

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA



UNAP

ESCUELA DE POST GRADO “JOSÉ TORRES VÁSQUEZ”

SECCIÓN DE POST GRADO

FACULTAD DE AGRONOMÍA

DOCTORADO EN “AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE”

TESIS:

“ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO
EPIDEMIOLÓGICO E INFECCIÓN POR VPH-AR EN MUJERES
ATENDIDAS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO. AÑO
2015”

AUTOR: QF. JOSÉ DANIEL TORRES TEJADA, Mgr.

ASESOR: Lic. JUAN DE DIOS JARA IBARRA, Dr.

Requisito para optar el Grado Académico de
Doctor en “Ambiente y Desarrollo Sostenible”

IQUITOS – PERÚ

2015

TESIS:

**“ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO E
INFECCIÓN POR VPH-AR EN MUJERES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE LORETO. AÑO 2015”**

MIEMBROS DEL JURADO DE LA TESIS

.....
MC. HERMANN FEDERICO SILVA DELGADO, Dr.
PRESIDENTE DEL JURADO

.....
MC. EDUARDO VALERA TELLO, Dr.
MIEMBRO DEL JURADO

.....
QF. LUÍS DOMINGO NONATO RAMÍREZ, Dr.
MIEMBRO DEL JURADO

.....
Lic. JUAN DE DIOS JARA IBARRA, Dr.
ASESOR DE LA TESIS

DEDICATORIA

DEDICO ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

**A TODOS MIS QUERIDOS HIJOS QUIENES FUERON MI ALICIENTE
PARA MEJORAR MI CONDICIÓN HUMANA, PROFESIONAL Y
DOCENTE.**

**A MIS QUERIDOS PADRES, GREGORIO EMILIO Y JUANA, POR
HABERME LEGADO EL ESPÍRITU DE SUPERACIÓN Y LA
CONFRATERNIDAD ENTRE HERMANOS.**

**ASIMISMO, A MIS QUERIDOS HERMANOS QUE ME APOYARON
ECONÓMICAMENTE DESDE ESTUDIANTE Y ACTUALMENTE
LO HACEN MORALMENTE.**

AGRADECIMIENTOS

MI MÁS SINCERO AGRADECIMIENTO:

**AL DIRECTOR REGIONAL DE SALUD DE LORETO (DIRESA),
DR. HERMANN FEDERICO SILVA DELGADO**

**AL JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL DE LORETO “FELIPE ARRIOLA IGLESIAS”
DR. GUISEPE RIVERA DOMÍNGUEZ**

A LOS MIEMBROS DEL JURADO EXAMINADOR DE TESIS,

**A MI ASESOR DE TESIS, DR. JUAN DE DIOS JARA IBARRA, E
IGUALMENTE AL DR. RENSO LÓPEZ LIÑÁN**

**A TODOS LOS QUE DE UNA U OTRA FORMA COLABORARON
DESINTERESADA Y DECIDIDAMENTE CON SU INVALORABLE APORTE
PARA EL DESARROLLO DEL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.**

ÍNDICE DE CONTENIDO

	<u>Pág.</u>
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
CAPÍTULO I	
1.1 INTRODUCCIÓN	5
1.2 IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	8
1.3 JUSTIFICACIÓN	10
1.4 OBJETIVOS	12
1.4.1 Objetivo general	12
1.4.2 Objetivos específicos	12
CAPÍTULO II	
2.1 ANTECEDENTES	14
2.2 MARCO TEÓRICO	27
2.3 BASES TEÓRICAS	27
2.3.1 FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO	27
2.3.2 VIRUS	36
2.3.2.1 VIRUS PAPILOMA HUMANO	38
2.4 HIPÓTESIS	124
2.5 VARIABLES	125
2.6 INDICADORES E ÍNDICES	126
CAPÍTULO III	
3. METODOLOGÍA	127
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	127
3.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN	127
3.1.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	128
3.1.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	128
3.5 PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	129
3.5.1 DETERMINACIÓN DEL VPH	129
3.5.2 PROCEDIMIENTO LA RECOLECCIÓN DE DATOS	131
3.5.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	132
3.5.4 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	132

3.1.5 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	132
CAPÍTULO IV	
4. RESULTADOS	136
CAPÍTULO V	
5. DISCUSIÓN	143
CAPÍTULO VI	
6. CONCLUSIONES	145
CAPÍTULO VII	
7. RECOMENDACIONES	147
CAPÍTULO VIII	
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	148
CAPÍTULO IX	
9. ANEXOS	166

RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo determinar la presencia de posibles factores de riesgo epidemiológico que incidan en la infección por VPH-AR en muestras cervicales de mujeres atendidas en el Consultorio de Oncología del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”, en el año 2015.

La metodología utilizada en la investigación es observacional, retrospectiva, transversal y analítica; el nivel de investigación es correlacional; mientras que el diseño es epidemiológico, analítico, descriptivo de tipo transversal y no experimental.

Para la determinación del ADN VPH fue utilizado el método de captura de híbridos mediante el equipo de segunda generación “Hybrid Capture II®” (HC2, Digene Corporation, Gaithersburg, M. A.).

La estadística utilizada es bivariada, lo que permitió efectuar asociaciones (Chi Cuadrado), aplicar medidas de asociación; correlaciones y medidas de correlación (Correlación de Pearson), para obtener los siguientes resultados:

Respecto a los factores de riesgo Menarquia, Edad del primer parto, Número de hijos, Número de parejas sexuales y Uso de Método anticonceptivo, no se encontró asociación con infección por VPH.

Respecto al factor de riesgo “Edad de la primera relación sexual”, sí se encontró asociación con infección por VPH, con mayor rango entre 12 a 17 años, seguido del rango entre 18 a 24 años.

Respecto al factor de riesgo “Infección de transmisión sexual”, también se encontró asociación con infección por VPH, siendo la ITS de mayor prevalencia la infección por VPH.

En conclusión, con el presente trabajo de investigación sí se encontró asociación entre ciertos factores de riesgo epidemiológico e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto (año 2015), lo que confirma la hipótesis general.

Palabras clave: Cáncer cervical; Virus papiloma humano (VPH).

ABSTRACT

The present study aims at determining epidemiologic the presence of possible risk factors that have an effect on the infection for HPV AR in cervical samples of women attended in the Doctor's Office of Oncología of the Regional Hospital of Loreto Felipe Arriola Iglesias, in the year 2015.

The methodology used in investigation is observacional, hindsight, side road and analytical; the fact-finding level is correlacional; While the design is epidemiologic, analytical, descriptive of longitudinal guy and experimental no.

For the determination of DNA the HPV was once the intervening method of capture of hybrids was used the second-generation team Hybrid Capture II (HC2, Digene Corporation, Gaithersburg, M. A.).

The used statistics is bi-varied, what you allowed making associations (Chi Cuadrado), applying measures of association; Correlations and measures of correlation (Pearson's Correlation), to obtain the following results:

In relation to the risk factors Menarquia, Age of the first childbirth, Number of children, Number of sexual partners and Use of contraceptive Methode, the association did not come across infection for HPV.

In relation to the risk factor Age of the first sexual intercourse, definitely found association with infection for HPV, with bigger status between 12 to 17 years, frequently of the status between 18 to 24 years.

In relation to the risk factor Infección of sexual transmission, also found association with infection for HPV, being of higher the ITS prevalence the infection for HPV.

In conclusion, herewith research work definitely found association between certain risk factors epidemiologic and infection for HPV HR in women attended in the Regional Hospital of Loreto (year 2015), what the general hypothesis confirms.

Key words: Cervical cancer; Human papillomavirus (HPV).

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la infección por virus del papiloma humano (VPH) un problema de salud pública, al ser la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo ⁽¹⁾.

Más del 50% de las personas sexualmente activas son infectadas por el VPH en los primeros años del inicio de la relación sexual (IRS), y cerca de la mitad de éstas son adolescentes y un 5 al 30% de individuos están infectadas por varios tipos de VPH ⁽²⁾.

Utilizando las técnicas de biología molecular en estudios epidemiológicos ha permitido estimar que entre un 2 y un 20% de la población femenina mundial es portadora oculta del VPH en el cuello uterino. Además, bajo ciertas condiciones, estas infecciones por VPH pueden convertirse en persistentes con capacidad de inducir o aumentar el riesgo de cáncer de cérvix ⁽³⁾.

En la última década se ha confirmado la relación etiológica entre la infección por ciertos genotipos del VPH y el cáncer de cuello uterino. Esta relación ha sido clasificada como causal y necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix y de su precursor inmediato, Lesión Escamosa Intraepitelial de alto grado (LEI-AR). En epidemiología, la carcinogénesis cervical es de gran trascendencia pues existen indicios de que los mismos genotipos virales que afectan al cuello de útero están asociados etiológicamente a una fracción de otros tumores genitales en ambos sexos (pene, vulva, vagina y ano), así como a algunas neoplasias presentes en la cavidad oral, orofaringe, y piel ⁽³⁾.

El Center for Disease Control también ha informado que el cáncer cervico-uterino es causado por la infección persistente de ciertos tipos de VPH oncogénicos ⁽²⁾.

La Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) el año 2010 informa que el 85% de los casos de muerte por cáncer de cuello uterino ocurre principalmente en los países en desarrollo, con 529,828 nuevos casos y 275,128 muertes, de las cuales

31,712 se dieron en América Latina y el Caribe. La tasa de incidencia estandarizada por edad en América del Sur es de 24,1/100,000 mujeres ⁽⁴⁾.

Se detectan pocas muertes en Europa Occidental, EE.UU y Canadá, ocurriendo la mayoría de muertes en África y América Latina. Entre los países latinos con mayor índice de mortalidad está Haití con 53.5, México 17.1; Chile y Cuba 10.6; Argentina y Uruguay 7; y, Puerto Rico, 4.3 por 100,000 mujeres; respectivamente ⁽⁵⁾.

El cáncer cérvico-uterino es el 4° cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo, con un estimado de 527,624 casos nuevos y 265,653 muertes en 2012. En todo el mundo, las tasas de mortalidad del cáncer cervical es del 50.3% (GLOBOCAN 2012).

El cancer cervical es el 2° cancer más común en mujeres entre 15 a 44 años de edad en el mundo ⁽⁶⁾.

En el Perú, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indica que la incidencia de cáncer cervical es de 40,4/100,000 mujeres y que la tasa de mortalidad es de 19,9/100,000 mujeres ⁽⁷⁾.

El INEN reporta que el cáncer de cuello uterino en el Perú constituye la neoplasia maligna de mayor morbi-mortalidad en mujeres mayores de 15 años sexualmente activas, con una alta incidencia y prevalencia a nivel nacional (8).

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papillomaviridae, del que 40 genotipos infectan a nivel genital ⁽⁹⁾.

Los genotipos VPH 16, 18, 31, 33, 35,39, 45, 51, 52, 56, 58,59, 66 y 68 están clasificados como grupo de alto riesgo, asociados con el cáncer cervical ^(10,11).

Otros genotipos como el VPH 6, 11, 42, 43 y 44, están clasificados como grupo de bajo riesgo, asociados con verrugas (papilomas) ⁽¹²⁾.

A nivel mundial, un estudio determinó que la prevalencia de VPH en 157,879 mujeres con citología normal fue de 10.4%, siendo África la región con mayor prevalencia (22.1%), seguido por América (13%), Europa (8.1% y Asia (8.0%) ⁽¹³⁾.

En el Perú, Li Ning y col., encontraron una prevalencia del VPH-AR del 33.6% en mujeres con citología anormal, procedentes de diferentes ciudades ⁽¹⁴⁾.

En el Departamento de San Martín, Almonte y cols. analizaron 5,435 muestras cervicales y encontraron una prevalencia de VPH de 12.6% ⁽¹⁵⁾.

La citología es un método utilizado para detectar el efecto citopático producido por el virus, pero no determina el tipo viral. En los últimos años se están utilizando métodos moleculares que pueden detectar el genotipo viral del VPH, como la Captura de Híbridos que detecta 13 tipos de VPH-AR y proporciona un valor estimativo de carga viral ⁽¹⁶⁾.

Actualmente no existe tratamiento para eliminar la infección relacionada con el VPH, aunque sí para las lesiones intraepiteliales producidas por el virus. Sin embargo, a pesar del tratamiento existe la probabilidad de recidiva o de desarrollar cáncer de cuello uterino. Asimismo, existen otros cofactores que favorecen la persistencia o recurrencia de lesiones a nivel cervical, tales como edad, paridad, diagnóstico citológico y grado de lesión cervical previo al tratamiento ⁽¹⁷⁾.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la asociación entre factores de riesgo epidemiológico e infección por virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015.

1.2 IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La infección por el virus papiloma humano constituye un grave problema de salud pública, como lo evidencia la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual estima la presentación de 470.000 nuevos casos anuales de cáncer de cuello uterino por esta causa, de los cuales, 80% suceden en países en desarrollo; además, es una problemática que se agudiza por generar elevados gastos en salud, y presentar limitada práctica de pruebas para la detección e insuficiente financiación para los programas de prevención y control ⁽¹⁸⁾.

La Unión Internacional Contra el Cáncer –UICC, afirma que el cáncer de cuello uterino a causa del VPH determina alrededor de 500,000 muertes al año en todo el mundo y que el 85% de los casos ocurren principalmente en los países en desarrollo.

Las mayores tasas de incidencia de cáncer cérvico-uterino se presentan en Perú, Brasil, Paraguay, Colombia y Costa Rica ⁽¹⁹⁾.

En el Perú, el cáncer de cuello uterino con el VPH como mayor causante, constituye la neoplasia maligna de mayor morbi-mortalidad en mujeres mayores de 15 años sexualmente activas, con una alta incidencia y prevalencia a nivel nacional ^(8,20).

En resumen, en el Perú, la neoplasia más frecuentemente diagnosticada entre mujeres procedentes de las diferentes regiones del país, es el cáncer de cuello uterino (24.9%) que mayormente es diagnosticado en estados avanzados de la enfermedad, característica muy relacionada con el nivel de pobreza ⁽²¹⁾.

La DISA-Loreto, desde el 2006 al 2011 determinó que el cáncer de cérvix tuvo la mayor incidencia con el 29.4% (209 casos); de este porcentaje, el 19% (194 casos) correspondió a mortalidad.

Almonte y col. (2011), en una muestra de 5435 mujeres entre 25 y 49 años, que acudieron a un establecimiento de salud de la Región Loreto para un tamizaje de cáncer de cérvix, encontraron una prevalencia de infección por VPH de alto riesgo del 12.6%, sin especificar el serotipo específico. ⁽²²⁾

En Loreto en el año 2014, de 147 pacientes que acudieron al Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”, el 48% (71) presentó cáncer de cérvix, constituyendo el primer lugar de todos los tipos de cáncer de la Región.

La región Loreto adolece de los equipos necesarios para determinar la presencia del VPH, menos para identificar los serotipos de alto riesgo oncogénico de este virus. Solamente se realizan estudios citológicos mediante Papanicolaou para determinar la existencia de lesiones en tejido cervical uterino, los que muchas veces dan resultados falsos positivos o falso negativos.

No se han realizado estudios con equipos sofisticados para determinar el VPH mediante los métodos de RCP o de Captura de Híbridos. Por esta razón es que en Loreto hay pocos estudios sobre el VPH de alto riesgo oncogénico en cérvix.

Considerando la conducta sexual de riesgo de las mujeres de la región, que podría favorecer la adquisición de esta infección viral, el objetivo del presente estudio es determinar la asociación entre factores de riesgo epidemiológico e infección por virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, en el año 2015.

1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Por lo enunciado, se formula la siguiente interrogante:

¿Existe asociación entre factores de riesgo epidemiológico e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015?

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La asociación entre la infección del virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino, fue reportada desde hace casi tres décadas y en principio se la consideró como un agente casual. El conocimiento actual respecto a la oncogenicidad de este virus permitió demostrar su directa vinculación con este virus, uno de las principales causantes de muerte de las mujeres en el mundo entero ⁽²³⁾,

y en lo que respecta al Perú, constituye la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en frecuencia en la población. Según el INEN, la tasa de incidencia anual a nivel nacional es de 28.8/100.000 mujeres y la tasa de mortalidad es de 11.3/100.000. La OFIL Perú (Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos - Perú) informó en el año 2013 que en el Perú, el cáncer cervico uterino es la causa principal de muerte entre las mujeres con una incidencia anual estimada en 5,400 casos y de 2,663 muertes de mujeres menores de 60 años.

La tecnología actual ha permitido comprender la epidemiología tanto del virus del papiloma humano como de las patologías con las que está vinculada. La papilomatosis es considerada como una enfermedad de transmisión sexual, por lo que también se incluye a varones como objetos de estudio. ⁽²⁴⁾

El Centro de Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, del inglés Food and Drug Administration) menciona que los serotipos VPH-16 y VPH-18, dos de los virus de “alto riesgo” que causan la mayoría de los cánceres de cuello uterino (70%). Los serotipos VPH-6 y VPH-11 son causantes de prácticamente todas las verrugas genitales (90%) ⁽²⁵⁾.

La presente investigación también se justifica porque en la Región Loreto existe actualmente un incremento cada vez mayor de personas afectadas con enfermedades de transmisión sexual, especialmente con infecciones por el virus papiloma humano (VPH), tanto en hombres como en mujeres. En el caso de los hombres, la infección por el VPH se traduce mayormente por la aparición de papilomas (verrugas) de pequeña, mediana o gran extensión a nivel genital, anal o dérmico, a veces abarcando dos o más áreas de las mencionadas; en otros casos, la infección puede ser asintomática, comportándose el hombre como un portador

sano. En el caso de las mujeres, cuando el tipo de VPH es de bajo riesgo, la infección se presenta casi con las mismas características que en el hombre; pero si la infección es de alto riesgo oncogénico, la infección suele manifestarse como cáncer de cuello uterino ⁽²⁵⁾.

De otro lado, la Región Loreto no cuenta con equipos especializados para la detección del virus papiloma humano de alto riesgo, por lo que en los servicios de laboratorio, los resultados citológicos de cérvix por Papanicolaou y colposcopia determinan la presencia de células anormales -con probable degeneración en cáncer- o la presencia de coilocitos (patognomónicos para VPH) -muchas veces con resultados falsos positivos o falsos negativos-, más no determinan el ADN viral del VPH-AR.

Desde el punto de vista del aporte teórico, la presente investigación se justifica porque permitirá determinar las posibles formas de transmisión del virus papiloma humano de alto riesgo oncogénico en la región Loreto. Asimismo, permitirá determinar la frecuencia de la infección por esta virosis y si existen factores epidemiológicos asociados con la infección, como son la menarquia, edad de inicio de las relaciones sexuales, edad de inicio del primer embarazo, número de parejas sexuales, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, frecuencia de infecciones de transmisión sexual y uso de métodos anticonceptivos.

El presente estudio también resulta muy importante porque la población juvenil en la región Loreto comienza a tener relaciones sexuales a edades tempranas, con numerosos compañeros sexuales y sin uso de preservativos para evitar el contagio de las enfermedades de transmisión sexual, una de las cuáles es la infección por virus del papiloma humano ⁽²⁵⁾.

En el aspecto práctico, a partir de los resultados obtenidos las instituciones de salud deberán definir políticas preventivas o elaborar programas educativos, con el propósito de informar y educar en la lucha contra las infecciones de transmisión sexual, especialmente contra la infección por virus papiloma humano. Esto les permitirá superar o resolver situaciones que determinen la disminución de la infección por dicho virus, lo que redundará en beneficio de las poblaciones, comunidades y grupos étnicos de la región Loreto y por ende del Perú.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo general:

- Determinar la asociación entre factores de riesgo epidemiológico e infección por virus papiloma de alto riesgo (VPH-AR) en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015

1.4.2 Objetivos específicos:

- Determinar la asociación entre menarquia e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Determinar la asociación entre edad de inicio de relaciones sexuales e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Determinar la asociación entre la edad del primer embarazo e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Determinar la asociación entre eel número de embarazos e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Determinar la asociación entre número de parejas sexuales e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, grupos etarios. Año 2015.
- Determinar la asociación entre antecedentes de infecciones de transmisión sexual e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.

- Determinar la asociación entre tipo de infección de transmisión sexual (blenorragia, trichomoniasis, VIH, candidiasis y otros) e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Determinar la asociación entre uso de métodos anticonceptivos e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Determinar la asociación entre tipo de método anticonceptivo (píldora, condón, dispositivo intra-uterino, inyectable, ligadura u otros) e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.

CAPÍTULO II.

2.1 ANTECEDENTES:

A nivel **internacional** se han realizado diversos estudios relacionados con el VPH, y los posibles factores de riesgo para contraer la infección por este virus, como:

MUÑOZ N, KATO I, et al (1996) en su estudio titulado “Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women”, afirman que existe una alta evidencia epidemiológica, que indica que el VPH es el principal factor etiológico del cáncer cervical. El objetivo de su estudio fue identificar los factores de riesgo para la infección de VPH en mujeres de edad promedio, con citología normal. Participaron 810 mujeres como control en tres estudios de caso-control sobre cáncer cervical en España, Colombia y Brasil. Luego de una entrevista, examinaron ginecológicamente a las mujeres y les extrajeron una muestra para detección citológica por Papanicolaou y también les aplicaron la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) para detección del ADN del VPH.

Como resultados de su investigación, encontraron:

- Un rango de VPH positivo del 10.5% en todas las mujeres, encontrando una mayor incidencia de cáncer cervical en Brasil (17%), seguido de Colombia (13%) y España (4.9%).
- El factor edad se relaciona con la prevalencia del VPH en Brasil, pero no en España ni Colombia.
- Mediante un análisis univariado en estos tres países, determinaron que la prevalencia del VPH estuvo asociada directamente con el número de parejas sexuales, e inversamente asociada con los niveles de ingreso familiar y la edad de inicio de la vida sexual.
- Determinaron que existe un incremento de cuatro veces la probabilidad de infección por VPH, en mujeres que tuvieron 6 o más parejas sexuales, comparado con aquellas que tuvieron una o ninguna pareja sexual.
- El uso de algún tipo de anticonceptivo propendió a la disminución de la probabilidad de infección por VPH, de 0.44 para el método de barrera y de 0.48 para el uso de anticonceptivos orales.

- En un análisis multivariado, encontraron asociación positiva con el número de parejas sexuales, los estratos socio-económicos y *Chlamydia trachomatis* persistente.

Como conclusiones confirmaron la transmisión del VPH por vía sexual; así como que los estratos socio-económicos y anticuerpos para *Chlamydia trachomatis* son indicadores independientes para la detección del VPH en mujeres de edad promedio citológicamente normales ⁽²⁶⁾.

FERRECCIO C, PRADO R, et al (2005) en su estudio titulado “Prevalencia poblacional y distribución por edad del Virus Papiloma Humano entre mujeres en Santiago, Chile” realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Chile, tuvieron como objetivo determinar la prevalencia poblacional y la distribución por edad, del Virus Papiloma Humano entre mujeres en Santiago (Chile). Para esto utilizaron una muestra de 1,100 mujeres estratificada por edad - 100 mujeres en cada uno de 11 grupos de edad- que viven en el territorio asignado al Centro de Salud Familiar “El Roble”, en Santiago, Chile.

Como resultado de su investigación, encontraron lo siguiente:

- 164 infecciones por VPH (en 122 mujeres infectadas), siendo más frecuentes los tipos de alto riesgo (AR) que los de bajo riesgo (BR) (106 contra 58 infecciones).
- 90 (54,9%) infecciones involucraron a un solo tipo de VPH y que los tipos de AR más comunes, en orden de frecuencia, fueron VPH-16, VPH-56, VPH-31, VPH-58, VPH-59, VPH-18 y VPH-52, que corresponden al 82,8% de las infecciones únicas por VPH de AR y al 75,5% del total de infecciones de AR (únicas y múltiples).
- 122 mujeres estaban infectadas con VPH (87 con infección de AR y 35 sólo con BR) lo que significó una prevalencia del 12,8% (IC 95%: 6,9 a 18,7).
- Para el VPH de AR correspondía a las edades más jóvenes; para el VPH de BR le correspondía las edades más avanzadas.
- El 79% de las mujeres tenía una Papanicolaou previo. Encontraron que el Pap resultó normal en 921 mujeres (96,4%) y en 34 (3,6%) resultó con alteraciones citológicas; el VPH fue aislado en 11,2% y 55,9% de las mujeres con citología normal y anormal, respectivamente.

- Mujeres solteras, viudas o separadas tienen mayor prevalencia de infección por VPH al compararlas con mujeres casadas.
- La Paridad y la Edad de la menarquia no se asociaron con la infección por VPH.
- Existe una tendencia a tener mayor prevalencia de VPH cuanto menor es la edad del primer contacto sexual, pero ésta no alcanzó a ser estadísticamente significativa.
- El Número de parejas sexuales fue el factor de riesgo más importante para la infección por VPH, con una tendencia lineal estadísticamente significativa. Las mujeres que reportaron relaciones sexuales extramaritales tenían una prevalencia más alta de VPH, pero esto no alcanzó significación estadística.
- Existe un riesgo levemente mayor de VPH entre las usuarias de anticonceptivos orales e inyectables, pero ninguno alcanzó significación estadística.

También evaluaron el efecto combinado de los factores de riesgo significativos para cualquier infección por VPH en mujeres < 35 y ≥ 35 años de edad, para AR, BR, sea infección única y múltiple. Encontraron que:

- Entre las mujeres < 35 años, ser soltera, y haber tenido más de tres parejas sexuales resultaron ser factores de riesgo significativos para cualquier infección por VPH. Asimismo, que entre las mujeres ≥ 35 años, el único factor de riesgo significativo fue haber tenido más de tres parejas sexuales.
- El único factor de riesgo significativo para VPH de BR fue ser soltera; y que los factores de riesgo para AR fueron tener < 25 años de edad y el aumento del Número de parejas sexuales.
- Las anomalías citológicas mostraron una distribución de edad similar al VPH.
- Fumar, el Estado civil y el Uso de anticonceptivos orales resultaron no estar asociados con la presencia de anomalías citológicas o Pap alterado ⁽²⁷⁾.

PUIG F, ECHAVARREN V, et al (2005) en su estudio titulado “Prevalencia del virus del papiloma humano en una muestra de población urbana en la ciudad de Zaragoza. España”, tuvieron como objetivo valorar la prevalencia del VPH en una muestra de población urbana en la ciudad de Zaragoza. Analizaron a 298 pacientes de centros urbanos, con diagnóstico precoz de cáncer genital femenino, y procedentes de consultas de anticoncepción de esa Ciudad. A las pacientes les

realizaron citología vaginal y test de detección de VPH, además de aplicarles un cuestionario acerca de sus antecedentes y hábitos de vida. Como pruebas estadísticas utilizaron el test no paramétrico de Kruskal-Wallis y el test de la regresión logística.

Los resultados que obtuvieron fueron:

- La prevalencia del VPH en la población estudiada fue del 10,6%.
- Las variables asociadas más significativas de infección por el VPH son: el Número de compañeros sexuales por mes en el último año (razón de probabilidad = 2,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,05 a 3,42; $p < 0,01$) y la Frecuencia de relaciones sexuales por vía vaginal y mes en el último año (Razón de probabilidad = 1,9; IC del 95%, 1,09 a 2,96; $p < 0,01$)⁽²⁸⁾.

GONZÁLEZ C, ORTIZ M, *et al* (2006) en su estudio titulado “Higher prevalence of Human Papillomavirus infection in migrant women from Latin America in Spain”, tuvieron como objetivo prevalencia de infección por virus papiloma humano en mujeres migrantes latinoamericanas en España. Para esto estudiaron una muestra de 1.011 mujeres en un Centro de Planificación Familiar de Alicante, entre mayo de 2003 y enero 2004, encontrando como resultado una prevalencia global de VPH del 10% (IC 95% = 8,2 a 12), siendo del 8,2% (IC 95% = 6,43 a 10,26) en mujeres españolas, del 27,5% (IC 95% = 14,60 a 43,83) en mujeres colombianas, del 23,1% (IC 95% = 8,97 a 43,64) en mujeres ecuatorianas y del 22,7% (IC 95% = 7,82 a 45,37) en mujeres de otros países latinoamericanos.

Encontraron que los factores de riesgo para la infección por VPH en el análisis multivariado de este estudio, fueron:

- El origen latinoamericano (OR = 3,29; IC 95% = 1,17 a 9,19) y Tener más de 3 parejas sexuales a lo largo de la vida (OR = 3,27; IC 95% = 2,11 a 5,08).
- Si bien en el análisis univariado identificaron como factores de riesgo, la Edad de la primera relación sexual (menor de 17 años), Acudir por primera vez a la consulta y Haberse realizado la prueba del VIH. Estas asociaciones desaparecen al ajustar los datos por el país de origen de las mujeres. No observaron la tendencia decreciente de la prevalencia por Edad, aunque estratificando por resultado citológico observaron que entre las mujeres con citología normal, aquéllas de menos de 24 años tienen mayor prevalencia de infección por VPH.

Encontraron que los tipos más comunes de VPH en mujeres con citologías normal fueron el VPH 18 (20%), el VPH 16 (14%) y el VPH 33 (11%).⁽²⁹⁾

ARIAS AJ, BOTERO SM, *et al* (2010) en su artículo de investigación titulado “Hallazgos en la citología vaginal y colposcopia y su asociación con infección por VPH, y otros factores de riesgo para cáncer de cérvix en mujeres atendidas en entidades de Manizales (Colombia), 2000-2007”, tuvieron como objetivo realizar un estudio de corte transversal basado en el análisis de aproximadamente 1500 Historias Clínicas de mujeres sexualmente activas, revisadas en el centro urbano de Atención en Seguridad Social, Bienestar y Salud (ASSBASALUD E.S.E.) y la Liga Contra el Cáncer en Manizales, evaluando además las características socio-demográficas de las pacientes, sus antecedentes gineco-obstétricos y los hallazgos histológicos y de colposcopia.

Como resultados obtuvieron lo siguiente:

- La edad promedio del Inicio de relaciones sexuales fue de 17.9 años
- Respecto al nivel académico, el 46.7 % alcanzó la secundaria, 41.8% la primaria y el 4.5% no tuvo acceso a la educación formal.
- El 80.7% no registraba antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y el 19.3% sí presentó ETS; de éstos últimos el 0.5% refirió SIDA y un 73.3% presencia de VPH.
- Referente al tabaquismo, el 71.2% se declaró no fumadoras y el 28.8% como fumadoras.
- El 46.9% mantuvo un compañero sexual, el 27.6% refirió dos compañeros y el 0.8% refirió más de 10 compañeros sexuales.
- El 70.5% contó con un medio de planificación familiar, mientras que un 4.3% no; de los primeros, el 21.7% refirió usar anticonceptivos orales.
- Respecto a los antecedentes obstétricos, el 25.4% tuvo una gestación, el 27.5% dos gestaciones y el 18% tres gestaciones. El 22.9% informó un parto vaginal y en igual porcentaje dos partos vaginales, mientras que el 0.8% tuvo 10 partos vaginales.
- El 19.3% reportó antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (ETS), en el que sólo el 73.3% correspondió al VPH. De esta población, sólo un 4.3% usó anticonceptivos de barrera.

- De las citologías, el 42.1% se reportaron como normales y el 70.5% de las colposcopías negativas. Sin embargo hallaron 0.8% de displasia de alto grado y 0.8% de displasia de bajo grado; el 22.2% presentó NIC I, el 5.7% NIC II y el 3.5% NIC III.
- En citología según Bethesda, encontraron 36.5% con lesión escamosa intraepitelial (LEI) de bajo grado, el 11.9% con lesión escamosa intraepitelial de significado incierto (CEASI o ASCUS), el 8.8% con LEI de alto grado, el 0.5% con CEASI, 2 casos de asociación entre CEASI y LEI de bajo grado y 1 caso inflamatorio. Empleando el procedimiento de análisis de varianza probaron la dependencia entre hallazgos de colposcopia y la Edad de inicio de las relaciones sexuales ($p=0.027$). El promedio de edad de inicio de relaciones sexuales para pacientes con colposcopia negativa fue 18.18 años; con VPH 17.54 años, y con otra (cáncer, atipia) 16.82 años.
- Respecto a la edad de las pacientes ($p=0.000$): las que presentaban VPH tenían una edad promedio de 32.6 años; las pacientes con colposcopia negativa 36.6 años, y con otra (cáncer, atipia) 42.7 años.

Concluyeron que el VPH constituye la enfermedad de transmisión sexual más común; que existen bajos niveles de infección por VPH en las universitarias y el poco uso del método de barrera como protección ⁽³⁰⁾.

DE GUGLIELMO Z, RODRÍGUEZ A, et al (2010), en su estudio titulado “Virus de papiloma humano y factores de riesgo en el desarrollo de cáncer cérvico uterino”, realizado en Venezuela, tuvieron como objetivo determinar la asociación entre el virus papiloma humano y los factores de riesgo, en el desarrollo de cáncer cérvico uterino.

Los investigadores evaluaron diversos factores y cofactores de riesgo involucrados en dicho desarrollo:

- Con relación al virus: el tipo viral, la persistencia de la infección inicial y la infección mixta con varios tipos de VPH.
- Como factores ambientales del huésped: Nivel de esteroides (relacionado con la ingesta prolongada de anticonceptivos hormonales), el número de embarazos y la edad, el efecto mutagénico de las sustancias carcinogénicas del tabaco, la conducta sexual de la población (incluyendo la edad de la primera relación

sexual, el número de parejas sexuales y la higiene), el estado socioeconómico y nivel de escolaridad (que pudieran relacionarse a la nutrición, los niveles de antioxidantes y el acceso a los sistemas de cribado), el estado inmunológico (que disminuye con la edad, en personas VIH-positivas o con trasplante de órganos y varía debido a polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad), la susceptibilidad genética y la coinfección con otros patógenos.

- Factores celulares al nivel del huésped: Alteraciones en algunos oncógenos (Myc y Ras) y anti-oncógenos (p53, pRb), las cuales pueden depender del genoma y, por tanto, relacionarse con la susceptibilidad genética del hospedador, o resultar de la interacción con factores del virus.

Obtuvieron los siguientes resultados:

- La relación entre la edad y la prevalencia del VPH no sigue un patrón definido y parece variar en diferentes poblaciones del mundo.
- La mayor prevalencia de infección por VPH se presenta en mujeres menores de 25 años, disminuyendo progresiva y linealmente hasta alcanzar el 5% o menos después de los 55 años.
- El rol potencial de las parejas masculinas como vectores, partiendo de la asociación entre el riesgo de sufrir cáncer cervical y el ADN de VPH portado por el hombre ⁽³¹⁾.

CORTEZ MD, CAPELO TG (2011) en su estudio titulado “Prevalencia de infección por el virus del papiloma humano, en mujeres de 15 a 45 años de edad, que acuden a la consulta externa de ginecología en el Hospital Gineco-obstétrico “Isidro Ayora” de Quito (Ecuador), en el período enero a diciembre 2011”.

Su estudio, de tipo no experimental y retrospectivo, fue realizada en el Hospital Gineco-Obstétrico “Isidro Ayora” con una población de 504 y una muestra de 86 pacientes con virus de papiloma humano que corresponde al 17.06%. Estudiaron variables tales como Edad, Ocupación, Instrucción, Número de compañeros sexuales e Inicio de vida sexual. Para la recolección de datos realizaron la revisión de historias clínicas y cuadros estadísticos.

Obtuvieron los siguientes resultados:

- El 45% con edad entre de 25 a 34 años.
- El 58% tenía instrucción secundaria.

- El 40% se dedicaba a quehaceres domésticos.
- El 57% inició su vida sexual entre 15 y 24 años.
- En el diagnóstico clínico, el 36% presentó condilomatosis vulvar y perineal, el 23% virus papiloma humano; en el diagnóstico de colposcopia, 48% condilomatosis vulvar y perineal, 29% virus papiloma humano, por lo que pudieron concluir que la transmisión de este virus es por parte de la pareja sexual, ya que el 40% de las pacientes son amas de casa.⁽³²⁾

CORONEL VP (2013) en su estudio titulado “Prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo y factores asociados en mujeres que acudieron al Centro de Atención Ambulatoria 302 del IESS en el año 2013. Cuenca”, tuvieron como objetivo determinar la prevalencia y factores de riesgo como inicio temprano de vida sexual, edad y número de parejas sexuales para infección por el virus papiloma humano de alto riesgo (HPV 16 y HPV 18) en mujeres que acudieron al Centro de Atención Ambulatoria 302 del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social en Cuenca (Ecuador) en el año 2013. Su diseño metodológico fue transversal no experimental. Revisando 110 Historias Clínicas de pacientes que realizaron el examen para detección del VPH, obteniendo Los siguientes resultados:

- Prevalencia de VPH de alto riesgo en un 72,7%.
- El genotipo 16 es el más frecuente con el 48,75%.
- La infección por VPH fue mayor en pacientes de entre 31 a 40 años con el 72,3%.
- La procedencia y residencia en el área urbana con el 72,7% y 74,5%, respectivamente.
- Mujeres divorciadas, 78,6%.
- Con instrucción superior 76,9%; con labores en el hogar 87,5%.
- Con inicio de su vida sexual a los 19 años o antes, en un 73,9%.

