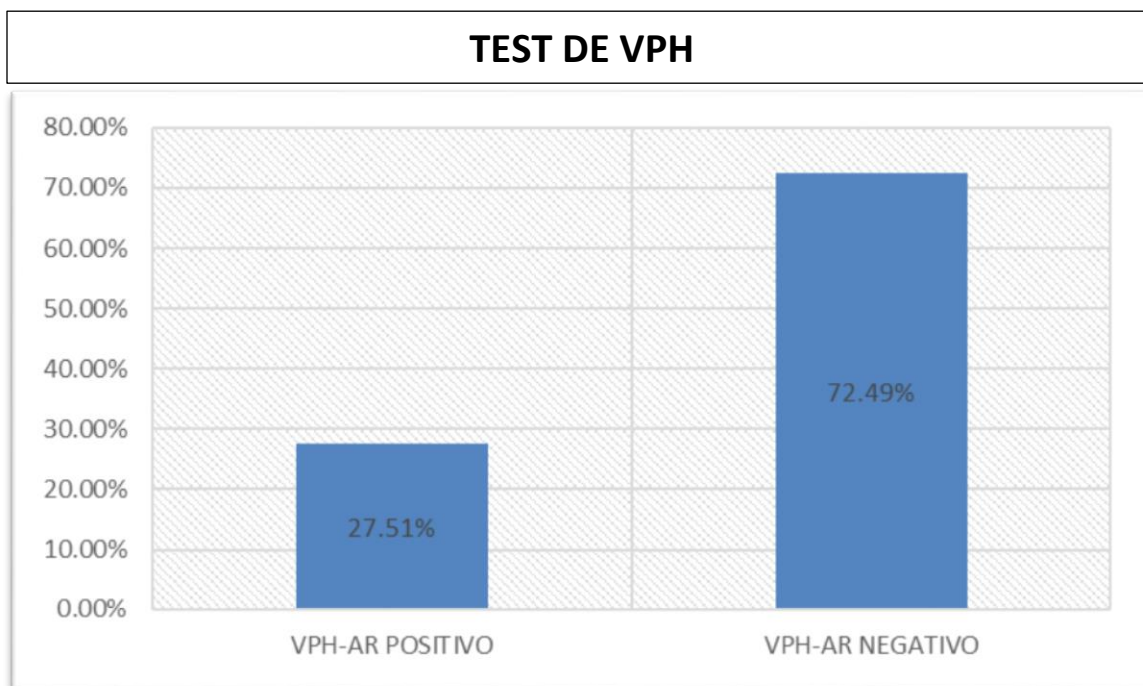
Los coeficientes de contingencia indican que existe una relación relativamente intensa entre las variables mencionadas.

**Tabla 12:** Frecuencia de infección del VPH-AR por PCR en tiempo real, en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018

TEST DE VPH	TOTAL	
	N°	%
<b>VPH-AR POSITIVO</b>	<b>96</b>	<b>27.51%</b>
<b>VPH-AR NEGATIVO</b>	<b>253</b>	<b>72.49%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>349</b>	<b>100.00%</b>

La frecuencia con que se observó la infección por el VPH-AR por PCR-RT en la población de estudio fue del 27,5% (n=96) para los casos positivos; y el 72,5% (n: 253), y para los casos negativos. (Ver Tabla 12 y Gráfica 2)

Gráfica 2



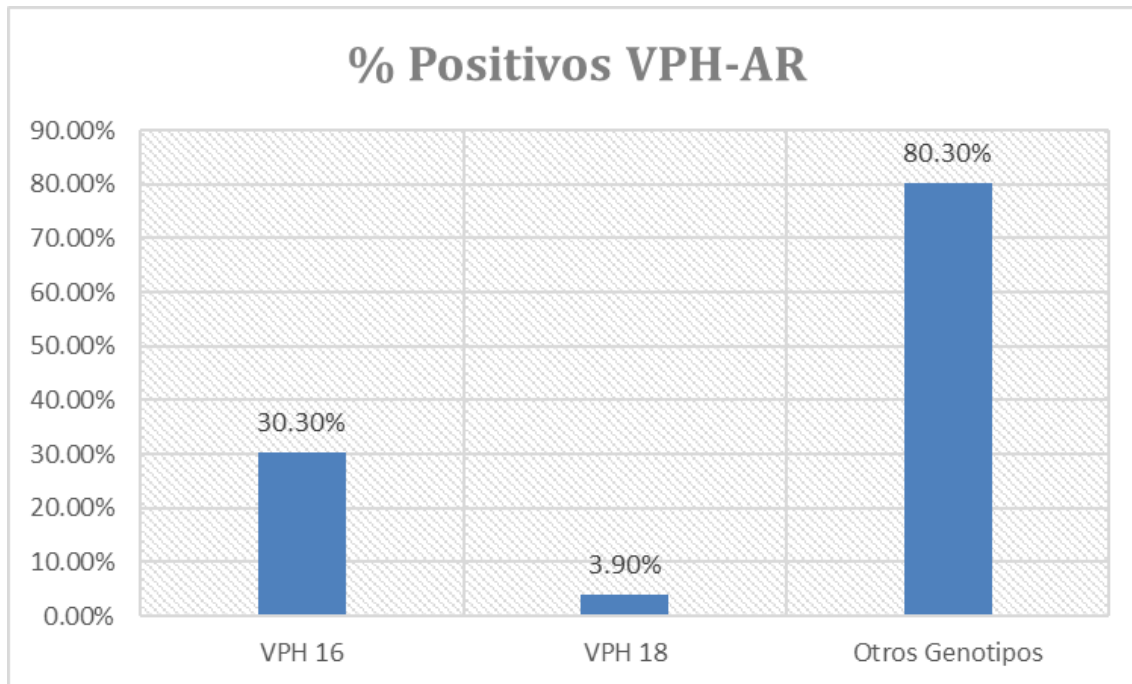
Fuente: Estudio

**Tabla 13.** Distribución de los genotipos del VPH-AR identificado por PCR en tiempo real, en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.