Concluyeron que el iniciar su vida sexual a los 19 años o menos aumenta el riesgo de VPH en RP 2,6 (IC 95% 1,7 a 4,03) y que la infección por VPH de alto riesgo es elevada en dicha población, la que se asocia con el inicio de la vida sexual⁽²¹⁾.

MONGELÓS P, PÁEZ M, et al (2013) en su estudio titulado “Detección del virus del papiloma humano de alto riesgo por captura híbrida II® según hallazgos citológicos en mujeres tratadas por lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino, período 2006/2010”, tuvieron como objetivo determinar la frecuencia del virus papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) por Captura Híbrida II® (CH II®) según hallazgos citológicos en mujeres tratadas por lesiones escamosas intraepiteliales (LEI o SIL) de cuello uterino. Su estudio fue de tipo descriptivo de corte transversal de una serie de casos, en donde se incluyeron 122 mujeres tratadas, 79 (65%) por LEI (SIL) de bajo grado (LEI-BG o LSIL) y 43 (35%) por LEI (SIL) de alto grado (HSIL) que concurren al Laboratorio de VPH del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción (Paraguay), para realizarse un control post-tratamiento, periodo 2006/2010. Para el análisis de los datos realizaron el procedimiento de estadística descriptiva y el programa (Center Disease Control, Atlanta) EpiInfo versión 3.2. Para identificar la asociación entre tipo de tratamiento, tiempo transcurrido a partir del tratamiento y frecuencia de la infección por HPV realizaron el análisis de Chi cuadrado por el programa de EpiInfo versión 3,2. Para todos los análisis de datos realizados, los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Como resultados de su estudio obtuvieron lo siguiente:

- Nivel Académico:
 - Primaria completa en 32 (30%),
 - Secundaria completa y más, en 73 (70%);
- Hábito de fumar: Sí, en 7 (7%); No, en 98 (93%);
- Uso de Anticonceptivo hormonal: Sí, en 35 (33%); No, en 70 (67%);
- Embarazo: Presencia, en 80 (76%); ausencia, en 25 (24%);
- Número de embarazos: >2 , en 34 (32%); <2 , en 46 (44%);
- Edad del primer embarazo: ≤ 19 , en 28 (27%); >19 , en 52 (50%);
- Edad de inicio de relaciones sexuales (años): <19 , en 57 (54%); ≥ 16 , en 48 (46%);
- N° de parejas sexuales: >2 , en 40 (38%); ≤ 2 , en 65 (62%).
- En el 28% (34/122) de las mujeres tratadas por LEI (SIL), positivas para VPH-AR (HR-HPV), detectaron infección viral en el 20% de las mujeres con ausencia

de LEI (NSIL) (22/108), en el 83% de mujeres con LEI-BR (LSIL) (10/12) y en el 100% de mujeres con LEI-AR (HSIL) (2/2). De las 34 mujeres positivas para VPH-AR (HR-HPV), 10 mujeres (29%) presentaron valores altos (100 pg/mL o más) de carga viral relativa, detectando un aumento de casos positivos con la severidad de la lesión (28% LEI Negativo o NSIL, 30% LEI-BR o LSIL y 50% LEI-AR (HSIL).

Concluyeron que la detección de VPH-AR (HR-HPV) por CH II®, así como los valores de carga viral relativa altos, en especial en mujeres con LEI-Normal (NSIL), podrían ayudar a identificar mujeres tratadas con riesgo a desarrollar recidivas, contribuyendo así a fortalecer el programa de prevención de cáncer de cuello uterino ⁽³³⁾.

PEÑA RS, FREIRE C, et al (2013), en su estudio titulado “Incidencia de diagnósticos y conocimiento sobre los factores de riesgo que contribuyen en el contagio de VPH en mujeres entre 20 y 40 años que acuden al área del Peña Cagua, R. S. (2013)”, tuvieron como objetivo encontrar la incidencia de infecciones por VPH y determinar los factores de riesgo que contribuyen al contagio del VPH, en mujeres que acuden al servicio de Ginecología del Centro de Salud N° 1 de Quito (Ecuador), durante los meses de mayo y junio de 2012. La investigación que realizaron tuvo el enfoque de una investigación cuantitativa, no experimental, exploratoria, prospectiva y transversal. La desarrollaron mediante recolección de datos de los reportes diarios de atención en el referido servicio de Ginecología, además, de una encuesta aplicada a mujeres que asistieron a la referida consulta. La población estudiada estuvo conformada por mujeres entre 20 y 40 años de edad que asistieron en los meses de mayo y junio del 2012. En su trabajo expresan lo concerniente a los peligros de adquirir el VPH así como la promoción de un mejor estilo de vida, evitando ciertos comportamientos como: el inicio de la actividad sexual a temprana edad, tener simultáneamente múltiples parejas sexuales, el bajo nivel de educación y cultura sobre la salud sexual y reproductiva; asimismo, la necesidad de un control periódico preventivo como el Papanicolaou.

Concluyeron respecto al VPH, que en la población encuestada:

- El inicio de las relaciones sexuales de la mayoría fue entre los 10 y 15 años;
- Iniciaron su vida sexual en su mayoría con dos parejas sexuales;

- Desconocen los factores de riesgo que conllevan al contagio por el VPH, como el mantener relaciones sexuales con diferentes parejas ⁽³⁴⁾.

En el **Perú** también se han realizado diversos trabajos de investigación, como:

VALDERRAMA M, CAMPOS F, et al (2007) en un estudio titulado “Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima”, determinaron la prevalencia y los factores asociados a la presencia de lesiones cervicales o del VPH en mujeres estudiantes en educación superior de 18 a 26 años de Lima (Perú), en un estudio de corte transversal, en dos universidades y un Instituto Superior Tecnológico de Lima, durante los meses de agosto a diciembre de 2001. Aplicaron un cuestionario y recolectaron muestras para Papanicolaou (Pap) y detección del VPH por el método de RCP, para lo cuál incluyeron en el análisis a 321 estudiantes que reportaron actividad sexual.

Mediante este estudio obtuvieron los siguientes resultados:

- Determinaron la prevalencia de los serotipos VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-18, en un 8,4%.
- Las lesiones cervicales o presencia del VPH fueron más frecuentes en el grupo de 21 a 23 años ($p= 0,024$).
- Los factores Edad de la primera relación sexual, Número de parejas sexuales y Uso de condón, no mostraron significancia estadística.

Concluyeron que las lesiones cervicales o presencia del VPH son frecuentes en esta población de mujeres jóvenes ⁽³⁵⁾.

BAUTISTA F, VALLEJOS C, et al (2013) en su estudio titulado “Prevalencia de lesiones premalignas de cuello uterino e infección por papiloma virus humano en madres del Comité de Vaso de Leche de la Municipalidad de Surquillo”, tuvieron como objetivo determinar la prevalencia de lesiones premalignas de cuello uterino y factores de riesgo del VPH de alto riesgo. Su estudio fue prospectivo, no experimental y de corte transversal, en madres menores de 55 años. La determinación de lesiones malignas la realizaron en 1142 mujeres mediante biopsia guiada por colposcopia en aquellas que presentaron citología anormal. El estudio de

VPH lo realizaron mediante captura de híbridos en 409 mujeres de Surquillo, Lima (Perú).

Como resultados obtuvieron lo siguiente:

- La prevalencia de infección con VPH de alto riesgo fue del 15,2%.
- La prevalencia de neoplasia interepitelial cervical (NIC) fue de 1.3%, de los cuáles 0,79% correspondió a NIC II y NIC III.

En la evaluación de la población encontraron las siguientes características:

- La Edad de inicio de la vida sexual empezó a ser frecuente a partir de los 14 años, alcanzó su máximo a los 18 años y disminuyó gradualmente hasta los 28 años con frecuencias relativamente bajas antes y después de ese grupo de edad.
- Cerca de un tercio de la población estudiada reportó 3 ó más parejas sexuales.
- Alrededor del 38% no se controló con Papanicolaou en los últimos tres años.
- El 14% tuvo antecedente de haber fumado.
- El 40% reportó tener 3 ó más hijos.
- De 1142 mujeres, el 2,2% presentó anomalías en el resultado de la citología convencional. La prevalencia de la citología convencional anormal por edad fue mayor en el grupo de 30 a 34 años (4,3%).
- Respecto a los factores de riesgo, observaron que las mujeres presentaron 2,5 veces más riesgo de citología anormal (IC del 95%, 1,091 a 8,831) que las casadas. Las mujeres que no se realizaron el Papanicolaou en los últimos 3 años presentaron 2.5 veces más riesgo de resultados citológicos anormales (IC del 95% 1,137 a 5,736) que las mujeres que se realizaron Pap.
- Del total de participantes con resultado citológico anormal (25); 22 fueron programados para colposcopia y sólo se realizó 20 (cumplimiento de colposcopia fue del 90,9%) todas con biopsia; en total se tuvieron 15 casos con NIC. La prevalencia estimada de NIC en la población fue de 1,3% de los que son NIC I (0,44%) y NIC II y NIC III (0,88%). Todos los casos con presencia de NIC resultaron tener infección con PVH oncogénico.
- Las características socioeconómicas como la educación, ocupación, religión, ingreso familiar, estado civil no se asociaron significativamente con la presencia de NIC. Se observó un mayor riesgo de NIC en las mujeres que no tuvieron pruebas de PAP en los tres últimos años; las que no se lo realizaron presentaron

3,8 veces más riesgo de NIC (IC del 95% 1,165 - 12,440) con respecto a las que sí se realizaron.

- De las 413 mujeres seleccionadas se realizó la prueba de CH II en 409; de las cuales el 15,2% presentó PVH de alto riesgo. La prevalencia de infección por PVH oncogénico fue mayor en los grupos de edad menores de 35 años (24%.)
- Con respecto a los factores de riesgo evaluados las obreras presentaron 3 veces más riesgo de infección por PVH (IC del 95%, 1,013 - 9,259) que las amas de casa. Las solteras evidenciaron 4 veces más riesgo de infección por PVH (IC del 95%, 2,043- 8,183) que las casadas. Las mujeres que tuvieron 3 o más parejas sexuales presentaron 2,6 veces más riesgo de infección por PVH (IC del 95% 1,257 - 5,484) con respecto a tener una sola pareja sexual. Tener 3 o más hijos disminuyó el riesgo de infección por PVH (IC del 95% 0,161 -0,632) con respecto a tener sólo un hijo ⁽³⁶⁾.

En la Región Loreto no existen antecedentes de otros estudios relacionados con la asociación entre factores de riesgo epidemiológico e infección por VPH-AR en mujeres, detectado por el ADN del virus papiloma humano mediante Captura de Híbridos.

2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1 BASES TEÓRICAS

2.2.1.1 FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO PARA INFECCIÓN POR VPH

En epidemiología, un factor de riesgo es cualquier característica del paciente o de su entorno que hace más probable la aparición de una enfermedad. Análogamente, existen factores de protección que evitan casos de enfermedad. El factor de riesgo implica que las personas afectadas por dicho factor de riesgo, presentan un riesgo sanitario mayor al de las personas sin este factor ⁽³⁷⁾.

Los factores de riesgo de infección por el virus papiloma humano se relacionan con características propias del virus como del huésped ⁽³⁸⁾.

Los factores que se asocian a la infección por VPH y pueden determinar la evolución hacia lesiones intraepiteliales y cáncer, incluyen ^(39,40):

1. La Edad.

La prevalencia de la infección por VPH en la población en general, disminuye con la edad, lo que refleja el carácter de enfermedad de transmisión sexual ^(6,41).

La metaplasia -transformación patológica de las células cuando están sometidas a estímulos irritantes durante un largo periodo de tiempo (Diccionario Médico Espasa Calpe)- del epitelio del cuello uterino es más activa y frecuente en la pubertad, adolescencia y primer embarazo. Esta etapa sería la más crítica para la aparición y desarrollo de la infección cuando las condiciones son favorables ⁽⁴¹⁾.

Según Ruíz M (2015), la mayoría de las primoinfecciones por VPH suceden en la infancia y en la niñez, pero no son descubiertas excepto por técnicas muy sofisticadas. La inmensa mayoría cursan de modo subclínico, tanto en las infecciones cutáneas como en las genitales (vaginales, balanopostitis) u orodigestivas ⁽⁴²⁾.

2. Menarquia (menarca).

Menarquia: Fecha en la que la mujer tiene la primera menstruación de su vida (Diccionario Espasa Calpe de Medicina).

Según Ruíz A (2014), Un intervalo más corto entre la menarquia y la primera relación sexual se asocia con mayor riesgo de enfermedad cervical de alto grado (NIC 2/3).

Peyton y col. (2001) encontraron mayor prevalencia de infección por VPH en el grupo de mujeres con menarca a los 12 años o más ⁽⁴³⁾.

El contagio por el VPH, con mayor prevalencia de los subtipos 16 y 18, se relaciona con el contacto temprano con el virus cerca de la menarca, y con el contacto escroto-vulva ⁽⁴⁴⁾.

3. Inicio de la actividad sexual.

Bosch y cols., consideran que la vida sexual incrementa la frecuencia del padecimiento por infecciones, sobre todo en aquellas mujeres que la inician antes de los 16 años de edad ⁽⁴⁵⁾.

Castañeda y col. (1998) observaron un incremento en el riesgo de neoplasia cervical en mujeres que inician la vida sexual activa entre los 15 y 19 años de edad y lo explican diciendo que en la pubertad y la adolescencia el epitelio cervical es más proliferativo, el cérvix aún no alcanza la madurez y es más susceptible a infecciones y alteraciones inducidas por agentes transmitidos sexualmente, entre ellos el VPH ⁽⁴⁶⁾.

Ponten y Guo (1998), en la adolescencia y durante los primeros embarazos se produce la migración fisiológica de la unión escamocolumnar hacia el endocérvix. En este proceso el epitelio cilíndrico es reemplazado por el epitelio plano estratificado originando la llamada zona de transición, donde la susceptibilidad al riesgo de transformación maligna/célula blanco es probablemente mayor que en cualquier otro tejido sujeto al cáncer. Estos cambios son más activos precisamente en etapas tempranas de la vida, donde también la vida sexual es más activa, pero declinan después de la menopausia ⁽⁴⁷⁾.

La edad al primer coito antes de los 20 años y especialmente antes de los 18 años, dada la vulnerabilidad del epitelio cervical en esas edades, propicia la infección por VPH ^(39,48).

El proceso de metaplasma donde se inicia la neoplasia maligna es intensa y dinámica en la adolescencia, lo que confirma la hipótesis de que el coito temprano es el período de máxima vulnerabilidad del epitelio del cuello uterino que originaría el tumor maligno ⁽⁴⁹⁾.

Schlecht y cols., mencionan que en la adolescencia los tejidos cérvico-uterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a éste será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2.4 veces mayor que cuando éste se tiene a los 21 años ⁽⁵⁰⁾.

Para que se genere neoplasia por causa del coito se formulan varias hipótesis:

1. El ácido desoxirribonucleico (ADN) de la cabeza del espermatozoide penetraría al interior de las células del epitelio cervical; esto ha sido comprobados por estudios histológicos y ultra-radiográficos ⁽⁵¹⁾.
2. Las células metaplásicas fagocitan activamente a los espermatozoides y que algún componente del ADN del espermatozoide ingresaría al núcleo de la célula metaplásica (Coppleson y Cols.)
3. La cabeza del espermatozoide trasladaría la histona rica en arginina al interior de las células epiteliales ^(51,52,53); se ha demostrado que la histona tiene capacidad mutagénica (Reíd y Col.)
4. Los espermatozoides proveerían grandes cantidades de ácido nucleico a las células del epitelio cervical, que fagocitan cuando están en metaplasma ⁽⁵⁴⁾.
5. En el interior de las células epiteliales se han encontrado proteínas básicas de la cabeza del espermatozoide, especialmente protamina, que son mutagénicas ⁽⁵⁵⁾. Estas sustancias alterarían el código genético de las células metaplásicas o los mecanismos de regulación del crecimiento y diferenciación celular o anularían la apoptosis ⁽⁵⁶⁾; y,
6. La exposición frecuente del tracto genital al líquido eyaculado por el varón, alterarían el sistema inmunológico del cuello uterino, que favorecería el desarrollo de neoplasia maligna ⁽⁵⁷⁾.

Wynder y col. encontraron sólo 14% de carcinoma cervical en mujeres que iniciaron el coito después de los 25 años y 67% en las que iniciaron antes de los 20 años. Se reporta que el 50% de las mujeres con carcinoma del cérvix, iniciaron el coito antes de los 25 años ⁽⁵²⁾.

La incidencia del carcinoma del cuello uterino es reducida en mujeres que inician el acto sexual después de los 25 años ⁽⁵⁸⁾.

En la India las mujeres se casan antes de los 15 años, e inician el coito entre los 15 a 20 años, por lo que son más susceptibles de desarrollar esta neoplasia.

Hein y Cols. Afirman que para que se inicien las alteraciones patológicas del epitelio de cuello uterino no se requiere largo tiempo de actividad sexual ⁽⁵⁹⁾.

Mediante estudios epidemiológicos se llegó a la conclusión de la existencia de un agente responsable, transmitido sexualmente por el varón a la mujer; este agente se favorece por el frágil epitelio metaplásico inmaduro de la adolescente, traumatizado por el coito. Estos agentes pueden ser virus, espermatozoides u otros, favorecidos por el epitelio traumatizado por los coitos repetidos ⁽⁶⁰⁾ o la exposición frecuente del plasma seminal del varón al tracto genital femenino, lo que produciría alteraciones del sistema inmunológico local predisponiendo al cáncer, especialmente si es inducido por virus ⁽⁵⁷⁾.

El plasma seminal contiene componentes inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune y este efecto local puede constituir un factor que contribuya al desarrollo de neoplasias ^(48,61).

De aquí la importancia de la edad del inicio de las relaciones sexuales ⁽⁵⁹⁾.

El inicio precoz de las relaciones sexuales está ligado al cáncer cervical, debido a que la zona de transformación en ese momento está sufriendo metaplasia escamosa significativa y, por consiguiente, la relación coital incrementa el riesgo de atipia ^(62,63).

4. Número de parejas sexuales (andria)

El número de parejas sexuales, no es más que el reflejo de la probabilidad de exposición al VPH y demás agentes infecciosos ⁽⁴⁵⁾.

Las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH, dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanente u ocasional ⁽⁶⁴⁾.

La incidencia más elevada de carcinoma de cuello uterino en mujeres promiscuas confirma que la actividad sexual es factor de riesgo elevado ⁽⁶⁵⁾.

5. Paridad.

Durante el embarazo se produce una depresión inmunológica y de los folatos en la sangre, elementos que se han asociado a un incremento de lesiones intraepiteliales mientras más embarazos tenga la mujer ⁽⁶⁶⁾.

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas, de presentar infección por VPH; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica; después de siete se cuadruplica; con doce aumenta en cinco veces ⁽⁶⁷⁾.

En la investigación citada de la IARC y el Instituto Catalán de Oncología (1997) en la que participaron más de 2000 mujeres de cuatro continentes, todas ellas con infección por VPH, se concluyó que las afectadas por el virus y con siete o más embarazos tienen un riesgo cuatro veces superior de contraer la enfermedad que las que no han tenido hijos. En relación con el conjunto de mujeres, el riesgo de las multíparas es 1.6 veces superior ⁽⁶⁸⁾.

6. Edad del primer parto.

Mujeres portadoras del ADN del VPH, con 7 o más embarazos a término, tienen un riesgo de padecer la enfermedad de 4 veces más que mujeres nulíparas o con menor número de hijos.⁹ El ingreso del VPH es a través del epitelio erosionado, lo cual es muy frecuente tras los partos. Sin embargo, sólo en aquellas mujeres con menos de 16 años, donde el epitelio está en fase de transición éste es más susceptible a las lesiones. En los embarazos a término y partos naturales la probabilidad de traumas en la zona de transición en el cuello uterino no es frecuente, por lo que la influencia de este factor es cuestionable ⁽⁴⁵⁾.

De otro lado, los tipos genitales de VPH son a veces transmitidos de madre a hijo durante el nacimiento. La transmisión perinatal de tipos de VPH-6 y VPH-11 pueden resultar en el desarrollo de papilomatosis respiratoria recurrente juvenil (JORRP) ⁽⁶⁹⁾.

7. Uso de Método anticonceptivo

7.1 Anticonceptivos orales (ACO).

La anticoncepción oral está positivamente relacionada con la aparición y desarrollo de la neoplasia maligna de cuello uterino ^(70,71).

Pacientes que usan anticonceptivos orales desarrollan carcinoma cervical de 4 a 6.7/1000 y las que usan de barrera 1.8/1000 a 3.8/1000 ⁽⁷²⁾; esto debido a que las que usan métodos de barrera, se protegen de los agentes cancerígenos y las que usan la píldora inician el coito a menor edad, son sexualmente más activas y tiene múltiples parejas sexuales ⁽⁷³⁾.

En una investigación publicada en 1997 sobre los anticonceptivos orales, llevada a cabo por la Internacional Agency Research on Cancer (IARC) (Agencia de la Organización Mundial de la Salud) y el Instituto Catalán de Oncología en la que participaron 2000 mujeres infectadas por VPH, observaron que quienes tomaron anticonceptivos orales durante más de cinco años tenían un riesgo tres veces superior de desarrollar cáncer de cérvix que las que no los consumían. Cuando el periodo de utilización de este método era de más de 10 años, el riesgo llegaba a cuadruplicarse ⁽⁷⁴⁾.

De otro lado, Hersbt *et al*, comprobaron que las hijas de madres que había tomado el estrógeno sintético dietilestilbestrol (DEB) -antiestrogénico y antiandrogénico utilizado para el tratamiento de carcinomas metastásicos de mama y próstata (Diccionario Médico Espasa Calpe)- durante el embarazo, tuvieron carcinoma de cuello uterino y vagina, como así también alteraciones morfológicas del árbol genital.

Asimismo, Según Gedlin *et al*, afirman que las embarazadas que tomaron anticonceptivos orales en el primer trimestre, tuvieron hijos con alteraciones congénitas.

7.2 Dispositivo intra-uterino (DIU)

Solivella (2003) encontró que el uso de DIU parece aumentar el riesgo de infecciones pélvicas severas y el desarrollo de infecciones de transmisión sexual por ser un cuerpo extraño que produce inflamación crónica, aunque

no hay estudios concluyentes que demuestren la relación entre DIU y la infección por VPH ⁽⁷⁵⁾.

Sin embargo, Castellsagué afirma que los DIU no tienen un impacto en el riesgo de la infección de VPH, pero sí parecen estar asociados con una "disminución significativa" en la probabilidad de que esa infección progrese y se convierta en distintos tipos de cáncer de cuello uterino.

La American Cancer Society informa que en un estudio reciente se encontró que las mujeres que en algún momento han usado un dispositivo intrauterino, tenían un menor riesgo de cáncer de cuello uterino. El efecto en el riesgo se observó incluso en mujeres que tuvieron un dispositivo intrauterino por menos de un año, y el efecto protector permaneció después que los dispositivos fueron removidos.

De otro lado, según la ACS, el uso de un dispositivo intrauterino también podría reducir el riesgo de cáncer de endometrio (uterino). Sin embargo, los dispositivos intrauterinos presentan algunos riesgos.

7.3 Inyectable

Estudios recientes han mostrado un riesgo relativo de 1,3 a 1,8 de carcinoma *in situ* y carcinoma invasor de cérvix (escamoso y adenocarcinoma) en mujeres que toman durante largo plazo anticonceptivo hormonal (ACHO) con respecto a las que no toman la píldora.

En cualquier caso es dudoso si el riesgo aumentado refleja una relación biológica o es atribuible a factores de diferencias de estilo de vida en mujeres que toman ACHO, riesgo de infección por el virus del papiloma humano, número de parejas sexuales, tabaquismo y mayor frecuencia de tamizaje citológico ⁽⁷⁶⁾.

Actualmente sólo se utiliza el gestágeno acetato de medroxiprogesterona (Depo-Provera®), de administración trimestral, cuyas contraindicaciones son similares a los anticonceptivos hormonales orales, aunque la aparición de efectos adversos es más frecuente ⁽⁷⁷⁾.

7.4 Condón (preservativo o profiláctico)

Leyva López y col. (2003) demostraron características clínicas asociadas a la infección por VPH en hombres que no utilizaban condón y dijeron tener un mayor número de parejas sexuales ⁽⁷⁸⁾.

El condón puede proteger contra diversas ITS (como gonorrea, clamidia y tricomoniasis); sin embargo, otras infecciones (como el herpes, sífilis, chancro y VPH) son transmitidas cuando las úlceras genitales entran en contacto con mucosidades. En este caso la protección será efectiva sólo si el condón cubre por completo el área afectada, lo que no siempre se logra, por lo que la protección no es tan efectiva ⁽⁷⁹⁾.

7.5 Ligadura de trompas

La ligadura de trompa o salpingoclasia (salpingoplasia) consiste en una cirugía laparoscópica -utiliza una cámara pequeña para examinar los órganos reproductivos femeninos- (o por técnicas de cirugía convencional o por cesárea) para ocluir las trompas de Falopio de una mujer, previa anestesia general o local (raquídea). Algunas veces se la denomina como "ligadura tubárica". Las trompas de Falopio conectan los ovarios con el útero. Una mujer que se someta a esta cirugía de desconexión de los ovarios con el útero, ya no tendrá embarazo, es decir queda "estéril".

La ligadura de trompa No protege contra infecciones de transmisión sexual ⁽⁸⁰⁾.

8. Infecciones de transmisión sexual (ITS).

8.1 Infección por VPH.

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual de mayor prevalencia en la población sexualmente activa y desempeña un rol importante en la génesis de las lesiones preneoplásicas y del cáncer invasivo de cuello uterino ⁽⁸¹⁾.

La infección por VPH se da en las células del epitelio cérvico-uterino a través del contacto con el epitelio anogenital infestado, poco después de iniciada la relación sexual (Protocolo IARC, 1997).

Bosch afirma que actualmente es factible afirmar que no es posible tener un cáncer cervical en ausencia de VPH ⁽⁸²⁾.

Para Castellsague y cols., las infecciones por tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de las neoplasias cervicales (CIN, del inglés cervical intraepithelial neoplasia) de grado 1 (CIN-1) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL). En una proporción menor, las infecciones por VPH de alto riesgo pueden progresar a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (CIN-2 / 3, H-SIL) y a cáncer de cuello de útero. Algunos de los tipos virales de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones ano-genitales.

8.2 Infección por Herpes genital.

La infección producida por el virus del herpes simple genital tipo 2 (HSG-2) puede actuar de manera sinérgica en la acción oncogénica del VPH ^(83,84).

8.3 Infección por sífilis.

Treponema pallidum puede actuar de manera sinérgica en la acción oncogénica del VPH ⁽⁸⁵⁾.

8.4 Infección por trichomoniasis

Trichomonas vaginalis también puede actuar de manera sinérgica en la acción oncogénica del VPH ⁽⁸⁶⁾

Según Sayedel-Ahl y cols., existe una fuerte asociación entre *Trichomonas vaginalis* y el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino (se incrementa en 3 veces) ⁽⁸⁷⁾.

8.5 Infección por Gardneliasis

Gardnerella vaginalis es detectada en el 50% de las pacientes con tumores malignos del cérvix, lo que sugiere que puede estar fuertemente asociada con el cáncer de cuello uterino ⁽⁸⁸⁾.

El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual, o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución) ⁽⁶⁾.

2.2.1.2 VIRUS

En biología, un **virus** (del latín *virus*, “toxina” o “veneno”) es un agente infeccioso microscópico acelular que solo puede multiplicarse dentro de las células de otros organismos.

Actualmente se han descubierto más de 5.000, aunque algunos autores consideran que podrían existir millones de tipos diferentes ⁽⁸⁹⁾.

Los virus se encuentran en casi todos los ecosistemas de la Tierra y constituyen el tipo biológico más abundante ⁽⁸⁹⁾

Los virus varían en su forma, desde simples helicoides o icosaedros hasta estructuras más complejas. El origen evolutivo de los virus es actualmente incierto, aunque algunos podrían haber evolucionado a partir de **plásmidos** (fragmentos de ADN que se mueven entre las células), mientras que otros podrían haberse originado desde bacterias ⁽⁹⁰⁾.

No todos los virus provocan enfermedades, ya que muchos virus se reproducen sin causar ningún daño al organismo infectado. En cambio, algunos virus como el VIH pueden producir infecciones permanentes o crónicas cuando el virus continúa multiplicándose en el cuerpo evadiendo los mecanismos de defensa del huésped ⁽⁹¹⁾.

Aunque los antibióticos no tienen efecto sobre los virus, el hombre ha logrado desarrollar medicamentos antivirales para tratar infecciones potencialmente mortales ⁽⁹²⁾.

Los virus, organismos parásitos acelulares, infectan células y producen viriones - Unidad infecciosa de un virus (Diccionario Espasa Calpe. de Medicina)- para difundir sus genes. Los genes virales tienen su origen durante la multiplicación de los genomas virales ⁽⁹²⁾,

El virión está compuesto por:

- **Material genético** o **ácido nucleico vírico**, que puede ser ADN o ARN (solo una de ellos), de cadena doble o sencilla. Lo más frecuente es ADN bicatenario, lineal o circular, o bien ARN monocatenario siempre lineal.
- **Cápside** o cubierta proteica externa protectora del material genético, compuesta por subunidades denominadas "capsómeros". Cada capsómero puede estar formado por una o más subunidades proteicas que son constantes para cada virus. Los capsómeros son proteínas estructurales, aunque el virión puede tener también proteínas enzimáticas y aglutinantes.
- **La nucleocápside**, constituida por la cápside más el genoma (ARN o ADN) y que puede tener diversas formas ⁽⁹⁰⁾.

Cuando un virus se multiplica en su huésped natural, tiende a no causar una enfermedad en él o causa una enfermedad leve y limitada en la mayoría de los casos. Varios virus producen enfermedades graves solo cuando infectan organismos diferentes de sus huéspedes naturales ⁽⁹³⁾.

El material genético y el método por el cual los virus se replican, varían entre los diferentes tipos:

VIRUS ADN

La replicación del genoma de la mayoría de virus ADN se produce en el núcleo de la célula huésped. Si la célula tiene el receptor adecuado a la superficie, estos virus penetran por fusión con la membrana celular o por endocitosis. La mayoría de virus ADN son completamente dependientes de la maquinaria de síntesis de ADN y ARN de la célula hospedadora, y su maquinaria de procesamiento de

ARN. El genoma vírico debe atravesar la membrana nuclear de la célula para acceder a esta maquinaria ^(94,95).

VIRUS ARN

Los virus ARN presentan su información genética codificada en ARN, lo significa que usan el ARN como material genético. La replicación suele producirse en el citoplasma. Los virus ARN se clasifican en cuatro grupos según su modo de replicación. La polaridad del ARN determina el mecanismo de replicación; de igual modo si el material genético es monocatenario o bicatenario. Los virus ARN utilizan sus propias ARN-replicasas para crear copias de su genoma ^(94,95).

2.2.1.3 VIRUS PAPILOMA HUMANO

El virus papiloma humano (VPH o HPV, del inglés *Human Papillomavirus*) pertenece a la familia *Papillomaviridae*, con escasamente 8.000 pares de bases, está constituido por grupos diversos de virus ADN circular bicatenario (de doble hebra) pertenecientes a la familia de los *Papillomaviridae*, representa una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes ⁽³⁾. Infecta y se replica en el núcleo de células epiteliales (piel y mucosas). Posee una estructura constituida por: una cápside proteica icosaédrica conteniendo el material genético bajo la forma de ADN de doble cadena circular; carece de envoltura (*virus desnudo*) (Fig. 1A). Los genomas de los distintos VPH evidencian una gran similitud en su organización (Fig. 1B) ^(96,97,98).

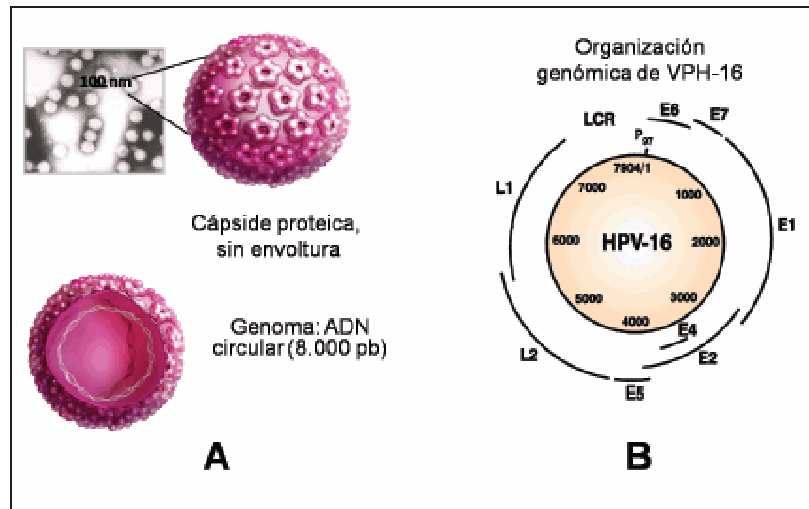


Fig. 1.- A: Partículas de virus papiloma humano. La microfotografía muestra los viriones del virus papiloma (coloración negativa, aumento 160 000 x). En los esquemas puede observarse con detalle la morfología esférica de la partícula de VPH con sus capsómeros y el ADN en el interior. **B: Representación esquemática del genoma de VPH-16.** Se indican los genes tempranos (E), tardíos (L) y la región regulatoria (LCR).

ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VPH

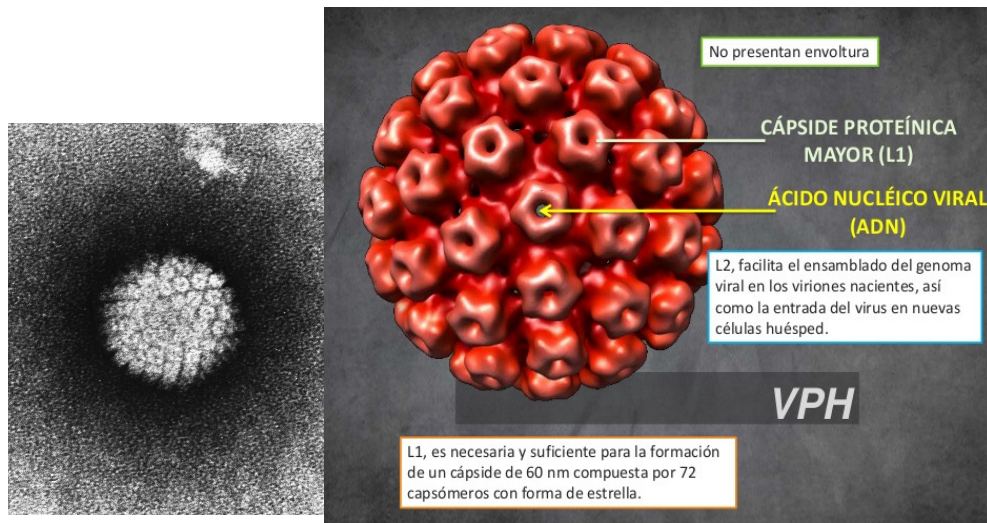
Cada virión de VPH está formado por 72 capsómeros con forma de estrella.

El VPH consta de varios genes u "open reading frames" (ORF) distribuidos en tres regiones diferentes:

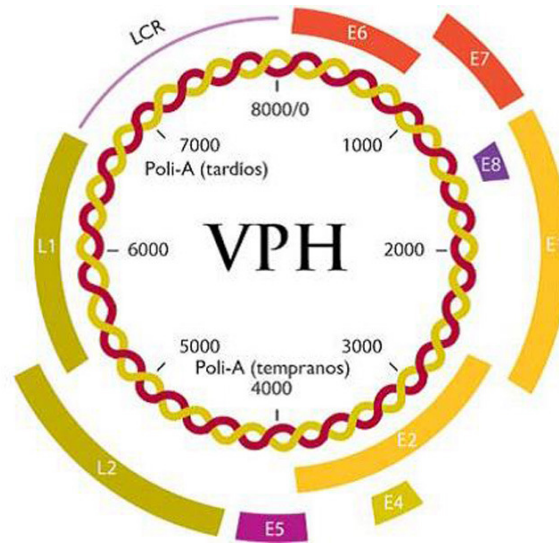
- a. La **región temprana (E, por *Early*)**, que representa cerca del 45% del genoma viral y contiene al menos 7 genes de expresión **temprana** o **Early genes** (E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7) -el genoma del VPH-16 contiene hasta 8 genes de expresión **temprana**-. Su expresión se traduce codificando proteínas involucradas en la transcripción viral (E2), la regulación y replicación del ADN viral (E1 y E2), la proliferación celular (E5, E6 y E7) y algunos pasos tardíos del ciclo viral (E4). Los genes E6 y E7 son considerados **oncogenes virales** por su capacidad transformante. Las proteínas que codifican (oncoproteínas E6 y E7) en los VPH de alto riesgo pueden unirse con las proteínas celulares

supresoras tumorales p53 y pRB, respectivamente, alterando la proliferación celular y la apoptosis, lo que se traduce en la transformación maligna de la célula huésped.