		Recuento	% de N tablas
Genotipo VPH 16	Positivo	23	30,3%
	Negativo	53	69,7%
	Total	76	100,0%
Genotipo VPH 18	Positivo	3	3,9%
	Negativo	73	96,1%
	Total	76	100,0%
Otros Genotipos	Positivo	61	80,3%
	Negativo	15	19,7%
	Total	76	100,0%

En la frecuencia con la que se observó el VPH-AR en los casos estudiados fue el VPH 16 con el 30,3% (n=23) , mientras el tipo 18 con el 3,9% (n:3), y para los otros tipos de VPH-AR con el 80,3% (n:61) (Ver Tabla 13 y gráfica 3)

**Gráfica 3**



**Fuente: Estudio**

**Tabla 14.** Presencia de co-infección del VPH-AR en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.

<i>GENOTIPOS</i>	<i>CANTIDAD</i>
<i>VPH 16</i>	14
<i>VPH 18</i>	2
<i>OTROS VPH-AR</i>	52
<i>VPH 16 + OTROS VPH-AR</i>	8
<i>VPH 16 + VPH 18+ OTROS VPH-AR</i>	1
<b><i>Muestra</i></b>	76

De los datos observados en la tabla 11 se deduce lo siguiente: 8 pacientes presentaban co-infección entre VPH 16 y otros VPH-AR siendo los más frecuentes, mientras que sólo un paciente evidencia la presencia simultánea de VPH 16, VPH 18 y otros VPH-AR.

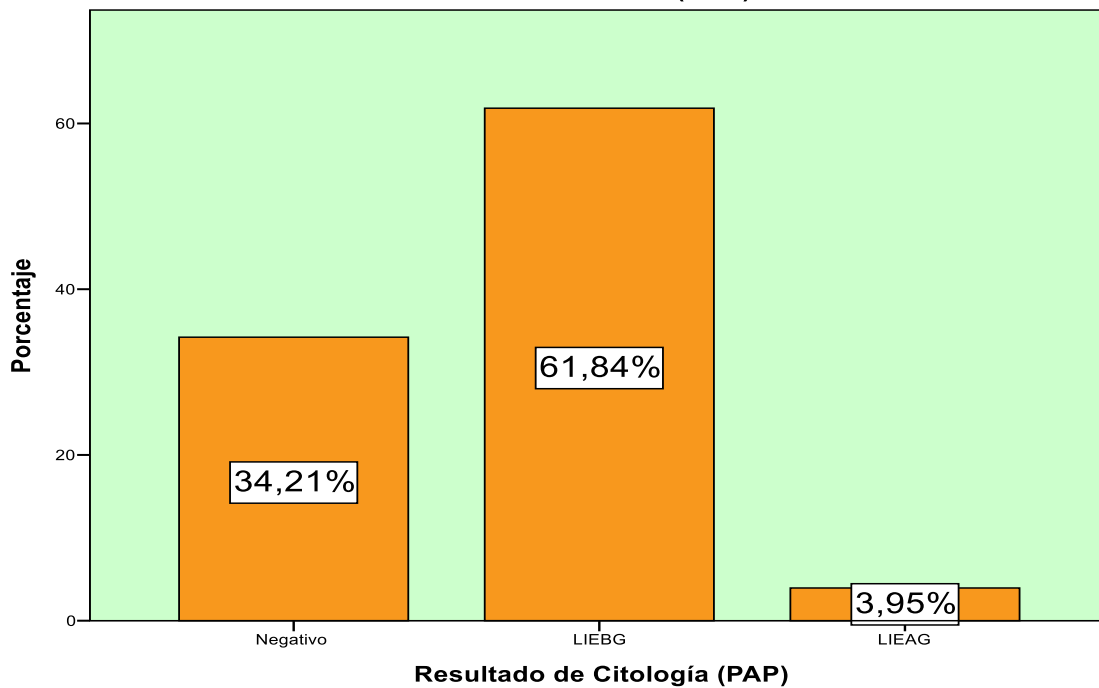
**Tabla 15:** Frecuencia del diagnóstico citológico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018

### **Resultado de Citología (PAP)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negativo	26	34,2	34,2	34,2
	LIEBG	47	61,8	61,8	96,1
	LIEAG	3	3,9	3,9	100,0
	Total	76	100,0	100,0	

Se puede observar que la mayoría de los estudios citológicos, fueron positivos para lesiones epiteliales del tipo lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) con el 61,8% (n=47) ocupando el primer lugar dentro de la tabla de diagnóstico, en segundo lugar tenemos al diagnóstico citológico negativo para lesión intraepitelial (células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e INFLAMACIÓN) con el 34,2% (n=26), y en tercer lugar tenemos al diagnóstico citológico del tipo lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) con el 3.9% (n=3). (Ver Tabla 15 y gráfica 4)

**Gráfica 4**



**Fuente: Estudio**

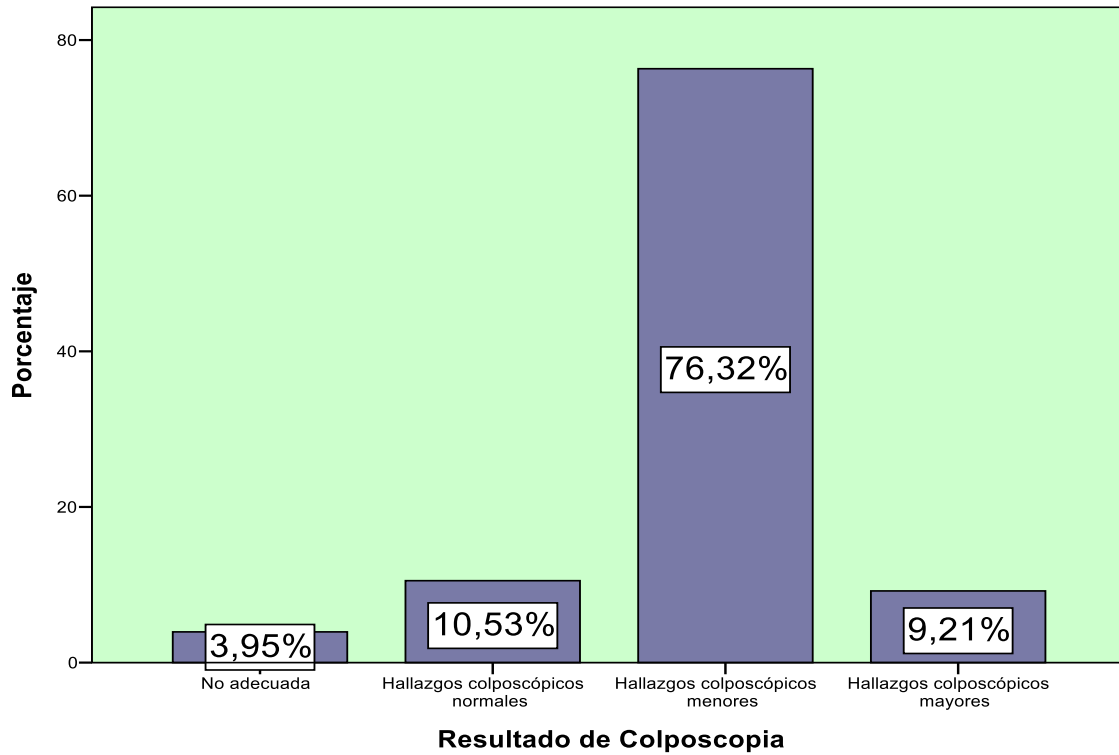
**Tabla 16.** Frecuencia del diagnóstico colposcópico en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No adecuada	3	3,9	3,9	3,9
	Hallazgos colposcópicos normales	8	10,5	10,5	14,5
	Hallazgos colposcópicos menores	58	76,3	76,3	90,8
	Hallazgos colposcópicos mayores	7	9,2	9,2	100,0
	Total	76	100,0	100,0	

Se analizaron 76 colposcopias, de los cuales se reportaron 73 colposcopias satisfactorias y 3 no satisfactorias (no adecuada). Entre las colposcopias satisfactorias, se encontraron 10,5% (n=8) normales, 85,5%(n=65) con resultado anormal, de los cuales el 58(76.32 %) tienen hallazgos colposcópicos menores, representando la de mayor prevalencia y finalmente 7 (9.2 %) tienen hallazgos colposcópicos mayores. (Ver Tabla 16 y gráfica 5)



**Gráfica 5**



**Fuente: Estudio**

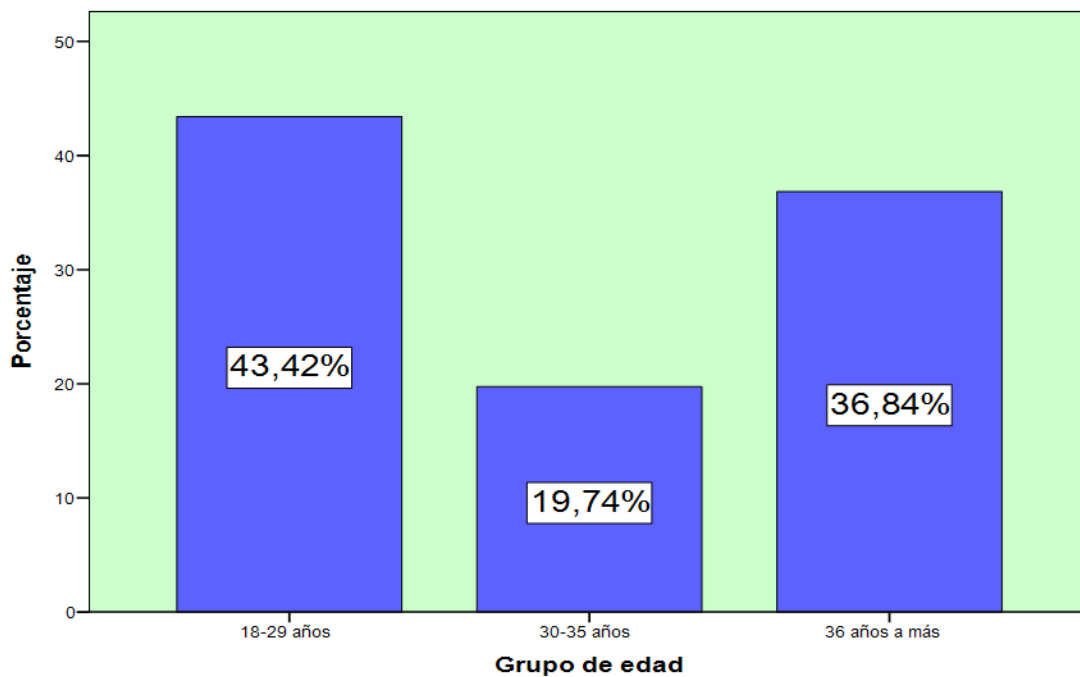
**Tabla 17.** Mujeres con VPH-AR positivos según edad en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018

		<b>Grupo de edad</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	18-29 años	33	43,4	43,4	43,4
	30-35 años	15	19,7	19,7	63,2
	36 años a más	28	36,8	36,8	100,0
	Total	76	100,0	100,0	

El intervalo de edad de mujeres infectadas con VPH-AR que se presentó con mayor frecuencia en el estudio fue de 18 a 29 años con un total de 43,4 % (n=33), mientras que el grupo con menor frecuencia fue el conformado por 30 a 35 años con el 19,7% (n=15).