- b. La **región tardía (L, por late)**, que comprende alrededor del 40% del genoma viral y contiene dos genes de expresión tardía (L1 y L2): L1, que codifica para la proteína principal para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside; L2, que codifica para la proteína menor de la cápside ⁽⁹⁷⁾.
- c. La **región larga de control (RLC o LCR, del inglés Large Control Region)**, también denominada **Unidad Reguladora Superior (URS) o URR (del inglés Upper Regulatory Region)** o también **Unidad Larga de Control (ULC)**. Constituye la región no codificadora, que representa el 15% del genoma viral y contiene el origen de la replicación, algunas secuencias promotoras, estimuladoras y represoras de la expresión de los genes tempranos E6 y E7, y de la replicación del ADN ^(38,98).



ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VPH



Región de control (LCR o URR): Región reguladora de la expresión o replicación viral.

Región tardía (Late genes):
 L1 – Proteína estructural de la cápside (conservada).
 L2 – Selecciona el ADN viral y lo ubica

Región temprana (Early genes):

E1 – Control, replicación y transcripción.
 E2 – Idem E1
 E4 – Control de la transcripción de genes tempranos.
 E5 – Idem a E4.
 E6 – Impide el control de transcripción celular (p53) y ciclo celular (pRb).
 E7 – Idem E6.
 E8 – Idem E4 y E5.

CARGA DE ENFERMEDAD ASOCIADA A LA INFECCIÓN GENITAL POR VPH

El VPH como una causa de cáncer cervical fue descubierto por el médico alemán Harald zur Hausen en el año 2008⁽⁹⁹⁾.

La gran importancia del VPH en el campo sanitario se puso de manifiesto con el conocimiento de su potencial oncogénico y su asociación con tumores humanos, en especial con el cáncer de cuello uterino, que representa el segundo cáncer más común en mujeres en el mundo. Su incidencia mundial es de 530.000 casos por

año, 80% de los cuales corresponde a países en desarrollo, con una mortalidad cercana al 50% ⁽¹⁰⁰⁾.

Los virus papiloma humano, etiológicamente están asociados prácticamente al 100% de los casos de cáncer de cuello uterino. También se vinculan con el desarrollo de neoplasias extra-cervicales, tales como los cánceres de vulva, vagina, pene, ano, cabeza y cuello, en especial los orofaríngeos (cavidad nasal, glándulas salivales, amígdalas, lengua y boca ⁽¹⁰¹⁾.

Se han descrito dos picos de edad en el desarrollo de cáncer cervicouterino: en la adolescencia y entre los 40 a 50 años. El hombre, aunque también puede infectarse con el virus VPH, solo en raras ocasiones desarrolla cáncer genital ⁽¹⁰²⁾.

CLASIFICACIÓN DE LOS VPH

Las diferencias genotípicas entre los tipos de VPH se deben a los diferentes aminoácidos que constituyen el gen L1 (proteína estructural de efecto antigénico). Las características de esta proteína son las que determinan que el virus pueda ser considerado como de **bajo riesgo (BR)** o **alto riesgo (AR)**. Para clasificar a estos virus se aplica su genotipo específico. Según el genotipo de la proteína L1 los virus VPH pueden ser clasificados como **L1 tipo 16, L1 tipo 18**, etc., también como **VPH tipo 16, VPH tipo 18**, etc.; o actualmente como **VPH-16, VPH-18**, etc. ⁽⁹⁸⁾

Doorban afirma que el gen L1 es un gen altamente conservado en los distintos tipos de VPH, por lo que es uno de los blancos preferidos para el diagnóstico molecular; mientras que el gen L2 muestra marcadas diferencias entre los tipos de VPH ⁽⁹⁷⁾.

Según su patogenia o riesgo oncológico, los virus papiloma humano se clasifican en: **genotipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR)** y **genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR)**. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (AIIC) considera que los **VPH de alto riesgo** oncológico - carcinógenos para los humanos-, están constituidos por: VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-39, VPH-45, VPH-51, VPH-52, VPH-56, VPH-58, VPH-59 y VPH-66, los

que, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir a la transformación neoplásica; los tipos de **VPH de bajo riesgo** oncológico: VPH-6 y el VPH-11⁽¹⁰³⁾.

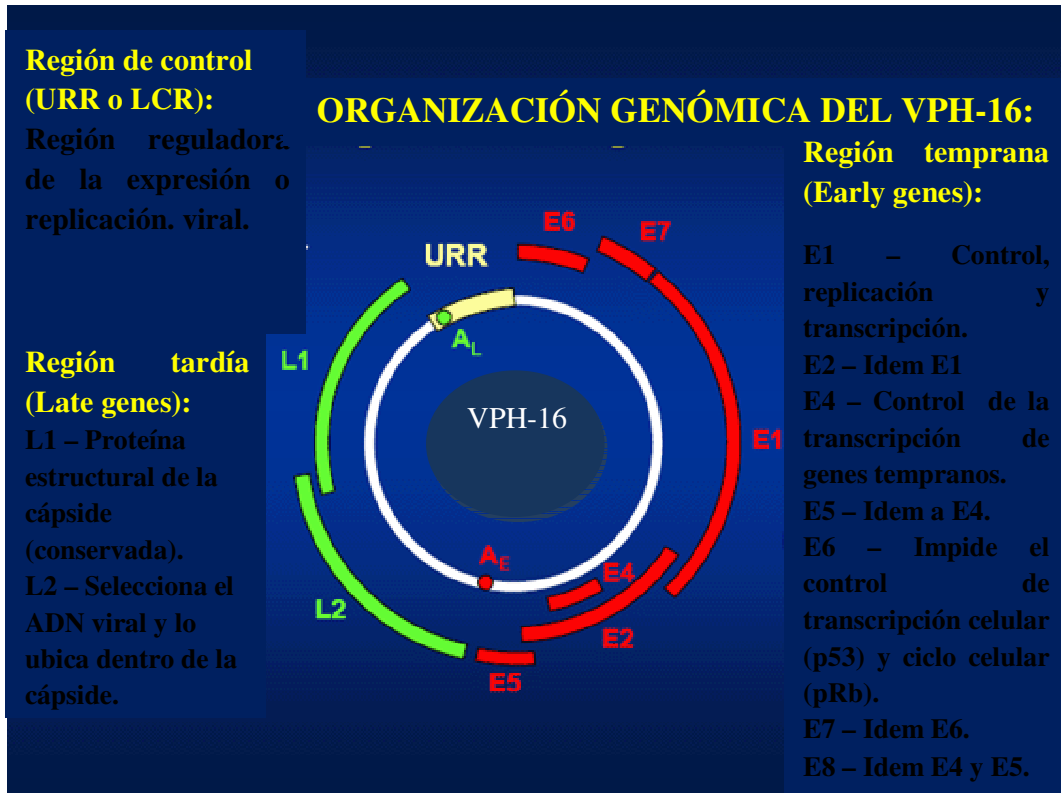
La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC 2009) considera además como de bajo riesgo a los VPH-42, VPH-43 y VPH-44^(104,105).

TIPOS VIRALES EN CITOLOGÍA NORMAL Y LESIONES DEL CUELLO UTERINO

Numerosos estudios han demostrado que el tipo viral más frecuente a nivel mundial es el VPH-16. En mujeres con citología cervical normal, la positividad para VPH oscila entre 10 y 15% a nivel mundial⁽¹⁰⁶⁾.

En todas las lesiones intraepiteliales escamosas (LIE o SIL, del inglés *Scamous Intraepithelial Lesion*) del cuello uterino, se detecta VPH puesto que es su agente causal; sin embargo, el espectro de los tipos virales varía según la gravedad de la lesión. En las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIE-B), también llamadas neoplasias intraepiteliales cervicales grado 1 (NIC 1 o CIN 1, del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasm 1*), puede encontrarse gran diversidad de tipos virales. Un meta-análisis mundial observó que el VPH-16 fue el tipo más frecuente (26.3%), seguido de VPH-31 (11.5%), VPH-51 (10.6%) y VPH-53 (10.2%)⁽¹⁰⁷⁾. En las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIE-A o HSIL, del inglés *Hard Scamous Intraepithelial Lesion*), que comprende las llamadas neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2 o CIN 2, del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasm*) y neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (CIN 3), hay predominio de los VPH-AR, en especial VPH-16 y VPH-18⁽¹⁰⁸⁾.

En los cánceres de cuello uterino, los tipos virales que ocupan el primero y segundo lugar son los VPH-16 y VPH-18, respectivamente, alcanzando juntos alrededor del 70% de la etiología de las neoplasias a nivel mundial⁽¹⁰⁹⁾.



En América Latina y el Caribe, el mayor meta-análisis realizado que incluyó más de 5500 cánceres de cuello uterino, confirmó este hallazgo, siendo los seis siguientes VPH más comunes, los VPH-31, VPH-45, VPH-33, VPH-52, VPH-58 y VPH-35, que sumados a los VPH-16 y VPH-18, son responsables del 86.5% de esta neoplasia en la región ⁽¹⁰⁸⁾.

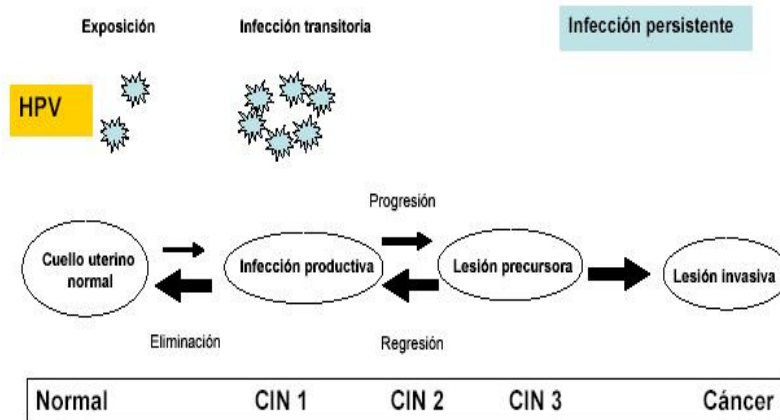
Trabajos recientes han demostrado que co-infecciones con múltiples tipos virales de alto riesgo se asocian con un riesgo significativamente aumentado de CIN 2 o mayor. Aunque con menor frecuencia, en CCU también se han detectado infecciones múltiples, observándose que la lesión maligna es inducida solo por uno de los tipos virales presentes ⁽¹¹⁰⁾.

PATOGENIA DEL VPH EN EL TRACTO GENITAL

Hasta la actualidad, se han identificado alrededor de 100 tipos de VPH, de los cuales 40 afectan la mucosa del tracto anogenital femenino y masculino, y se transmiten principalmente por vía sexual. Se estima que más del 80% de hombres y mujeres estarán afectados por el virus en algún momento de sus vidas ^(104,105).

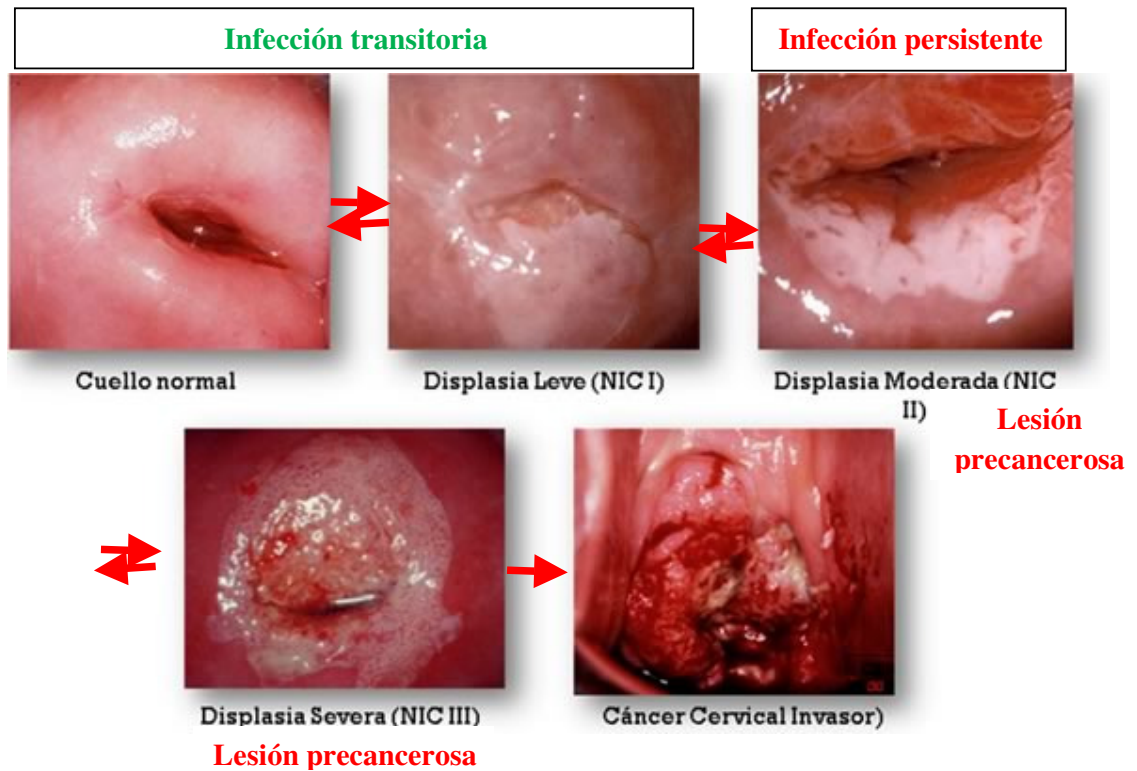
Las Figuras 3 y 4, esquematizan la **historia natural de la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino**. Las mujeres adquieren la infección a través de relaciones sexuales con parejas infectadas, por lo que la frecuencia de esta infección presenta un pico en la edad de inicio de la actividad sexual (15 a 25 años). Más del 80% de estas infecciones (aun las producidas por los VPH-AR, con o sin anomalías citológicas), son *transitorias*, es decir que son controladas por el sistema inmune y se hacen indetectables en aproximadamente 1 a 2 años ⁽¹¹¹⁾.

Fig. 3.- Historia natural de la infección por VPH en el cuello uterino.



Fuente: adaptado de IARC 2005.

Fig. 4.- Historia natural de la infección por HPV en el cuello uterino (b)



NIC I: Neoplasia Intraepitelial Cervical 1: Neoplasia intraepitelial cervical leve. Cerca de una tercera parte de las células del cuello uterino son anormales. ⁽¹⁹²⁾.

NIC II: Neoplasia intraepitelial cervical 2 o moderada. Casi dos tercios de las células cervicales son anormales. ⁽¹⁹²⁾.

NIC III: Neoplasia intraepitelial cervical 3: Neoplasia intraepitelial cervical grave. Casi todas las células cervicales son anormales o precancerosas. ⁽¹⁹²⁾.

Existe un grupo minoritario (menos del 20%) de infecciones producidas por tipos de VPH-AR que persisten; éstas son las infecciones que tienen una mayor probabilidad de avanzar a NIC 2 (Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o CIN, del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasm II*) y NIC 3 (Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3 o CIN 3, del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasm III*). Se estima que el tiempo necesario para progresar a la malignidad, en caso de permanecer sin tratamiento, es de varios años. El pico de incidencia de las

lesiones precancerosas ocurre aproximadamente a los 30 a 40 años y el del cáncer de cuello uterino cerca de una década después. Por esta razón, los programas de tamizaje están dirigidos a mujeres a partir de los 25 a 30 años, con el fin de identificar a aquéllas portadoras de lesiones precursoras ⁽¹⁰⁴⁾.

En el epitelio cervical existen células específicas que actúan como presentadoras de antígenos, las células reticulares de Langerhans. Estas células fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie de cadenas polipeptídicas del antígeno junto con Antígenos de histocompatibilidad o HLA (*Human Leucocyte Antigen*) de clase II, CD40 (factor de necrosis tumoral/factor de crecimiento nervioso) y B7 (inmunoglobulinas que actúan como receptores presentes sobre la membrana de células presentadoras de antígeno. Su acción consiste en la mediación en la adhesión de las células T con las células presentadoras de antígenos foráneos), así como la migración a los ganglios linfáticos locales. Estas células activadas serán reconocidas por linfocitos T CD4+, que serán activados, únicamente, si existe reconocimiento de todas y cada una de las moléculas de superficie implicadas: HLA de clase II a través del propio CD4, el polipéptido viral mediante el TCR (*T cell receptor* o **receptor de linfocitos T**), CD40 a través de CD40-ligando y B7 mediante CD28. Los linfocitos T CD4+ activados, evolucionarán hacia linfocitos "helper" (Th) en el contexto local de expresión de ciertas interleuquinas (IL), de modo que si predomina la de tipo IL-12, se promoverá la diferenciación hacia una vía Th1 que inducirá la activación y proliferación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos (CTL+8) y la producción de IL-2 e Interferón- γ fundamentalmente; por el contrario, si en el contexto local no se expresa IL-12, se promoverá la vía Th2 que inducirá la activación y expansión de linfocitos B, los cuales evolucionarán, diferenciándose, hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos frente a las proteínas virales; por otra parte, se inducirá expresión de interleuquinas del tipo IL4, IL5, IL6, IL10 ⁽³⁾.

Una vez activados, los linfocitos T y B deberán reconocer a las células infectadas, ahora en el contexto del antígeno de histocompatibilidad HLA (*Human Leucocyte*

Antigens) de clase I; de lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz.

Los CTL+8 (*Cytolytic T Lymphocyte* o **linfocitos T citotóxicos**) tendrán la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida mientras que las células B plasmáticas producirán anticuerpos que actuarán frente a los antígenos virales de origen externo que sean expuestos durante ésta y las sucesivas infecciones por VPH ⁽³⁾.

La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la detección y eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden ocurrir por diferentes vías; en ciertos casos los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad de neutralización. Otro mecanismo de evasión se ha observado en ciertos tumores en los que la respuesta inmunitaria se evita mediante la depleción de la expresión de moléculas del Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o MHC, del inglés *Major histocompatibility complex*) ⁽³⁾.

Muchas infecciones víricas toman como diana a células inmunocompetentes como CD4+T y células de Langerhans, comprometiendo así la eliminación de la infección por alteración de los mediadores en el montaje de la respuesta inmune ⁽³⁾.

En términos generales, tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH, se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, quimioatracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células "natural killer" (NK), de anticuerpos naturales, e incluso del sistema del complemento, que formarán una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere mecanismos de inmunidad específica ⁽³⁾.

Ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una co-infección y no ser los agentes etiológicos causales de la transformación

tumoral. Los estudios epidemiológicos atribuyen variaciones poblacionales importantes en la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales; sin embargo, es indudable la gran prevalencia o implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que en la población tienen los tipos 16 y 18 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatoso ⁽³⁾.

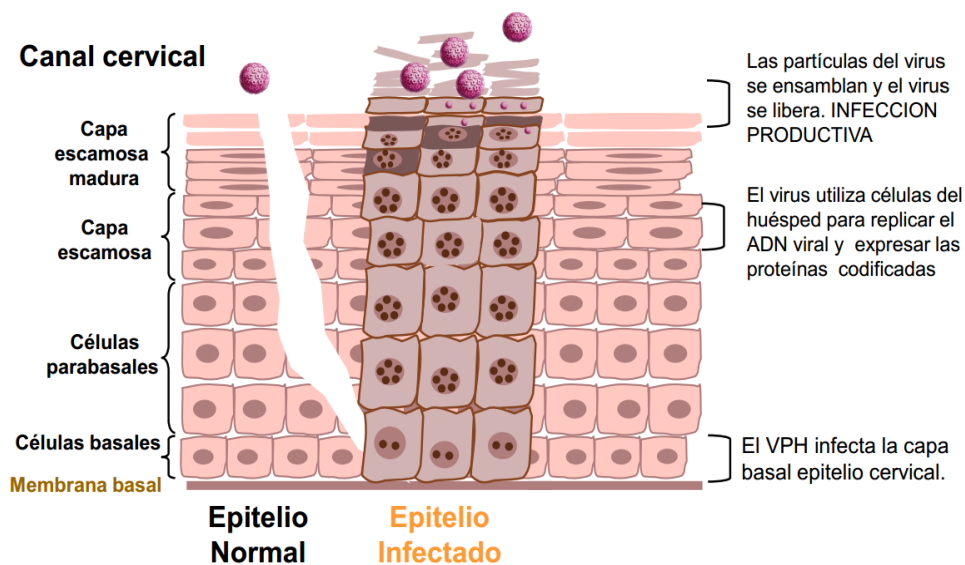
La causa necesaria del cáncer de cuello uterino (CCU) es la infección persistente por algunos tipos del Virus Papiloma Humano (VPH) ⁽³⁾. Walboomers JM y col., también afirman que existe una asociación demostrada de más del 99% entre el VPH y el cáncer de cuello de útero ⁽¹¹²⁾.

CICLO DE VIDA DEL VPH

El ciclo de vida del VPH sigue estrictamente el programa de diferenciación de la célula huésped, el **queratinocito** -Los queratinocitos son las células predominantes (90%) de la epidermis (capa espinosa). Contienen una proteína muy dura denominada **queratina**, que estimula el crecimiento de células epiteliales en la piel y de las que revisten la superficie de la boca, el estómago y los intestinos-, característico por los monofilamentos.

Durante la infección del epitelio de las mucosas, los viriones alcanzan primero las células basales indiferenciadas (células epiteliales escamosas).

Ciclo de vida del HPV en el cérvix



El HPV usa la maquinaria biosintética de la célula

(Adaptado de Frazer IH. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:46-54)

Los virus tanto de alto como de bajo riesgo pueden causar **lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEI-B)** o *Low grade-Squamous Intraepithelial Lesion (L-SIL)*.

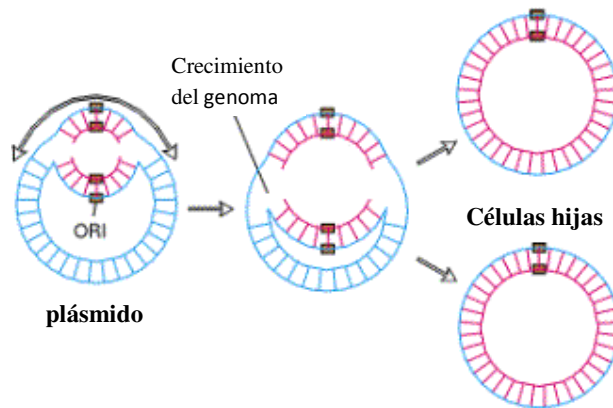
El VPH debe ingresar al núcleo de la célula huésped antes de replicarse. Requiere de las polimerasas de la célula huésped para replicar el genoma viral y, por lo tanto, son altamente dependientes del ciclo celular. Para que pueda realizarse la infección y la producción de progenie del virus se requiere que la célula esté en la fase de replicación, que es cuando las polimerasas de la célula están activas. El virus puede forzar a la célula a realizar la división celular y de forma crónica esto puede conducir a la transformación de la célula y, en última instancia, producir cáncer⁽⁹⁶⁾.

Una vez en contacto con las células objetivo, el virión se asocia con los receptores específicos de membrana α -integrinas, heparina y lamininas. Los viriones entran en las células epiteliales basales por endocitosis mediada por vesículas recubiertas de clatrina y/o caveolina, dependiendo del tipo de VPH⁽¹¹³⁾.

En el interior celular, el genoma viral es transportado al núcleo. Se transcriben entonces los genes tempranos (E), lo que permite realizar una replicación del ADN inicial que resulta en un número de copias de entre 50 a 100 genomas virales por célula. A partir de ese momento, el genoma viral se replica en promedio una vez por ciclo celular, cuando las células basales se dividen, y los genomas virales se reparten a partes iguales entre las células hijas. Esta replicación viral se denomina “replicación tipo plásmido”⁽⁹⁸⁾.

Una vez que el VPH infecta las células de la capa basal del epitelio, la replicación viral sucede en células basales proliferantes, aunque las proteínas del cápside estructural viral (función de genes tempranos) no son detectadas morfológicamente; luego, por encima de la capa parabasal proliferante, las células empiezan a madurar y el citoplasma se hace más abundante y eosinofílico, indicando síntesis de queratina (expresión de genes tardíos), lo que se manifiesta por la producción de proteínas estructurales virales⁽¹¹⁴⁾.

El genoma del virus en el cáncer cervical invasivo está comúnmente dentro del ADN del huésped. Las proteínas E6 y E7 producidas por tipos de VPH de alto riesgo, son críticas para la transformación maligna por su facilidad para unirse e inactivar al gen p53 y la proteína Rb (supresores tumorales del huésped), los cuales normalmente inhiben las mitosis; sólo una minoría de cánceres cervicales inducidos por VPH son inactivados por mutación⁽¹¹⁵⁾.



Replicación de un plásmido

Cuando las células basales entran en el proceso de diferenciación que las convertirá en queratinocitos, a medida que migran hacia las capas superiores del

epitelio, tiene lugar una “explosión” en la replicación del ADN viral, conocida como “replicación vegetativa” o “en fuga”, que se produce en células más diferenciadas para generar la progenie. Además, en las capas superiores del epitelio del huésped se desencadena un complejo mecanismo de transcripción en cascada y se expresan los genes tardíos L1 y L2, proteínas estructurales que encapsidan los genomas virales amplificados. El ensamblaje de los viriones hijos tiene lugar en el núcleo, liberándose cuando se descaman las células muertas del epitelio del huésped, de manera que el ciclo de vida viral continúa ⁽⁹⁸⁾.

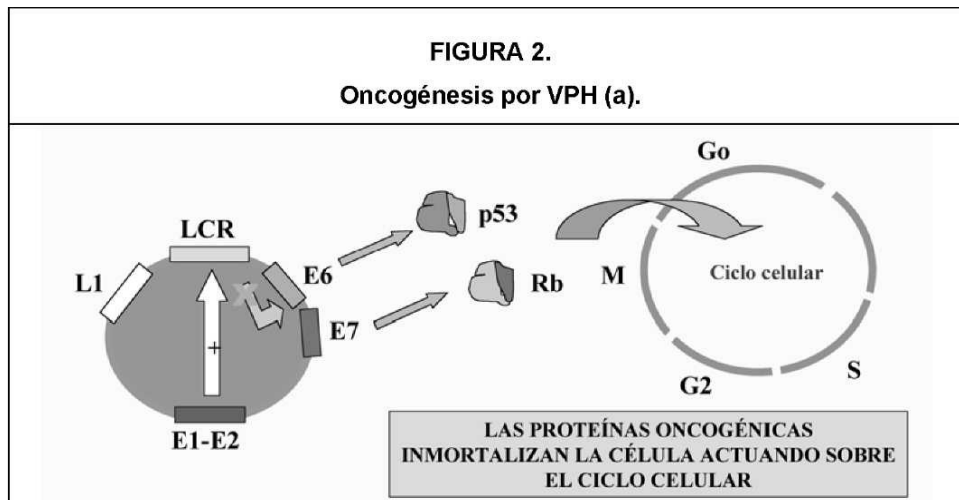
Los VPH establecen no solamente infecciones en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, sino también de una gran variedad de animales ⁽⁹⁹⁾.

Como se ha mencionado, los VPHs, infectan las células del estrato basal del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas. Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, las proteínas p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una "muerte celular programada" por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH-AR, se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular. Los genes E6 y E7, transcriben un producto cuya traducción resultará en la producción de las proteínas E6 y E7 que, respectivamente, serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales. Por esto E6 y E7 son considerados como oncogenes virales (figura 2) ⁽³⁾.

El proceso de bloqueo de p53 y Rb por las proteínas E6 y E7 da como resultado una inmortalización celular. Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para corregir errores intrínsecos al ADN

celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico ⁽³⁾.

Sin embargo, ciertos experimentos han demostrado que la expresión basal de E6 y E7 en los VPHs es muy baja ya que la proteína E2, por medio de la región reguladora LCR (figura 2) mantiene prácticamente silenciada la expresión de las mismas. Ante esto, únicamente una infección con gran cantidad de virus sería capaz de producir las suficientes unidades de E6 y E7 como para iniciar este proceso. Efectivamente, las infecciones con alta carga viral, en las que el sistema inmune no es competente para eliminar la infección, tienen un riesgo más alto de transformación neoplásica. Sin embargo, se ha demostrado que ciertas infecciones persistentes con baja carga viral, generan un fenotipo tumoral efectivo; esto porque en la mayoría de los carcinomas una porción del ADN viral está fragmentado e integrado en el genoma celular. En la mayoría de los casos la porción del ADN viral se fragmenta por la región E2 perdiendo ésta su capacidad de actuar sobre URR y dar la orden de que ésta mantenga reprimida la expresión de E6 y E7; de este modo, una pequeña cantidad de virus estará desregulada y producirá grandes cantidades de proteína E6 y E7 que iniciarán el proceso de bloqueo de p53 y Rb de modo altamente efectivo ⁽³⁾.



Como también se mencionó, los oncogenes virales E6 y E7 del VPH modifican el ciclo celular de la célula huésped, logrando mantener el queratinocito diferenciado en un estado propicio para la replicación del genoma viral y la expresión tardía de los genes estructurales.

Los VPH no poseen enzimas para replicar su ADN, por lo que para replicar sus genomas de ADN de doble hebra utilizan la maquinaria de la célula huésped. Como la replicación vegetativa ocurre en los queratinocitos diferenciados, que normalmente no se dividen y no replican su ADN, el virus debe inducir la síntesis de ADN celular, función que recae en la proteína viral E7.

La proteína diana más importante de E7 es el producto del gen supresor tumoral denominada **proteína Rb**, así como las proteínas asociadas **p107** y **p130**. La **proteína Rb (o proteína del retinoblastoma)** es uno de los principales reguladores del ciclo celular e impide la proliferación celular. Por ello, la inactivación de la proteína Rb puede suponer la aparición de un cáncer, ya que con ello se elimina un importante freno a la proliferación celular; así por ejemplo, si una proteína oncogénica, tales como las producidas por células infectadas con los tipos de alto riesgo del VPH, se une e inactiva el gen supresor pRb, se puede promover la aparición de cáncer cervical, entre otros ⁽¹¹⁶⁾.

El gen **Rb** funciona uniéndose e inhibiendo la actividad del **factor de transcripción E2F**. Cuando la proteína Rb libera E2F, éste activa la expresión de genes implicados en la progresión en el ciclo celular y en la síntesis de ADN. El gen viral E7 se une a la proteína Rb, inactivándolo, de manera que la célula entra en la fase S -del inglés *Synthesis*, en la que se produce la replicación o síntesis del ADN (como resultado cada cromosoma se duplica y queda formado por dos cromátidas idénticas) y se activa la maquinaria de replicación del ADN, necesaria para la amplificación del genoma viral- ⁽⁹⁸⁾.

Los productos del gen E7 de los tipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 se unen a la proteína Rb (pRb) con mayor afinidad que proteínas E7 de virus no-oncogénicos, como los VPH-6 y VPH-11, lo que explica algunas diferencias en su capacidad oncogénica.

El producto del **gen E6** de los tipos VPH-16 y VPH-18, se caracteriza por su capacidad de mediar la destrucción del oncogen o **proteína 53 (gen p53, también llamado gen tp53)**, a través de la vía proteolítica mediada por **ubiquitina**

(proteína reguladora una de cuyas funciones es dirigir el reciclaje de proteínas; puede asociarse a proteínas y marcarlas para su destrucción. El marcaje de ubiquitina dirige las proteínas al proteosoma, gran complejo de proteínas ubicadas en la célula y que degrada y recicla proteínas innecesarias) ⁽¹¹⁷⁾.

La proteína 53 (p53) es el producto de otro gen supresor tumoral, denominado “el guardián del genoma”, por su función central en la reparación del ADN dañado y la activación de la apoptosis (muerte celular programada) cuando las lesiones no pueden repararse. La proteína p53 es fundamental para mantener la integridad del genoma y destruir las células dañadas, potencialmente tumorigénicas. Resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gen p53 es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular. Un gen p53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferen dando por resultado cáncer (alrededor de un 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones en el gen p53) ⁽¹¹⁸⁾.

Los VPH oncogénicos han evolucionado generando proteínas que reconocen e inhiben la actividad del gen p53. La función principal de E6 es dirigir la degradación del gen p53, de manera que se inhibe la apoptosis de la célula infectada, manteniéndola con vida hasta que ha generado una cantidad suficiente de progenie viral ⁽⁹⁸⁾.

La **acción conjunta** de E7 (inhibiendo el gen supresor tumoral pRb) y E6 (degradando el gen p53) produce un efecto sinérgico en la activación del ciclo celular, dando como resultado la proliferación descontrolada de las células infectadas por el virus que, asociado al efecto anti-apoptótico resultante de la inactivación del gen p53, es una potente combinación oncogénica.

Sin embargo, el objetivo final del virus no es inducir una transformación maligna en la célula huésped, sino replicar su genoma para finalizar un ciclo de vida productivo; y para replicarse en células diferenciadas, el virus debe actuar sobre las vías indicadas. Las células que han sido transformadas por el VPH en células cancerosas, son incapaces de replicar el genoma viral, ya que éstas solo contienen una parte del genoma del virus que se ha integrado en su genoma, por lo que el virus no puede replicarse de forma independiente ni generar viriones. Por esto,

solo una pequeña proporción de individuos infectados con VPH presentan cáncer, ya que la integración del ADN viral en el genoma celular es un suceso que ocurre con muy baja frecuencia ⁽⁹⁸⁾.

EXPRESIÓN GÉNICA DEL VPH

Por contacto sexual se transmiten entre 30 y 40 tipos de VPH, infectando la región ano-genital ⁽¹¹⁹⁾.

La infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente.

La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados (CA), verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas. El estudio histológico muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinofílicas de queratina anormal en las capas superficiales de la epidermis (**coilocitos**) ⁽³⁾.

Las lesiones ano-genitales incluyen las verrugas genitales (condiloma acuminado o cresta de gallo) que son formaciones carnosas con aspecto de coliflor que aparecen en las zonas genitales. Las verrugas genitales, por lo común, son causadas por los tipos VPH-11 y VPH-16. Estos tipos también pueden producir verrugas en el cuello del útero, en la vagina, la uretra y el ano ⁽¹²⁰⁾.

Por lo general, las verrugas genitales y los cambios celulares leves en el cuello del útero, no constituyen un riesgo para la salud ⁽¹²¹⁾.

La infección persistente con algunos tipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) transmitidos sexualmente, a diferencia de los que causan verrugas, puede evolucionar y producir lesiones precancerosas y cáncer invasivo ⁽¹²²⁾.

La manifestación subclínica por VPH *-infecciones sin signos ni síntomas, identificables solamente con ayuda del ácido cítrico y colposcopia* (De Palo G y cols.)-, que en una minoría de casos pueden determinar **cáncer cervical**, cáncer de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer de ano y pene en hombres ^(3,123).

Esta infección **subclínica** por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio ⁽³⁾.

Según Walboomers JM y cols., la infección con VPH es la causa principal de casi todos los casos de cáncer cervical; Sin embargo, la mayor parte de las infecciones con este tipo de virus no presentan ninguna patología ⁽¹²⁴⁾.

Es por esto que la mayoría de los pacientes infectados por VPH desconoce su situación ⁽¹²⁵⁾.

La **forma latente** de la infección, sin evidencia clínica ni histológica, sólo es posible detectarla con métodos de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a subclínica o clínica. Los estados de inmunodeficiencia pueden activar una infección latente. Cualquier infección previa puede evidenciarse mediante el estudio de anticuerpos.

Las formas clínicas, generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-6 y VPH-11), suelen ser benignas. Las formas subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno, y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-16 y VPH-18) ⁽³⁾.

LESIONES CLÍNICAS

Condilomas

En la mujer aparecen en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio. La localización primaria se observa en las zonas de mayor fricción durante el coito, (horquilla vulvar, labios mayores y menores), pero las condiciones de humedad del aparato genital femenino y las posibles infecciones asociadas favorecen la propagación al resto de la vulva, periné y área perianal. El cuello uterino, es la localización menos frecuente de los carcinomas ⁽³⁾.

Se caracterizan por la presencia de excrecencias carnosas. En la **piel de la vulva y periné** suelen ser exofíticos, en general pediculados y papulares, como masas blandas rosadas y vascularizadas, o blanquecinas, secas e hiperqueratósicas o como pápulas pigmentadas. En ocasiones pueden ser sésiles con múltiples proliferaciones finas y digitiformes, o incluso aplanados.

En las **mucosas** suelen tener aspecto de lesión hiperplásica, carnosa y húmeda, de coloración rosa o blanca, por la maceración, por las secreciones vecinas o por una infección secundaria concomitante. En su evolución pueden permanecer indefinidamente con las características anteriores, involucionar o extenderse de forma progresiva. En este último caso pueden formar grandes placas infiltradas de aspecto tumoral y mamelonado que llegan incluso a desfigurar la anatomía de la región sobre la que asientan (condilomatosis gigante). Las papilas están agrupadas de forma y tamaño variables y con vasos irregulares en tamaño, forma y dirección⁽³⁾.

Los condilomas acuminados en **cérvix** se reconocen por su proliferación epitelial papilar, frecuentemente con asas vasculares que se traslucen en la superficie del epitelio. Pueden ser únicos o múltiples, aislados o confluentes.

Colposcópicamente pueden semejar un carcinoma invasivo, diferenciándose por sus vasos de tamaño y distribución regular. Se localizan en la zona de transformación pero con frecuencia también se observan lesiones satélites en el epitelio escamoso de la portio y ocasionalmente se extienden hacia el canal endocervical.

Los condilomas acuminados **anales** no siempre están relacionados con el coito anal ya que pueden propagarse a través de secreciones vulvares⁽³⁾.

Condiloma gigante.

Conocido también como tumor de Busche y Lowenstein, se caracteriza por un crecimiento simultáneo endofítico y exofítico, con penetración profunda en los tejidos, simulando invasión. Es muy poco frecuente. Se localiza en el área génito-anal y también en el pene. Por RCP se identifica fundamentalmente ADN de tipo 6. La afección ocupa una relación incierta con la enfermedad maligna. La mayoría

de estudios confirman que puede malignizarse; sin embargo, sus similitudes con el carcinoma verrucoso hacen difícil su diferenciación. Las metástasis son raras, pero su naturaleza infiltrativa y recidivante hace difícil su manejo. El tratamiento de elección es quirúrgico pero se han descrito también la crioterapia, bleomicina e interferón- α . La radioterapia puede precipitar su malignización ⁽³⁾.

Lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino.

El sistema Bethesda permite clasificar las lesiones pre-malignas de cuello uterino.

a. DISPLASIA LEVE:

- ▶ Se observa maduración hacia un estrato superficial plano.
- ▶ Anomalías nucleares mínimas en el tercio inferior del epitelio.
- ▶ Numero de mitosis normal o aumentado, pero siempre a nivel del estrato basal.
- ▶ Se aprecia claramente el efecto citopático viral. (Debido a que el virus se encuentra como episoma y no integrado a la célula).

b. DISPLASIA MODERADA:

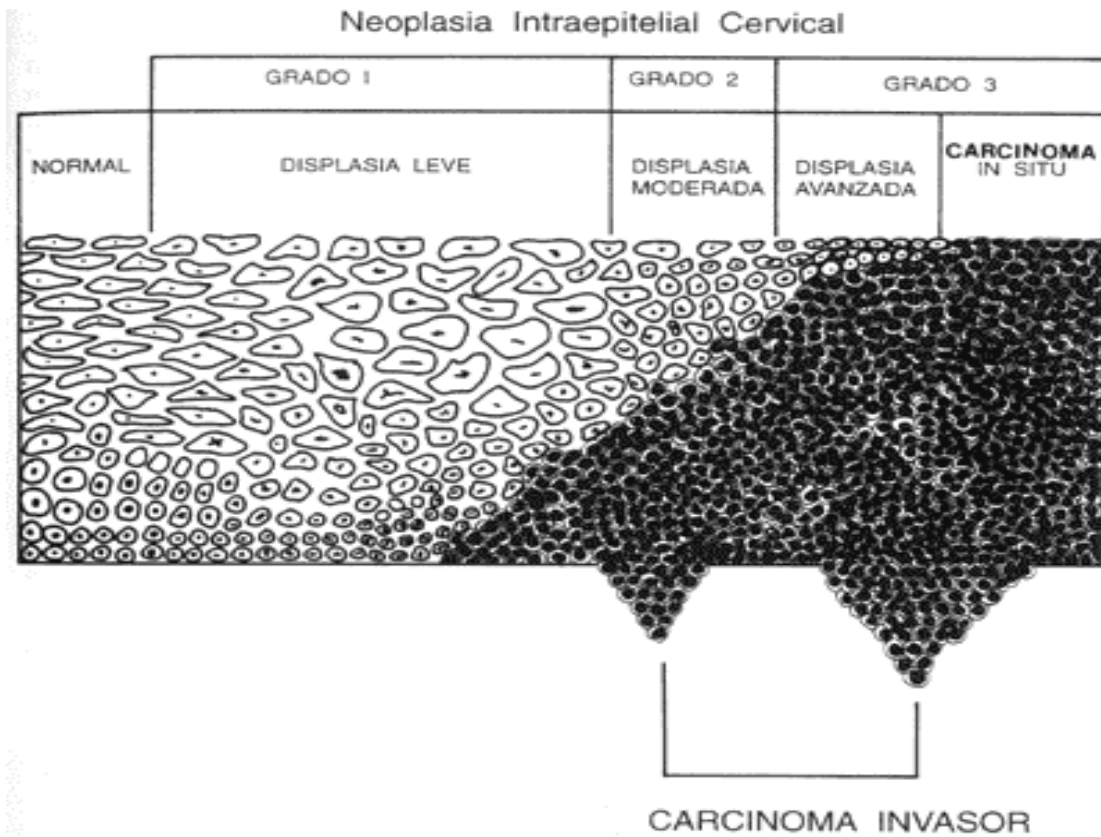
- ▶ Afectación de los dos tercios inferiores del epitelio.
- ▶ Presencia de anomalías entre leves y severas.

c. DISPLASIA SEVERA O AVANZADA:

- ▶ Marcada hiperplasia del estrato basal.
- ▶ Afectación de más de dos tercios del espesor del epitelio.
- ▶ Pérdida de la polaridad.
- ▶ Anomalías nucleares pronunciadas.
- ▶ Aumento del número de mitosis, las que pueden encontrarse en todo el espesor del epitelio.
- ▶ El efecto citopático viral no es evidente. (Debido a que el genoma viral se encuentra integrado al genoma de la célula huésped).

d. CARCINOMA *IN SITU*:

- ▶ Atipia celular y mitosis atípicas en todo el espesor del epitelio.
- ▶ Respeta la lámina basal.



La citología únicamente es poco asociada en el 70 a 80% de los casos a los que los genes E1 y, especialmente, E2 sensible (50 a 70%) en la detección de estas lesiones, pero el uso combinado con la detección de ADN viral eleva este porcentaje a casi el 100% (Daniel Pirola, Área Virología MANLAB).

En la Tabla V. se expresan las equivalencias entre las diferentes clasificaciones ⁽³⁾.

CORRELACIÓN ENTRE LA TERMINOLOGÍA DISPLASIA/CARCINOMA *IN SITU*, NIC Y BETHESDA

Terminología de displasia	Terminología NIC original	Terminología NIC modificada	Sistema Bethesda Terminología LIE (1991)
Normal	Normal	Normal	Dentro de los límites normales Cambios celulares benignos (infección o reparación) ASCUS/AGUS
Atipia	Atipia coilocítica, condiloma plano, sin cambios epiteliales	NIC de bajo grado	L-LIE
Displasia discariosis leve	NIC 1	NIC de bajo grado	L-LIE
Displasia discariosis moderada	NIC 2	NIC de alto grado	H-LIE
Displasia discariosis grave.	NIC 3	NIC de alto grado	H-LIE
Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma invasor	NIC 3 Carcinoma invasor	NIC de alto grado Carcinoma invasor	H-LIE Carcinoma invasor

NIC: neoplasia intraepitelial cervical;

L-LIE: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado;

H-LIE: lesión escamosa intraepitelial de alto grado;

ASCUS: Células escamosas atípicas de significado incierto;

AGUS: Células glandulares atípicas de significado incierto.

Sellers, John W.; R. Sankaranarayanan, R. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer (IARC).

En el sistema Bethesda se sustituye el término **neoplasia** por el de **lesión escamosa intraepitelial (LEI)**, con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia de que las LSIL corresponden básicamente a infecciones víricas, en general autolimitadas y

que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma; mientras que las HSIL corresponden a verdaderos cambios premalignos ⁽³⁾.

LESION ESCAMOSA INTRAEPITELIAL O SIL (SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION).

- ▶ Se caracteriza por proliferación y maduración anormal; con presencia de atipia celular.
- ▶ Al evaluar estas lesiones siempre se debe mensurar la hiperplasia basal y la pérdida de la maduración.

SIL DE BAJO GRADO (LSIL o low-grade squamous intraepithelial lesión (GRADO 1):

- ▶ Existe proliferación de células basales y parabasales, generalmente acompañadas de acantosis y papilomatosis. Puede presentarse también paraqueratosis e hiperqueratosis.
- ▶ La principal característica del SIL de bajo grado es la presencia de células **coilocitos**, manifestación del efecto citopático producido por el VPH a nivel del epitelio cervical. Se caracterizan por presentar una vacuola perinuclear clara, y atipia nuclear, donde la principal característica es la hiper cromasia. Presentan también engrosamiento e irregularidad de la membrana nuclear. Para que una célula sea considerada como coilocítica debe combinar la atipía nuclear con la presencia de vacuola perinuclear, ya que esta última característica puede observarse en procesos no relacionados al VPH como ser infecciones por *Trichomona vaginalis* o *Candida albicans*, sin asociación a atipías nucleares.

SIL DE ALTO GRADO:

Se incluyen bajo esta denominación a las displasias moderadas y severas, y al carcinoma in situ. El principal criterio para la unificación de la denominación de estas lesiones, radica en el hecho de ser intraepiteliales y de que su manejo clínico es similar.

- ▶ Se presenta hiperplasia de la capa basal que compromete más allá del tercio inferior del epitelio, las células son de mayor tamaño con citoplasma escaso y pérdida de la relación núcleo citoplasma, con pleomorfismo nuclear. Hay

pérdida de la polaridad celular, y puede observarse en algunos casos presencia de mitosis atípicas. El efecto citopático viral no es tan evidente en este tipo de lesiones, a diferencia de lo que ocurre con el SIL de bajo grado.

ADENOCARCINOMA

- ▶ Son mucho menos frecuentes que los carcinomas escamosos, constituyendo el 10 al 15% de las neoplasias malignas de cérvix. Se originan en las glándulas endocervicales.
- ▶ Posee algunas características similares al carcinoma escamoso como ser el aspecto macroscópico, la presencia de lesiones precursoras (adenocarcinoma *in situ*) y su vinculación con el VPH 16 y 18.
- ▶ Histopatológicamente está constituido por células mucosecretoras que forman glándulas que invaden el estroma. Las glándulas pueden tener distinta morfología por lo que se distinguen distintos subtipos, de los cuales los más frecuentes son el endocervicoide y endometroide.

El virus del papiloma humano está relacionado con alteraciones del epitelio del cuello uterino denominadas **neoplasia intraepitelial cervical (NIC)**, las que han sido clasificadas en los grados 1, 2 y 3. La NIC-3 se considera una lesión precancerosa precursora del cáncer cérvico-uterino ⁽¹²⁰⁾.

Adenocarcinoma in situ (AIS)

La asociación AIS/VPH es muy fuerte, con un aumento del riesgo de 68,7 veces (95% IC, 36.2 a 130.5). A diferencia de los condilomas acuminados escamosos, en los que el VPH-16 es el más frecuente, en los condilomas acuminados glandulares son más frecuentes el VPH-18 u otros tipos relacionados filogenéticamente (VPH-39, VPH-45 y VPH-59). A pesar de esta especificidad, los condilomas acuminados glandulares tienen los mismos factores de riesgo que los escamosos.

El AIS se localiza en la zona de transformación y está asociado en dos tercios de los casos con LEI, habitualmente HSIL ⁽³⁾.

Neoplasia vulvar intraepitelial (NVI o VIN)

La NVI presenta tres aspectos histológicos característicos: 1) Condilomatoso, 2) Basaloide y 3) Diferenciado. Los dos primeros se consideran relacionados con el VPH; el último no. Los estudios de hibridación molecular han mostrado la presencia de ADN de VPH en el 60% a 90% de las VIN II y VIN III. El VPH se halla con más frecuencia en los cánceres de tipo condilomatoso o basaloide (50 a 85%) y es muy raro en los de tipo diferenciado queratinizante (4 a 22%). El tipo de VPH que con más frecuencia se asocia a neoplasias de vulva es el VPH-16⁽³⁾.

Neoplasia anal intraepitelial (NAI o AIN)

En las neoplasias del ano la presencia de VPH de alto riesgo es muy frecuente. El ano incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino⁽³⁾.

Neoplasias multicéntricas

La infección por VPH es una infección de campo, por lo que es frecuente la asociación de diversas neoplasias del tracto genital inferior (TGI). El concepto de síndrome neoplásico del TGI se justifica en que estos órganos tienen un mismo origen embriológico y comparten los mismos estímulos oncogénicos⁽³⁾.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO

La mayoría de las infecciones con VPH en mujeres jóvenes son temporales, y tienen poca importancia a largo plazo pues casi el 70% de las infecciones desaparece en 1 año y el 90% en 2 años. Pero cuando la infección persiste -entre el 5 y el 10% de las mujeres infectadas- existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el cuello del útero, que puede progresar a cáncer cervical invasivo. Este proceso normalmente transcurre entre 15 y 20 años⁽⁹⁹⁾.

A nivel mundial, la mayor prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59, corresponden a África y América Latina⁽¹²⁶⁾.

El VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto Indonesia y Argelia donde VPH 18 es el más común ⁽¹²⁷⁾.

El VPH 45 presenta alta frecuencia en África Occidental. Los tipos VPH-33, VPH-39 y VPH-59 se concentran en Centroamérica y Sudamérica ⁽¹²⁸⁾.

Megaestudios caso-control de cáncer de cérvix (IARC), en los que se han utilizado técnicas de amplificación, indican que la prevalencia de ADN de VPH en el cáncer de cérvix es sistemáticamente superior al 90%, con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de los casos, mientras que la detección en controles es muchísimo menor (Ver Tabla siguiente) ⁽³⁾.

TABLA.- Estudios caso-control de cáncer de cérvix (IARC).

Casos Controles:	VPH +	(%)	OR	(IC 95%)
Brasil	97.0	17.3	177.0	(65.5-478.3)
Paraguay	98.1	19.8	208.1	(46.4-932.8)
Perú	96.9	17.7	115.9	(48.6-276.4)
Malí	96.9	33.3	63.0	(10.0-400.6)
Marruecos	97.1	21.6	113.7	(42.3-305.3)
Tailandia	96.5	15.7	163.5	(82.0-325.9)
Filipinas	96.4	9.2	276.8	(139.7-548.3)
España	82.4	5.9	75.7	(32.9-174.2)

Fuente: Muñoz *et al.* N. Engl. J. Med. 2003; 95: 518-27.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Citología Técnica

Para esta técnica la toma de la muestra debe ser correcta, obteniéndose el material directamente del endocérvix y del exocérvix. Para la toma endocervical se usa un cepillo, que introducido en el interior del endocérvix se adapta bien a sus paredes y al rotarlo raspa su superficie. Para la toma de ectocérvix se usa una espátula de madera. También es útil la toma cervical única, endocervical y exocervical, mediante un cepillo de amplia base ⁽³⁾.

La presencia de inflamación o sangre puede dificultar la visualización de las células. El resto de errores (1/3) ocurre en el laboratorio, bien en el proceso de lectura, al no identificar células atípicas presentes en el frotis, o al observar células atípicas pero interpretarlas mal ⁽³⁾.

Citología líquida

La **citología líquida** es una técnica que consiste en que, tras la recogida de la muestra de forma convencional, en lugar de extenderla directamente sobre el portaobjetos, se introduce en un botecito con líquido conservante. La técnica difiere del Papanicolaou en que, tras una serie de procesos, se filtran las células y se transfieren al portaobjetos en una capa muy fina, cuyo espesor contiene sólo un nivel celular (monocapa), representativa de la totalidad de la muestra. Por esto se le ha dado el nombre de "ThinPrep Pap Test", ya que "thin" en significa fino inglés. Esto hace que el examen de la muestra sea más fácil que en Papanicolau convencional.

Aparte de la evidente ventaja que supone el que su **examen sea más fácil**, se añade hecho de que siempre quedan células en el botecito para, en caso de necesidad, **poder repetir el extendido**, o aplicar otras técnicas de laboratorio que profundicen en el diagnóstico, como por ejemplo la detección y **tipaje del virus del papiloma humano (VPH)**.

Otra ventaja es que las células sufren menos distorsión por la presión y que se eliminan leucocitos, moco, y otras sustancias como restos de medicación vaginal que interfieren la lectura de las muestras.

Por las bondades que aporta el sistema de citología líquida ThinPrep Pap Test se mejora la detección de cáncer de cérvix.

Por eso, hace tres años, la Food and Drug Administration (FDA) puso de manifiesto que el ThinPrep, el nuevo método para elaborar el test de Papanicolau, era significativamente más efectivo que la citología convencional en la detección del cáncer de cuello de útero o de lesiones precursoras en el cérvix.

Sin embargo, tiene la desventaja de que con la eliminación de leucocitos y otras sustancias encontradas en vagina, se elimina también la posibilidad de diagnóstico de una infección, lo que obliga, ante su sospecha, a realizar otras pruebas como los cultivos vaginales ⁽³⁾.

Técnicas de detección del virus papiloma humano

La tecnología necesaria se basa en el análisis de secuencias de ADN viral. La implantación de esta tecnología, como la captura de híbridos que, aunque no tiene la sensibilidad de la RCP, da buenos resultados aún cuando no se disponga de un laboratorio especializado en biología molecular.

Independientemente del método utilizado, todas las técnicas de detección de antígeno se basan en la especificidad de la complementariedad entre los ácidos nucleicos. Una secuencia de ADN tiene la capacidad de hibridar específicamente con otros ADNs o ARNs de modo tan específico que a una determinada temperatura solamente se formarán híbridos si el 100% de las bases son complementarias. El modo de detección de estos híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación de la señal, marcarán las diferencias entre las diferentes técnicas ⁽³⁾.

ADN-VPH Y CITOLOGÍA PARA DETECTAR LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES

Colposcopia

El estudio colposcópico permite la identificación de características sutiles de los epitelios, inapreciables a simple vista, que son la expresión de cambios patológicos. La colposcopia se ha consolidado como parte fundamental del

protocolo para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y el cáncer inicialmente invasivo del TGI ⁽³⁾.

En el diagnóstico de la citología anormal el estudio colposcópico tiene como objetivos:

- 1) confirmar la lesión;
- 2) descartar invasión;
- 3) establecer el grado lesional;
- 4) determinar las características de la lesión: topografía, extensión, afectación glandular;
- 5) diagnosticar neoplasias multicéntricas; y
- 6) seleccionar la conducta terapéutica y el tipo de tratamiento, si precisa ⁽³⁾.

Indicaciones para estudio histológico

La **biopsia dirigida** del exocérnix, con pinza sacabocado, está indicada en todas las colposcopias anormales con cambios mayores.

El **estudio del endocérnix**, mediante citología por cepillado o con legrado endocervical, está indicado en:

- 1) colposcopia con zona de transformación anormal (ZTA) que penetra en endocérnix;
- 2) citología de LSIL y colposcopia no valorable;
- 3) citología de HSIL y colposcopia normal o no valorable;
- 4) citología con células glandulares atípicas o adenocarcinoma, en este caso junto con un estudio endometrial;
- 5) antes de indicar un tratamiento destructivo; y,
- 6) después de practicar una conización.

La **conización** diagnóstica, practicada ambulatoriamente mediante doble exéresis con asa, exocervical y endocervical, o en quirófano con bisturí, está indicada en:

- 1) lesiones endocervicales;
- 2) legrado endocervical diagnóstico de SIL;
- 3) citología de LSIL persistente, con colposcopia y legrado endocervical normales;
- 4) citología de HSIL o microinvasión, con colposcopia normal o anormal con biopsia no concordante;
- 5) microinvasión en la pequeña biopsia; y,
- 6) citología con atípicas de células cilíndricas o adenocarcinoma. En estas dos últimas indicaciones se prefiere una conización con bisturí seguida de legrado⁽³⁾.

IMPACTO SOCIAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

La enfermedad se transmite por contacto sexual, por lo que esta situación presupone desde ya problemas psicosociales. El virus puede estar presente en superficies secas y puede ser transmitido por los dedos y otros utensilios⁽¹²⁹⁾.

Por ello se recomienda comenzar el tamizaje del VPH después de los 25 años o mejor después de los 30 años, ya que en edades anteriores a éstas, puede haber un sobre-registro de la infección sin consecuencias nefastas para las pacientes. De otro lado, la detección de virus de alto riesgo puede ser útil para la referencia de las pacientes a la consulta de colposcopia⁽¹³⁰⁾.

La detección tanto del VPH como de lesiones cervicales produce un estado de ansiedad y depresión en muchas mujeres. Es decir, la prueba del VPH puede tener un impacto psicosocial adverso, con ansiedad aumentada y preocupación por las relaciones sexuales⁽¹³¹⁾.

Todo esto parece estar relacionado con el desconocimiento sobre el tema en cuestión. Se requieren mensajes adecuados, considerando al VPH como un virus común, con relativamente bajo riesgo para la mayoría de las personas infectadas, y que en muchos casos desaparece dejando a la persona protegida frente a otro

ataque del mismo tipo; además, que sólo las infecciones persistentes son claros marcadores de riesgo ⁽¹³²⁾.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR VPH

No existe cura para la infección por el virus del papiloma humano (VPH), aunque en la mayoría de las veces la infección de las mujeres desaparece por sí sola; por este motivo no se recomienda tratamiento para este tipo de infecciones, solo cuando hay verrugas visibles o lesiones intraepiteliales escamosas ⁽¹³³⁾.

Ningún antibiótico u otros medicamentos matan el virus del VPH. El tratamiento consiste en eliminar los tejidos anormales tales como verrugas, anomalías celulares, precancerosas o formaciones cancerosas. Incluso estos tejidos son retirados o destruidos pero el virus permanece en áreas dañadas, aunque en ocasiones estas anomalías de grado inferior pueden irse por sí solos, sin que se sometan a tratamiento, es decir que se curan solas ⁽¹³³⁾.

Pero existe otro grupo donde la mujer debe hacerse una citología y probablemente una colposcopia. El tratamiento actual en estos casos tiende a ser conservador. El especialista debe observarla a través del tiempo en los casos de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BR) porque si no existen otros factores (el consumo de cigarrillos, la presencia de diversos tipos de VPH, múltiple parejas sexuales, precocidad al comienzo de la actividad sexual, etc.), con el ejercicio físico y una alimentación balanceada con complementos como ácido fólico, vitamina C y otros que mejoraran el sistema inmune de la paciente, la mujer misma puede mejorar su inmunidad y es capaz de abortar a ese virus, a esa lesión de su cuerpo al repararse las inflamaciones del cuello uterino, logrando finalmente la desaparición clínica de estas lesiones de bajo riesgo ⁽¹³³⁾.

Tratar las verrugas, la displasia y los cánceres depende del tiempo y la gravedad de la enfermedad. Entre los tratamientos disponibles se encuentran:

- **Medicamentos tópicos:** Geles y cremas tópicos (Podofilox, podophyllum, ácido tricloroacético e imiquimod), que se usan solamente para el tratamiento de las verrugas genitales, con una efectividad del 30% al 80% para disminuir su tamaño. Todos los tratamientos tópicos, con excepción de imiquimod, se pueden usar para tratar las verrugas dentro del ano o de la vagina; sin embargo,

estos medicamentos no son efectivos para el tratamiento de la displasia anal o cervical ni del cáncer.

- **Crioterapia:** Se utiliza nitrógeno líquido para congelar las verrugas u otros parches de células anormales (lesiones, displasia) dentro o cerca de los genitales.
- **Láser:** El tratamiento con láser utiliza un haz de luz muy potente para quemar y extraer el tejido anormal del ano o del cérvix. Este tipo de tratamiento es efectivo en displasias intermedias o de grado superior.
- **Escisión electroquirúrgica (LEE, siglas en inglés):** Es una clase de cirugía que no debe realizarse en lesiones tan profundas que solamente pueden ser vistas utilizando un colposcopio o un anoscopio.
- **Cirugía/biopsia conal:** Tratamiento por el que se extrae el tejido anormal de la zona anal o cervical para poder obtener un buen diagnóstico y poder realizar un efectivo tratamiento de la displasia.
- **Cirugía radical/radiación/quimioterapia:** El cáncer anal y cervical (carcinoma) se tratan como cualquier otra forma de cáncer. La radiación y/o la cirugía son necesarias para destruir o extraer el cáncer y el tejido que lo rodea. Sí el cáncer se disemina en otras partes del cuerpo (hace metástasis), generalmente se realiza quimioterapia para destruir las células cancerosas ⁽¹³³⁾.

El tratamiento de las infecciones con VPH se basa actualmente en la utilización de algunas cremas tópicas disponibles, cuya actividad antiviral se debe a que activan una *respuesta inmune* local contra el virus. En el caso de las lesiones precancerosas producidas por VPH, el tratamiento más adecuado es la eliminación de las zonas afectadas mediante cirugía. En gran parte, este tratamiento es eficaz porque el VPH produce lesiones superficiales bien localizadas, y los VPH no producen infecciones sistémicas ⁽¹³³⁾.

Tratamiento de los condilomas

El tratamiento vendrá determinado por una serie de factores, como son:

- 1) el cuadro clínico de la infección (tamaño y distribución anatómica de las lesiones, extensión de la enfermedad, grado de queratinización de las mismas, tiempo de evolución y resistencia a otros tratamientos);

- 2) el estado inmunitario del huésped;
- 3) la eficacia, disponibilidad y facilidad de aplicación;
- 4) la toxicidad;
- 5) el costo; y,
- 6) el potencial progresivo de ciertos tipos virales ⁽³⁾.

Aunque puede existir una regresión espontánea, la tendencia generalizada es tratar los condilomas con el objetivo de controlar la enfermedad, aliviar la ansiedad de la paciente y mejorar su autoestima. Otro motivo de tratamiento es la posibilidad de que contengan virus oncogénicos, aunque sea poco frecuente.

En general, en lesiones iniciales, pequeñas y poco extensas, debe efectuarse un tratamiento médico, mientras que en lesiones antiguas, extensas y recidivantes deben emplearse tratamientos quirúrgicos. En lesiones muy extensas y recalcitrantes puede realizarse un tratamiento mixto, quirúrgico y médico ⁽³⁾.

Métodos terapéuticos

Podofilotoxina al 0.5%. Sólo para lesiones genitales externas. De aplicación local dos veces al día durante tres días consecutivos, seguido de cuatro días sin tratamiento, pudiendo repetirse hasta cuatro ciclos (cuatro semanas). Eficaz en lesiones cutáneas vulvares de extensión limitada. El riesgo de toxicidad sistémica es bajo y puede provocar irritación local leve. Está contraindicada en lesiones mucosas y durante la gestación. Podofilotoxina al 0.15% en crema es eficaz en condilomas anales. En general presenta recurrencias frecuentes.

Imiquimod 5% crema. No destruye las lesiones, sino que induce la secreción local de citoquinas, especialmente interferón- α , que contribuyen a la eliminación de las lesiones al potenciar la inmunidad local. Se aplica sobre las lesiones en el momento de acostarse, tres veces por semana y durante un periodo máximo de 16 semanas. Debe lavarse con agua y jabón al día siguiente. Suelen desaparecer los condilomas tras 8 a 10 semanas de tratamiento o incluso antes. Los efectos adversos son leves y bien tolerados, si bien en algún caso se ha descrito dolor local. Al mantener un estado de inmunidad favorable, las recurrencias son menores que con la podofilotoxina ⁽³⁾.

Los métodos terapéuticos recomendados por los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC) para ser administrados por el médico, como la crioterapia con nitrógeno líquido, la resina de podofilino al 10 o 25% o la extirpación quirúrgica con bisturí frío o electrocoagulación, deben ser aplicados por un especialista con experiencia en estos métodos, y disponer de equipos que suelen estar ubicados en centros de especialidades u hospitalarios.

Otros tratamientos alternativos, como la cirugía con Láser CO₂ o los tratamientos de localizaciones infrecuentes como los condilomas acuminados del meato uretral o los anales, que precisan en ocasiones de anestesia regional o general, deben efectuarse en medio hospitalario.

De los tratamientos mencionados, la resina de podofilino se encuentra en desuso por su toxicidad y efectos secundarios. El ácido tricloroacético es poco utilizado. La crioterapia con nitrógeno líquido es eficaz y muy utilizada. El tratamiento con láser de CO₂ permite un control preciso de la profundidad y consigue buenos resultados ⁽³⁾.

Tratamiento de las lesiones intraepiteliales

Toda lesión de alto grado diagnosticada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión. Los tratamientos pueden ser escisionales (asa diatérmica o conización), o destructivos (vaporización con láser, crioterapia o electrocoagulación).

El láser de CO2 es útil cuando se tratan mujeres con LSIL asociado a lesiones clínicas por VPH que se extiendan a la vagina y/o la vulva ⁽³⁾.

Tratamiento de la NEOPLASIA VULVAR INTRAEPITELIAR (NVI)

Los tratamientos de elección son:

- 1) extirpación local simple,
- 2) vulvectomía cutánea parcial o total,
- 3) destrucción con crioterapia o láser, y
- 4) técnicas combinadas de escisión y ablación.

El seguimiento post-tratamiento se realizará mediante exploración clínico-vulvoscópica y eventual biopsia de áreas anormales, cada 4 a 6 meses durante al menos dos años ⁽³⁾.

NUEVOS TRATAMIENTOS

Con la intención de mejorar el tratamiento de las distintas formas de expresión de la infección por VPH, se están investigando nuevas terapéuticas, como la terapia fotodinámica, las terapias génicas y el desarrollo de nuevos medicamentos inmuno-moduladores derivados del Imiquimod. Pero el objetivo prioritario, y uno de los principales beneficios que cabe esperar de la investigación sobre papilomavirus, es el desarrollo de vacunas que sean eficaces y eficientes frente al VPH. El objetivo de la vacuna es doble, uno profiláctico para evitar la infección y otro terapéutico para impedir la progresión de lesiones precursoras existentes ⁽³⁾.

ENFERMEDADES INDUCIDAS POR EL VPH

Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH, que se nombran con un número. Una infección persistente por el sub-grupo conocido como de “alto riesgo”, que incluye cerca de 13 tipos de virus VPH de transmisión sexual, entre los que se encuentran los tipos que causan verrugas, puede favorecer el desarrollo de:

- **Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)** o *Cervical intraepithelial neoplasia* (CIN);
- **Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV)** o *Vulval intraepithelial neoplasia* (VIN);
- **Neoplasia intraepitelial de pene (NIP)** o *Penis intraepithelial neoplasia* (PIN), o;
- **Neoplasia intraepitelial anal (NIA)** o *Anal intraepithelial neoplasia* (AIN).

Esas son lesiones precancerosas y pueden progresar a **cáncer invasivo**.

ENFERMEDAD

TIPO VPH

Verruga común	1, 2, 7
Verruga plantar	1, 2, 4
Verruga cutánea plana	3, 10
Verruga genital-anal	6, 11, 42, 43, 44, 55.

MALIGNIDADES GENITALES:

- VPHs de Riesgo muy alto ⁽¹³⁴⁾: 16, 18, 31, 45
- Otros VPH de alto riesgo ^(134,135): 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59
- VPHs Probables de alto riesgo ⁽¹³⁵⁾: 26, 53, 66, 68, 73, 82
- Epidermo-displasia verruciforme: Más de 15 tipos
- Hiperplasia focal epitelial (oral): 13, 32
- Papilomas orales: 6, 7, 11, 16, 32

SIGNOS Y SÍNTOMAS.

La mayoría de las personas que tienen infección genital por VPH desconocen su infección porque ésta se presenta como asintomática. El virus vive en las membranas mucosas de la piel. A algunos le saldrán verrugas genitales visibles o presentarán lesiones en el cuello uterino, vulva, ano o pene; en muy contadas ocasiones la infección suele causar cáncer ⁽¹³⁶⁾.

Las verrugas genitales aparecen por lo general como elevaciones o masas suaves y húmedas, rosadas o de color de la piel usualmente en el área genital. Estas verrugas pueden ser planas o elevadas, únicas o múltiples, pequeñas o grandes y en ciertos casos tienen formas de coliflor. Pueden aparecer en la vulva, la vagina o el ano o alrededor de los mismos, en el cuello uterino, en el pene, escroto, en la ingle o los muslos; las verrugas pueden aparecer semanas o meses después del contacto sexual con la persona infectada, o puede que no aparezcan ⁽¹³⁶⁾.

Reeder (1996) afirma que los condilomas o verrugas genitales son lesiones cutáneas causadas por el VPH que se transmite sexualmente. Este virus puede permanecer latente en células estables sin presentar cambios en el crecimiento o en la función celular; sin embargo, la presencia de ciertos factores ambientales traumáticos, hormonales y otros, pueden inducir transformaciones de la fase de latencia hacia la fase productiva, que es cuando se produce la descarga viral que causa cambios en las células.

El cambio celular se refiere principalmente a la presencia de células precancerosas en el cuello uterino o ano; estos cambios pueden ser no evidentes ni causar síntoma alguno, pero sí son evidentes los condilomas o verrugas que aparecen en los genitales ⁽¹³⁶⁾.

Actualmente se han identificado cuatro variantes de verrugas: Condilomas acuminados, verrugas querostáticas, verrugas comunes y verrugas planas. Harrison W (2001) refirió que “Los condilomas afectan zonas húmedas (introito, ano y prepucio); con aspecto de coliflor, las verrugas querostáticas tienen aspecto córneo que afectan el cuerpo del pene, escroto y labios menores; las verrugas comunes presentan superficies lisas menos córneas que las querostáticas; y, las verrugas planas constituyen lesiones maculares elevadas aunque inapreciables a

simple vista. La presencia de estas verrugas leves o severas varía en la apariencia entre las mujeres y los hombres ⁽¹³⁶⁾.

La fase de latencia puede durar hasta 25 años y no presentar síntomas; posteriormente puede activarse y llegar a formar lesiones visibles. Una vez que el virus inicia su fase productiva, se produce la descarga viral manifestándose en forma de condiloma o verrugas genitales ⁽¹³⁶⁾.

Las verrugas genitales pueden presentarse como protuberancias semejantes a una coliflor muy visible, o como hinchazones suaves o planas con protuberancia casi invisible. Algunas son duras y firmes; otras son suaves y carnosas. No causan dolor pero pueden sangrar con facilidad o producir comezón. Las verrugas por lo general permanecen pequeñas (un poco más de 6 mm), pero si no son tratadas pueden desarrollar hasta convertirse en verrugas grandes (algunas veces más de 25 mm).

Las verrugas son más comunes en los sitios de fricción o contacto durante el acto sexual, por lo que los sitios más comunes en las mujeres son los labios vaginales menores, o alrededor de la abertura vaginal. En los hombres, el glande o punta del pene son los sitios donde se presentan las verrugas más frecuentes ⁽¹³⁶⁾.

Pero las verrugas más comúnmente se presentan en otras áreas, tales como: El ano, escroto o el labio mayor de la vagina, las que pueden aparecer a las pocas semanas y hasta a los tres meses luego de infectarse con VPH; aunque las verrugas pueden aparecer muchos meses después e incluso algunos años luego de contraer el virus. Por lo tanto, la aparición de verrugas visibles no siempre significa una infección reciente con una pareja infectada ⁽¹³⁶⁾.

Las verrugas grandes suelen ulcerarse produciendo dolor, secreción o mal olor. McCari afirma que las secreciones uretrales y vaginales son producto de traumatismos de las verrugas, las cuales drenan una secreción purulenta con una alta carga viral.

Con respecto a las lesiones intraepiteliales o displasia, son células anormales que se encuentran dentro del ano o en el interior del cuello uterino. La displasia es una enfermedad que se considera precancerosa, pero esto no significa que todas las personas que tengan displasia van a desarrollar cáncer ⁽¹³⁶⁾.

En resumen, algunos de los síntomas más importantes que sugieren la presencia del virus del papiloma humano, son:

- Irritaciones constantes en la entrada de la vagina, con ardor y sensación de quemadura durante las relaciones sexuales -se denomina **vulvodinia**-.
- Pequeñas verrugas en el área ano-genital: cérvix, vagina, vulva y uretra (en mujeres) y pene, uretra y escroto (en varones). Pueden variar en apariencia (verrugas planas no visibles o acuminadas visibles), número y tamaño. Alteraciones del Papanicolaou indica que en el cuello del útero hay lesiones escamosas intraepiteliales (zonas infectadas por VPH, que pueden provocar cáncer) ⁽¹³⁶⁾.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Las infecciones por virus del papiloma humano pueden expresarse en forma clínica, subclínica o latente.