(Ver tabla 17 y gráfica 6)

**Gráfica 6**



**Fuente: Estudio**

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se obtuvo una frecuencia del Virus del Papiloma Humano del 27,51% de un total de 349 pacientes, mediante PCR en tiempo real. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Iwasaki, Arias-Stela Jr y Arias-Stela J (2014) en el cual analizó 2247 muestras cervicales, mediante el Cobas 4800 VPH Test y obtuvo una frecuencia del 34,49% de VPH-AR positivo. Estas altas frecuencias podrían estar explicando el aumento de los casos de mujeres con cáncer de cuello uterino, ya que se determinó que existe una relación directa entre la prevalencia de la infección por el VPH y la incidencia de cáncer cervical (Clifford et al, 2005).

Bobadilla (2019) menciona que el VPH 16 es el más frecuente, esto coincide con nuestro estudio donde encontramos un 30,3% de casos con VPH-AR, mientras que el VPH 18 representa solo el 3,9% de los casos. Con respecto a los otros genotipos VPH-AR se encontró en primer lugar con un 80,3 % del total de los casos considerados en este estudio, estos resultados son semejantes a los obtenidos por Iwasaki, Arias-Stela Jr y Arias-Stela J (2014) en el cual obtuvo una frecuencia de los otros VPH-AR.

Las variantes moleculares especialmente de los genotipos 16 y 18, son determinantes de importancia de progresión a lesiones de alto grado del cuello uterino (Shichero et al.,2007). En nuestro estudio se encontró que los genotipos 16 y 18 presentaban en su mayoría citología y colposcopia positiva, a diferencia de los otros VPH-AR que presentaban un aumento del diagnóstico citológico y colposcópico negativo.

Este trabajo demostró asociación entre algunos resultados citológicos y la positividad al VPH-AR. Sin embargo, cuando la citología indicaba un resultado negativo la asociación

entre los métodos disminuyó, esto debido a la baja sensibilidad de la citología sobre las pruebas moleculares.

En cuanto a la colposcopia con resultados negativos coinciden con la evolución de la enfermedad porque en los primeros estadios, se produce una infección sin cambios hasta que el virus se integre al ADN celular, evento donde se producen los cambios visualizados por la colposcopia (Shah K, Stern, Shah F, Biskai y Kashima, 1998). Esto refleja una baja sensibilidad en relación con la detección del VPH por PCR.

En el presente estudio se evidencia que la frecuencia de infección de VPH-AR es mayor en mujeres en edades entre 18 a 29 años con un 43,4% del total de casos, seguida de 36 años a más con un 36,8 % y en menor frecuencia se encuentra las mujeres que están en el rango de edad 30 a 35 años. Esto se asemeja a un estudio donde se determina que la frecuencia de infección es mayor en mujeres menores de 25 años, y disminuye paulatinamente hasta llegar a los niveles más bajos en la cuarta o quinta década (Reina, Muñoz y Sánchez, 2008). El inicio de las relaciones sexuales en la mujer joven hace que se adquiera rápidamente el virus, luego el virus pasa a estado de latencia por eso la incidencia baja y posteriormente el aumento de incidencia en mujeres mayores quizás se deba a la reactivación del virus. Estudios de cohortes en Estados Unidos e Inglaterra, donde se hizo el seguimiento de adolescentes de 15 a 19 años al comenzar su actividad sexual, y con muestras de células cervicales para la detección de ADN de VPH cada 4-6 meses demostraron que a los 4 años 50% a 60% de los individuos había adquirido la infección y que el intervalo promedio entre el primer coito y el descubrimiento de VPH es de alrededor de 3 meses (Winer et al., 2003).

## VI. CONCLUSIONES

- 1) De acuerdo con los resultados de la investigación se comprobó que la presencia del VPH-AR se asocia con la presencia de ciertas alteraciones citológicas y hallazgos colposcópicos. Sin embargo, con respecto al grado de lesión citológica y colposcópica que puede generar un determinado genotipo de VPH-AR, el estudio no da resultados concluyentes ya que el resultado final de una infección por VPH no solo está determinado por el tipo de VPH, sino también por la respuesta inmune del huésped y por otros cofactores.
- 2) Además, en el estudio se detectó la presencia del VPH-AR en 96 de 349 casos y la frecuencia total fue 27,51%. Se concluye que nuestra población presenta alta frecuencia del VPH como lo refieren otros trabajos.
- 3) Se observó la presencia de VPH 16, VPH 18 y otros VPH-AR en 23, 3 y 61 muestras respectivamente. Destacando principalmente la presencia de los otros VPH-AR representando el 80.3 % de los casos.
- 4) En el presente estudio se logró identificar que en la población con la que se trabajó (mujeres con infección por VPH.AR), la lesión cervical más frecuente fueron las LIEBG con un 61,8 %.
- 5) los hallazgos de evaluación colposcópica más frecuentes en mujeres con VPH-AR positivo son los hallazgos colposcópicos menores con un 76,32 % del total de casos.
- 6) En la población estudiada se logró identificar que el pico de infección por VPH de alto riesgo estuvo en el grupo de 18 a 29 años.

## VII. RECOMENDACIONES

- 1) Dado que la correlación de las variables fue significativa para los VPH- 16 y otros VPH-AR, siendo no significativa para VPH-18, y a su vez, para tener resultados más concluyentes sobre la genotoxicidad de los genotipos del VPH-AR, se recomienda que se hagan más estudios considerando más casos de VPH-18 y también a los otros cofactores asociados al cáncer de cuello uterino como la multiparidad, uso prolongado de anticonceptivos orales, consumo de tabaco y la infección previa de otros agentes infecciosos.
- 2) La alta frecuencia de VPH-AR encontrada en nuestra población, por lo que se recomienda que los establecimientos de salud incluyan un diagnóstico molecular que permita identificar los genotipos de alto riesgo de VPH como prueba de tamización ya que nos ofrecería la posibilidad de mejorar la eficiencia en el manejo de cáncer de cuello uterino.
- 3) Los genotipos de VPH más frecuentes fueron el grupo de otros VPH-AR representando el 80.3 %, a comparación de los genotipos VPH 16 y VPH 18, por lo que se recomienda que las mujeres vacunadas se hagan una prueba molecular para prevenir el cáncer causado por los otros genotipos no incluidos en las vacunas y a su vez se debería tipificar los otros VPH-AR para conocer los tipos virales circulantes en nuestra población.
- 4) Si bien todas las muestras que se trabajaron tienen un diagnóstico molecular positivo para VPH-AR, hay un 34,2 % de pacientes con resultados de PAP negativo. Para descartar los reportes de PAP falsos negativos, el Ministerio de

Salud, debe brindar constante entrenamiento al personal encargado en la recolección, transporte y análisis del PAP.

- 5) El estudio muestra una relación entre los hallazgos colposcópicos menores y la infección por el VPH-AR, recomendamos realizar otros estudios considerando sólo los hallazgos colposcópicos mayores para conocer si en este grupo además del VPH se encuentran otros factores influenciando los cambios anormales en el cuello uterino.
- 6) Con los resultados de la presente tesis ya contamos con un dato importante que es el del rango de edad en el cual encontramos mayor prevalencia en pacientes que tienen un estudio molecular positivo para VPH-AR, por lo cual sería recomendable promocionar el diagnóstico temprano de cáncer de cuello uterino, especialmente en este rango etario (18 a 29 años).
- 7) Este estudio aporta datos sobre la implementación de técnicas moleculares para la detección y tipificación de VPH en un hospital del Ministerio de Salud, por lo que la publicación de este estudio ayudaría a justificar la importancia de incluir pruebas moleculares para la detección temprana del cáncer de cuello uterino en los establecimientos de salud a nivel nacional.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguiar, H., Goñi, N., Pinto, L., Carrozza, M., Orm, S., Correia, Herrera, F. (2015) “Asociación entre presencia del virus del papiloma humano y hallazgos anatomo-patológicos”. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2015; 75(3):164-171.
- Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (2018). *Guía: COLPOSCOPIA. ESTÁNDARES DE CALIDAD*. Publicaciones AEPCC. 2018; pp: 1-80. Acceder en: [http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC\\_revista10-colposcopia-web.pdf](http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf)
- Barboza, O. y Garza, R. (2005). *Virus del papiloma humano* En: Alonso, P., Lezcano, E., Hernández, M., editores. *Cáncer cérvicouterino. Diagnóstico, prevención y control*. Buenos Aires: Edit. Méd. Panamericana; 2005. p. 57-66.
- Blanco, C. (2017) *Correlación entre la Infección por Virus del Papiloma Humano Genotipo 16, 18, 33 y lesiones Intraepiteliales Cervicales Diagnosticadas por Biopsia en Pacientes Atendidas en el Servicio de Colposcopia del Hospital Bertha Calderón Roque, noviembre 2015 – febrero 2016*. (Tesis de especialidad, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua).
- Bobadilla, M., Villagra, V., Zorrilla, M., Olmedo, G., Riveros, M., Franco, F., Picconi, M. (2019) *Detección y tipificación del Virus Papiloma Humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones de cuello uterino en Asunción, Paraguay*. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. Paraguay*;17(1):6-15.



- Castellsagué, X. (2008). *Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer*. Gynecol Oncol. 2008 Sep;110(3 Suppl 2): S4-7
- Clifford, G.M., Gallus, S., Herrero, R., Muñoz, N., Snijders, P.J., Vaccarella, S. (2005). *Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis*. Lancet. 2005; 366: 991-8.
- Cox, J.T., Lorincz, A.T., Schiffman, M.H., Sherman, M.E., Cullen, A. y Kurman, R.J. (1995). *Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance*. Am J Obstet Gynecol ; 172(3): 946-54.
- De Melo (2018) “*Correlación del PAP y colposcopia para diagnóstico de lesiones intraepiteliales de bajo grado realizada en el hospital escuela regional Santiago de Jinotepe durante el periodo de enero de 2016 a junio de 2017*” Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. Facultad de Ciencias Médicas UNAN – Managua. Tesis para optar al título de Médico y Cirujano.
- De Villiers, E.M., Fauquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.U., Zur Hausen, H. (2004). *Classification of papillomaviruses*. Virology 2004; 324: 17–27.
- Dirección de Prevención y control del cáncer (2017). *Guía de práctica clínica para la prevención y manejo de cáncer de cuello uterino*. Ministerio de Salud. Perú 2017
- Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R. y Stanley R. A. (2012). *The biology and lifecycle of human papillomaviruses*. Vaccine. 2012;30(Suppl 5): F55-70.

Freddie Bray BSc, MSc, PhD Jacques Ferlay ME Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD Rebecca L. Siegel MPH Lindsey A. Torre MSPH Ahmedin Jemal PhD, DVM. *Estadísticas mundiales sobre el cáncer 2018: estimaciones globales de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países*. Primera publicación: 12 de septiembre de 2018. Acceder en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492#caac21492-fig-0004>

García, S., Domínguez-Gil, M., Gayete, J., Blanco, M., Eiros, J.M., De Frutos, M., ...Jiménez, J.M. (2017). *Detección del VPH en mujeres con y sin alteraciones citológicas del cérvix en Castilla y León: estudio poblacional*. Ginecol Obstet Mex. 2017 abril;85(4):217-223

García, T. y Lorente, R. (2015) *Análisis del genotipo del virus de papiloma humano (VPH16, VPH18 y VPH Otros de alto riesgo) en lesiones pre-neoplásicas de cuello de útero*. THERAPEÍA 7 (Julio 2015), pp 19-41, ISSN:1889-6111.