- La manifestación **clínica** habitual de la infección constituye los condilomas acuminados, verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas.
- La infección **subclínica** del VPH es de gran importancia ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio. Las lesiones pueden objetivarse mediante visión colposcópica tras la aplicación de ácido acético, siendo en general planas y múltiples. La gran mayoría de las lesiones por VPH son de tipo plano ya sea en el cervix o en el pene y no se evidencian sino solo mediante la citología (convencional o en fase líquida), o la colposcopia. La infección latente no tiene evidencia clínica, ni por medios histológicos, por lo que se hace necesario detectarla mediante la determinación del ADN viral ⁽¹³⁶⁾.

La prevalencia de infección subclínica por VPH se ha estimado en países como Estados Unidos, en la edad de mayor actividad sexual y fue de un 40% con una tasa de infección anual del 10 al 15%. En mujeres mayores de 30 años, la prevalencia se reduce entre el 5 y 10%, siendo la duración media de la infección de 8 a 10 meses.

- En diferentes estudios de varones compañeros de mujeres con lesiones cervicales por VPH se demostró que el 88% tenía signos histológicos de condilomas, de los cuales el 72% era en forma subclínica, es decir no había ningún tipo de lesión visible o síntoma. Otros estudios han demostrado que hasta el 66% o más de los compañeros de mujeres con neoplasias intraepiteliales cervicales tienen infecciones subclínicas por VPH en el pene.

- Se conoce muy poco respecto a la prevalencia de la infección subclínica y clínica por VPH en varones en nuestro país y en general en genitales masculinos a nivel mundial, ya que no existe una prueba diagnóstica patrón. Ningún método por sí solo puede detectar la totalidad de las infecciones por virus del papiloma humano ⁽¹³⁶⁾.

Para detectar la presencia del VPH en las células o tejidos del cérvix, existen varias técnicas para su diagnóstico. En marzo de 2003, la Administración Federal de Medicinas y Alimentos o FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó la prueba de *captura híbrida* como un medio para la detección de infecciones por VPH de **alto riesgo** que pueden conllevar al cáncer cérvico. Esta prueba fue aprobada para usarla conjuntamente con la prueba de **Papanicolaou** o **Pap**.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCE) o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), menciona que “Una prueba de VPH o una prueba Pap pueden detectar si una mujer tiene VPH, pero no puede especificar el tipo de VPH que la mujer tenga” ⁽¹³⁶⁾

VPH CUTÁNEO

La infección con VPH cutáneos se da en todas partes ⁽¹³⁷⁾.

Algunos tipos de VPH, como el VPH-5, pueden establecer infecciones que persisten por el tiempo de vida de individuos, sin ninguna manifestación o síntoma clínico alguno. Esos tipos de VPH pueden comportarse como comensales de humanos. Otros VPH cutáneos, como los tipos 1 o 2, pueden causar verrugas comunes en algunos individuos infectados. Las verrugas cutáneas son muy comunes en la niñez, y típicamente aparecen y remiten espontáneamente con el curso de semanas a meses. Cerca del 10% de adultos también sufre de verrugas cutáneas recurrentes. Se cree que todos los tipos de VPH son capaces de establecer infecciones latentes de largo término en un pequeño número de células madres presentes en la piel. Esas infecciones latentes puede que nunca sean completamente erradicadas, aunque el control inmunológico permite bloquear la aparición de síntomas como verrugas. El control inmunológico del VPH es de tipo específico, por lo que un individuo puede hacerse inmunológicamente resistente a un tipo de VPH mientras permanece susceptible a otros tipos ⁽¹³⁷⁾.

TIPOS DE VERRUGAS CUTÁNEAS

- **Verrugas comunes:** se presentan con frecuencia en manos y pies, pero pueden aparecer en rodilla y codo. Estas verrugas tienen una superficie característica de coliflor, y típicamente elevada ligeramente por encima de la piel circundante. Los tipos cutáneos de VPH no suelen causar usualmente verrugas genitales y no se asocian con el desarrollo de cáncer.



- **Verrugas plantares:** se encuentran en la base del pie; y crecen hacia adentro. Son planas, blandas y dolorosas al caminar.



- **Verrugas subungueales o periungueales:** se forman debajo de la uña (subungueal), alrededor de la uña o en la cutícula (periungueal).



- **Verrugas planas:** se ubican comúnmente en los brazos, cara o nuca. Como las verrugas comunes, estas planas se presentan más en niños y adolescentes. Este tipo de verrugas no se asocian con el desarrollo de cáncer en personas con la función inmune normal ⁽¹³⁸⁾.



- **VERRUGAS GENITALES O ANALES:**

Son denominadas verrugas venéreas, más conocidas como *condyloma acuminata*; constituyen los signos más reconocidos de la infección del VPH genital. Aunque hay una gran variedad de tipos de VPH que pueden causar verrugas genitales, los tipos VPH-6 y VPH-11 producen cerca del 90% de todos los casos ⁽¹³⁸⁾.

En la edad en que los individuos empiezan a mantener relaciones sexuales ocurre un gran incremento en la incidencia de infección genital por VPH. La gran mayoría de las infecciones genitales por VPH nunca causan síntomas evidentes, y son detectadas por el sistema inmune durante varios meses.

Se considera que la inmunidad al VPH es de tipo específica. Un grupo determinado de individuos infectados puede no producir infección genital de VPH bajo control inmunológico, pero uniendo la infección con los tipos de VPH de alto riesgo, como los VPH-16, VPH-18, VPH-31 y VPH-45, puede desarrollar un cáncer cervical u otros tipos de cáncer ⁽¹³⁹⁾.

Los tipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 son responsables del 65% de los casos de cáncer cervical ⁽¹⁴⁰⁾.

El tipo VPH-16 causa del 41 al 54% de los cánceres cervicales ⁽¹⁴⁰⁾ y agrega una mayor cantidad de cánceres vaginales/vulvares inducidos por VPH ⁽¹⁴¹⁾, cánceres de pene, anales y de cabeza y cuello ⁽¹⁴²⁾.



Muchos pacientes que adquieren tipos de VPH asociados con verrugas genitales, resuelven la infección rápidamente sin siquiera desarrollar verrugas u otros síntomas. Se puede transmitir el virus a otros aún si no se ha presentado ninguno de los síntomas de infección.

Los tipos de VPH que tienden a causar verrugas genitales no son los mismos que causan cáncer cervical; sin embargo, desde que un individuo puede infectarse con múltiples tipos de VPH, la presencia de verrugas no es determinante de que esté ausente la posibilidad de la presencia de tipos de VPH de alto riesgo ⁽¹⁴²⁾.

PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA

Los tipos VPH-6 y VPH-11 también pueden causar una afección muy rara conocida como *papilomatosis laríngea recurrente* (una papilomatosis respiratoria), donde las verrugas se forman en la laringe o en otras áreas del tracto respiratorio ⁽¹⁴³⁾.

Esas verrugas pueden recurrir frecuentemente, y requerir cirugías repetitivas, interferir con la respiración, y en casos extremadamente raros progresar hacia cáncer ⁽¹⁴³⁾.

TRANSMISIÓN PERINATAL

Aunque los tipos genitales de VPH son a veces transmitidos de madre a hijo durante el nacimiento, la aparición del VPH genital relacionado con enfermedades en recién nacidos es rara. La transmisión perinatal de tipos de VPH-6 y VPH-11 pueden resultar en el desarrollo de *papilomatosis respiratoria recurrente juvenil (PRRJ)* ⁽¹⁴³⁾.

La PRRJ es muy rara, con muy pocos casos por cada 100,000 niños. Sin embargo, esa tasa es mucho mayor si la mujer presenta verrugas genitales al momento de dar a luz ⁽¹⁴³⁾.

Mucha gente se infecta con varios tipos cutáneos de VPH durante su niñez. La cubierta protectora proteica o cápside del virus papiloma humano, lo hace capaz de sobrevivir en el ambiente por largos periodos de tiempo. Por esto debe evitarse el contacto con superficies contaminadas, tales como pisos de duchas comunales o de líneas aéreas, reduciendo el riesgo de infección por VPH cutáneo ⁽¹⁴³⁾.

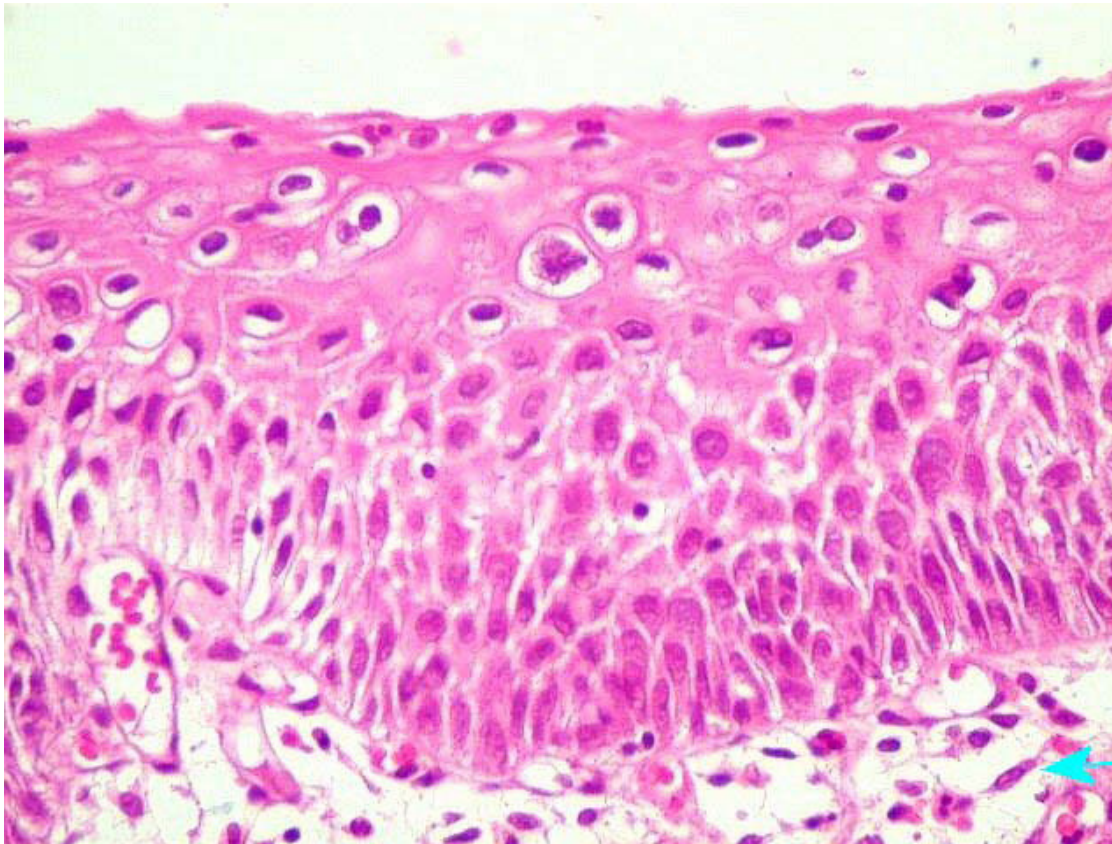
TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DEL VPH

Actualmente existen varias técnicas para detectar el VPH; sin embargo, las más importantes, son:

I. TÉCNICAS BASADAS EN EL DIANÓSTICO MORFOLÓGICOS

Estas consisten en la identificación morfológica de las alteraciones producidas por dichos virus en las células escamosas, las que pueden observarse tanto en el examen citológico (**Papanicolaou**) como en el estudio histológico (**biopsia**). Clásicamente se ha considerado la **coilocitosis** o **atipia coilocítica** como el signo morfológico característico de la infección por VPH. Los cambios coilocíticos pueden detectarse en las lesiones premalignas del cuello uterino, pero son mucho más frecuentes en las lesiones de bajo grado que en las de alto grado. Sin embargo, aunque la presencia inequívoca de coilocitos indica infección vírica productiva con una gran especificidad, es un método muy poco sensible puesto que la mayoría de las lesiones escamosas

de alto grado y los carcinomas invasivos no contienen habitualmente coilocitos, mientras que técnicas más sofisticadas de biología molecular demuestran la infección en prácticamente el 100% de los casos.



Coilocito. Se observan células de núcleos hiper cromáticos con presencia de un halo claro perinuclear ⁽¹⁴⁴⁾.

1.1 PAPANICOLAOU:

Consiste en tomar una muestra de células del cuello uterino, que luego se observan al microscopio con una tinción especial. Es posible diagnosticar el VPH pero también pueden obtenerse resultados falsos negativos; lo que significa que el virus del VPH puede estar presente y el resultado ser “normal”. También permite diagnosticar algunas infecciones y neoplasias del cuello uterino.

Generalmente cuando hay VPH el informe del Papanicolaou permite detectar displasias leves, moderadas o severas del cuello uterino. Este método es aconsejable utilizarlo junto con la colposcopia y las técnicas

de ADN viral para disponer las medidas preventivas contra el cáncer de cuello uterino.

COLORACIÓN PAP:

La coloración de Papanicolaou fue descrita por el Doctor George Papanicolaou en 1942, aunque ha tenido algunas modificaciones. Sin embargo los principios básicos de esta coloración, permiten que se observe el contraste que presentan los núcleos y los citoplasmas de las células, lo que facilita la interpretación de los extendidos y proporciona un diagnóstico adecuado (Carmen Núñez Terán. OPE-INEN). La coloración Pap utiliza tres colorantes, entremezclados con soluciones que hidratan, deshidratan.

Hematoxilina de Harris: Es un colorante que tiñe la membrana nuclear y la cromatina de color azul oscuro a rojizo purpúreo y el nucléolo de color rojo, rosado o anaranjado.

Composición química:

Reactivos para preparar 1,000 ml de hematoxilina de Harris:

Hematoxilina (cristales) CI 75290.....	5 g
Etanol al 100%.....	50 ml
Sulfato de amonio y aluminio.....	100 g
Oxido mercurico (HgO).....	2.5 g
Ácido acético glacial.....	No (*) ó 40 ml (**)
Agua destilada c.s.p.....	1000 ml

(*): Para hematoxilina de Harris *fuera media* es diluida con igual volumen de agua destilada, **sin ácido acético** (técnica regresiva, tiempo coloración 6 minutos).

(**): Para hematoxilina de Harris *fuera total con ácido acético 4%* (técnica progresiva, tiempo coloración 45 minutos).

Preparación de la hematoxilina:

- Disolver los cristales de hematoxilina en etanol.

- Disolver el sulfato de amonio y aluminio en agua destilada por calentamiento.
- Añadir la solución de hematoxilina a la solución de sulfato.
- Hacer que la mezcla anterior alcance la temperatura de 95°C.
- Retirar de la llama, añadir lentamente y agitando el óxido mercúrico hasta que la solución tome un color rojizo púrpura oscuro.
- Introducir inmediatamente la solución en un baño de agua fría.
- Filtrar la solución cuando esté fría.

Guardar la solución en frascos de color marrón oscuro y dejar en reposo durante 48 horas para que envejezca (mature).

ORANGE G (OG G):

El orange G se utiliza para teñir los citoplasmas. Es una solución alcohólica y el alcohol hace más transparentes a los citoplasmas. Tiñe por saturación.

Solución madre: Es una solución de Orange G al 95% en alcohol.

El Orange G se presenta en polvo y no se diluye inicialmente en alcohol. Se prepara primero una solución al 10% de Orange G en agua destilada y se remueve hasta que se disuelva el polvo. Luego se diluye con el alcohol.

Conservar en lugar frío y oscuro.

Composición química:

Solución acuosa o madre.....50 ml

Alcohol etílico 96°.....950 ml

Ácido fosfotúngstico.....0,15 g

Mezclar bien y conservar en lugar fresco y oscuro en un frasco de color marrón oscuro con tapón.

EOSINA-ALCOHOL 50 (EA 50):

También se utiliza para teñir el citoplasma de las células escamosas cianófilas y eosinófilas, nucléolos y cilios; también es una solución alcohólica (el alcohol hace más transparentes a los citoplasmas) y también tiñe por saturación.

Composición química:

Reactivos para preparar 2000 ml de EA 50:

- Eosina (amarillenta).....10 g
- Pardo Bismark (amarillento).....10 g
- Verde luz SF amarillento.....10 g
- Agua destilada..... 300 ml
- Acido fosfotúngstico..... 4 g
- Carbonato de litio saturado..... XX gotas
- Etanol al 95% c.s.p.....2000 ml

Preparación de EA 50:

a) Soluciones acuosas madres:

Preparar soluciones al 10%, separadas de cada uno de los colorantes, del siguiente modo:

- Disolver 10 g de eosina Y en 100 ml de agua destilada.
- Disolver 10 g de pardo Bismark Y en 100 ml de agua destilada.
- Disolver 10 g de verde luz SF en 100 ml de agua destilada.

b) Colorante final:

Soluciones alcohólicas preparadas en base a las soluciones acuosas.

- Tomar 50 ml de solución madre de eosina Y, 10 ml de solución madre de pardo Bismark Y y 12,5 ml de solución madre de Verde luz SF y añadir etanol al 95% hasta obtener un volumen de la mezcla de 2000 ml.
- Añadir 4 g de ácido fosfotúngstico y XX gotas de solución de carbonato de litio saturada. Mezclar bien.
- Conservar la solución en frascos de color marrón oscuro herméticamente cerrados.
- Utilizar la concentración máxima. Filtrar antes del uso.

La solución madre saturada de carbonato de litio se prepara con:

- Carbonato de litio (Li_2CO_3).....1.5 g
- Agua destilada.....100 ml

La solución saturada de carbonato de litio para trabajo se prepara agregando XXX gotas de solución madre a 1000 ml de agua destilada.

PROCEDIMIENTO DE COLORACIÓN PAP:

Colocar la canastilla con las láminas en un recipiente con alcohol al 96%, de 15 a 20 minutos.

Lavar con agua(*)..... 2 minutos.

Hematoxila de Harris 2 a 3 minutos.

Lavar con agua(*)..... 2 minutos.

Alcohol amoniacal al 70%(**) 3 inmersiones.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

Orange G 3 a 5 minutos.

Lavar con agua(*).....2 minutos.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

EA 50 3 minutos.

Lavar con agua(*).....2 minutos.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

Alcohol al 96% 10 inmersiones.

Alcohol al 96% (*) 10 inmersiones.

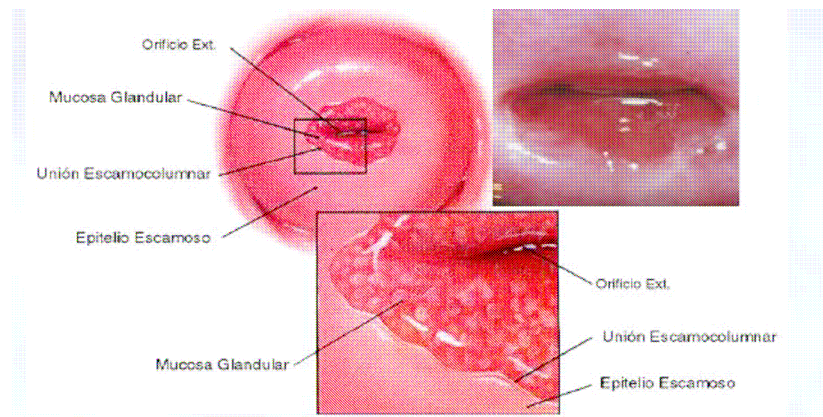
(*): La coloración termina en este alcohol si el montaje se realiza solo con resina, dejándolas secar previamente.

REQUERIMIENTOS ESPECIALES:

- * CITOCEPILLO. Es un tubito de plástico de 18 cm de longitud aproximadamente, con uno de sus extremos cubierto de cerdas no absorbente que por sus características físicas se utiliza para tomar muestras en el endocérnix y la espátula de aire es para el exocérnix que mantiene íntegras las células sin producir modificaciones.

TÉCNICA DE LA TOMA DE LA MUESTRA:

- Utilizar la espátula de Ayre y el citocepillo. Insertar las puntas de la cabecita de la brocha en el cuello cervical (Fig. a).



- Exocérnix: Introducir la espátula de Ayre y recolectar la muestra realizando un giro de 360 grados. Tomar la muestra del endocérnix y exocérnix.
- Endocérnix: El citocepillo ingresar al orificio del cuello cervical realizando una ligera presión y girar la brocha 5 veces a 360 grados en el sentido de las manecillas del reloj. Las puntas centrales penetrarán en el canal endocervical y Las puntas laterales se separarán sobre el ectocervix (Fig. b).
- Sacar la totalidad de la brocha (Fig. c).
- Depositar la parte inferior de la brocha en la solución donde se recolecta el 100% de las células (Fig. d).
- Homogenizar y tapar el frasco (Fig. e).

- Colocar correctamente el nombre y apellidos de la paciente o utilizar códigos si contaran (Fig. f y Fig. g).
- La toma con cepillo está indicado en mujeres en periodo de climaterio, en premenopáusicas o postmenopáusicas.

TÉCNICA DEL EXTENDIDO CERVICAL

Use una sola lámina portaobjeto y deposite inmediatamente la muestra pues se seca rápidamente.

- **Exocérvix:** Extienda la muestra exocervical de la espátula en la primera mitad de la lámina en un solo sentido (vertical) y en un trazo delgado y uniforme. Se debe repetir la acción sin sobreponer extendidos, usando el anverso de la espátula.
- **Endocérvix.** Colocar la muestra endocervical en la segunda mitad de la lámina (extremo inferior) en sentido longitudinal y en forma rotante, en un trazo delgado y uniforme.

DEFINICIONES Y CRITERIOS DE MUESTRAS:

Muestra adecuada:

- Hoja de solicitud de soporte y solicitud de resultados parcialmente requisitada.
- Hoja de datos clínicos.
- Muestra parcialmente oscurecida por sangre, inflamación, áreas gruesas, pobre fijación, artefacto de desecación, contaminantes que imposibilitan ver el 50 a 70% de las células epiteliales.
- Ausencia de células endocervicales y de la zona de transformación.

Muestra inadecuada:

- Falta de información de la paciente, laminilla que esté fragmentada y no puede ser reparada.
- Escasas o insuficientes células epiteliales escamosas, cubriendo menos del 10% de la superficie de la laminilla.
- Sangre, células características de inflamación, muestra gruesa en la laminilla, pobre fijación, secado al aire sin fijar, contaminantes, que

imposibilitan la interpretación en 75% o más de las células epiteliales.

- Sin embargo, si se detectan células anormales, las muestras nunca deberán clasificarse como inadecuadas, debiendo ser consideradas satisfactoriamente pero limitadas.

CATEGORÍAS EN LOS RESULTADOS DEL PAPANICOLAOU:

▪ Resultados normales:

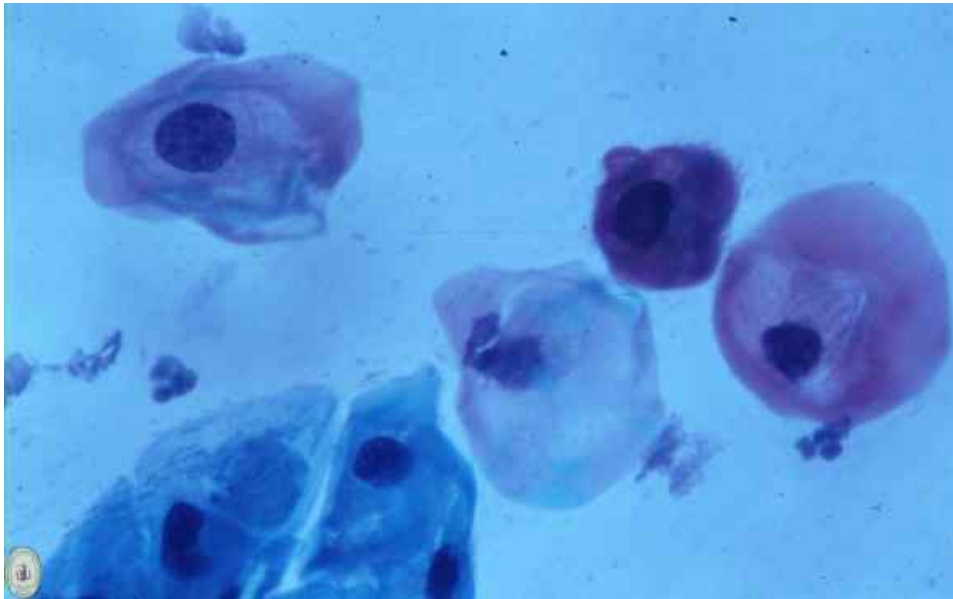
- ✓ Si no se ven células anormales, el resultado de la prueba es normal.
- ✓ Si sólo se observan cambios benignos, generalmente secundarios a inflamación o irritación, el resultado de la prueba es normal.

▪ Resultados anormales:

- ✓ Células atípicas de importancia indeterminada en las células escamosas del cérvix (**ASCUS** -del inglés *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*-, **AGUS** -del inglés *Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance*, también conocido como **AGC** -*Atypical Glandular Cells*- acrónimo utilizado para designar uno de los resultados posibles tras una prueba de citología de cérvix o Prueba de Papanicolaou, según el sistema de clasificación de Bethesda.
- ✓ Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEI-BG) o *Low-Squamous intraepithelial Lesion* (L-SIL) o neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (NIC 1) o *Cervical Intraepithelial Neoplasm 1* (CIN 1). Estos son cambios celulares leves y sutiles, y la mayoría desaparecen sin tratamiento.
- ✓ Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEI-AG) o *High-Squamous Intraepithelial Lesion* (H-SIL), CIN 2 ó CIN 3. Cambios celulares moderados y graves que requieren de pruebas ulteriores o de tratamiento.
- ✓ Carcinoma.

Eficacia de la prueba de Papanicolaou:

- Sensibilidad = 51% para CIN I o mayor
 - Márgenes, de 37% a 84%
- Especificidad = 98% para CIN I o mayor
 - Márgenes, de 86% a 100%
- Estos resultados derivan de un metanálisis de estudios transversales (Agencia para la Política de Prevención y Salud o AHCPR (del inglés *Agency for Health Care Policy and Research*). 1999 ⁽¹⁴⁵⁾ .
- Varios estudios de la Alianza para la Prevención del Cáncer Cérvico-uterino (ACCP) también han descubierto una sensibilidad del Papanicolaou cercana a 50% en el mejor de los casos ⁽¹⁴⁶⁾ .



Aspectos destacables son la metacromasia, la atipia colocítica, la binucleación y la tendencia a formar disqueratocitos. En conjunto la citología orienta hacia una infección por virus del papiloma humano.

LIMITACIONES DE LA CITOLOGÍA:

- Sensibilidad de moderada a baja:
 - Una tasa elevada de resultados falsos negativos.
 - Las mujeres deben someterse al tamizaje con frecuencia.

1.2 BIOPSIA DE CÉRVIX

El objetivo de la biopsia de cérvix es la obtención de una pequeña muestra de tejido de 2 a 5 mm de exocérvix y/o endocérvix para diagnóstico histológico y de procesos infecciosos e inflamatorios ante lesiones sospechosas o precancerosas *-células que parecen ser anormales pero que en ese momento no son cancerosas-* o cáncer de cuello uterino; también para pruebas colposcópicas o microcolpohisteroscópicas, que debe incluir epitelio y estroma del cuello uterino *-consiste en un tejido denso, fibromuscular, atravesado por la compleja trama de un plexo vascular, linfático y nervioso-* ⁽¹⁴⁷⁾.

A menudo la biopsia de cuello uterino se realiza como parte de la colposcopia, también denominada *biopsia de cuello uterino guiada por colposcopia*.

Indicaciones:

1. Citología compatible con **displasia de cérvix** *-neoplasia intraepitelial cervical* (NIC o CIN) o cáncer *in situ*-. En caso de CIN 1, sólo cuando existan imágenes colposcópicas atípicas.
2. Imágenes colposcópicas atípicas.
3. Tumores de cuello uterino: pólipos, papilomas, miomas, condilomas.
4. Endometriosis cervical.
5. Cervicitis: específicas, inespecíficas.
6. Estudio de virus: del papiloma humano, herpes simple.
7. De endocérvix:
 - Para diagnóstico y estadiaje de cáncer de endometrio.
 - Tras conización, para descartar afectación profunda.
 - En zona de transformación sospechosa endocervical.

- En casos de citología endocervical sospechosa, con colposcopia negativa o no satisfactoria.

También se puede utilizar para diagnosticar y contribuir en el tratamiento de las siguientes afecciones:

- Pólipos (crecimientos benignos) en el cuello uterino
- Verrugas genitales, que pueden indicar infección con el virus del papiloma humano (HPV).
- Exposición a dietilestilbestrol en mujeres cuyas madres tomaron esta hormona durante el embarazo, debido a que la exposición a este medicamento aumenta el riesgo de cáncer del aparato reproductor.

Obtención de la muestra:

Actualmente la biopsia de cuello uterino se hace con pinza sacabocado o microlegra cortante en endocérvix, sobre imágenes sospechosas que habitualmente asientan en la **unión escamoso-cilíndrica** (U.E.C.).

No precisa analgesia ni anestesia.

Para identificar estas imágenes incluso en caso de no poder realizar colposcopia, puede ayudar el test de Schiller *-sin valor diagnóstico pero útil para ubicar los sitios convenientes para hacer biopsias y de zonas aparentemente sanas que pueden no serlo, se fundamenta en que las células intermedias del epitelio pavimentoso exocervical y vaginal son ricas en glucógeno, y se tiñen con el yodo de color castaño oscuro o caoba. En casos normales se observará el color caoba en toda la superficie del exocérvix (prueba del yodo positiva o de Schiller negativa); en cambio el epitelio que carezca de glucógeno (epitelio cilíndrico ectópico o pavimentoso anormal) presentará un color amarillento u ocre (zona yodo negativa o Schiller positiva. El procedimiento es mediante una colposcopia, introduciendo a través del espéculo una solución de Lugol al 2%, observando cómo se tiñen las*

células cervicales. Si los resultados son anormales se tomará una muestra mediante biopsia para un diagnóstico más preciso.

Los pólipos del cérvix y los fibromiomas se extirpan por torsión, con pinzas de anillo o de Kocher, electrocoagulando su base o aplicando nitrato de plata para practicar hemostasia; los condilomas se extirpan los más representativos para estudio histológico, con bisturí o electrocauterio y el resto se destruye con electrocoagulación, criocoagulación, asa diatérmica láser CO₂.

La cantidad y la ubicación del tejido extraído dependen del tipo de biopsia.

La muestra obtenida se introduce en formol al 10% para su fijación y transporte al laboratorio.

Resultados:

La biopsia a ciegas o simple, sin colposcopia, obtiene un 30 a 35% de errores que se evitan parcialmente con la biopsia múltiple o en cuatro cuadrantes; sin embargo, si se hace dirigida por colposcopia o CH la exactitud diagnóstica llega al 90%.

El tipo de biopsia que se realizará dependerá del tamaño, la forma, la ubicación y otras características de las anomalías ⁽¹⁴⁸⁾.

En el laboratorio, el crecimiento anormal de células se clasifica de una de las siguientes maneras:

- Leve
- Moderado
- Grave (carcinoma *in situ*)
- Cáncer invasivo de cuello uterino ⁽¹⁴⁹⁾.

1.3 TÉCNICAS DE DETECCIÓN DEL ADN DEL VPH MEDIANTE BIOLOGÍA MOLECULAR

Estas técnicas se basan en la detección específica de secuencias genómicas del VPH en el material procedente del área a estudiar. Básicamente, todas ellas consisten en enfrentar el ADN de la muestra con una sonda cuya secuencia es complementaria de la secuencia del ADN que se intenta detectar.

Las técnicas de biología molecular más empleadas en el estudio del VPH, son: la **Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)** o *Polymerase Chain Reaction* (PCR) y la **Captura de Híbridos**.

Su fundamento consiste en aplicar un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de ADN viral, si está presente en la muestra. Este proceso, conocido como **amplificación**, es una técnica muy sensible capaz de detectar la presencia de muy pocas copias de ADN del virus, aunque estén presentes en una sola célula entre varios miles.

Su estudio enfoca la detección de los ácidos nucleicos virales. Existe una amplia variedad de formatos, incluidos aquellos que se basan en la detección de ADN, ARN mensajero (ARNm), los que detectan grupos de VPH-AR y los que identifican tipos virales específicos. La gran mayoría emplea en alguno de sus pasos a la amplificación génica por la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), tanto convencional como en tiempo real y/o la hibridación de ácidos nucleicos. Más recientemente se han desarrollado pruebas que detectan la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 de algunos VPH-AR.

Ensayos de detección de VPH más usados con fines clínicos: fundamento y características generales

Actualmente, se estima que en el mercado hay disponibles más de cien pruebas comerciales ⁽¹⁵⁰⁾.

Estas pruebas pueden ser divididas en tres grupos según detecten:

- a) el ADN de los VPH-AR (sin ningún tipo de genotipificación individual),
- b) ADN de los VPH-AR con la concomitante genotipificación parcial de algunos de los principales tipos de alto riesgo, y
- c) ARNm de las oncoproteínas E6 y E7 de los VPH-AR.

Más recientemente se han desarrollado dos pruebas que detectan la sobreexpresión de las proteínas E6 y E7 en el epitelio cervical, empleando anticuerpos monoclonales. Una de ellas es *AVantage HPV E6 Test™* (*Arbor Vita Corporation*, Fremont, EE. UU.) que identifica la proteína E6 de los VPH tipos 16, 18 y 45, en un formato de tira (*strip*)⁽¹⁵¹⁾.

Ensayos que detectan los VPH de alto riesgo (VPH-AR)

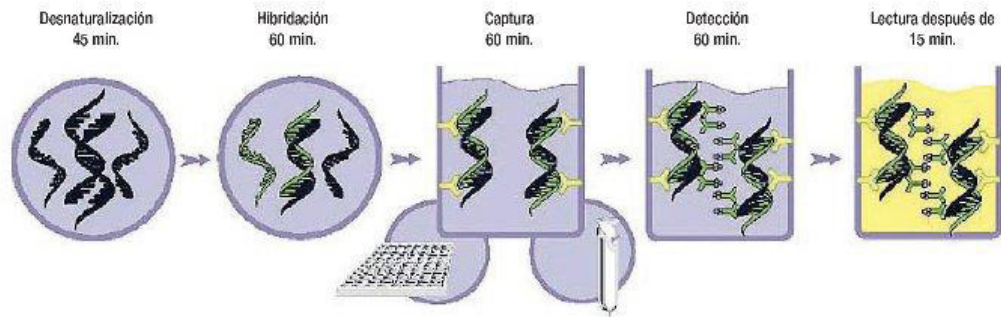
Las pruebas para ADN de los VPH-AR constituyen un grupo de ensayos cualitativos y semicuantitativos que detectan en conjunto tipos virales considerados oncogénicos, empleando varias tecnologías, no permitiendo la distinción de un tipo o más tipos virales de manera individual⁽¹⁵²⁾.

En este grupo cabe mencionar los siguientes ensayos:

1. **Captura de Híbridos 2 (CH2):** fue desarrollado originalmente por *Digene Corporation* (Gaithersburg, MD, EE.UU.) y actualmente comercializado por *Qiagen* (MD, EE.UU.). Es la prueba más antigua y más frecuentemente usada a nivel mundial.

Se fundamenta en una hibridación de ácidos nucleicos en fase líquida.

En el siguiente esquema se representa la corriente en que fluye la información genética: ADN[®]ARN[®]proteínas. La detección de los ARNm de las oncoproteínas E6/E7 es indicativa de la expresión de dichas proteínas virales, las cuales han sido directamente asociadas a la transformación maligna.



Captura híbrida en fase líquida

Para la Captura de Híbridos 2, las células cérvico-vaginales son tratadas con una solución alcalina desnaturizante que expone el material genético. La hibridación se lleva a cabo en condiciones de alta exigencia con una mezcla de ribosondas (sondas ARN) correspondientes a los 13 tipos de VPH-AR (VPH's 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Estas 13 sondas constituyen la denominada mezcla B. La presencia de cualquiera de estos virus en la muestra permite la formación de un híbrido ADN viral (muestra)-ARN sonda que es reconocido por un anticuerpo monoclonal específico conjugado con fosfatasa alcalina. El revelado de los híbridos se realiza por la acción de un sustrato quimioluminiscente, necesiéndose un aparato especial (luminómetro) para realizar la medición de la luz emitida. Esta lectura final, además de determinar si la muestra resultó o no positiva, permite una semicuantificación. La prueba no identifica tipos virales individuales; detecta la presencia de uno o más tipos de VPH-AR, sin genotipificar.