Garnica, F. (2011). *Utilidad de la PCR para a Detección del Virus del Papiloma Humano en pacientes con citología ASC-US*. Trabajo para optar el título de Bacterióloga. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C.2011

Hernández, E., Muñoz, C. y Arrieta De Castro F. (2018). *Relación de hallazgos en citologías cervicovaginales y colposcopias con infección por el virus del papiloma humano, en una población de la ciudad de Santa Marta*. Rev. Biociencias Vol. 13 N (2): 45 -59 Julio-diciembre 2018 Universidad Libre Seccional Barranquilla

Herrera, Y. A. y Piña-Sánchez, P. (2015). *Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.;53(6):6707.

Huayhua (2017). “*Hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en Es salud Cajamarca en el año 2015-2016.*” tesis de grado Universidad Nacional de Cajamarca

Huayhua, S. (2017). “*Hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en Es salud Cajamarca en el año 2015-2016.*” Tesis para obtener el grado de Médico cirujano, Universidad Nacional de Cajamarca, Perú)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS (2018) Indicadores anuales de gestión producción hospitalaria. Acceder en:

<https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

Iwasaki, R., Arias-Stela, Jr., Arias-Stela, J. (2014). *Prevalencia del virus del papiloma humano de alto riesgo en el Perú.* DIAGNOSTICO Vol.53 (1).

Jayshree, R.S., Sreenivas, A., Tessy, M. y Krishna, S. (2009). *Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis.* J Med Res. 2009; 13 :286-295.

León, G., Bosques, O. y Silveira, M. (2004). *Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino.* Rev Cub Obstet Ginecol. 2004;(3):30-3.

Ley, C., Bauer, H.M., Reingold, A., Schiffman, M.H., Chambers, J.C. y Tashiro, C.J. (1991). *Determinants of genital human papillomavirus infection in young women.* J Natl Cancer Inst.1991; 83: 997- 1003.

Li, W., Padilla, C., Gutierrez, E., Hajar, G. (2016). *Detección molecular y genotipificación del Virus del Papilloma Humano Como Tamizaje de cancer de cuello uterino:*

- Posibilidades en el contexto peruano.* Boletín del Instituto Nacional de Salud.216; 22(1-3):22-8.
- Muñoz, C., Hernández, E. y Arrieta, F. (2018). *Relación de hallazgos en citologías cervicovaginales y colposcopias con infección por el virus del papiloma humano, en una población de la ciudad de Santa Marta.* BIOCENCIAS Vol.13 (45-59).
- Muñoz, N., Castellsagué, X., De González, A. B. y Gissmann, L. (2006). *VPH en la etiología del cáncer humano.* Vaccine. 2006 Aug 31;24 Suppl 3: S3/1-10. Epub 2006 jun.
- Organización Mundial de Salud (2018). *Papilomavirus humanos (VPH) y cáncer cervicouterino.* Acceder en:  
[http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- Pacheco, L. (2010). *Hallazgos citológicos de muestras cervicales en una población de mujeres y su relación con los tipos moleculares del virus del papiloma humano (VPH) en la ciudad de León, Nicaragua, durante el período de abril 2009 – abril 2010.* Tesis para la especialidad de patóloga-Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León.
- Reimers, L.L., Anderson, W.F., Rosenberg, P.S., Henson, D.E. y Castle, P.E. (2009) *Etiologic Heterogeneity for Cervical Carcinoma by Histopathologic Type, using comparative age Lizano et al,* Cancerología 4 (2009): 205-216  
215period-cohort models. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18(3): 792-799
- Reina, J.C., Muñoz, N. y Sánchez, G.I. (2008). *El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano.* Rev. Colomb Méd.2008;39: 189-95.

- Rincón, O., Pareja, L., Jaramillo, S. y Aristizábal, B. (2007). *Virus del Papiloma Humano, respuesta inmune y cáncer cervical: Una relación compleja*. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Vol.58.Nº.3. Pag.202-202.
- Sarduy, M. (2009). *Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones*. Rev cubana Obstet Ginecol vol.35, n.1, pp. 0-0. ISSN 1561-3062.
- Schutzbank, T.E., Ginocchio, C.C. (2012). *Assessment of clinical and analytical performance characteristics of an HPV genotyping test*. Diagn Cytopathol 2012 Apr;40(4):36773.
- Shah, K.V., Stern, W.F., Shah, F.K., Bishai, D. y Kashima, H.K. (1998). *Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis*. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 372-6.
- Sichero, L., Ferreira, S., Trottier, H., Duarte-Franco. E., Ferenczy. A. y Franco, E.L. (2007) *High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPVs 16 and 18*. Int J Cancer. 2007; 120: 1763-8.
- Solano, P. (2016). *Relación entre genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas periodo 2015-2016* (Tesis de pregrado Universidad César Vallejo, Perú).
- Valerio, G. (2016) *Valoración de la citología y la colposcopia como pruebas de detección precoz del cáncer de cuello uterino en pacientes del Instituto Nacional Materno Perinatal*. Tesis de grado. UNMSM
- Varela, S. (2005). *Citología Cervical*. Rev Med Hondur; 73:131-136.

Vásquez, W. O., Rótela, V. y Ortiz, Y. (2017). *Virus del papiloma humano: Revisión de la literatura*. CIMEL; 22(1) 72-76.

Von Knebel y Doeberitz M. (2002). *New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections*. Eur J Cancer 2002; 38: 2229-2242.

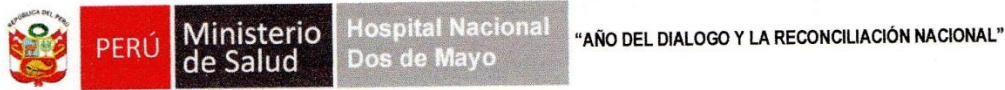
Winer, R.L., Lee, S.K, Hughes, J.P., Adam, D.E., Kiviat, N.B. y Koutsky, L.A. (2003) *Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students*. Am J Epidemiol. 2003; 157: 218-26.

## IX. ANEXOS

### ANEXO 1: Matriz de consistencia

TEMA	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVOS DE ESTUDIO	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA
<p><b>“Caracterización genotípica del Virus del Papiloma Humano versus estudio citocolposcópico - Hospital Nacional Dos de Mayo”</b></p>	<p><b>Pregunta general:</b> ¿Cuál es la relación entre los genotipos del virus del Papiloma Humano de alto riesgo con el grado de las lesiones citológicas y los hallazgos colposcópicos en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?</p> <p><b>Preguntas específicas:</b> ¿Cuál es la frecuencia del virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018? ¿Cuál es el genotipo del virus del Papiloma humano de alto riesgo más frecuente en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018? ¿Qué alteraciones citológicas son las más frecuentes en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018? ¿Cuáles son los hallazgos colposcópicos más frecuentes en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018? ¿Cuál es el grupo etario más frecuente que presenta VPH-AR POSITIVO en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018?</p>	<p><b>Objetivo general:</b> Establecer la relación entre los genotipos del virus del Papiloma Humano de alto riesgo con el grado de las lesiones citológicas y los hallazgos colposcópicos en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b> Determinar la frecuencia del virus del Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018. Identificar el genotipo del virus del Papiloma humano de alto riesgo más frecuente durante los años 2016-2018. Determinar la frecuencia de las alteraciones citológicas en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018. Determinar los hallazgos colposcópicos más frecuentes en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018. Identificar el grupo etario más frecuente que presenta VPH-AR POSITIVO en mujeres del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2018.</p>	<p>Existe una correlación entre alteraciones citológicas y colposcópicas con un genotipo del VPH-AR, entendiéndose que las lesiones más agresivas son las causadas por los genotipos 16 y 18 comparadas con las otras de alto riesgo.</p>	<p>Existe una correlación entre el grado de lesión citológicas y el tipo de hallazgo colposcópico con un determinado genotipo del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo, entendiéndose que las lesiones más agresivas son las causadas por los genotipos 16 y 18 comparando con las otras de alto riesgo.</p>	<p>Clasificación según Bethesda LIEBG LIFAG</p>	<p><b>NIVELES DE ESTUDIO:</b> Descriptivo</p> <p><b>DISEÑO DE ESTUDIO:</b> No experimental</p> <p><b>MUESTRA:</b> 76 muestras que cumplieron los criterios de inclusión</p> <p><b>UNIDAD DE ANÁLISIS:</b> Diagnóstico citológico colposcópico Diagnóstico molecular</p>

## ANEXO 2: FICHA DE AUTORIZACIÓN



CARTA N° 0 85 -2018-OACDI-HNDM

Lima, 31 de octubre 2018

Estudiante:

**SANDYBEL QUILLAMA PALOMINO**

Investigadora Principal

Presente. -

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF : REGISTRO N° 020340

De mi mayor consideración,

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle que con Memorándums N°0922-2018-DPCYAP-HNDM el Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica informa que no existe ningún inconveniente en que se desarrolle el trabajo de investigación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO VERSUS ESTUDIO CITOCOLPOSCÓPICO – HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO”**

En tal sentido esta oficina autoriza la realización del estudio de investigación. Consecuentemente el investigador deberá cumplir con el compromiso firmado, mantener comunicación continua sobre el desarrollo del trabajo y remitir una copia del proyecto al concluirse.

La presente aprobación tiene vigencia a partir de la fecha y **expira el 30 de octubre del 2019.**

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente

MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"  
Dr. JOHNNY RICARDO MORZAN DELGADO  
C.M.P. 21974 R.N.E. 19980  
Jefe de la Oficina de Apoyo a la Capacitación,  
Docencia e Investigación

CARTA N° 0144-EI

JRMD / LNBC/eva



### ANEXO 3: Ficha de recolección de información

## “Caracterización genotípica del virus del Papiloma Humano versus estudio citocolposcópico - Hospital Nacional Dos de Mayo”

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- I. Datos generales:  
Edad.....  
Código.....
- II. Hallazgos citológicos
- a) Negativo para lesión intraepitelial o malignidad   
Inflamación  
Infecciones
- b) Anomalías en células epiteliales   
ASC-US   
LIE-BG   
LIE-AG
- III. Hallazgos colposcópicos
- a) No adecuada   
b) Normal   
c) Anormal   
Hallazgos colposcópicos menores   
Hallazgos colposcópicos mayores
- IV. Identificación del Virus Papiloma Humano  
Presente  Tipo: 16  18  otros   
Ausente
- V. Factores de riesgo  
Numero de gestaciones.....  
Número de parejas sexuales.....  
Edad de inicio de relaciones sexuales.....  
Método anticonceptivo.....  
Antecedentes de ITS.....

Otros: .....

## ANEXO 4: FORMATO DE RESULTADOS DE ESTUDIO MOLECULAR

### INFORME DEL ESTUDIO MOLECULAR – HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

#### DETECCIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO Y GENOTIPIFICACIÓN DE SEROTIPOS 16 Y 18

Apellidos y Nombres:

N° de Historia Clínica:

Edad:

---

Tipo de muestra: células endocervicales

Método: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real

#### RESULTADO

Detección de Virus Papiloma Humano de Alto riesgo (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68)	
Genotipificación del Virus Papiloma Humano serotipo 16	
Genotipificación del Virus Papiloma Humano serotipo 18	

#### Observación:

- La detección del virus papiloma humano se realiza en el Equipo Cobas X480 para la extracción automatizada y el Equipo Cobas Z480 para la detección y amplificación del virus papiloma humano.
- La interpretación de este resultado debe ser realizada estrictamente por el médico tratante.