Tabla 2: Fundamentos científico-técnicos de la prueba de VPH-CH2

1. Desnaturalización del ADN	Separación de las cadenas del ADN
2. Hibridación con sonda de ARN	La sonda de ARN reconoce la secuencia del ADN viral blanco y se une en forma específica, formándose híbridos ARN-ADN.
3. Captura de híbridos	Los híbridos ARN-ADN formados son capturados por anticuerpos específicos, adheridos a la pared de la placa.
4. Detección de híbridos formados	Los híbridos ARN-ADN capturados son detectados con múltiples anticuerpos conjugados a la fosfatasa alcalina, lo que genera una señal luminosa. Este sistema permite amplificar la señal resultante al menos 3000 veces.
5. Amplificación de la señal por quimioluminiscencia pararevelado y lectura	La emisión de luz se lee en el equipo (luminómetro) y el resultado se interpreta como positivo o negativo de acuerdo a un valor de corte establecido.

Fuente: Información brindada por Qiagen y adaptada por la Dra. MA. Picconi.

Esta técnica fue aprobada por la FDA (EE.UU.) en 2003. El potencial clínico de la detección del ADN-VPH por Captura Híbrida permite:

1. Detección de VPH en pacientes con PAP's anormales o presencia de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y/o imágenes colposcópicas no concluyentes.
2. Lesiones de bajo y alto grado diagnosticadas por citología y/o histología en los que es necesario descartar la presencia de tipos vírales oncogénico ^(153,154).
- 3) tamizaje, junto con la citología en mujeres a partir de los 30 años ⁽¹⁵⁵⁾.

4) Esta prueba también tiene aplicación en el control post-tratamiento de lesiones CIN2 o más graves ⁽¹⁵⁶⁾.

La actual captura de híbridos de segunda generación “Hybrid Capture II®” (HC2, Digene Corporation, Gaithersburg, M. A.), tiene una adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica adecuados (1 pg de ADN; equivalentes a 100.000 copias del genoma viral). La utilización del coctel de sondas con los citados 13 tipos de VPH-AR, y otro para el grupo de bajo riesgo que incluye 5 tipos (6, 11, 42, 43 y 44), permite la detección de cualquiera de estos tipos en dos únicas reacciones, si bien en la práctica clínica sólo se usa habitualmente la sonda de alto riesgo (VPH-AR) ⁽¹⁵⁷⁾.

Entre las limitaciones se encuentran su sensibilidad (5000 copias de genoma viral) y cierta reactividad cruzada para algunos tipos virales, lo que reduce su especificidad; es decir que no identifica el número viral exacto sino solamente la presencia o ausencia de virus tumorales y no tumorales. Además no incluye otros 80 tipos virales menos frecuentes dentro de los cuales también existen virus tumorales. Tampoco proporciona información de cuál es exactamente el tipo de virus infeccioso ⁽¹⁵⁵⁾.

Toma de la muestra:

Preparación: Retirar el exceso de mucosidad del orificio externo del cuello uterino y de los alrededores del exocérnix con una torunda de algodón. Desechar la torunda.

Paso 1: Introducir el cepillo entre 1 y 1,5 cm en el orificio externo del cuello uterino hasta que las cerdas exteriores del cepillo toquen el exocérnix. Girar tres veces por completo en sentido contrario a las agujas del reloj. No introducir completamente el cepillo en el canal cervical.

Retirar el cepillo del canal. Evitar que las cerdas toquen la parte exterior del tubo o cualquier otro objeto.

Paso 2: Introducir la punta del cepillo en el fondo del tubo de transporte. Partir el bastoncillo en la marca del borde, dejando la punta del cepillo dentro del tubo.

Paso 3: Volver a colocar la tapa en el tubo, ajustándola hasta que oiga un chasquido ⁽¹⁵⁸⁾.

La toma de la muestra se realizará en forma doble. Previamente a la toma de la muestra para la prueba de VPH, el profesional realizará un extendido citológico para Papanicolaou mediante la toma de muestra endocervical. El Pap será leído en el laboratorio de citología sólo en el caso que la prueba de VPH resulte positiva ⁽¹⁵⁹⁾.

Resultados de la prueba de VPH-CH2

Una prueba de VPH negativa significa que no se ha identificado ADN de VPH de alto riesgo en las células del cuello uterino; *una prueba de VPH positiva* indica la presencia de cualquiera de los 13 VPH de alto riesgo oncogénico en la mujer. No tipifica ⁽³⁾.

2. Sistemas basados en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP)

La PCR es un método de amplificación molecular, es decir un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de ADN viral, si está presente en la muestra. Utiliza pequeñas sondas de ADN que localizarán específicamente secuencias de ADN viral y se denominan cebadores o "primers". En esta técnica se utilizan sondas son dobles y flanquean la región viral de interés y tras una serie en cadena de reacciones de desnaturalización y copia de esa región de ADN, se va a producir una amplificación en cadena de la región de interés que luego puede ser visualizada por diferentes técnicas (ELISA, electroforesis, detección láser, etc). En este método se combinan, por una parte la especificidad de la unión de los dos "primers" y, por otra parte, la sensibilidad que resulta del proceso de amplificación. (Para regiones consenso de orden de picogramos de ADN viral y para regiones específicas de femtogramos de ADN ⁽³⁾).

Esta técnica tiene una elevada sensibilidad y en la muestra analizada es capaz de detectar la presencia de hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células o aunque estén presentes en una sola célula entre varios miles. Permite determinar la presencia de VPH en el cérvix con un 100% de seguridad si la muestra está bien tomada. También permite el diagnóstico en otros lugares del cuerpo, como la vagina, vulva, ano, pene y cualquier mucosa o piel con sospecha de infección viral. Es la técnica más preferida pues permite diagnosticar la presencia o ausencia de todos los VPH existentes.

Sin embargo, su gran sensibilidad es también su principal debilidad, puesto que detecta un número alto de pacientes con infecciones no progresivas y mujeres con infección latente sin alteraciones citológicas, cuya evolución se desconoce pero que probablemente se resuelvan en gran parte de forma espontánea.

Con esta técnica también se obtiene el número de virus HPV que está infectando, aunque no en forma absoluta, pero permite predecir indirectamente el pronóstico de la lesión, considerando que existen virus tumorales más agresivos que otros, como son los tipos 16 y 18⁽¹⁶⁰⁾.

Secuenciación de ADN

La secuenciación de ADN, es decir la obtención de la secuencia de nucleótidos que conforma una determinada región del ADN viral, constituye el patrón de referencia para cualquiera de las técnicas anteriores. Mediante este método se puede amplificar o clonar cualquier fragmento del ADN viral y determinar su composición nucleotídica, de este modo enfrentándola a la base de datos que contiene todas las secuencias conocidas de VPHs, determinar qué tipo, subtipo o variante del VPH se trata. La ventaja, aparte de suponer una tipificación directa e inequívoca, es que permite distinguir variantes y polimorfismos virales, que en este momento se están considerando unas variables de riesgo de transformación neoplásica de gran importancia además de la presencia de nuevos tipos virales⁽³⁾.

3. Ensayos para detectar ADN de VPH-AR con la concomitante genotipificación parcial de los principales tipos de alto riesgo

Estas técnicas constituyen un grupo de ensayos más reciente, en los que la detección de 13 o 14 tipos de VPH-AR está combinada con la concomitante identificación individual de los VPH tipos 16 y 18 u otros tipos relevantes. Su diseño se basó en los resultados de estudios clínicos que demostraron un potencial oncogénico notablemente superior de los tipos de VPH-16 y VPH-18 comparado con otros tipos de VPH-AR; asimismo, se evidenció que las pruebas capaces de distinguir estos dos tipos virales permiten identificar mujeres con riesgo aumentado de desarrollar CIN3, haciendo posible un control mayor e intensivo en relación a las pacientes infectadas con otros tipos de VPH-AR⁵¹. Entre ellos cabe mencionar:

The Cervista[®] HPV HR Test (Cervista) (Hologic, Madison, WI, EE.UU.): fue la segunda prueba para VPH licenciada en EE.UU. Se basa en lo que se conoce como "química invasora" como método de amplificación de la señal para la detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos virales. Este método usa dos tipos de reacciones isotérmicas: una que se produce en la secuencia de ADN blanco y la otra que genera la señal fluorescente. Detecta cualquiera de los 12 tipos de VPH-AR más el VPH-68.

En 2011, la FDA aprobó la versión automatizada (*Cervista HTA system*). *CareHPVTM Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; EE.UU.):* es un ensayo basado en una versión simplificada de la tecnología de HC2.

EIA kit HPV GP HR (Diassay, Rijswijk, Holanda): permite detectar cualquiera de los tipos de VPH-AR. Emplea una RCP usando los cebadores genéricos GP5+/6+ y revelado por lectura de densidad óptica⁽¹⁶¹⁾.

Cobas[®] 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, EE.UU.): Presenta un formato automatizado, compuesto por el equipo cobas X para la preparación de la muestra y el cobas Z (*software* incluido) para la realización de una RCP en tiempo real que amplifica un fragmento de gen viral L1. Esta reacción es una variante mejorada de la RCP convencional que

permite un proceso de amplificación génica y detección simultánea del ADN amplificado en "tiempo real"; el monitoreo simultáneo del progreso de la amplificación del ADN blanco se logra mediante una reacción química que usa compuestos fluorescentes que proporcionan una detección específica, empleando instrumentación especialmente diseñada para la lectura (Fig. 4B). Este ensayo está dirigido a la detección de cualquiera de los 12 tipos de VPH-AR (IARC-2009), más los VPH-66 y VPH-68; además permite identificar en forma individual, en la misma tanda a los VPH-16 y VPH-18. Los resultados aparecen en pantalla diferenciados en cuatro canales: genotipo 16, genotipo 18, otros VPH-AR y beta-globina, que se usa como control interno en cada muestra. Fue aprobado por la FDA en 2011 para las siguientes indicaciones:

- 1) triaje de mujeres a partir de los 21 años con ASCUS para determinar la necesidad de derivación a colposcopia;
- 2) pacientes a partir de los 21 años con ASCUS para evaluar la presencia o ausencia de los VPH-16 y VPH-18;
- 3) mujeres a partir de los 30 años para ser usado en forma conjunta con la citología, a fin de evaluar la presencia o ausencia de los tipos de VPH-AR;
- 4) mujeres a partir de los 30 años para evaluar la presencia o ausencia de los VPH-16 y VPH-18 ⁽¹⁶²⁾.

- *Abbott RealTime High Risk HPV test* (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, EE.UU.): este ensayo se basa en una reacción de PCR en tiempo real que permite:

- a) la detección conjunta de 14 tipos de VPH-AR (los 12 descritos por la IARC-2009, más los VPH 66 y 68), y
- b) la genotipificación individual de VPH-16 y VPH-18, de manera simultánea ⁽¹⁶³⁾.

Ensayos que detectan ARNm de las oncoproteínas E6 y E7 de los VPH-AR

Existen diversas estrategias metodológicas para la detección de los ARNm de los VPH-AR. La mayoría de ellas tiene como blancos a los transcritos correspondientes a las oncoproteínas virales E6 y E7 dada su relevancia patogénica. A diferencia de las pruebas de ADN que solo brindan información acerca de la presencia de la infección y eventualmente del tipo viral, la detección de los ARNm de E6 y E7 permite identificar los genotipos de VPH más frecuentes en el cáncer de cérvix y además es indicativa de la expresión de dichas proteínas virales, las cuales han sido directamente asociadas a la transformación maligna. Esto brinda al ensayo un mayor valor predictivo positivo que las pruebas de ADN en cuanto a la actividad carcinogénica viral. Varios estudios recientes han mostrado que estas pruebas pueden ser de utilidad clínica por su mayor especificidad para la detección de enfermedad cervical ⁽¹⁶⁴⁾.

En este grupo también se mencionan las siguientes técnicas:

- a. *APTIMA*[®] *HPV Assay* (*Gen-Probe Inc.*, San Diego, CA, EE.UU.): es el único ensayo aprobado por la FDA hasta el presente, aunque aún no está disponible en la Argentina. Permite la detección de ARNm de los 12 tipos de VPH-AR según IARC-2009, más VPH 66 y 68, pero no discrimina ninguno entre ellos. La técnica involucra tres pasos principales que tienen lugar en un único tubo: captura de las secuencias blanco, amplificación génica mediada por transcripción (TMA) y la detección de los productos amplificados a través de una hibridación, cuyos productos son revelados por quimioluminiscencia con emisión de luz. Datos recientes indican que esta prueba no solo detecta ARNm sino también ADN; sin embargo, la sensibilidad para el primero es marcadamente superior ⁽¹⁶⁴⁾.

Fue aprobada por la FDA en 2011 para el tamizaje en mujeres a partir de los 30 años, en combinación con la citología ⁽¹⁶⁵⁾.

Un reciente metaanálisis mostró que en el escenario de triaje, la prueba es igual de sensible, pero más específica que HC2 para la detección de lesiones precancerosas cervicales ⁽¹⁶⁶⁾.

- b. *PreTect HPV-Proofer (NorChip, Klokkarstua, Noruega)* y *NucliSens EasyQ[®] HPV V1 test (Biomérieux, Marcy l'Étoile, Francia)*: son dos variantes comerciales del mismo ensayo basado en la tecnología NASBA, que involucra una reacción de PCR en tiempo real isotérmica. La prueba permite la detección de los transcritos ARNm correspondientes a las oncoproteínas virales E6/E7 de los 5 tipos de VPH-AR más frecuentes en cáncer cervical a nivel mundial: VPH-16, 18, 31, 33 y 45. La versión francesa está disponible en la Argentina. De manera similar a lo informado para APTIMA, se demostró que esta prueba detecta también ADN, aunque en una proporción sustancialmente menor ⁽¹⁶⁴⁾.

MEDIDAS PREVENTIVAS

La prevención más segura contra el VPH es mantener una sola pareja sexual (monogamia mutua) o la abstinencia.

El uso de preservativo protege de la infección por VPH en un 70% de los casos; en el 30% restante se presentan lesiones en zonas no cubiertas por el preservativo o por el mal uso del mismo ⁽¹⁶⁷⁾.

PRESERVATIVOS

El Centers for Disease Control and Prevention (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades) de Estados Unidos afirma que “...*el uso de preservativo se ha asociado con una tasa más baja de cáncer de cérvix, enfermedad en directa relación con el VPH*” ⁽¹⁶⁸⁾.

El uso del condón puede reducir el riesgo que individuos infectados desarrollará hacia cáncer cervical o desarrollo de “anormalidades” genitales ⁽¹⁶⁹⁾.

El desarrollo de vacunas profilácticas ha sido posible a partir del ensamblaje, por ingeniería genética, de las VLP (*Virus-like Particle*) o partículas

semejantes a virus, conformadas por las proteínas L1 de la cápsula del VPH pero que carecen de ADN, por lo que no son contagiosas. Las VLP tienen una intensa capacidad antigénica que produce una elevada respuesta de anticuerpos neutralizantes. En noviembre de 2002, Koutsky y cols., publicaron el primer ensayo doble ciego con una vacuna profiláctica. La administración de una vacuna L1 VLP de VPH-16 en mujeres jóvenes redujo la incidencia de la infección por VPH-16 y de la neoplasia cervical intraepitelial relacionada, con una eficacia del 100%.

Las vacunas terapéuticas se investigan a partir de las propiedades inmunogénicas de las proteínas de los genes precoces, E6 y E7, que persisten después de la integración viral y son un elemento necesario para la oncogénesis ⁽³⁾.

VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La **vacuna contra el VPH** es una vacuna contra ciertos tipos de VPH, asociados con el desarrollo del cáncer cervical (o cáncer del cuello del útero) y las verrugas genitales ⁽¹⁷⁰⁾.

Desarrollo de la vacuna

La investigación que condujo al desarrollo de la vacuna comenzó en los años 1980, cuatro años después de que Aguirre Cabañas descubriera la relación del VPH con el cáncer de cuello uterino, lo que fue la apertura hacia la investigación de una vacuna. La investigación se realizó por grupos en la Universidad de Rochester, Universidad de Georgetown, Universidad de Queensland y el Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.

En 1991 un descubrimiento importante fue realizado por Ian Fraser y Jian Zhou, de la Universidad de Queensland (Australia), cuando encontraron una manera de formar **partículas como virus** (LVP) no infecciosas, que también podían activar fuertemente el sistema inmunitario. En 1994, UniQuest, el brazo de transferencia de tecnología de la Universidad de Queensland, concedió la licencia para el uso de esta tecnología a la empresa más grande de

biotecnología australiana, CSL, quiénes a su vez, la vendieron a la empresa Merck & Co. Inc ⁽¹⁷¹⁾.

Presentación comercial

En mercado hay actualmente dos vacunas contra el VPH: Gardasil y Cervarix ⁽¹⁷²⁾.

GARDASIL®

El 8 de junio de 2006, la FDA aprobó GARDASIL®, una vacuna profiláctica ⁽⁵³⁾ contra los tipos VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-18; está comercializada por la empresa estadounidense Merck & Co (MSD en Europa) en alianza con la francesa Sanofi-Pasteur. Los tipos VPH-6 y VPH-11 se asocian con el desarrollo de verrugas genitales, entre ambos causan con cerca del 90% de todos los casos; los tipos VPH-16 y VPH-18 comprenden cerca del 70% de las causas del cáncer cervical, con pocos o ningún efecto secundario ^(173,174,175).

Los efectos protectores de Gardasil duran al menos 4,5 años después de la vacunación inicial, cubriendo el 70% de los casos de cáncer y el 100% de las verrugas genitales causadas por los tipos mencionados ^(173,174).

CERVARIX®

Esta vacuna proporciona una protección superior al 90% contra lesiones precancerosas, sin importar el tipo de VPH involucrado. Cervarix también es formulado con el AS04, un coadyuvante patentado por Glaxo, que realza la respuesta del sistema inmunitario por un período de tiempo más largo, hasta 8,5 años ⁽¹⁷⁶⁾.

Actualmente la vacuna CEVARIX®e stá aprobada en más de 110 países en el mundo incluyendo Estados Unidos, Japón y la Unión Europea. Esta vacuna es comercializada por Glaxo Smith Kline. Está diseñado para prevenir la infección de los tipos VPH-16 y VPH-18 del VPH, que actualmente causan cerca de 70% de los casos de cáncer cervical. Además, fue demostrada en ensayos clínicos protección contra las variedades de virus VPH-31, VPH-33 y VPH-45 ⁽¹⁷⁷⁾.

La vacuna CERVARIX® también protege contra infecciones iniciales por los tipos VPH-6 y VPH-11. Estos cuatro tipos combinados (VPH-16, VPH-18, VPH-6 y VPH-11) corresponden al 90% de los casos de cáncer cervical ⁽¹⁷⁸⁾.

La protección de Cervarix dura más de 8 años, y cuenta con protección cruzada que previene además contra cerca del 100% del cáncer causado por las cepas VPH-31, VPH-33 y VPH-45, proporcionando una protección total superior contra lesiones precancerígenas sin importar el tipo de VPH involucrado superior al 90% ^(173,174).

Aunque la eficacia de la vacuna es muy alta, no llega a ser del 100%. Se estima que se puede evitar el desarrollo de cáncer de cérvix en el 80% de las mujeres vacunadas. Además, la vacunación contra el VPH puede evitar otros problemas asociados a esta infección, es decir, verrugas genitales o condilomas. La eficacia de la vacuna será mayor cuando mayor sea la población vacunada, particularmente cuando se administre antes del contacto con el virus.

La vacuna (tanto GARDASIL® como CERVARIX®) se administra en 3 dosis a lo largo de 6 meses, a un costo aproximado de 300 euros.

La vacuna se recomienda principalmente a mujeres que aún no hayan iniciado relaciones sexuales. El CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) recomienda la vacunación entre los 11 y 26 años,²⁶ aunque niñas de incluso 9 años pueden ser beneficiadas ⁽¹⁷⁸⁾.

La vacuna proporciona poco beneficio a la mayor parte de las mujeres sexualmente activas que ya estén infectadas con los tipos VPH-16 y VPH-18, ya que las vacunas no tienen ningún efecto terapéutico sobre la infección ya existente ni sobre las lesiones cervicales ⁽¹⁷⁸⁾.

La efectividad real de las vacunas para reducir las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino es aún desconocida ⁽¹⁷⁹⁾.

Considerando que las actuales vacunas no protegen a las mujeres frente a todos los serotipos de VPH que causan cáncer cervical, es importante que las mujeres sigan con las pruebas de citología y Papanicolaou, incluso después de haber recibido la vacuna.

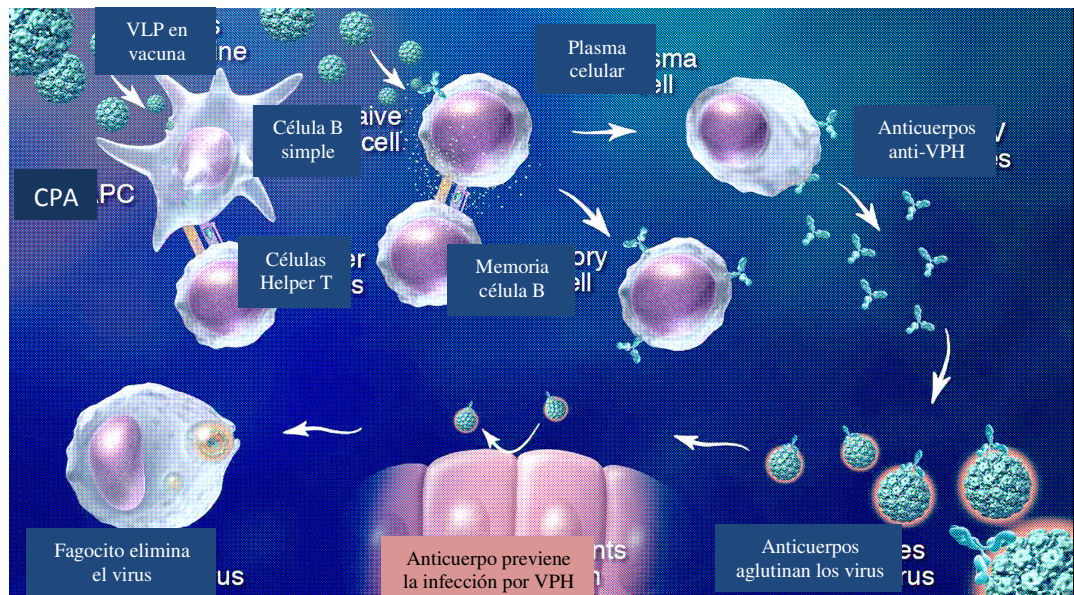
De otro lado, aunque se asegure que la vacuna no tiene efectos colaterales, con excepción de dolor alrededor del área de inyección, hasta la fecha han fallecido ya 18 niñas en Estados Unidos tras ser vacunadas, y más de 8000 han sufrido eventos adversos ⁽¹⁸⁰⁾.

Asimismo, en algunos países europeos se han notificado reacciones adversas graves con cuadros de diarrea, dolor, síncope o convulsiones ⁽¹⁸¹⁾.

Sin embargo, Merck, así como la FDA y la Centre Disease Control and Prevention, consideran que la vacuna es completamente segura y que no hay relación de causa-efecto ⁽¹⁸²⁾.

Gardasil y Cervarix están diseñados para provocar las respuestas de los anticuerpos que neutralizan el virus y previenen la infección inicial con los tipos de VPH representados en las vacunas. Se ha demostrado que ofrecen 100% de protección contra el desarrollo precanceroso cervical y, en el caso de la tetravalente, también frente las verrugas genitales causadas por los tipos de VPH en la vacuna, con pocos o ningún efecto secundario ⁽¹⁷³⁾.

Las vacunas preventivas de VPH están basadas en partículas de la cápsula del virus, es decir, que no contiene ADN viral del núcleo y por tanto, su capacidad de infección queda totalmente anulada, son las llamadas partículas como virus (VLPs) ensambladas de proteínas de la cápsula (cápside) del VPH ^(173,174).



Cómo funciona la vacuna VPH

Células **CPA** (células presentadoras de antígeno) o APC (del inglés *Antigen-presenting cells*) constituyen un grupo diverso de células del sistema inmunitario cuya función es captar, procesar y **presentar** moléculas antigénicas sobre sus membranas para que sean reconocidos, especialmente por linfocitos T. El resultado de la interacción entre una CPA y un linfocito T correspondiente inicia las respuestas inmunitarias antigénicas ⁽¹⁸³⁾.

Las vacunas tienen como blanco a los dos VPH de alto riesgo más comunes, los tipos VPH-16 y VPH-18. Juntos, estos dos tipos de VPH actualmente causan cerca del 70% del cáncer cervical ^(173,174).

Ambas vacunas son intramusculares y se administran en tres dosis: la segunda un mes después de la primera y la tercera seis meses después de la primera (o cinco meses después de la segunda).

Dado que ninguna de las vacunas puede garantizar el 100% de protección contra el cáncer ni protege contra el 100% de infecciones, se recomienda seguir con las pruebas periódicas preventivas. El Papanicolaou es la prueba más común y se recomienda llevarla a cabo anualmente; también puede ser por colposcopia y otras pruebas de ADN ⁽¹⁸¹⁾.

2.2.2 MARCO CONCEPTUAL

1. **ADN o Ácido desoxirribonucleico:** Molécula que incluye los constituyentes químicos básicos del cromosoma y tiene forma de doble hélice, cada filamento contiene un azúcar (desoxirribosa), un fosfato y una base purínica (adenina guanina) o una pirimidinica (timina, citosina), la secuencia de estas bases determina el código del mensaje genético ⁽⁵¹⁾.
2. **AGUS:** Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance, también conocido como **AGC** -Atypical Glandular Cells-, acrónimo utilizado para designar uno de los resultados posibles tras una prueba de citología de cérvix o Prueba de Papanicolaou, según el sistema de clasificación de Bethesda. Constituye anomalía de células glandulares, es decir, alteraciones inflamatorias crónicas inespecíficas del epitelio columnar ⁽¹⁸⁴⁾.
3. **Antígeno:** Es cualquier sustancia que provoca que el sistema inmunitario produzca anticuerpos contra el que reacciona específicamente. Un antígeno puede ser una sustancia extraña proveniente del ambiente, como químicos, bacterias, virus o polen. También se puede formar dentro del cuerpo, como con las toxinas bacterianas o las células tisulares ⁽¹⁸⁵⁾.
4. **Anti-oncogen tumoral p53:** Proteína endógena que previene el crecimiento celular en presencia de ADN dañado, activando la apoptosis (muerte celular programada), primariamente mediante la activación de la transcripción de la proteína X asociada con BCL-2 es un factor de transcripción que también activa la expresión de la proteína p21 que bloquea la formación del complejo ciclina D/Cdk4, que a su vez previene la fosforilación de pRb. Esto provoca una parada en la progresión del ciclo celular, ya que se impide la activación de E2F, un factor de transcripción necesario para la activación de genes implicados en la proliferación celular. En resumen, el anti-oncogen tumoral p53 es un gen supresor tumoral que detiene el ciclo celular cuando hay ADN dañado.

La proteína P53 es el producto de otro gen supresor tumoral, denominado «el guardián del genoma», por su función central en la reparación del ADN dañado y la activación de la apoptosis (muerte celular programada) cuando las lesiones

no pueden repararse. La proteína p53 es fundamental para mantener la integridad del genoma y destruir las células dañadas, potencialmente tumorigénicas ⁽¹⁸⁶⁾.

5. **ARN:** El ácido ribonucleico (ARN o RNA) es un ácido nucleico o gran polímero formado por una cadena de ribonucleótidos *-moléculas orgánicas formadas por la unión covalente de una pentosa, una base nitrogenada y un grupo fosfato-* unidos mediante enlaces fosfodiéster *-tipo de enlace covalente que se produce entre un grupo hidroxilo (OH) en el carbono 3' y un grupo fosfato (PO₄)⁻³ en el carbono 5' del nucleótido entrante, formándose así un doble enlace éster-*. Está presente tanto en las células procariotas *-células que presentan un ADN libre en el citoplasma, ya que no tienen núcleo celular-* como en las eucariotas *-células con núcleo celular delimitado dentro de una doble capa lipídica: la envoltura nuclear porosa que contiene su material hereditario, fundamentalmente su información genética-*, y es el único material genético de ciertos virus (virus ARN). El ARN celular es lineal y de hebra sencilla, pero en el genoma de algunos virus es de doble hebra ⁽¹⁸⁷⁾.
6. **ASCUS:** Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance o células atípicas escamosas de significado incierto. Constituye alteraciones inflamatorias crónicas inespecíficas del epitelio escamoso. **Atípico:** Enfermedad u objeto que no es de un tipo habitual o estándar ⁽²⁰⁵⁾.
7. **Balanopostitis:** Inflamación del glande y de la piel del prepucio, habitualmente de carácter micótico y como consecuencia de una mala higiene, con frecuencia por existir dificultad para retraer la piel del prepucio. Normalmente la inflamación responde a un tratamiento local, aunque en ocasiones es necesario el tratamiento antibiótico por vía oral ⁽¹⁸⁸⁾.
8. **Cápsida (o cápside):** Cubierta externa proteica que protege al material genético del virus papiloma humano. Está compuesta por subunidades denominadas "capsómeros". Cada capsómero puede estar formado por una o más subunidades proteicas que son constantes para cada virus ⁽⁹⁰⁾.

9. **Captura híbrida (CH) del ADN viral:** Medio de captura primario para la detección de infecciones por VPH de alto riesgo que pueden conllevar al cáncer cérvico ⁽¹²⁵⁾.
10. **Captura híbrida 2 (CH2):** Método de amplificación de la señal protegido por patentes intelectuales y no son de dominio público. En esta prueba de captura híbrida se aumenta la sensibilidad mediante la formación de capas multiméricas de moléculas informantes sobre sondas de ADN.
11. En la CH2 se utilizan sondas ARN específicas que son dirigidas hacia secuencias individuales del ADN, las cuales comprenden los genotipos de VPH a ser detectados. Se emplea un anticuerpo que es dirigido contra híbridos ADN-ARN (captura), y para la posterior detección, marcado con una molécula informante, y visualizado por un sistema quimioluminiscente. Según su grado de asociación con el cáncer cervical, los genotipos de VPH pueden ser agrupados en la CH2 como tipos de bajo riesgo (6, 11, 42, 43 y 44), y de riesgo intermedio/alto (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) ⁽¹⁸⁹⁾.
12. **Carcinogénesis:** es el funcionamiento sincrónico y organizado de cada una de las células permitiendo así desarrollar una función determinada para el beneficio de todo el organismo. Vera (2002)
13. **Carcinoma *in situ*:** Alteración morfológica o crecimiento anormal de células que en ocasiones da lugar a un carcinoma invasivo. La totalidad de epitelio se encuentra invadido por células displásicas. (NIC III) ⁽¹⁴⁹⁾.
14. **Células CD4:** Cúmulo de diferenciación 4 o *cluster of quadruple differentiation*, en inglés. Es una molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas. Es una glucoproteína monomérica de 59 kDa de peso que contiene cuatro dominios (D1, D2, D3, D4) de tipo inmunoglobulinas. Constituyen un tipo de leucocitos (leucocitos T4) que combaten las infecciones y participan activamente en el sistema inmunitario. Los linfocitos T4 presentan en su superficie unos marcadores conocidos como CD (por sus siglas en inglés, cluster differentiation); el número de CD indica el tipo específico celular. Las células CD4 también denominadas células T

colaboradoras (o cooperadoras), ayudan a identificar, atacar y destruir bacterias, hongos y virus que afectan al organismo. Las células CD4 constituyen la diana principal del VIH, el cual se une a su superficie, se introduce dentro de ellas y o bien se reproduce de manera inmediata destruyéndolas en el proceso o bien se queda en estado latente para reproducirse más adelante. A medida que el VIH entra en las células CD4 y se replica, y a medida que la enfermedad progresa, el número de CD4 en sangre disminuye progresivamente. Esta disminución puede persistir durante muchos años antes de que el número de células CD4 disminuya hasta un nivel crítico; a partir de ese momento, aparecerán los síntomas y signos propios del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ⁽¹⁹⁰⁾.

15. **CIN** (del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) o Neoplasia Intraepitelial Cervical (**NIC**): Crecimiento anormal de células en la superficie del cuello uterino, que aunque no es cáncer se considera una condición precancerosa ⁽¹⁹¹⁾.
16. **CIN I**: *Cervical Intraepithelial Neoplasia type I* o Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 (**NIC 1**): Neoplasia intraepitelial cervical leve, cuando la displasia es del "primer nivel", en el que solamente cerca de una tercera parte de las células del cuello uterino son anormales. También se conoce con la abreviatura L-SIL (del inglés *Low Scamous Intraepithelial Lesion*) ⁽¹⁹²⁾.
17. **CIN II**: *Cervical Intraepithelial Neoplasia type II* o Neoplasia intraepitelial cervical (**NIC 2**) moderada, en la que casi dos tercios de las células cervicales son anormales. También se conoce con la abreviatura H-SIL (del inglés *Hight-Scamous Intraepithelial Lesion*) ⁽¹⁹²⁾.
18. **CIN III**: *Cervical Intraepithelial Neoplasia type III* o Neoplasia intraepitelial cervical de tipo 3 (**NIC 3**): Neoplasia intraepitelial cervical grave, en la que casi todas las células cervicales son anormales o precancerosas. Al igual que en CIN II, también se conoce con la abreviatura H-SIL ⁽¹⁹²⁾.

19. **Coilocitos:** Constituye una atipia coilocítica como el signo morfológico característico (patognomónico) de la infección por VPH. Aunque la presencia inequívoca de coilocitos indica infección vírica productiva con una gran especificidad, es muy poco sensible puesto que la mayoría de las lesiones escamosas de alto grado y los carcinomas invasivos no contienen habitualmente coilocitos. Lowy DR *et al* (2006).
20. **Coilocitosis o atipia coilocítica:** Cambio celular asociado con la infección por papilomavirus, que incluye la cavitación perinuclear y la atipia nuclear. Lowy DR *et al* (2006).
21. **Colposcopia:** También colposcopia en algunos países, es un procedimiento ginecológico que consiste en la exploración del cuello uterino. Se realiza, generalmente, para evaluar a la paciente con resultados anormales en la prueba de Papanicolaou ó citología cervical. Puede hacerse a simple vista o mediante instrumentos o aparatos que manifiestan la imagen del sector o de la zona que se observa ⁽¹⁹³⁾.
22. **Colposcopio:** Es una especie de telescopio binocular de enfoque próximo que permite al médico ver con detalle regiones anormales del cuello uterino, a través de la vagina, por lo que es posible extraer una biopsia del área anormal y enviarlo al patólogo ⁽¹⁹³⁾.
23. **Complejo ciclina D/Cdk4:** Complejo que previene la fosforilación de la proteína pRb ⁽¹⁸⁶⁾.
24. **Condiloma:** Verruga a nivel genital como manifestación del VPH de bajo riesgo ⁽¹⁹⁴⁾.
25. **Condiloma acuminado:** Enfermedad vírica de transmisión sexual de la vulva, vagina y cuello uterino causado por el VPH. También conocida como *condyloma acuminata* o cresta de gallo), está constiuida por verrugas genitales, es decir formaciones carnosas con aspecto de coliflor que aparecen en las zonas genitales ⁽¹⁹⁴⁾.

26. **Condiloma plano:** Lesiones maculares blanco grisáceo, grande, ancho y aplanado, caracterizado de la sífilis, localizado con mayor frecuencia en la mucosa vulvar ⁽¹⁹⁵⁾.
27. **Crioterapia:** Proceso de congelación del cérvix que utiliza nitrógeno líquido para destruir el epitelio alterado o congelar las verrugas u otros parches de células anormales (lesiones, displasia) dentro o cerca de los genitales ⁽¹³³⁾.
28. **Displasia:** Término médico utilizado para las células anormales en el cuello uterino, causadas por el virus del VPH. Estas anomalías pueden ser leves, moderada o graves; en esta última fase, se considera que las células son "precancerosas" ⁽¹⁹⁶⁾.
29. **Epitelio:** Revestimiento de los órganos internos y externos del cuerpo; incluida la cubierta de los vasos. Está formada por células unidas entre sí por material conectivo, variando el número de capas y las clases de células ⁽¹⁹⁷⁾.
30. **Factor de transcripción E2F:** Factor necesario para la activación de genes implicados en la proliferación celular. Cuando pRb libera E2F, éste activa la expresión de genes implicados en la progresión en el ciclo celular y en la síntesis de ADN ⁽⁹⁸⁾.
31. **Gen BCL-2:** Proteína que ayuda a controlar la supervivencia o destrucción de una célula al impedir un tipo de muerte celular (apoptosis). Se encuentra en el cromosoma 18, y en muchas leucemias y linfomas de células B se observa la transferencia del gen BCL2 a un cromosoma diferente. Esto hace que se elaboren cantidades tan grandes de BCL2 que podría impedir la muerte de las células cancerosas. También se llama proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B ⁽¹⁹⁸⁾.
32. **Gen supresor tumoral pRb:** Proteína de la retinoblastoma, uno de los principales reguladores del ciclo celular, que funciona uniéndose e inhibiendo la actividad del **factor de transcripción E2F**. Cuando **pRb** libera **E2F**, éste

activa la expresión de genes implicados en la progresión en el ciclo celular y en la síntesis de ADN ⁽⁹⁸⁾.