**ANEXO 5: FORMATO DE RESULTADOS PARA ESTUDIO CITOLÓGICO**

**INFORME CITOLOGICO – HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO**

**HISTORIA CLINICA:**

**FECHA:**

**AP. PATERNO:**

**AP. MATERNO:**

**NOMBRES:**

**EDAD:**

**SERVICIO:**

**MUESTRA:**

**DIAGNOSTICOS:**

**OBSERVACIONES:**

## ANEXO 6: FORMATO DE RESULTADOS DE ESTUDIO COLPOSCÓPICO

### ESTUDIO COLPOSCOPICO DE CERVIX

#### **Evaluación general**

Visibilidad de la unión escamo columnar

Tipo de zona de transformación


#### **Hallazgos colposcópicos normales**

Epitelio escamoso original

Epitelio columnar

Epitelio escamoso metaplásico


#### **Hallazgos colposcópicos anormales**

##### **Menores**


##### **Mayores**


##### **No específicos**


##### **Sospecha de invasión**


##### **Hallazgos varios (misceláneos)**


##### **Conclusión:**


##### **Observaciones:**

ANEXO 7: REPORTE DE CASOS NUEVOS DE CANCER REGISTRADOS EN INEN,  
PERIODO 2000-2017 (FEMENINO)

LOCALIZACION	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
CERVIX	1319	1360	1402	1337	1379	1359	1532	1500	1621	1593	1568	1611	1638	1599	1486	1585	1632	1414
MAMA	1021	1003	1016	1011	1016	1034	1160	1111	1106	1194	1236	1274	1342	1265	1213	1430	1475	1291
ESTOMAGO	277	288	266	278	283	290	331	334	344	381	360	364	383	422	441	490	430	403
TIROIDES	208	176	188	217	244	234	232	218	252	256	284	351	394	408	477	520	545	545
LINFOMA NO HODGKIN *	224	214	244	202	251	253	266	236	236	241	284	250	278	307	271	279	306	305
PIEL NO MELANOMA	199	185	190	196	193	208	225	224	226	246	254	269	302	276	302	401	384	297
PULMON	152	116	156	160	186	190	196	209	215	218	209	216	199	202	228	205	257	246
OVARIO	182	157	167	187	156	180	198	163	198	203	240	209	200	204	198	185	214	192
LEUCEMIA LINFOIDE	119	124	126	137	136	142	131	140	142	131	126	149	170	179	177	177	189	159
CUERPO UTERINO	81	78	93	101	105	101	124	116	123	135	144	171	140	175	167	173	177	156
COLON	81	69	84	93	66	113	119	119	138	135	153	154	153	169	139	199	194	155
PRIMARIO DESCONOCIDO	126	114	134	122	145	110	109	112	107	122	100	126	126	139	138	149	159	146
CAVIDAD ORAL	84	91	109	103	116	116	122	126	121	113	131	151	141	139	156	136	147	154
SIST.NERVIOSO CENTRAL	69	93	82	105	92	80	98	84	79	83	115	119	130	161	176	207	209	194
VESICULA BILIAR	77	85	73	90	94	93	111	114	111	133	118	128	158	153	145	160	141	172
RECTO	69	59	67	68	74	78	76	90	116	123	111	107	131	127	115	113	172	125
TEL.BLANDOS Y PERITONEO	61	82	87	84	99	91	113	113	89	83	98	108	93	104	110	110	94	84
LEUCEMIA MIELOIDE	78	74	77	86	84	90	96	79	87	83	80	100	91	112	94	101	110	91
RIÑON	57	58	53	53	52	51	87	88	89	90	72	81	103	99	119	111	124	96
PANCREAS	44	48	64	50	47	70	77	61	64	82	69	96	98	90	105	105	115	122
HIGADO	61	51	61	60	57	60	70	77	66	80	87	84	66	77	86	106	123	96
MELANOMA DE PIEL	55	62	53	56	68	67	88	94	68	76	57	77	91	88	104	77	108	71
AND	39	31	34	41	36	44	50	47	30	56	51	52	58	62	61	82	50	51
HUESOS Y CARTILAGO	26	26	40	35	35	46	45	44	41	51	36	39	44	42	52	47	60	43
VULVA	33	29	40	22	38	29	39	29	39	44	44	42	50	49	41	46	49	40
OJO	28	26	35	17	35	30	39	35	36	35	38	48	36	42	49	53	63	53
VEJIGA	29	31	26	32	33	37	26	30	28	35	28	43	41	34	53	43	51	41
VIAS BILIARES	19	15	18	17	29	14	28	35	35	35	35	40	39	44	42	38	55	51
MIELOMA	20	23	17	21	30	15	29	26	23	27	22	27	35	36	46	39	44	31
CORIOCARCINOMA	37	29	27	45	34	27	36	38	27	30	19	20	23	18	16	23	23	17
LINFOMA DE HODGKIN *	28	21	27	31	30	24	29	23	26	25	22	22	25	31	33	23	32	23
OTRAS LEUCEMIAS	4	4	5	6	10	18	22	18	27	21	23	31	30	32	32	31	25	26
SENOS PARANASALES	14	13	14	19	14	20	25	15	13	22	13	25	15	21	16	22	21	15
ESOFAGO	10	10	15	17	9	10	13	19	28	25	25	18	18	25	14	14	19	22
FOSA NASAL	13	15	12	11	12	18	13	15	17	18	13	14	13	16	20	19	19	17
LARINGE	11	5	8	5	12	1	5	6	6	9	10	9	7	8	11	10	9	9
OTROS	99	90	75	83	94	100	107	93	95	89	86	103	121	117	127	144	144	128
<b>Total</b>	<b>5054</b>	<b>4955</b>	<b>5185</b>	<b>5198</b>	<b>5394</b>	<b>5443</b>	<b>6067</b>	<b>5881</b>	<b>6069</b>	<b>6323</b>	<b>6361</b>	<b>6728</b>	<b>6982</b>	<b>7072</b>	<b>7060</b>	<b>7653</b>	<b>7969</b>	<b>7081</b>