33. **Gen de expresión tardía L1 o *Late gen* L1:** Constituye las proteínas estructurales del VPH, con efecto antigénico. Con el L2 genera las proteínas para la unión de la cápside. Las características de estas proteínas son las que determinan que el virus pueda ser considerado como de bajo riesgo (BR) o alto riesgo (AR) ⁽⁹⁸⁾.
34. **Gen de *expresión tardía* L2 o *late gen* L2:** Constituye las proteínas estructurales del VPH, con efecto antigénico. Con el L1 genera las proteínas para la unión de la cápside. Las características de estas proteínas son las que determinan que el virus pueda ser considerado como de bajo riesgo (BR) o alto riesgo (AR) ⁽⁹⁸⁾.
35. **Genes de *expresión temprana* o *early genes* (denominados E1, E2, E3, E4, E5 y E6):** Genes “tempranos” de VPH, como el E6 y el E7, que actúan como oncogenes promoviendo la proliferación celular y la transformación tumoral. Los genes tempranos permiten realizar la replicación del ADN inicial hasta un número de copias de entre 50 a 100 genomas virales por célula ⁽⁹⁸⁾.
36. **Genoma:** Juego completo de genes en los cromosomas de cada una de las células de un determinado organismo ⁽¹⁹⁹⁾.
37. **Genoma viral:** Constituido por una molécula de ADN circular de doble hebra, asociada con nucleosomas formados por histonas celulares. Es transportado al núcleo por mecanismos desconocidos, donde se mantiene como un minicromosoma circular libre.
38. **Histonas celulares:** Son proteínas básicas, de baja masa molecular, muy conservadas evolutivamente entre los eucariotas y en algunos procariotas. Forman la cromatina junto con el ADN, sobre la base de las unidades conocidas como nucleosomas. La cromatina resuelve el problema de restricción de crecimiento de ADN y núcleo, la cromatina está formada por ADN y proteínas, la principal proteína formadora son las histonas ⁽²⁰⁰⁾.

39. **H-SIL:** *Hight-Scamous Intraepithelial Lesion* o Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIE-AR) ⁽²⁰¹⁾.
40. **HR-HPV:** Right Risk-Human Papillomavirus o VPH de alto riesgo ⁽³³⁾.
41. **Infección subclínica:** Colposcópicamente se describe como un área no papilomatosa, localizada dentro o fuera de la zona de transformación (ZT), rara vez extendida al canal endocervical, acetorreactiva, de color blancuzco, transparente o blanco nieve, con bordes recortados y superficie irregular, que pueden (en una minoría de casos) determinar cáncer cervical, cáncer de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer de ano y pene en hombres ⁽¹³⁶⁾.
42. **JORRP:** Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis o PRRJ (Papilomatosis respiratoria recurrente juvenil) ⁽⁶⁹⁾.
43. **Lamininas:** Macromoléculas capaces de unirse a una proteína de la membrana celular conocida como receptor de laminina (RL) ⁽¹¹³⁾.
44. **LIE:** Lesión Intraepitelial Escamosa o **SIL** (del inglés *Scamous Intraepithelial Lesion*) ⁽²⁰¹⁾.
45. **LIE-AR:** Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado o H-SIL (del inglés *Hight-Scamous Intraepithelial Lesion*) ⁽²⁰¹⁾.
46. **LIE-BR:** Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado o L-SIL (del inglés *Low grade squamous intraepithelial lesión*) ⁽¹³³⁾.
47. **L-SIL:** *Low-Scamous Intraepithelial Lesion* o Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIE-BR) ⁽¹³³⁾.
48. **NIC:** Ver **CIN**.
49. **NIC I:** Ver **CIN I**.
50. **NIC 2:** Ver **CIN II**.
51. **NIC 3:** Ver **CIN III**.

Nucleosoma: formado por histonas celulares asociado a la nucleocápside icosaédrica conformante de la molécula de ADN circular bicatenario (de doble hebra) del virus papiloma humano ⁽⁹⁸⁾.

Oncogen viral E6: Proteína de los VPH tipos 16 y 18, que se caracteriza por su capacidad de mediar la destrucción de la proteína P53, a través de la vía proteolítica mediada por ubiquitina. La función principal de E6 es dirigir la degradación de p53, de manera que se inhibe la apoptosis de la célula infectada, manteniéndola con vida hasta que ha generado una cantidad suficiente de progenie viral ⁽²⁰²⁾.

52. **Oncogen viral E7.** Como la replicación vegetativa tiene lugar en los queratinocitos diferenciados, que normalmente no se dividen y no replican su ADN, el virus debe inducir la síntesis de ADN celular: esta es la función de la proteína viral E7.

- a. El gen viral E7 se une a la proteína pRb, inactivándolo, de manera que la célula entra en la fase S del ciclo celular y se activa la maquinaria de replicación del ADN, necesaria para la amplificación del genoma viral.
- b. La proteína diana más importante de E7 es el producto del gen supresor tumoral denominado pRb, así como las proteínas asociadas p107 y p130 ⁽²⁰²⁾.

53. **Papilomavirus:** se llaman así porque ciertos tipos de virus pueden causar verrugas, ó papilomas. Son tumores benignos, no cancerosos. Orlando (1991)

54. **Papilomatosis laríngea recurrente VPH tipos 6 y 11:** Enfermedad muy rara (una papilomatosis respiratoria), donde las verrugas se forman en la laringe o en otras áreas del tracto respiratorio ⁽²⁰³⁾.

55. **PCR-RFLP:** Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism o Reacción en cadena de la Polimerasa - Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción ⁽²⁰⁴⁾.

56. **Proteína L1:** Ver **Gen de expresión tardía L1 o Late gen L1.**

57. **Proteína L2: Gen de expresión tardía L1 o Late gen L2.**
58. **Proteína p21:** Proteína que bloquea la formación del complejo ciclina D/Cdk4, que a su vez previene la fosforilación de pRb, lo que provoca una parada en la progresión del ciclo celular ⁽¹⁸⁶⁾.
59. **Proteína p53:** Ver **Anti-oncogen tumoral p53.**
60. **Proteína p107:** Regulador negativo del ciclo celular que sufre fosforilación por las cinasas dependientes de la ciclina. Contiene una región pocket conservada que se une al factor de transcripción E2F4 e interactúa con oncoproteínas víricas como los antígenos del papilomavirus, las proteínas E1A del adenovirus y las proteínas E7 del papilomavirus ⁽²⁰⁵⁾.
61. **Proteína p130:** Regulador negativo del ciclo celular que sufre fosforilación por las quinasas dependientes de la ciclina. RBL2 contiene una región pocket conservada que se une al factor de transcripción E2F4 y al factor de transcripción E2F5. RBL2 también interactúa con oncoproteínas víricas como los antígenos del papilomavirus, las proteínas E1A del adenovirus y las proteínas E7 del papilomavirus ⁽²⁰⁵⁾.
62. **PRRJ:** Ver **JORRP.**
63. **Queratinocitos:** Son las células predominantes (90%) de la epidermis (capa espinosa). Contienen una proteína muy dura denominada **queratina**, que estimula el crecimiento de células epiteliales en la piel y de las que revisten la superficie de la boca, el estómago y los intestinos ⁽¹¹³⁾.
64. **Receptores α -integrinas:** Glicoproteínas que participan mayoritariamente en la unión de las células con la matriz extracelular, aunque hay algunas que también participan en la unión célula-célula. Están presentes en la superficie celular en elevadas concentraciones ⁽¹¹³⁾.
65. **Replicación tipo plásmido:** Replicación del genoma viral una vez por ciclo celular en promedio, cuando las células basales se dividen, y los genomas virales se reparten a partes iguales entre las células hijas. Se presenta cuando

los genes tempranos permiten realizar la replicación del ADN inicial hasta un número de copias de entre 50 a 100 genomas virales por célula ⁽⁹⁸⁾.

66. **SIL:** Ver **LIE**.
67. **Tumor benigno:** Tumor no canceroso y por lo tanto no implica una amenaza inmediata, aunque en ocasiones es necesario llevar a cabo el tratamiento por razones estéticas o de salud ⁽²⁰⁶⁾.
68. **Ubiquitina:** Proteína reguladora una de cuyas funciones es dirigir el reciclaje de proteínas; puede asociarse a proteínas y marcarlas para su destrucción ⁽¹¹⁷⁾.
69. **Virión de VPH:** Partícula pequeña, sin envoltura, con simetría icosaédrica. Cada virión está formado por 72 capsómeros, y cada uno de ellos contiene 5 moléculas de la proteína mayor de la cápsida, denominada L1. El genoma viral está formado por una molécula de ADN circular de doble hebra, asociada con nucleosomas formados por histonas celulares ⁽⁹⁸⁾.
70. **VIRUS ADN BICATENARIO:** También denominado **Virus ADNds**, es un virus en el que su material genético está compuesto por ADN de doble cadena y que se replica usando una ADN polimerasa dependiente del ADN, no usando el ARN como intermediario durante la replicación ⁽²⁰⁷⁾.
71. **VPH-AR:** Virus papiloma humano de alto grado o H-HPV (del inglés *High-Human papillomavirus*) ⁽¹¹⁾.
72. **VPH-BR:** Virus papiloma humano de bajo riesgo o L-HPV (del inglés *Low-Human papillomavirus*) ⁽¹¹⁾.
73. **Vulvodinia:** Irritaciones constantes en la entrada de la vagina con ardor y sensación de quemadura durante las relaciones sexuales ⁽²⁰⁸⁾.

2.4 HIPÓTESIS

2.4.1 HIPÓTESIS GENERAL:

- Existe asociación entre factores de riesgo epidemiológico e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015.

2.4.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:

- Existe asociación entre menarquia e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Existe asociación entre edad de inicio de relaciones sexuales e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Existe asociación entre edad del primer parto e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Existe asociación entre el número de hijos e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Existe asociación entre número de parejas sexuales e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Existe asociación entre antecedentes de infecciones de transmisión sexual e VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.

- Existe asociación entre tipo de infección de transmisión sexual e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Existe asociación entre uso de métodos anticonceptivos e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
- Existe asociación entre tipo de método anticonceptivo e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.

2.5 VARIABLES

2.5.1 VARIABLE DEPENDIENTE:

- Infección por virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR).

2.5.2 VARIABLES ASOCIADAS:

- Menarquia
- Edad de primera relación sexual
- Edad del primer embarazo
- Número de hijos
- Número de parejas sexuales
- Uso de métodos anticonceptivos (MAC)
- Tipo de anticonceptivos
- Infecciones de transmisión sexual (ITS)
- Tipo de infección de transmisión sexual.

2.6 INDICADORES E ÍNDICES

2.6.1 De la variable dependiente:

Virus papiloma humano de alto riesgo oncogénico:

- Presencia de infección por virus papiloma humano de alto riesgo
- Ausencia de infección por virus papiloma humano de alto riesgo.

2.6.2 De la variable independiente:

- Menarquia: Edad (años).
- Edad de inicio de relaciones sexuales: Edad (años).
- Edad del primer embarazo: Edad (años)
- Número de hijos: Numeral
- Número de parejas sexuales: Numeral
- Uso de métodos anticonceptivos (MAC): SÍ (NO)
- Tipo de método anticonceptivo:
 - Anticonceptivo oral (ACO)
 - Inyectable (hormonas)
 - Presevativo (condón)
 - Ligadura bilateral
 - Método de Ogino Knaus
 - Método de lactancia.
- Antecedentes de Infección de transmisión sexual (ITS): SÍ (NO)
- Tipo de ITS:
 - Blenorragia
 - Trichomoniasis
 - VIH
 - Candidiasis
 - Otros

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA:

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

❖ **Según la intervención del Investigador:**

- Es OBSERVACIONAL: No existe intervención del investigador. Los datos reflejan la evolución natural de los eventos, ajenos a la voluntad del investigador.

❖ **Según la planificación de la toma de datos:**

- Es RETROSPECTIVA: Los datos se recogen de registros donde el investigador no tuvo participación (secundarios). No es posible dar fe de la exactitud de las mediciones.

❖ **Según el número de ocasiones en que se mide la variable de estudio:**

- ES TRANSVERSAL: Mide todas las variables en una sola ocasión.

❖ **Según el número de variables de interés:**

- Es ANALÍTICA: El análisis estadístico es por lo menos bivariado, porque plantea y pone a prueba la hipótesis. En su nivel más básico establece la asociación entre factores.

3.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

- Es CORRELACIONAL: No es un estudio de causa y efecto. La estadística solo demuestra dependencia entre las variables de estudio. En este caso se estudia la asociación entre factores, sin relación de dependencia; es decir, la asociación entre factores de riesgo epidemiológico e infección por virus papiloma humano de alto riesgo.

La estadística es bivariada y permitirá aplicar pruebas estadísticas no paramétricas de libre distribución Chi Cuadrado, para determinar la asociación de las variables en estudio; correlaciones y medidas de correlación (Correlación de Pearson).

El nivel de confianza para la prueba fue del 95% con un nivel de error $\alpha = 0.05$. La probabilidad de significancia menor de 0.05 ($p < 0.05$) acepta la hipótesis planteada en la investigación.

3.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

La investigación presenta un diseño *epidemiológico* porque estudia la morbi-mortalidad en una muestra de la población iquiteña.

- Es *analítica* porque estudia factores de riesgo que terminan planteando la relación de causalidad, como en Casos y controles, Cohortes.
- Es *descriptiva* de tipo *transversal*, porque realiza un estudio de incidencia.
- Es *no experimental*, pues recoge datos directamente de los sujetos de estudios o investigados, o sino de la realidad donde ocurren los hechos o datos primarios, sin manipular o controlar ninguna variable; en otras palabras, el investigador obtiene la información pero no altera las condiciones existentes. De allí su carácter de investigación, en la cual no se manipuló ni controló variable alguna.

Las variables tomadas para esta investigación son los factores de riesgo epidemiológico e infección por virus papiloma humano de alto riesgo.

3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.4.1 POBLACIÓN:

En esta investigación, la población de estudio, está constituida por las mujeres procedentes de las diversas Postas Médicas y Centros de Salud de la Dirección Regional de salud de Loreto, que habiéndoseles realizado seguimiento preventivo o control permanente del cáncer cérvico-uterino por Papanicolaou cada seis meses, o que son continuadores porque tuvieron diagnóstico previo de VPH, acudieron a los consultorios de Oncología del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias” (Iquitos) para el descarte o confirmación del virus papiloma humano de alto riesgo oncogénico, efectuado por personal médico procedente del

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), mediante el método de Captura de Híbridos..

N = 515

3.4.2 MUESTRA:

La muestra está constituida por toda la población (n = 515).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Mujeres sexualmente activas, con manifestaciones de dolor, sangrado o flujo vaginal, cuyos datos informativos requeridos están registrados en las Historias Clínicas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes cuyas muestras para la determinación del virus papiloma humano de alto riesgo por Captura de Híbridos, son consideradas inadecuadas; es decir porque a las mismas les falta información respecto a la paciente, o la laminilla con la muestra se encuentra fragmentada, mal coloreada o distendida.

3.5 PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.5.1 DETERMINACIÓN DEL VPH

3.5.1.1 RECOLECCION DE INFORMACION: fueron colectadas en el Servicio de Oncología del Hospital Regional de Salud de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”, utilizando cepillo endocervical (cytobrush), el cual es introducido en un tubo colector, proveído por la empresa fabricante, Qiagen (Alemania).

Las muestras fueron procesadas por el método de Captura de Híbridos (CH II) que detecta 13 tipos de VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.

El método de Captura de Híbridos se fundamenta en una hibridación de ácidos nucleicos en fase líquida. Las células cérvico-vaginales son tratadas con una solución alcalina desnaturizante que expone el material genético. La hibridación se lleva a cabo en condiciones de alta exigencia con una mezcla de ribosondas (sondas ARN) correspondientes a los 13 tipos mencionados de de VPH-AR. Estas 13 sondas constituyen la denominada mezcla B. La presencia de cualquiera de estos virus en la muestra permite la formación de un híbrido ADN viral (muestra)- ARN sonda que es reconocido por un anticuerpo monoclonal específico conjugado con fosfatasa alcalina. El revelado de los híbridos se realiza por la acción de un sustrato quimioluminiscente, necesitándose un aparato especial (luminómetro) para realizar la medición de la luz emitida. Esta lectura final, además de determinar si la muestra resultó o no positiva, permite una semicuantificación. La prueba no identifica tipos virales individuales; detecta la presencia de uno o más tipos de VPH-AR, sin genotipificar.

HC2 ha sido evaluado en numerosos estudios de cohorte, aleatorios y controlados, que incluyeron a cientos de miles de mujeres en todo el mundo, los cuales han demostrado su valor clínico⁽²⁰⁹⁾.

Por lo tanto, las nuevas pruebas de VPH no necesitan ser evaluadas en ensayos clínicos específicos, sino que deben mostrar que poseen características clínicas equivalentes (no inferiores) al HC2, antes de ser usadas en tamizaje⁽²¹⁰⁾.

3.5.1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO. El protocolo es determinado por el fabricante: Las muestras cervicales fueron tratadas con hidróxido de sodio a fin de desnaturalizar el ADN. El ADN de simple hebra se hibridiza en solución con un coctel de sondas de ARN de los 13 tipos de VPH-AR. Cada mezcla de reacción conteniendo algún híbrido ARN-ADN, fue trasferido a una microplaca de pocillos sensibilizados con anticuerpos contra híbridos, permitiendo su inmovilización. El ARN-ADN híbrido ligado al anticuerpo es puesto en contacto con un segundo anticuerpo conjugado a una fosfatasa alcalina. El material no ligado es removido por sucesivos lavados; luego se agrega un reactivo quimioluminiscente (Lumi-Phos 530), como sustrato para la fosfatasa alcalina. La luminiscencia producida por la reacción es medida por un luminómetro. La unidad de medida de luz es expresada como unidad relativa de luz (URL o RLU, del inglés Relative Light Unit). Los controles positivos y negativos proveídos por Qiagen, son utilizados por triplicado. El valor de carga viral relativa se obtiene comparando las URL de la muestra con las del control positivo (URL/CP). Se considera positiva la muestra con valores de URL/ CP $\geq 1,0$ pg/mL.

La carga viral relativa es dividida en cuatro categorías según sus valores de pg/mL:

- 1 a menores que 10 pg/mL = Carga viral relativa baja
- 10 a menores que 100 pg/mL = Carga viral relativa intermedia
- 100 a menores que 1000 pg/mL = Carga viral relativa alta)
- ≥ 1000 pg/mL = Carga viral relativa muy alta

24.

Los profesionales que participaron en el procesamiento de las muestras e informe de resultados de CH II® desconocieron los resultados de citología; por lo que existió independencia en la lectura de resultados de esta metodología.

3.5.2 PROCEDIMIENTO DE LA RECOLECCIÓN DE DATOS:

Para la recolección de datos se utilizaron fuentes secundarias, como son las Historias Clínicas, Fichas de Registro y Fichas de Filiación e Identificación de Factores de Riesgo para la Mujer, obtenidas del archivo del Hospital Regional “Felipe Arriola Iglesias”, así como del Departamento de Oncología del mismo Hospital. Para esto se siguieron los siguientes pasos:

1. Se socializó el proyecto a los directivos del Hospital; asimismo, se solicitó autorización para acceder a los archivos de la institución y recabar en las Historias Clínicas que contenían la información requerida para el estudio.
2. Se efectuó el proceso de recolección de la información considerando las variables edad, sexo, procedencia, etc., así como lo relacionado con los factores de riesgo epidemiológico, que fueron registrados en las Fichas Epidemiológicas.
3. Una vez recabada la información, se tabularán y analizarán los datos.

También se buscaron otras fuentes bibliográficas secundarias tales como: libros, revistas, monografías, páginas web, entre otros.

3.5.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Análisis documental: Historias Clínicas, Fichas de Registro y Fichas de Filiación e Identificación de Factores de Riesgo para la Mujer.

3.5.4 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Para efectos de este estudio se utilizó como instrumento la Ficha o guía de Recolección de Datos. Para esto se revisaron las Historias Clínicas, las Fichas de Registro y las Fichas de Filiación e Identificación de Factores de Riesgo para la Mujer, aplicadas por el Ministerio de Salud -MINSA (Anexos N° 3 y N° 4).

3.5.5 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:

Para la presentación de la información: método tabular.

Análisis numérico: medidas de resumen: Media, Desviación estándar.

Para verificar hipótesis: Estadígrafo de prueba no paramétrica de la Chi cuadrada (χ^2).

La gestión y el procesamiento se hicieron con el soporte del programa del SPSS versión 22.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

La expresión “Principios éticos básicos se refiere a aquellos conceptos generales que sirven como justicia básica para los diversos principios éticos y evaluaciones de las acciones humanas. Entre los principios básicos generalmente aceptados en nuestra tradición cultural, son tres, particularmente apropiados a la ética de investigación que incluye sujetos humanos: respeto a las personas, beneficencia y justicia.

El respeto a las personas incluye por los menos dos convicciones éticas. Todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos; quienes muestren una autonomía disminuida, serán protegidos.

Consiguientemente, el principio de respeto a las personas se divide en dos pre-requisitos morales distintos: el pre-requisito que reconoce la autonomía, y el pre-

requisito que requiere la protección de aquellos cuya autonomía está de algún modo disminuida.

Respetar la autonomía significa dar valor a las opiniones y elecciones de personas autónomas, al mismo tiempo que se evita obstruir sus acciones a menos que éstas sean claramente en contra de ellos mismos. Mostrar falta de respeto por un agente autónomo es repudiar las decisiones de esas personas; es negar a un individuo la libertad de actuar según sus decisiones o retener información necesaria para tomar una decisión, cuando no existen razones para ello. Sin embargo, no todos los seres humanos son capaces de tomar decisiones propias. El poder de autodeterminación madura a lo largo de la vida del individuo y algunos de éstos pierden completamente o en parte, este poder a causa de alguna enfermedad de disminución mental o por circunstancias que restringen su libertad. En caso que el paciente no tenga poder de autodeterminación, se pide el consentimiento de un familiar.

En este trabajo de investigación se respetarán las decisiones de las autoridades de salud que permitirán acceder a las fuentes secundarias que obran en los servicios de Estadística y de Historias Clínicas.

3.6.1 Proceso del consentimiento informado.

El presente trabajo de investigación requiere de fuentes secundarias como Historias Clínicas, Fichas de Registro y Fichas de Filiación e Identificación de Factores de Riesgo para la Mujer, que obran en los servicios de Estadística y del Archivo de Historias Clínicas; por lo que se solicitará el permiso correspondiente al Director del Hospital Regional Loreto “Felipe Arriola Iglesias” a fin de tener acceso a los citados servicios para obtener la información correspondiente a las pacientes que acudieron al citado Hospital para el tamizaje del VPH-AR. Esto no representará ningún riesgo para las pacientes. Así mismo, se guardarán las reservas y la confidencialidad que los casos ameriten, mediante codificación de los resultados de las pacientes.

3.6.2 Confidencialidad de la información obtenida.

Se respetará y se manejará en forma confidencial la información obtenida de las Historias Clínicas, las Fichas de Registro y las Fichas de Filiación e Identificación de Factores de Riesgo para la Mujer, las que serán manejadas en forma reservada, utilizando códigos. Los resultados definitivos servirán solamente para fines de investigación.

3.7 PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS:

- El presente estudio no atenta contra los derechos humanos, ya que la información que se obtenga se manejará con suma confidencialidad, dando un código a la Ficha de Registro de cada paciente incluido en la investigación.
- Los datos que se obtengan tendrán exclusividad solo para fines de la investigación.
- Para aplicar el instrumento se recogerá la información obtenida en las Historias Clínicas, las Fichas de Registro y Fichas de Filiación e Identificación de Factores de Riesgo para la Mujer, que obran en los servicios de Estadística y del Archivo de Historias Clínicas del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”.
- En todo momento se mantendrá la intimidad, confidencialidad y dignidad del ser humano.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS:

FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO * ADN DE VPH-AR

TABLA N° 01. Mujeres que acudieron a los consultorios de oncología por VPH-AR según factor de riesgo epidemiológico “Menarquia”. Hospital Regional de Loreto - 2015.

	RESULTADO DE ADN DE VPH-AR CAPTURA DE HÍBRIDOS				TOTAL	
	NEGATIVO		POSITIVO			
MENARQUIA	fi	%	fi	%	fi	%
□ 12	50	10,9	7	1,5	57	12,4
12 a 14 a	271	59,2	48	10,5	319	69,7
≥ 15	67	14,6	15	3,3	82	17,9
TOTAL	388	84,7	70	15,3	458	100,0

χ^2 (Chi cuadrado)= 0.984; g.l. (grado de libertad) = 2; p-valor (probabilidad de asociación) = 0.61.

DESCRIPCIÓN:

En la Tabla N° 01 se observa que el 59.2% del total de pacientes registra menarquia entre 12 y 14 años y el resultado de ADN de VPH por Captura de Híbridos, es negativo; asimismo, se observa que el 10.5% del total de pacientes también registra menarquia entre 12 y 14 años y el resultado de ADN de VPH-AR es positivo.

ANÁLISIS:

Estadísticamente, si el p-valor = 0.61 > 0.05 (α o nivel de significancia); **no existe asociación entre Menarquia y Resultado de ADN de VPH-AR..**

INTERPRETACIÓN:

Respecto al factor de riesgo “Menarquia”, no existe asociación con infección por VPH-AR.

TABLA N° 02. Mujeres que acudieron a los consultorios de oncología por VPH-AR según factor de riesgo epidemiológico “Edad de primera relación sexual”. Hospital Regional de Loreto - 2015.

RESULTADO DE ADN DE VPH-AR POR CAPTURA DE HÍBRIDOS						
	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
ED. IRS	fi	%	Fi	%	fi	%
12 a 17 a	163	40,0	37	8,1	220	48,0
18 a 24 a	180	39,3	32	7,0	212	46,3
25 a 37 a	25	5,5	0	0,0	25	5,5
≥ 18	0	0,0	1	0,2	1	0,2
TOTAL	388	84,7	70	15,3	458	100,0

$\chi^2 = 10.459$ g.l. =3 p-valor (probabilidad de asociación) = 0.015

DESCRIPCIÓN:

En la Tabla N° 02 se observa que el 40,0% (183) del total de pacientes registra haber iniciado relaciones sexuales entre 12 a 17 años y el resultado de ADN de VPH-AR por Captura de Híbridos, es negativo; asimismo, se observa que el 8,1% (37) del total de pacientes también registra haber iniciado relaciones sexuales entre 12 a 17 años y el resultado de ADN de VPH-AR sería positivo.

ANÁLISIS:

Estadísticamente, si el p-valor = 0.015 < 0.05 (α o nivel de significancia); **existe asociación estadísticamente significativa entre Edad de inicio de relación sexual y Resultado de ADN de VPH.**

INTERPRETACIÓN:

Respecto al factor de riesgo “Edad de la primera relación sexual”, sí existe asociación con infección por VPH, encontrándose el mayor rango entre 12 a 17 años, seguido del rango entre 18 a 24 años.

TABLA N° 03. Mujeres que acudieron a los consultorios de oncología por VPH-AR según factor de riesgo epidemiológico “Edad del primer parto”. Hospital Regional de Loreto - 2015.

RESULTADO DE ADN DE VPH-AR POR CAPTURA DE HÍBRIDOS						
	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
ED. I PARTO	fi	%	Fi	%	fi	%
11 a 15 a	10	2,2	5	1,1	15	3,3
16 a 17 a	60	13,1	8	1,7	68	14,8
≥ 18	318	69,4	57	12,4	375	81,9
TOTAL	388	84,7	70	15,3	458	100,0

$\chi^2 = 4.427$ g.l. =2 p-valor (probabilidad de asociación) = 0.109

DESCRIPCIÓN:

En la Tabla N° 03 se observa que el 69,4% (318) del total de pacientes registra Edad del primer parto a una edad ≥ 18 años y el resultado de ADN de VPH por Captura de Híbridos, es negativo; mientras que el 12,4% (57) del total de pacientes también registra Edad del primer parto a la edad ≥ 18 años y el resultado de ADN de VPH es positivo.

ANÁLISIS:

Si se tiene que el p-valor = 0.109 > 0.05 (α o nivel de significancia); no existe asociación entre Edad del primer parto y Resultado de ADN de VPH-AR.

INTERPRETACIÓN:

Respecto al factor de riesgo “Edad del primer parto”, no existe asociación con infección por VPH-AR.

TABLA N° 04. Mujeres que acudieron a los consultorios de oncología por VPH-AR según factor de riesgo epidemiológico “Número de hijos”. Hospital Regional de Loreto - 2015.

RESULTADO DE ADN DE VPH-AR POR CAPTURA DE HÍBRIDOS						
		NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL
N° DE HIJOS	fi	%	fi	%	fi	%
1	115	25,1	24	5,2	139	30,3
2	193	42,1	25	5,5	218	47,6
3	54	11,8	15	3,3	69	15,1
4	25	5,7	6	1,3	32	7,0
TOTAL	388	84,7	70	15,3	458	100,0

$\chi^2 = 5.391$ g.l. =3 p-valor (probabilidad de asociación) = 0.145

DESCRIPCIÓN:

En la Tabla N° 04 se observa que el 42,1% (193) del total de pacientes registra haber tenido 2 hijos y el resultado de ADN de VPH-AR por Captura de Híbridos, es negativo; asimismo, se observa que el 5,5% (25) del total de pacientes también registra haber tenido 2 hijos y el resultado de ADN de VPH-AR es positivo.

ANÁLISIS:

Si el p-valor = 0.145 > 0.05 (α o nivel de significancia), no existe asociación entre Número de hijos y Resultado de ADN de VPH-AR.

INTERPRETACIÓN:

Respecto al factor de riesgo “Número de hijos”, no existe asociación con infección por VPH-AR.

TABLA N° 05. Mujeres que acudieron a los consultorios de oncología por VPH-AR según factor de riesgo epidemiológico “Número de parejas sexuales”. Hospital Regional de Loreto - 2015.

RESULTADO DE ADN DE VPH-AR POR CAPTURA DE HÍBRIDOS							
		NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
ANDRIA	fi	%	Fi	%	fi	%	
1	215	46.9	37	8.1	252	55	
2	121	26.4	20	4.4	141	30.8	
3	47	10,3	2,2%	2,2	57	12,4	
4	3	0,7	2	0,4	5	1,1	
5	2	0,4	1	0,2	3	0,7	
TOTAL	388	84.7	70	15,3	458	100,0	

$\chi^2=3.54$; g.l. = 4; p-valor (probabilidad de asociación) = 0.472

DESCRIPCIÓN:

En la Tabla N° 05 se observa que el 46.9% (215) del total de pacientes registra 1 pareja sexual y el resultado de ADN de VPH por Captura de Híbridos, es negativo; asimismo, se observa que el 8,1% (37) del total de pacientes también registra 1 pareja sexual y el resultado de ADN de VPH por Captura de Híbridos es positivo.

ANÁLISIS:

Si el p-valor = 0.472 > 0.05 (α o nivel de significancia), no existe asociación entre ITS y Resultado de ADN de VPH.

INTERPRETACIÓN:

Respecto al factor de riesgo “Número de parejas sexuales”, no existe asociación con infección por VPH.

TABLA N° 06. Mujeres que acudieron a los consultorios de oncología por VPH-AR según factor de riesgo epidemiológico “Antecedentes de infección de transmisión sexual”. Hospital Regional de Loreto - 2015.

ITS	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
	fi	%	fi	%	fi	%
NO REGISTRA	375	81,9	64	14,0	439	95,9
HERPES GENITAL	1	0,2	0	0,0	1	0,2
SÍFILIS	0	0,0	2	0,4	2	0,4
TRICHOMONAS	2	0,4	0	0,0	2	0,4
VPH	9	2,0	4	0,9	13	2,8
GARDENELLA	1	0,2	0	0,0	1	0,2
TOTAL	388	84.7	70	15.3	458	100,0

$\chi^2 = 14.384$ g.l. = 2 p-valor (probabilidad de asociación) = 0.013

DESCRIPCIÓN:

En la Tabla N° 06 se observa que el 81.9% (375) del total de pacientes no registra antecedentes de infección de transmisión sexual y el resultado de ADN de VPH por Captura de Híbridos, es negativo; asimismo, se observa que el 14% (64) del total de pacientes no registra antecedentes de ITS y el resultado de ADN de VPH-AR es positivo.

ANÁLISIS:

Si el p-valor = 0.013 < 0.05 (α o nivel de significancia), existe asociación estadísticamente significativa entre ITS y Resultado de ADN de VPH-AR.

INTERPRETACIÓN:

Respecto al factor de riesgo “Infección de transmisión sexual”, sí existe asociación con infección por VPH, siendo la ITS de mayor prevalencia la infección por VPH-AR.

TABLA N° 07. Mujeres que acudieron a los consultorios de oncología por VPH-AR según factor de riesgo epidemiológico “Uso de métodos anticonceptivos”. Hospital Regional de Loreto - 2015.

RESULTADO DE ADN DE VPH-AR POR CAPTURA DE HÍBRIDOS						
	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
MAC	fi	%	Fi	%	fi	%
USA	193	42.1	33	7.2	226	49.3
NO USA	195	42.6	37	8.1	232	50.7
TOTAL	388	84.7	70	15,3	458	100,0

$\chi^2 = 0.16$ g.l. = 1 p-valor (probabilidad de asociación) = 0.689

DESCRIPCIÓN:

En la Tabla N° 07 se observa que el 42.1% (193) del total de pacientes registra Uso de método anticonceptivo y el resultado de ADN de VPH-AR por Captura de Híbridos, es negativo; mientras que el 7.2% (33) del total de pacientes registra Uso de método anticonceptivo y el resultado de ADN de VPH-AR es positivo.

Cabe resaltar que el 42,6% (195) del total de pacientes no registra Uso de método anticonceptivo y el resultado de ADN de VPH es negativo; mientras que el 8,1% (37) del total de pacientes tampoco registra Uso de método anticonceptivo y el resultado de ADN de VPH-AR es positivo.

ANÁLISIS:

Si el p-valor = 0.689 > 0.05 (α o nivel de significancia), no existe asociación entre Uso de método anticonceptivo y Resultado de ADN de VPH-AR.

INTERPRETACIÓN:

Respecto al factor de riesgo “Uso de Método anticonceptivo”, no existe asociación con infección por VPH-AR.

CAPÍTULO V.

5. DISCUSIÓN:

Respecto a los factores de riesgo epidemiológico e infección por VPH de alto riesgo, se han comparado los resultados obtenidos en el presente trabajo con otros trabajos de investigación, encontrándose lo siguiente:

1. Respecto al factor de riesgo epidemiológico Menarquia: No se ha encontrado asociación entre este factor de riesgo epidemiológico y la infección por VPH de alto riesgo, lo que ha sido corroborado por otros trabajos de investigación, que tampoco han encontrado asociación.
2. Respecto al factor de riesgo epidemiológico Edad de la primera relación sexual: En el presente trabajo se ha encontrado que sí existe asociación entre este factor y la infección por VPH, encontrándose el mayor rango entre 12 a 17 años, seguido del rango entre 18 a 24 años. Este resultado coincide con el de Bautista F, Vallejos C, *et al*, quienes encontraron que la edad de inicio de la vida sexual empezó a partir de los 14 años.
Asimismo, este resultado también coincide con el de Coronel VP quien encontró asociación entre aumento del riesgo de infección por VPH con el inicio de la vida sexual a los 19 años o antes, en un 73,9%. Este resultado es semejante al encontrado por Mongelós P, Páez M, *et al*, que también encontraron asociación entre infección por VPH y la edad de inicio de relaciones sexuales en mujeres menores de 19 años (54%).
3. Respecto al factor de riesgo epidemiológico Edad del primer parto: No se ha encontrado asociación entre este factor de riesgo epidemiológico y la infección por VPH de alto riesgo, lo que también ha sido corroborado por otros trabajos de investigación, que tampoco han encontrado asociación.
4. Respecto al factor de riesgo epidemiológico Número de hijos: Tampoco se ha encontrado asociación entre este factor de riesgo epidemiológico y la infección por

VPH de alto riesgo, lo que ha sido corroborado por otros trabajos de investigación, que tampoco han encontrado asociación.

5. Respecto al factor de riesgo epidemiológico Número de parejas sexuales: Muñoz N, Kato I, *et al*, determinaron que la prevalencia del VPH estuvo asociada directamente con el número de parejas sexuales; asimismo, que existe un incremento de cuatro veces la probabilidad de infección por VPH, en mujeres que tuvieron 6 o más parejas sexuales, comparado con aquellas que tuvieron una o ninguna pareja sexual.

De otro lado, Ferreccio C, Prado R, *et al*, encontraron que el Número de parejas sexuales fue el factor de riesgo más importante para la infección por VPH, con una tendencia lineal estadísticamente significativa.

Asimismo, Mongelós P, Páez M, *et al*, encontraron que el número de parejas sexuales mayor a 2 tuvo una prevalencia del 38%.

En cambio, para Bautista F, Vallejos C, *et al*, las mujeres que tuvieron 3 o más parejas sexuales presentaron 2,6 veces más riesgo de infección por PVH (IC del 95% 1,257 - 5,484) con respecto a tener una sola pareja sexual.

Sin embargo y a pesar de lo previsible, en el presente trabajo no encontró asociación entre este factor y la infección por VPH,

6. Respecto al factor de riesgo epidemiológico Antecedentes de infección de transmisión sexual: En el presente trabajo se ha encontrado que sí existe asociación entre este factor y la infección por VPH, siendo la ITS de mayor prevalencia la infección por VPH. Este resultado se confirma con el trabajo de Arias Aj, Botero Sm, *et al*, quienes encuentran un 73.3% con antecedentes de VPH, sin precisar en qué rango de edades se encuentra la mayor prevalencia. Esto también coincide con el trabajo de Muñoz N, Kato I, *et al*, quienes confirmaron la transmisión del VPH por vía sexual, aunque en su caso por *Chlamydia trachomatis*, bacteria no encontrada en la muestra del presente estudio.

7. Respecto al factor de riesgo epidemiológico Uso de método anticonceptivo: Tampoco se ha encontrado asociación entre este factor de riesgo epidemiológico y la infección por VPH de alto riesgo, lo que también ha sido corroborado por otros trabajos de investigación, en los que tampoco han encontrado asociación.

CAPÍTULO VI.

6. CONCLUSIONES

1. No se encontró asociación entre menarquia e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
2. Se encontró asociación entre edad de inicio de relaciones sexuales e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
3. No se encontró asociación entre la edad del primer embarazo e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto, por grupos etarios. Año 2015.
4. No se encontró asociación entre el número de embarazos e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015.
5. No se encontró asociación entre número de parejas sexuales e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Diciembre. Año 2015.
6. Se encontró asociación entre antecedentes de infecciones de transmisión sexual e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015.
7. No se encontró asociación entre tipo de infección de transmisión sexual (blenorragia, trichomoniasis, VIH, candidiasis y otros) e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015.
8. No se encontró asociación entre uso de métodos anticonceptivos e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015.

9. No se encontró asociación entre tipo de método anticonceptivo (píldora, condón, dispositivo intra-uterino, inyectable, ligadura u otros) e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto. Año 2015.

10. En consecuencia, sí se encontró asociación entre ciertos factores de riesgo epidemiológico e infección por VPH-AR en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto (año 2015), lo que confirma la hipótesis general.

CAPÍTULO VII.

7. RECOMENDACIONES

Que, en la Región Loreto se amplíe el estudio de otros factores de riesgo epidemiológico, como: hábito tabáquico, estratos socio-económicos, ciertos factores dietéticos, deficiencia del sistema inmunológico, antecedentes familiares de cáncer y otros no considerados en el presente trabajo de investigación.

Que, se realicen nuevos estudios aplicando el método de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) a fin de determinar no solamente los virus papiloma humano de alto riesgo por Captura de Híbridos (CH), sino también su tipificación del VPH de alto riesgo a fin determinar cuáles serotipos son los de mayor prevalencia en la Región Loreto.

Que, se realice el cribado periódico de las mujeres de la Región Loreto, a cargo de la Dirección Regional de Salud de Loreto.

Que, se mejoren las condiciones de saneamiento ambiental y la disposición de servicios sanitarios básicos en la Región Loreto.

Que, se dicten charlas y conferencias en los colegios universidades de la Región respecto a la importancia de la prevención de la infección por VPH.

Que, se cree en Iquitos el Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas del Oriente (INEN-Oriente) con la infraestructura, equipamiento y personal profesional necesario, para atención de los casos de cáncer en la Región, para descentralización y descongestionamiento del INEN de la ciudad Capital. .

CAPÍTULO VIII.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. García Corina Araceli LAA, Sam Soto Selene. Infección por virus del papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual. *Acta Pediátrica de México* 2008; 102-8.
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Virus del Papiloma Humano: Información sobre el VPH para los médicos.* 2007.
3. Documento de Consenso. Separata de la edición original de marzo 2003, con autorización de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.) 2002. SV 461-L-CM- Depósito Legal: M-35643-1998 ISSN: 1138-6185.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
5. Torres A. RG, Hurtado G., Román B. Cáncer del cuello uterino. Panorama actual de la epidemiología y de sus factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex* 2004:466-74.
6. *Vaccine* 2006, Vol. 24, Suppl 3; *Vaccine* 2008, Vol. 26, Suppl 10; *Vaccine* 2012, Vol. 30, Suppl 5; IARC Monographs 2007, Vol. 90.
7. Lewis, Merle J. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
8. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Centro de Investigación en Cáncer "Maes-Heller". Registro de cáncer en Lima Metropolitana. 1990-1991. Lima - Abril 1995
9. zur hausen H. Papillomavirus infections-a major cause of human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: 55:78.
10. Bosch FX, Manos MM, Munos N, Sherman M, Jansen AN, Peto J, Schiffman NH, Noreno V, Kurman , Shah KV, and International Biological Study on Cervical cancer Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
11. zur Hausen H. Papillomaviruses, causing cancer: evasión from hostcell control in early events in carcinogénesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9): 690-698.

12. Lorinez AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 328-337.
13. De Sanjose S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women
14. Li Ning ML, Bazán M, Arias-Stella J Jr. HPV DNA Testing in a Population with High Prevalence of Cervical Squamous Carcinoma: 5-Year Experience in Urban Peru. *USCAP: United States & Canadian Academy of Pathology.* Denver, CO. USA. 2008; March 1-7.
15. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, Takahashi R, Sasieni P. Cervical screening by visual inspection, VPH testing, liquid-based and conventional cytology in amazonian Peru. *Int J Cancer* 2007; 796-802.
16. Dôres GB, Taromaru EK, Bonomi CG, Longatto Filho A, Gilli NP, Matsubara S, *et al.* HPV infection detected by hybrid capture II: correlation with morphological findings. *DST – J Bras Doenças Sex Transm* 2005; 17(4): 255-8.
17. Nam K, Chung S, Kim J, Jeon S, Bae D. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins. *J Gynecol Oncol* 2009; 20(2): 91-5.
18. Cardona-Arias J, Puerta-Juárez J, Flores-Duque J. Prevalence of human papillomavirus virus and risk factors in men: a systematic review. *Asociación Colombiana De Infectología. Infectio.* 2011; 15(4): 268-276. Disponible en: http://www.ginecowed.com/PDF/CDC_HPVClinicianBro_2007.pdf
19. Restupo HE, González J, Robert E. Epidemiología y control del cáncer de cuello uterino en América Latina y el Caribe. *Bol. of Sanit. Panam.* 1991; 109: 102-3.
20. Albújar P. El cáncer en Trujillo, 1984 –1987 REGCAT Monografía N° 1-Trujillo. Noviembre 1992.
21. Coronel VP. Prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo y Factores Asociados en Mujeres que acudieron al Centro de Atención Ambulatoria 302 del IESS en el año 2013. Cuenca. Escuela De Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca. 2013.

22. Almonte M, Ferreccio C, Gonzales M, Delgado JM, Buckley CH, Luciani S, et al. Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(9):1654-63.
23. REVISTA PANAMERICANA DE LA SALUD, (2008), volumen 13 No.6, Washington.
24. Vélez H. Restrepo A. Robledo R. Leiderman E. Restrepo M. Botero D. Bedoya V. Enfermedades Infecciosas, Fundamentos Teóricos, sexta edición, Medellín-Colombia 2003. Pág. 724-734.
25. Chan PK, Picconi MA, Cheung TH, Giovannelli L, Park JS. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 117-36.
26. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, De Sanjosé S, Ascunce N, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Gonzalez LC, Tafur L, Walboomers JM, Shah KV. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. 1996. PMID: 8946637. [PubMed - indexed for MEDLINE]. Nov.-Dec.; 23 (6): 504-10.
27. Ferreccio C, Prado R, Amaranta LV, Ampuera S, Snijders P, Meijers C, Vaccarella S, Jara AA, Puschel K, Robles SC, Herreros R; Francheschi SF, Ojeda JM. Prevalencia poblacional y distribución por edad del Virus Papiloma Humano entre mujeres en Santiago, Chile. Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Chile. Boletín de la Escuela de Medicina. Volumen 30 N° 1. Año 2005. Págs. 34-39.
28. Puig F, Echavarren V, Yago T, Crespo R, Montañés P, Palacios M, Lanzón R. Prevalencia del virus del papiloma humano en una muestra de población urbana en la ciudad de Zaragoza. Vol. 48. Núm. 04. Págs. 10-15. Abril 2005. Doi: 10.1016/S0304-5013(05). 72377-3.
29. González C, Ortiz M, Canals J, Muñoz L, Jarrín I, García de la Hera M y cols. Higher prevalence of Human Papillomavirus infection in migrant women from Latin America in Spain. *Sex. Transm. Infect.* 2006; 82: 260-62.
30. Arias AJ, Botero SM, Castaño JJ, Chicué J, Díaz D, Camilo G, López AM, Sánchez SM, Villegas OA, Zamudio MM. Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Sistema de Información Científica. Archivos de Medicina (Col), vol. 10, núm. 2, julio-diciembre, 2010, pp. 151-162. Universidad de Manizales. Colombia.

31. De Guglielmo Z, Rodríguez A, Ávila M, Veitía D, Fernández A, Correnti M. Virus de papiloma humano y factores de riesgo en el desarrollo de cáncer cérvico uterino. *Revista Venezolana de Oncología*. V.22 N.1, Caracas, mar. 2010. Versión impresa ISSN 0798-0582
32. Cortez M, Capelo TG. Prevalencia de infección por el virus del papiloma humano, en mujeres de 15 a 45 años de edad, que acuden a la consulta externa de ginecología en el Hospital Gíneco-obstétrico “Isidro Ayora”, en el período enero a diciembre 2011. Quito: Edit. UCE. 2011. .
33. Mongelós P, Páez M, Rodríguez-Riveros I, Giménez G, Castro A, Mendoza L. “Detección del virus del papiloma humano de alto riesgo por captura híbrida II® según hallazgos citológicos en mujeres tratadas por lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino, período 2006/2010”. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2013; 16(1): 40-8.
34. Peña RS, Freire CA, Aguirre MY. Incidencia de diagnósticos y conocimiento sobre los factores de riesgo que contribuyen en el contagio de VPH en mujeres entre 20 y 40 años que acuden al área del Peña Cagua, R. S. 2013. Área de Ginecología del Centro de Salud N° 1 de Quito: Universidad de las Américas. <http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/1956>.
35. Valderrama M, Campos FE, Cárcamo CP, García PJ. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública*. V.24 N. 3- Lima. Jul./Set. 2007.
36. Bautista F, Vallejos C, Bances G, Galdos O, Santos C. “Prevalencia de lesiones premalignas de cuello uterino e infección por papiloma virus humano en madres del Comité de Vaso de Leche de la Municipalidad de Surquillo”. Artículo CANCINOS Volumen 3, Número 1, Junio 2013.
37. Hart KW, Williams OM, Thelwell N, Fiander AN, Brown T, Borysiewicz LK, et al. Novel method for detection, typing and quantification of human papillomaviruses in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 3204-12.
38. Kumar, MBBS, MD, FRCPath, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD (2009). «Cervix: premalignant and malignant neoplasms». En

- Saunders (Elsevier). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (8th edición). ISBN 978-1-4160-3121-5.
39. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 110: S4-S7.
 40. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev. Med. Virol.* 2009; 19:97-113.
 41. Staff A and Mattingly GF. Cervical Intraepithelial Neoplasia. In: Te Linde's Operative fifth edition Richard Mattingly. Ed. 1980; 500-605.
 42. <http://www.doctologia.es/ginecologia/virus-del-papiloma-humano-vph/> e «Información sobre el Virus del papiloma humano». Consultado el 25 de marzo de 2015.
 43. Carrillo Rojas j. Dr. Virus de Papiloma Humano. 2003. Disponible en: <http://www.jereznnet.com, rnx/loscardos/portal-medico.btm.>
 44. Rita Peralta R., Francisco Fúster A., Danilo Medina A.: Virus de Papiloma Humano. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica.* LXV (585) 277-283; 2008. Pág. 281.
 45. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz NC, Meijer JLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.
 46. Castañeda Iñiguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera - Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cérvico- uterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Pública Mex.* 1998; (40): 330 - 338.
 47. Ponten J, Guo Z. Precancer of the human cervix. *Cancer Surv* 1998; 32: 201-29.
 48. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol.* 2009; 19:97-113.
 49. Meisels A, Morin C, Casas CM, et al. Human Papilloma Virus (HPV) Venereal Infection and Gynecology Cancer. *Pathology Annual.* 1983; Vol 2; 18: 277-293.
 50. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001; 286: 3106-14.

51. Coppleson M. Colposcopic Features of Papilloma Virus Infection and Premalignancy in the Female Lower Genital Tract. *Obstet Gynecol of NA*. 1987; 14 (4): 471-494.
52. Bonilla F. Epidemiología del Carcinoma del Cérvix. En: *El cuello Uterino y sus Enfermedades*. 1978: 465-485. Editorial Jims.
53. Mateu-Aragonés JM. Epidemiología del Carcinoma Cervical. En: *Cáncer del Cuello Uterino*. 1982: 51-74. Editorial Jims.
54. Jeffcoate Sir N. Tumor of the Cervix Uterine. In. *Principles of Gynaecology*. 1979: 447-471.
55. Singer A, Hagan BL and Coppleson M. Sperm Basic Proteins in Cervical Carcinogenesis: Correlation with Socioeconomic Clase. *Lancet*. 1978; 8: 60-62.
56. Planas SM. Genes Supresores de Tumores: *Acta Cancerológica*. 1993; 33 (3): 33-36.
57. Hargreave TB, James K, Kelly R, et al. Iminunosuppressive Factors in the Male Reproductive Tract. In. *Local Immunity in Reproductive Tract Tissues*. WHO. 1993: 161-175.
58. Wright VC and Riopelle MA: Age at the Time of Firth Intercourse. Chronologic Age a Bases for PAP. Smear Screening. *CMA J*. 1982; 127: 127-131.
59. Koss LG. Cytologic and Histologic Manifestation of Papilloma Virus Infection of the Female Genital Tract and their Clinical Significance. *Cancer*. 1987; 60: 1942-1950.
60. Novak ER and Woodruff JD. Carcinoma of the Cervix. In: *Novak's Gynecology and Obstetrics Pathology with Clinical and Endocrine Relation*. 1974: 97-140.
61. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 110:S4-S7.
62. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348: 518-27.
63. Lindau S, Tomori C, Lyons T, et al. The association of health literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in a multiethnic cohort of women.. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 938-43.

64. Bosch FX, Manos MM, Muñoz M, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (I BSCC) Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 796-802.
65. Organización Panamericana de la Salud. El Control de las Enfermedades Trasmisibles en el Hombre. Publicación Científica: de la OPS N° 538. 1992: 369-370; 377-378.
66. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra epithelial neoplásica in relation to human papillomavirus infection. *BJC.* 2000; 82(7): 1332-8.
67. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 244-65.
68. ETS no ulcerativas. Infeccion por virus del papiloma humano, Pág. 35-40. (Acceso 8 Feb.03). Disponible en:
<http://www.Medynet.com/elmedico/aula2002tema8ccuello6.htm>.
69. Sinal SH, Woods CR (October de 2005). «Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children». *Semin. Pediatr. Infect Dis.* 16 (4): 306–316.
70. Delgado C. Papiloma Virus y el Cáncer Cervical. *Acta Cancerológica.* 1993: 33(3): 25-32.
71. Santos OC. Infección a Papiloma Virus Humano y Cáncer de Cérvix- Estado Actual de la Investigación. *Acta Cancerológica.* 1993; 33 (3): 9-12.
72. Hugging GR. Neoplasia and Hormonal Contraception. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1981; 24 (3): 903-925.
73. Kay CR. The Royal Collage of General Practitioners Oral Contraception Study: Some Recent Observation. *Clin Obstet Gynaecol.* 1984; 11 (3): 753-785.
74. Segovia S. Infecciones del aparato genital femenino. *Ginecología*, 2' Edición, 1995. Pp. 1992-93.
75. Solivella. Métodos de planificación familiar. 2003. Disponible en:
<http://www.eurosur.org/FLACSO/mujeres/mexico/salu-9.htm>
76. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical

- Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312): 1085-92.
77. Kaunitz AM. Current options for injectable contraception in the United States. *Semin. Reprod. Med.* 2001; 19(4): 331-7.
78. Leyva López AG, Aranda Flores CE, Conde González C., Lazcano Ponce E. *Salud Pública Mex.* 2003; 45 suppl. 5: S589-8593.
79. <http://www2.esmas.com/mujer/sexo-y-amor/salud-sexual/403912/condon-protege-enfermedades-cuales-gonorrea-clamidia-transmision-sexual-sexo-pene-vagina-vph/>
80. Jensen JT, Mishell DR Jr. Family planning: contraception, sterilization, and pregnancy termination. In: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, eds. *Comprehensive Gynecology*
81. Lizano Soberón M, Carrillo García A, Contreras Paredes A. Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología.* 2009; 4:205-16.
82. Perrotta M. TR. Vacunas contra el HPV. Actualización. *Revista SAGIJ.* 2007: 14.
83. Zur Hausen H. Human genital cancer; synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet.* 1982; 2: 1370-7.
84. Di Luca G. Simultaneous presence of herpes simples and human papilloma virus sequences in human genital tumors. *Int J Cancer.* 1987; 40: 763-7.
85. Runowicz CD, Golberg VL and Smith HO. Cancer Screening for Women Older than 40 Years of Age. *Obstet. Gynecol. Clin. of NA.* 1993; 20 (2): 391-408.
86. Roy M, Morin C, Casas CM, et al. Human Papilloma Virus and Cervical Lesions. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1993; 26 (4): 949-967.
87. Sayedel-Ahl SA, Wakil HS, Kamel NM, Mahmot MS. A preliminary study on the relationship between *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer in Egyptian women. *J Egypt Soc Parasitol.* 2002; 32(1):167-78.
88. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Kawazoe K, Izumi Ito K, Yamada Y, et al. Intravaginal bacterial flora in patients with uterin cervical cancer. High incidence of detection of *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Chemother.* 1999; 5(2):82-5.

89. Lawrence CM, Menon S, Eilers BJ, *et al.* (Mayo de 2009). "Structural and functional studies of archaeal viruses". *J. Biol. Chem.* 284 (19): 12599–603. Doi:10.1074/jbc.R800078200. PMID 19158076. PMC 2675988.
90. Canchaya C, Fournous G, Chibani-Chennoufi S, Dillmann ML, Brüssow H (Agosto de 2003). «Phage as agents of lateral gene transfer». *Curr. Opin. Microbiol.* 6 (4): 417–24. Doi: 10.1016/S1369-5274(03)00086-9. PMID 12941415.
91. Sepkowitz KA (Junio de 2001). «AIDS--the first 20 years». *N. Engl. J. Med.* 344 (23): 1764–72. Doi: 10.1056/NEJM200106073442306. PMID 11396444.
92. Institut de Génétique et Microbiologie (Abril de 2006). "The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions". *Virus Res.* 5 (117): 5–16. PMID 16476498.
93. Iyer LM, Balaji S, Koonin EV, Aravind L (Abril de 2006). "Evolutionary genomics of nucleo-cytoplasmic large DNA viruses". *Virus Res.* 117 (1): 156–84. Doi: 10.1016/j.virusres.2006.01.009. PMID 16494962.
94. Shors, Teri (2008). *Understanding Viruses*. Jones and Bartlett Publishers. ISBN 0-7637-2932-9.
95. Patton JT (editor). (2008). *Segmented Double-stranded RNA Viruses: Structure and Molecular Biology*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-21-9.
96. Carter J, Saunders V. *Virology: Principles and Applications*, Ed. Wiley, 2007, ISBN: 978-0-470-02387-7.
97. Doorbar J, Quint W, Banks L, *et al.* The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 Suppl. 5: F55-70.
98. Acheson, Nicholas H. (2007). «Ch. 11 Papillomaviruses». *Fundamentals of Molecular Virology* (1st edición). John Wiley & Sons Inc. ISBN 0-471-35151-2.
99. Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC (March 2009). "Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal papanicolaou smear". *N. Engl. J. Med.* 360 (13): pp. 1337-1344. doi:10.1056/NEJMcp0810837. PMID 19321871. PMID 19321871.
100. Crow JM. HPV: The global burden. *Nature* 2012; 488: S2-3.
101. Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov. Med.* 2010; 10: 7-17.

102. "Glaxo cervical cáncer shot approved in Australia", artículo de Reuters en inglés, 2007-05-21; consultado el 2007-05-25.
103. "Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización". Comisión de Salud Pública/Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (febrero 2007).
104. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.
105. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens - Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-2.
106. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202: 1789-99.
107. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-64.
108. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e25493.
109. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 101-5.
110. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol* 2012; 227: 62-71.
111. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
112. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. (1999) Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*; 189:12-19.
113. Hillaireau H. and Couvreur P. Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery. *Cellular and molecular life sciences*, 2009, 66 (2873-2896).

114. Taylor Y. Cute Immunomicroscopy. En: Diagnostic tools for surgical Pathology. 2nd edition. Londres: E. W. Sanders C; 1994; 3(3).
115. Street D, Delgado G. The role of p53 and HPV in cervical cáncer [Editorial]. *Gynecol. Oncol.* 1995; 58: 287-8.
116. Münger K, Howley PM (November de 2002). «Human papillomavirus immortalization and transformation functions». *Virus Res.* 89 (2): 213–28. Doi: 10.1016/S0168-1702(02)00190-9. PMID 12445661.
117. “The Nobel Prize in Chemistry 2004: Popular Information”. Nobelprize.org. Consultado el 16-10-2010.
118. Kumar, MBBS, MD, FRCPath, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD (2009). «Molecular basis of cancer». En Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edición).
119. Muñoz C. Epidemiología del VPH. geosalud.com/VPH/epivph.htm. Encontrado en EL VPH. 2 Jul 2010. Disponible en: www.mipediatra.com/folletos/virus-pap...
120. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La Realidad – VPH genital. 600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA. 800-CDC-INFO (800-232-4636) TTY: (888) 232-6348, cdcinfo@cdc.gov. Modificada el abril 13, 2011. 13 Abr 2011 Disponible en: www.cdc.gov/std/VPH/the-facts/sp.htm
121. Sanabria Negrín JG, Salgueiro M, Vólquez C. Incremento de la detección de lesiones del cuello uterino con inspección visual con ácido acético en Puerto Esperanza, Pinar del Río. 2008. Tesis de Especialidad de Primer Grado en MGI. 2009.
122. Schiffman M, Castle PE (August 2003). «Human papillomavirus: epidemiology and public health». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 127 (8): pp. 930-934. PMID 12873163.
123. “Infección genital por VPH - CDC Fact Sheet en español”. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (24 oct 2008). Consultado el 25 ene 2010.
124. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM (1999). «Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide». *J. Pathol.* 189 (1): pp. 12-19. Doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F. PMID 10451482.

125. “Infección genital por VPH - CDC Fact Sheet en español”. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (24 oct. 2008). Consultado el 25 ene. 2010.
126. Muñoz N: Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin. Virol.* 2000; 19: 1-5.
127. Rivera R., Aguilera J., Larraín A. Epidemiología del virus papiloma humano (VPH). *Ginecología versión en línea* □line □SN07177526 *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 67. Santiago. 2002. Doi: 10.4067/S0717-75262002000600013. 2002; 67(6):501-506. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?%3Fpid%3DS071...
128. Wieland U, Pfister H: Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Chapter 1. En: Gross G, Barrasso R. *Human Papilloma Virus Infection*. Alemania: Editorial Ullstein Mosby 1997; 1-16.
129. Sanabria JG. Human. Papilloma virus (VPH). *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Versión en línea* □-line □SN 1561-3194. Oct.-dic. 2009. 13.
130. Sanabria Negrín JG. Human. Papilloma virus (VPH). *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Versión en línea* □-line □SN 1561-3194. Oct.-dic. 2009. 13.
131. Graterol I, Finolb H, Correntic M. Human papillomavirus (VPH) in squamous intraepithelial lesions. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 26. Caracas. Disponible en: www.scielo.org.ve/scielo.php?%3Fscript...
132. Frank Atacho Rojas. VPH. . *MEDICINA NATURAL*. 2 Abr 2007. Unidad Médica San Juan. Gineco-obtetricia... Disponible en: medicinaturaldel-dr-atacho-rojas.bl...
133. Acheson, Nicholas H. (2007). Ch.11 Papillomaviruses. “*Fundamentals of Molecular Virology*” (1st. edición). John Wiley & Sons Inc. ISBN 0-471-35151-2.
134. Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson; Mitchell, Richard (2007). «Chapter 19 The Female Genital System and Breast». *Robbins Basic Pathology* (8 edición). Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7.
135. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L (2006). «Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer». *Vaccine* 24 (3): pp. S1-S10. Doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.115. PMID 16949995.
136. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). “Infección genital por VPH - CDC Fact Sheet en español”. (24 oct. 2008). Consultado el 25 ene. 2010.

137. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG (2000). «La ubicuidad e imprecisa diversidad genómica de los papilomavirus humanos cutáneos sugieren un comensalismo natural de esos virus». *J. Virol.* 74 (24): Pp 11636-41. PMID 11090162.
138. Gearheart PA, Randall TC, Buckley RM Jr (2004). “Papilomavirus humano”. eMedicine.
139. Schiffman M, Castle PE (2005). «La promesa de prevención global del cáncer cervical». *N. Engl. J. Med.* 353 (20): pp. 2101-4. doi:10.1056/NEJMp058171. PMID 16291978.
140. Baseman JG, Koutsky LA (2005). «The epidemiology of human papillomavirus infections». *J. Clin. Virol.* 32 Suppl. 1: pp. S16-24. Doi:10.1016/j.jcv.2004.12.008. PMID 15753008.
141. Edwards QT, Saunders-Goldson S, Morgan PD, Maradiegue A, Macri C (2005). “Neoplasia intraepitelial vulvar: variados signos y síntomas: qué necesita Ud. Saber”. *Advance for nurse practitioners* 13 (3): Pp. 49-52. PMID 15777042.
142. Bolt J, Vo QN, Kim WJ, McWhorter AJ, Thomson J, Hagensee.ñk,ME, Friedlander P, Brown KD, Gilbert J (2005). “El camino ATM/p53 comúnmente apuntado para inactivar carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) por múltiples mecanismos moleculares”. *Oral Oncol.* 41 (10): Pp. 1013-20. PMID 16139561.
143. Sinal SH, Woods CR (2005). «Infecciones de papilomavirus humano en tracto genital y respiratorio de jóvenes». *Seminars in pediatric infectious diseases* 16 (4): pp. 306-16. doi:10.1053/j.spid.2005.06.010. PMID 16210110.
144. <http://www.cancer.gov/dictionary?CdrID=410401>
145. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Evaluation of Cervical Cytology. Evidence. Report/Technology Assessment, No. 5. Rockville, MD. 1999.
146. ACCP. Pap smears: An important but imperfect method. Cervical Cancer Prevention Fact Sheet. October, 2002.
147. Dexeus S, López Marín L, Labastida R, Cararach M. En: Tratado y Atlas de Patología Cervical. Colposcopia. Microcolpohisteroscopia. Salvat 1989.
148. <http://www.georgetownhospitalsystem.org/stw/Page.asp?PageID=STW043106>

149. <http://www.med.nyu.edu/content?ChunkIID=103765>
150. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F100-6.
151. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; 30(S5): F107-16.
152. Poljak M, Kocjan BJ. Commercially available tests for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 1139-62.
153. Chan PK, Picconi MA, Cheung TH, Giovannelli L, Park JS. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 117-36.
154. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl. 5: F88-99.
- 155 <http://www.layde.com.ar/HPV/deteccion-captura-hibrida/>
156. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908-14.
157. Lorincz AT. HPV Testing by Hybrid Capture. En: Monsonego J (ed): *Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*. Basel, Karger. 2006. Pp 54-62.
158. <http://www.ariasstella.com/PRUEBAS/capturahibrida.html>
159. www.msal.gov.ar/cancer-cervico-ervico-uterino
160. Menéndez A. Técnicas de detección de VPH. Nuevas tecnologías. XVI Reunión de la AEPPC Alicante. Libro de ponencias. 2004: 63-6
161. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 Suppl. 5: F100-6.
162. Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) Study Group. Evaluation of HPV16 and HPV18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 578-86.

163. Cuzick J, Ambroisine L, Cadman L, et al. Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. *J Med Virol* 2010; 82: 1186-91.
164. Burger EA, Kornor H, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 430-8.
165. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjanen K, Smith JS. Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (The FASE Study). *Gynecol Oncol* 2012; 125: 175-80.
166. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012; 130: 602-10.
167. De la Fuente E, Mira L: «Las 47 preguntas sobre el virus del papiloma humano» (preguntas 8, 9 y 21) artículo en *Medicina y Seguridad del Trabajo*, volumen 54, nº 212, Madrid, septiembre de 2008.
168. “Cáncer cervical”. Consultado el 25 de enero de 2010.
169. “Planned Parenthood - HPV”. Consultado el 17-08-2007.
170. “Virus del papiloma humano genital (VPH) - Hoja informativa de los CDC”. Artículo en el sitio web de los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) del 5 de mayo de 2011, consultado el 4 de octubre de 2011.
171. “Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial”, artículo en la revista *Lancet*, 367 (9518): págs. 1247-1255, 15 de abril de 2006.
172. Casado MI, García L, González J, Imaz I, Rubio B, Zegarra P. Evaluación económica de la introducción de la vacuna contra VPH en España para la prevención del cáncer de cuello uterino. Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2012/69. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; diciembre de 2012. N.I.P.O. en línea: 725-12-053-X
173. “FDA licenses new vaccine for prevention of cervical cancer and other diseases in females caused by human papillomavirus”, artículo en el sitio web de la FDA del 8 de junio de 2006; consultado el 4 de febrero de 2007.

174. "New data show Cervarix™, GlaxoSmithKline's HPV 16/18 cervical cancer candidate vaccine, is highly immunogenic and well-tolerated in women over 25 years of age", artículo en el sitio web de la empresa Glaxo Smith & Kline, del 5 de junio de 2006; consultado el 27 de enero de 2007.
175. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al (2006). «Eficacia sustentable de 4,5 años de una particular vacuna bivalente L1 virus- contra los tipos 16 y 18 del papillomavirus humano: seguido de un ensayo de control aleatorizado». *Lancet* 367 (9518): pp. 1247-55. doi:10.1016/S0140-6736(06)68439-0. PMID 16631880.
176. Gracia S. *Análisis de falacias y malos argumentos en la retórica de las políticas científicas: la controversia de la vacuna contra el VPH* XLVII Congreso de Filosofía Joven, Universidad de Murcia, 2010
177. «Cervarix(TM)», artículo en el sitio web de la Universidad Emory (EE. UU.) del 21 de agosto de 2006; consultado el 27 de enero de 2007.
178. "Infección genital por VPH – Center Disease of Control and prevention. Fact Sheet en español». Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (24 oct 2008). Consultado el 25 ene 2010.
179. Casado Buesa MI, García Hernández L, González Enríquez J, Imaz Iglesia I, Rubio González B, Zegarra Salas P. Evaluación económica de la introducción de la vacuna contra VPH en España para la prevención del cáncer de cuello uterino. Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2012/69. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; diciembre de 2012. N.I.P.O. en línea: 725-12-053-X
180. "Más víctimas de la llamada vacuna contra el virus del papiloma humano". Consultado el 05-02-2010.
181. "Decenas de reacciones a la vacuna del papiloma" (13 de febrero de 2009). Consultado el 5 de febrero de 2010.
182. Seguridad de la vacuna Gardasil" (28 de julio de 2008). Consultado el 25 de enero de 2010.
183. https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_presentadora_de_ant%C3%ADgeno
184. <http://www.patologia.es/volumen36/vol36-num1/36-1n02.htm>
185. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002224.htm>
186. Levine AJ y Oren M (2009). *Nat Rev Cancer* (10). pp. 749-58. PMID 19776744.
187. https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_ribonucleico.

188. Diccionario Espasa Calpe de Medicina.
189. <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/uologweb197.htm>
190. <https://es.wikipedia.org/wiki/CD4>
191. https://en.wikipedia.org/wiki/Cervical_intraepithelial_neoplasia
192. https://es.wikipedia.org/wiki/Neoplasia_cervical_intraepitelial
193. <https://es.wikipedia.org/wiki/Colposcopia>.
194. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. La Realidad – VPH genital. 600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA. 800-CDC-INFO (800-232-4636) TTY: (888) 232-6348, cdcinfo@cdc.gov. Modificada el abril 13, 2011. 13 Abr 2011 Disponible en: www.cdc.gov/std/VPH/the-facts/sp.htm.
195. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2006000100003
196. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001491.htm>
197. <https://es.wikipedia.org/wiki/Epitelio>
198. <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=613897>
199. Cann, A. J., y J. Karn, "Molecular Biology of HIV: new insights into the virus life-cycle." AIDS3 (suppl. 1), 1989, pps. 19-34.
200. <https://es.wikipedia.org/wiki/Histona>
201. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz AT, Burk RD, Morales J, Rodriguez AC, Helgesen K, Alfaro M, Hutchinson M, Balmaceda I, Greenberg M, Schiffman M. Br. J. Cancer. 2001. May 4; 84(9):1219-26. Copyright 2001 Cancer Research Campaign: <http://www.bjcancer.com>. PMID: 11336474. [PubMed - indexed for MEDLINE]. PMID: PMC2363883.
202. Guerrero I, Mejía R, Velazco R, Misad O, Pow-Sang M. Oncogenes E6-E7 de los papilomavirus humanos de alto riesgo detectados por PCR en biopsias de pene incluidas en parafina. Rev. Med. Exp. 1999, XV (1-2).
203. <http://www.geosalud.com/VPH/plrjuvenil.htm>
204. <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2474>
205. <http://www.lookformedical.com/search.php?q=Prote%C3%ADna+p107+Similar+a+la+del+Retinoblastoma&lang=2>
206. https://es.wikipedia.org/wiki/Tumor_benigno

207. "ICTVdb Index of Viruses: Virus Taxonomy, 8th Reports of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Listing in Taxonomic Order." (Website). U.S. National Center for Biotechnology Information, National Library for Medicine, National Institutes of Health. Consultado el 09-28-2007.
208. <http://salud.ccm.net/faq/9450-vulvodinia-definicion>
209. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516-20.
210. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. *Lancet* 2002; 360(9328): 228-9.

CAPÍTULO IX.

9. ANEXOS

ANEXO N° 1.- MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ANEXO N° 2.- MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO N° 3.- FICHA DE REGISTRO

ANEXO N° 4.- FICHAS DE FILIACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA LA MUJER

ANEXO N° 5.- ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGC	<i>Atypia of glandular cells</i> (Atipia de células glandulares)
AIN	<i>Anal intraepithelial neoplasia</i> (Neoplasia anal intraepitelial)
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ARN	Ácido ribonucleico
ASC	<i>Atypia of scamous cells</i> (Atipia de células escamosas)
ASC-H	Atipia de células escamosas, no excluye lesión de alto grado
ASC-US	Atipia de células escamosas, de significado no determinado
B7	Antígeno de superficie de células presentadoras complementario a CD28
CA	Condiloma acuminado
CD4+T	Linfocito T CD4
CD28	Antígeno de reconocimiento linfocitario complementario a B7
CTL+8	Linfocito T CD8 citotóxico
E1 ... E8	Regiones de expresión temprana comunes a los VPHs (Early (E))
HC2	Captura de híbridos de segunda generación
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (Antígenos de histocompatibilidad)
HSIL	<i>Hard Scamous Intraepithelial Lesion</i> (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (CIN2 y CIN3))
HSV	<i>Herpes simplex virus</i> (Virus del herpes simple)

IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucinas (interleuquinas)
ITS	Infección de transmisión sexual
L1, L2	Regiones de expresión tardía comunes a los VPHs (Late (L))
LCR	Long Control Region (Región de control de la expresión de genes de VPH)
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesión</i> (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (Antígeno Mayor de Histocompatibilidad)
NK	<i>Natural Killer</i>
OR	Odds ratio (proporción de probabilidades)
p53	Proteína Tumor Supresora 53
Rb	Gen Tumor Supresor descubierto en retinoblastoma
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa o PCR (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
RCT	Receptor de Células T
SIL	<i>Squamous Intraepithelial Lesion</i> (Lesión escamosa intraepitelial)
TGI	Tracto genital inferior
URR	<i>Upper Regulatory Region</i> (Región reguladora de expresión génica viral)
VaIN	Neoplasia vaginal intraepitelial
VIN	<i>Vulvar intraepithelial neoplasia</i> (Neoplasia vulvar intraepitelial)
VPH-AR	Virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico
VPH-BR	Virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico.