

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CARRERA MEDICINA**



VALIDACIÓN DEL USO DEL TEST DE PVH JUNTO CON PAPANICOLAOU  
REPORTADO POR MEDIO DEL SISTEMA INTERNACIONAL BETHESDA A  
PARTIR DE LOS 25 AÑOS DE EDAD EN POBLACIÓN FEMENINA  
SEXUALMENTE ACTIVA EN EL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO-  
IESS DURANTE EL AÑO 2013.

HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO – IESS

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO

JOSÉ ANDRÉS PAZMIÑO CRUZ

Director de Tesis: Dr. Alexander Guerrero Espín

Tutor Metodológico: M.Sc. Ana María Troya Zuleta

QUITO, 2014

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer primero a Dios por el sentimiento que colocó en mi interior de servir y ayudar al prójimo, por la bendición de haber puesto personas maravillosas en mi camino como familia y amigos. Agradezco a mi padre el Dr. José Antonio Pazmiño Loor, por ser la fuente de inspiración para alcanzar metas propuestas, ya que con su muestra de perseverancia y disciplina me enseñó que los sueños son el motor de esta vida. Reconozco que soy bendecido por poseer dos ejemplos maternos, Gricelda Bernardita Cruz Intriago y María Eufemia Avilés Alarcón, gracias por todo el amor entregado e inculcar valores fundamentales en mi vida.

Hago una mención de reconocimiento a la Srta. Ana Silvia Guerrero Avilés, por ser un apoyo fundamental e incondicional desde el inicio de esta aventura llamada Medicina; sus palabras de aliento me permitieron alcanzar este peldaño.

Por ultimo agradezco a mis profesores de carrera, que inculcaron conocimientos durante todos estos años, por generar necesidades de aprendizaje y por ser exigentes a la hora de formarnos, con el fin de que alcancemos la excelencia académica y profesional por el bien de nuestros pacientes.

## TABLA DE CONTENIDOS

1. CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN	3
2. CAPÍTULO II	6
2.1. ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO	6
2.1.1. Genitales externos	6
2.1.2. Genitales internos	7
2.2. CUELLO UTERINO O CÉRVIX	8
2.2.1. Histología	9
2.3. PAPILOMA VIRUS HUMANO (PVH)	14
2.3.1. Características biomoleculares virales	14
2.3.2. Tipos víricos	16
2.3.3. Infección y Mecanismos de Replicación del PVH	18
INMUNOLOGÍA DEL CÉRVIX Y RESPUESTA INMUNE	
2.4. FRENTE A LA INFECCIÓN POR PVH	21
2.4.1. Mecanismo viral para evadir la respuesta inmunológica	22
2.4.2. Pronóstico de la infección por PVH	23
PARTICIPACIÓN DEL PVH EN EL CÁNCER DE CUELLO	
2.5. UTERINO (CCU)	24
2.5.1. Efecto de la proteína E6 en el desarrollo de cáncer de cérvix	24
2.5.2. Efecto de la proteína E7 en el desarrollo de cáncer de cérvix.	27
2.6. CÁNCER CÉRVICO UTERINO (CCU)	28
2.7. CRIBADO	31

2.7.1. Citología	31
2.8. DETECCIÓN DEL PVH	34
2.9. RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO	36
2.10. EPIDEMIOLOGÍA	40
RECOMENDACIONES DE LA OMS EN EL TRATAMIENTO	
2.11. DE INFECCIÓN POR PVH	45
2.12. JUSTIFICACIÓN	45
2.13. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	46
2.14. OBJETIVOS	47
2.14.1. Objetivo general	47
2.14.2. Objetivos específicos	47
2.15. HIPÓTESIS	47
3. CAPÍTULO III – METODOLOGÍA	49
3.1. TIPO DE PROYECTO	49
3.2. TIPO DE ESTUDIO REALIZADO	49
3.3. PERIODO Y LUGAR DONDE SE LLEVÓ A CABO LA	
INVESTIGACIÓN	49
3.4. UNIVERSO Y MUESTRA	50
3.5. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA	51
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	53
3.7. NOMENCLATURA	57
3.8. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	57
3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS	59

3.10.	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	59
4.	CAPÍTULO IV – RESULTADOS	61
4.1.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y PAPANICOLAOU	63
4.2.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y FLORA VAGINAL	64
4.3.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y POLIMORFONUCLEARES (PMN)	65
4.4.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH E INFLAMACIÓN EN EL CÉRVIX	66
4.5.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDADES	67
4.6.	ANÁLISIS DE CORRESPONDENCIA MÚLTIPLE (MCA)	68
5.	CAPÍTULO V – DISCUSIÓN	71
6.	CAPÍTULO VI - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	80
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
8.	FIGURAS	91
9.	TABLAS	103
10.	ANEXOS	118

## LISTA DE ABREVIATURAS

**PVH:** Papiloma virus humano

**ITS:** Infección de transmisión sexual

**CCU:** Cáncer cérvico uterino

**HSFQ:** Hospital San Francisco de Quito

**IESS:** Instituto Ecuatoriano de seguridad social

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido ribonucleico

**HLA:** Antígeno leucocitario humano

**NILM:** Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

**ASC:** Lesión epitelial de comportamiento indeterminado

**ASCUS:** Lesión epitelial escamosa de comportamiento indeterminado

**AGUS:** Lesión epitelial glandular de comportamiento indeterminado

**LIE-BG:** Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

**LIE-AG:** Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

**ACS:** Sociedad Americana del Cáncer

**ASCCP:** Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical

**ASCP:** Sociedad Americana de Patología Clínica

**PMN:** Polimorfonucleares

**X<sup>2</sup>:** Prueba de Chi cuadrado

**CA:** Análisis de correspondencia

**PCA:** Análisis de componentes principales

**MCA:** Análisis de correspondencias múltiple

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Histograma obtenido para la variable edad agrupada en cuatro intervalos.	91
<b>Figura 2.</b> Histograma obtenido para la variable edad agrupada en dos intervalos: 1) menor de 35 años y 2) mayor-igual a 35 años.	92
<b>Figura 3.</b> Histograma obtenido para la variable edad agrupada en dos intervalos: 1) menor de 30 años y 2) mayor-igual a 30 años.	92
<b>Figura 4.</b> Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable Papanicolaou.	93
<b>Figura 5.</b> Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable flora vaginal.	93
<b>Figura 6.</b> Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable cruces de flora vaginal.	94
<b>Figura 7.</b> Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable polimorfonucleares.	94
<b>Figura 8.</b> Análisis de contingencia entre las variables Papanicolaou y PVH.	95
<b>Figura 9.</b> Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables Papanicolaou y PVH.	95
<b>Figura 10.</b> Diagrama de dispersión obtenido en el Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables Papanicolaou y PVH.	96
<b>Figura 11.</b> Análisis de contingencia entre las variables flora vaginal y PVH.	96
<b>Figura 12.</b> Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables flora vaginal y PVH	97

<b>Figura 13.</b>	Diagrama de dispersión obtenido en el Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables flora vaginal y PVH.	97
<b>Figura 14.</b>	Análisis de contingencia entre las variables polimorfonucleares y PVH.	98
<b>Figura 15.</b>	Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables polimorfonucleares y PVH.	98
<b>Figura 16.</b>	Análisis de contingencia entre las variables inflamación del cérvix y PVH.	99
<b>Figura 17.</b>	Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) entre las variables, cuatro grupos de edades.	100
<b>Figura 18.</b>	Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) entre las variables, dos grupos de edades (menor a 35 y mayor-igual a 35).	101
<b>Figura 19.</b>	Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) entre las variables, dos grupos de edades (menor a 30 y mayor-igual a 30).	102

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Frecuencias y porcentajes obtenidos en el estudio para la variable edad (cuatro grupos).	103
<b>Tabla 2.</b>	Frecuencias y porcentajes obtenidos en el estudio para la variable edad (dos grupos).	103
<b>Tabla 3.</b>	Frecuencias y porcentajes obtenidos en el estudio para la variable edad (dos grupos).	103
<b>Tabla 4.</b>	Frecuencias y porcentajes obtenidos para las variables analizadas en este estudio.	104
<b>Tabla 5.</b>	Tabla de contingencia entre las variables Papanicolaou y PVH.	105
<b>Tabla 6.</b>	Resumen del análisis de $X^2$ entre las variables Papanicolaou y PVH.	105
<b>Tabla 7.</b>	Resumen de correlaciones entre las variables Papanicolaou y PVH.	106
<b>Tabla 8.</b>	Correlación de Spearman entre las variables Papanicolaou y PVH.	106
<b>Tabla 9.</b>	Varianza explicada en el PCA entre las variables Papanicolaou y PVH.	106
<b>Tabla 10.</b>	Tabla de contingencia entre las variables flora vaginal y PVH.	107
<b>Tabla 11.</b>	Resumen de análisis de correspondencia $X^2$ entre las variables flora vaginal y PVH.	107
<b>Tabla 12.</b>	Resumen de correlaciones entre las variables flora vaginal y PVH.	108
<b>Tabla 13.</b>	Correlación de Spearman entre las variables flora vaginal y PVH.	108

<b>Tabla 14.</b>	Varianza explicada en el PCA entre las variables flora vaginal y PVH.	108
<b>Tabla 15.</b>	Tabla de contingencia entre las variables PMN y PVH.	109
<b>Tabla 16.</b>	Resumen de análisis de correspondencia $X^2$ entre las variables polimorfonucleares y PVH.	109
<b>Tabla 17.</b>	Resumen del análisis de correlaciones entre las variables PMN y PVH.	110
<b>Tabla 18.</b>	Correlación de Spearman entre las variables PMN y PVH.	110
<b>Tabla 19.</b>	Varianza explicada en el PCA entre las variables PMN y PVH.	110
<b>Tabla 20.</b>	Tabla de contingencia entre las variables inflamación del cérvix y PVH.	111
<b>Tabla 21.</b>	Resumen de análisis de correspondencia $X^2$ entre las variables inflamación del cérvix y PVH.	111
<b>Tabla 22.</b>	Resumen de correlaciones entre las variables inflamación del cérvix y PVH.	112
<b>Tabla 23.</b>	Correlación de Spearman entre las variables inflamación del cérvix y PVH.	112
<b>Tabla 24.</b>	Tabla de contingencia entre las variables Edad y PVH.	113
<b>Tabla 25.</b>	Resumen del Test exacto de Fisher entre PVH y dos grupos de edades, menor a 35 y mayor-igual a 35.	114
<b>Tabla 26.</b>	Resumen del Test exacto de Fisher entre PVH y dos grupos de edades, menor a 30 y mayor-igual a 30.	114
<b>Tabla 27.</b>	Resumen del modelo MCA en cuatro grupos de edades.	115

<b>Tabla 28.</b>	Correlación de las varianzas transformadas para MCA en cuatro grupos de edades.	115
<b>Tabla 29.</b>	Resumen del modelo MCA en dos grupos de edades, menor a 35 y mayor-igual a 35.	116
<b>Tabla 30.</b>	Correlación de las varianzas transformadas para MCA en dos grupos de edades, menor a 35 y mayor-igual a 35.	116
<b>Tabla 31.</b>	Resumen del modelo MCA en dos grupos de edades, menor a 30 y mayor-igual a 30.	117
<b>Tabla 32.</b>	Correlación de las varianzas transformadas para MCA en dos grupos de edades, menor a 30 y mayor-igual a 30.	117

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b>	Genitales Femeninos Externos.	118
<b>Anexo 2.</b>	Genitales Femeninos Internos.	118
<b>Anexo 3.</b>	Esquema de histología cervical normal y cambios patológicos	119
<b>Anexo 4.</b>	Partículas de PVH y esquema de su distribución molecular	119
<b>Anexo 5.</b>	Infección por PVH	120
<b>Anexo 6.</b>	Pronóstico de la Infección por PVH.	120
<b>Anexo 7.</b>	Participación de la Proteína E6 en la Carcinogénesis cervical.	121
<b>Anexo 8.</b>	Participación de las oncoproteínas E6 y E7 en el desarrollo de cáncer cérvico-uterino.	121
<b>Anexo 9.</b>	Estadios del Cáncer cérvico-uterino según Estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).	121
<b>Anexo 10</b>	Clasificación citológica, Bethesda 2001.	122
<b>Anexo 11.</b>	Recomendaciones internacionales para el <i>screening</i> de cáncer cervical.	124
<b>Anexo 12.</b>	Prevalencia Mundial de PVH.	125
<b>Anexo 13.</b>	Prevalencia de PVH según rangos de edad y regiones mundiales.	125
<b>Anexo 14.</b>	Método utilizado en Hospital Carlos Andrade Marín para detectar PVH.	126

## RESUMEN

**Título:** VALIDACIÓN DEL USO DEL TEST DE PVH JUNTO CON PAPANICOLAOU REPORTADO POR MEDIO DEL SISTEMA INTERNACIONAL BETHESDA A PARTIR DE LOS 25 AÑOS DE EDAD EN POBLACIÓN FEMENINA SEXUALMENTE ACTIVA EN EL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS DURANTE EL AÑO 2013.

**Autor:** José Andrés Pazmiño Cruz.

**Lugar/Fecha:** Hospital San Francisco de Quito. Quito 2014.

**Objetivo:** Validar la utilización del Test de PVH en la población femenina sexualmente activa a la que se le realizó Papanicolaou en el periodo del 2013 en el Hospital San Francisco de Quito (HSFQ) perteneciente al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) y a partir de esto determinar parámetros para la utilización de dicho examen.

**Método:** Se realizó un estudio retrospectivo que involucró a 506 pacientes que acudieron a la consulta externa de Ginecología del HSFQ-IESS, durante el año 2013 a las que se les realizó Papanicolaou junto con Test de PVH, las variables de ambas pruebas se cruzaron por medio del programa SPSS para determinar asociaciones, correlaciones y dependencia entre las variables de estudio.

**Resultados:** El 13% de los casos reportados como “Negativo para inflamación o lesiones de malignidad” (NILM) tenían resultado de PVH positivo, el 51% de las pacientes con diagnóstico citológico de “células escamosas atípicas” (ASCUS) también reportaron positividad; cabe destacar el elevado porcentaje de PVH presente en las lesiones intraepiteliales de bajo grado y de alto grado (LIE BG y LIE AG),

67% y 100% respectivamente. Además la presencia de PVH se relaciona con tres cruces de polimorfonucleares e inflamación severa con resultados estadísticamente significativos.

**Conclusiones:** La prevalencia de PVH es mayor en la población joven sobre todo entre los 25 a 30 años y disminuye paulatinamente a medida que aumenta la edad.

Las pacientes con resultado ASCUS en la citología tuvieron una alta prevalencia de PVH (51%). Además de una mayor asociación con LIE BG y LIE AG.

Existe una prevalencia estimable de PVH en pacientes que poseen un resultado citológico normal. El PVH además de estar relacionada con alteraciones citológicas, también presenta asociación con la inflamación y el número de PMN reportados a través de Papanicolaou.

# 1. CAPÍTULO I

## 1.1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) están cursando por un proceso de proliferación tanto en nuestro país como en el resto del mundo. De este grupo de ITS, cabe destacar la infección por papiloma virus humano (PVH), ya que, actualmente es la ITS de mayor frecuencia a nivel mundial y es el principal agente causal del cáncer cérvico-uterino (CCU).

Cabe mencionar que el PVH pertenece a la familia Papillomaviridae, al género *Papillomavirus*. En dicha familia, solamente *Alpha-papillomavirus*, *Beta-papillomavirus* y *Gamma-papillomavirus* tienen la capacidad de infectar a los humanos<sup>1</sup>; la mayoría de los PVH que infectan el área genital pertenecen al género *Alpha-papillomavirus*. Su contenido genético es circular de doble hebra de ácido desoxirribonucleico (ADN) de aproximadamente 7.900 pares de bases nitrogenadas, que a su vez se encuentran asociadas con histonas conformando un complejo similar a la cromatina<sup>2</sup>. El PVH no posee envoltura, hablamos más bien de una cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros. El genoma de los PVH está formado por ocho “*open Reading frame*” (ORF), los cuales son expresados a través de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que son transcritos a partir de una sola hebra de ADN<sup>3</sup>.

Los virus son considerados como mucosotrópicos y cutaneotrópicos<sup>4</sup>. Pero se han logrado describir más de 200 tipos de virus de papiloma humano, los cuales tienen afinidad por epitelios escamosos estratificados, infectando así la piel, mucosa oral y mucosa del tracto ano-genital<sup>5,6</sup>. Al hacer referencia de PVH transmitido a través de

la vía sexual, se hace mención a aproximadamente 40 tipos de PVH, los que pueden agruparse en PVH de bajo riesgo (BR) y PVH de alto riesgo (AR) oncogénicamente hablando, es decir, en base a su capacidad de producir cáncer<sup>7</sup>.

Son múltiples los tipos de PVH y a pesar de que existen los de alto riesgo oncogénico la mayoría de mujeres expuestas a los diversos tipos de PVH no desarrollará cáncer cervical, solo una pequeña proporción de mujeres progresará a lesiones intraepiteliales de alto grado y posteriormente evolucionará a cáncer de cérvix. En este pequeño grupo de mujeres, el 91% posee los tipos PVH 16, PVH 18, PVH 31, PVH 33, PVH 35, PVH 45, PVH 52 Y PVH 58, que son PVH-AR<sup>8</sup>; pero no solamente depende del tipo de virus, hay que considerar diversos factores para la progresión a cáncer cervical.

A pesar de los diversos estudios realizados, es difícil determinar con exactitud la prevalencia de la infección por PVH. Se logra estimar una variación entre el 5 y 10% en países desarrollados, y de un 15% en los países en vías de desarrollo<sup>8</sup>. Al incluir la edad se obtiene una prevalencia del 20% después de los 20 años, aumentando al 70% en algunos grupos más expuestos<sup>9</sup>.

Si consideramos que cerca de la tercera década de vida la prevalencia es del 20% y en algunos casos hasta del 70%, como se mencionó anteriormente, se hace evidente una fluctuación porcentual muy considerable cuando incluimos la edad como una variable de prevalencia de infección por PVH, asociado a múltiples factores de riesgo. Es importante aclarar que a pesar de la alta prevalencia de ADN de PVH en población femenina joven la presencia de cáncer de cérvix es frecuente en la población que supera la tercera y cuarta década de la vida; por lo tanto, es de suma

importancia considerar los factores adicionales que intervienen en el desarrollo de dicho cáncer.

El examen de Papanicolaou o citología es utilizado para la detección temprana de alguna afección a nivel del cérvix, esto incluye la presencia de infecciones, procesos inflamatorios, anormalidad celular y cáncer. La citología cervical es un método adecuado, ya que cumple con los requisitos de ser fiable, sencillo, reproducible, cómodo, y económico. Idealmente debe poseer una cobertura mínima y continuada del 70% de la población<sup>8</sup>. Datos de la OPS reportan que el valor de cobertura es mucho menor para países como Ecuador; sin embargo, la tasa global de cáncer de cérvix disminuyó desde su aparición hace 50 años y desde que se implementó como método de cribado.

Si bien el Papanicolaou posee una Sensibilidad y Especificidad inversamente proporcionales, logra poseer valores adecuados para ser el método utilizado en nuestro país para la detección oportuna de lesiones a nivel cervical. Además del Papanicolaou, es imperioso determinar la presencia de PVH en nuestra población, ya que es posible asociar ciertas lesiones pre-cancerígenas a la infección por dicho virus y considerando que ésta ITS es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia cervical, se hace necesaria la obtención de ambos resultados para brindar un diagnóstico oportuno de la patología cervical.

## **2. CAPÍTULO II**

### **2.1. ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO**

El aparato reproductor femenino está formado por los ovarios, las trompas de Falopio (uterinas), el útero, la vagina y la vulva, a su vez, la vulva comprende a los labios mayores, labios menores, orificio vaginal y clítoris<sup>10,11</sup>. Para fines explicativos vamos a realizar una división del aparato reproductor femenino en órganos externos y órganos internos.

#### **2.1.1. Genitales Externos:**

Se mencionan como genitales externos ya que son las partes del aparato genital femenino visibles en la región perineal, dichos órganos se encuentran por delante y por debajo del pubis y están comprendidas por la Vulva<sup>10</sup>. (Ver Anexo 1 y 2)

- El Monte de Venus es una prominencia adiposa situada por encima de la sínfisis del pubis de donde se originan dos pliegues longitudinales de piel que constituyen los labios mayores, los cuales están rodeando a los labios menores, que se forman a partir de pliegues cutáneos delgados y pigmentados y que contienen glándulas sebáceas y sudoríparas, cabe destacar que los labios menores carecen de folículos pilosos.
- Ambos labios menores se encuentran por delante logrando formar el prepucio del clítoris y el encuentro en la parte posterior forman la horquilla perineal. Al realizar la separación de dichos labios, es posible apreciar el vestíbulo y el meato uretral, aproximadamente a 2 cm debajo del clítoris.

- El clítoris es un pequeño órgano eréctil que se encuentra en el borde inferior de la sínfisis del pubis, constituido por los cuerpos cavernosos y sus envolturas.
- En el vestíbulo vaginal se halla el himen (membrana cutáneo mucosa, delgada y vascularizada, que separa la vagina del vestíbulo), los conductos de Skene que desembocan a ambos lados del meato uretral, por último, los conductos de las glándulas de Bartholino a ambos lados del vestíbulo, a nivel del tercio medio del orificio vaginal, en la hendidura que separa el himen de los labios menores.

### 2.1.2. Genitales Internos:

- **Ovarios:** son órganos pares situados en la fosa ovárica, encargados de producir óvulos después de la pubertad, además de poseer funciones endocrinas como la secreción de estrógenos, de progesterona y relaxina (durante el embarazo)<sup>11</sup>.

Cada uno mide de 2,5 a 5 cm de longitud, 1,5 a 3 cm de ancho y 0,7 a 1,5 cm de espesor; y un peso aproximado de 4 a 8 gramos<sup>12</sup>. Además posee dos superficies, medial y lateral; dos bordes, anterior también llamado meso-ovárico y un borde posterior o libre; dos polos, el tubárico que es superior, y el uterino que es el borde inferior.

- **Trompas de Falopio:** también llamadas tubas uterinas, una a cada lado del útero, son el canal por donde los óvulos atraviesan desde los ovarios hasta la cavidad uterina y a los espermatozoides en sentido contrario para la fecundación. Cada una mide aproximadamente 10 cm de largo y se encuentran localizadas en el borde superior libre y entre las dos capas del

ligamento ancho, entre los ligamentos redondos y útero-ovárico. Se subdivide en 4 partes desde el útero hacia los ovarios, dichas partes son: el infundíbulo, la ampolla, istmo, y la porción intersticial o uterina<sup>11</sup>.

- **Útero:** es un órgano muscular que tiene forma de pera, ubicado entre la base de la vejiga y el recto; cubierto por dos capas del ligamento ancho. Por arriba se comunica con las trompas uterinas y por debajo con la vagina; está dividido en dos porciones, el cuerpo (la porción mayor y superior) y el cérvix (más pequeño e inferior) ambas porciones unidas por el istmo<sup>12</sup>; mide aproximadamente 8 cm de largo, 4 cm de ancho en su parte superior y 2 cm de espesor<sup>11</sup>. Es el órgano en el cual el óvulo fecundado normalmente anida y crece el organismo en desarrollo hasta el momento del parto.
- **Vagina:** es un conducto muscular de 7,5 cm de longitud que va desde el útero hasta el vestíbulo de los genitales externos, donde se abre hacia el exterior<sup>12</sup>. Es el órgano femenino de la cópula, el extremo inferior del canal del parto y sirve como conducto excretorio del producto y de la menstruación. Se extiende hacia abajo y hacia adelante en un ángulo de 45 a 90°<sup>11</sup>.

## 2.2. CUELLO UTERINO O CERVIX

El cuello uterino o cérvix tiene una forma parecida a un barril, se extiende hacia abajo y hacia atrás desde el istmo hacia el orificio vaginal con una longitud de 2,5 a 3 cm<sup>13,14</sup> formando un ángulo de 45 a 90°; debido a su proyección se puede dividir anatómicamente en una porción supravaginal y una parte vaginal<sup>11</sup>. En su porción central, posee un orificio que comunica la cavidad uterina con el canal vaginal, un

orificio interno y un orificio externo; dicho orificio presenta ciertas variaciones en mujeres con antecedentes de partos; en mujeres nulíparas dicho orificio es una corta depresión de forma oval o redonda, pero en las que tuvieron hijos es más grande con aspecto a una hendidura transversa y más irregular en su contorno<sup>11,13,14</sup>.

La cavidad cervical o conducto del cuello es fusiforme, es más angosto en sus extremos que en su porción media, posee pliegues longitudinales que se irradian en sentido oblicuo por lo que se denomina “árbol de la vida” y se extienden desde el orificio interno hasta el orificio externo, tienden a desaparecer después del embarazo<sup>11</sup>.

### **2.2.1. Histología**

El cérvix posee dos porciones bien delimitadas, el exocérvix (que protruye dentro de la vagina) y el canal endocervical. La mucosa del cuello tapiza regularmente toda la superficie interior del cuello uterino y se continua hacia arriba con la mucosa del cuerpo, y hacia abajo con la mucosa vaginal<sup>15</sup>. Existen algunas diferencias en las mucosas ya mencionadas, la mucosa del cuello difiere de la del cuerpo en que es más pálida, menos gruesa y con mayor consistencia; además su superficie libre es muy desigual debido a las eminencias arborescentes del “árbol de la vida”, y la mucosa del cuerpo es lisa y uniforme<sup>15</sup>.

El cuerpo presenta un epitelio cilíndrico y ciliado con numerosas células caliciformes; y el cuello uterino posee un epitelio cilíndrico que reviste el conducto endocervical y un epitelio escamoso que cubre la superficie del exocérvix, además de una zona de unión de dichos epitelios denominada “unión escamocilíndrica” o { “zona de transición”<sup>15,16</sup> (Ver Anexo 3).

- Exocérvix: se encuentra tapizado por un epitelio escamoso no queratinizado similar al epitelio vaginal, se encuentra conformado por cuatro capas celulares<sup>16</sup>, las cuales son:
  1. Estrato basal o estrato germinal: se encuentra constituido por una sola hilera de células las cuales son inmaduras que poseen núcleos alargados y de gran tamaño dispuestos perpendicularmente a la membrana basal, además dichas células poseen un citoplasma escaso<sup>13,16</sup>.
  2. Estrato parabasal: está formado por dos a cuatro filas de células inmaduras que tienen figuras mitóticas normales y debido a esto generan a las células que sustituyen al epitelio subyacente, es decir, son las encargadas del crecimiento y la regeneración epitelial. Al mismo tiempo, son células con mayor cantidad de citoplasma y más grandes que las basales<sup>16</sup>.
  3. Estrato medio o espinoso: incluye cuatro a seis filas de células que están madurando, con mayor cantidad de citoplasma, núcleos redondos con cromatina finamente granular y de forma poliédrica, separadas por un espacio intercelular. Los puentes intercelulares son los sitios donde se produce la diferenciación en la producción de glucógeno, por lo que se pueden identificar bajo microscopia óptica como una vacuola clara en el citoplasma<sup>13</sup>.
  4. Estrato superficial: es el compartimento más diferenciado del epitelio, abarca entre cinco a ocho filas de células aplanadas con pequeños núcleos picnóticos uniformes y citoplasma lleno de glucógeno. Éstas son las células que constituyen la base para la prueba de Papanicolaou, ya que

son las células que se desprenden desde la superficie (exfoliación) debido a la escasez de desmosomas<sup>13,14</sup>.

Por debajo del epitelio escamoso, existe tejido conectivo finamente vascularizado, dicha vascularización, es la encargada de nutrir al epitelio subyacente. Además de la presencia de terminaciones nerviosas en dicha región<sup>13</sup>.

A lo largo de la vida el epitelio sufre ciertos cambios, es importante mencionar la acción hormonal sobre dicho epitelio, al iniciar el influjo hormonal posterior a la pubertad, la acción de los estrógenos y la progesterona produce un crecimiento, maduración y la descamación del epitelio exocervical, este fenómeno se produce durante la edad reproductiva femenina; debido a este influjo hormonal el epitelio se renueva totalmente cada 4 a 5 días o en 3 días si se le agrega la acción estrogénica<sup>13</sup>.

Durante la menopausia se produce lo contrario, debido a la disminución hormonal, dicho epitelio sufre un proceso atrófico, es decir, disminución del grosor epitelial, no se observan vacuolas de glucógeno intracitoplasmáticas. Debido a la disminución de la influencia estrogénica, la renovación del epitelio se vuelve tórpida o ineficaz, ya que no se produce la maduración de las capas del epitelio ni la glucogénesis necesaria para dicha maduración, por tanto, las células no maduran más allá de la capa parabasal y no se acumulan en las múltiples capas de células planas<sup>14</sup>; provocando así la pérdida de la función de protección o barrera que cumple dicho epitelio, siendo más frecuentes las infecciones y los sangrados. Por otro lado, los retinoides

también ejercen efectos sobre el epitelio, por un lado, la deficiencia de la vitamina A es la causante de la metaplasia escamosa y queratinización epitelial y por el otro lado el exceso de esta vitamina es la que promueve la formación de epitelio mucíparo o glandular<sup>13</sup>.

- Endocérnix: también llamado canal endocervical está formado por una sola hilera de células cilíndricas mucíparas o formadoras de moco, que está revistiendo la superficie y las estructuras glandulares, además dichas células poseen un núcleo oscuro redondeado en la base<sup>16</sup>, un citoplasma alto finamente granular con pequeñas vacuolas mucinosas que contienen mucopolisacaridos<sup>13</sup>. Cabe aclarar que dichas estructuras glandulares son numerosas invaginaciones o surcos del epitelio superficial, por lo tanto, no son glándulas propiamente dichas<sup>13</sup>.

Las células cilíndricas ciliadas en este canal endocervical se encargan de transportar el moco hacia el canal vaginal; además se encuentran células argentafines cuya función aun es desconocida.

En el epitelio cilíndrico no ocurre el proceso mitótico ni la glucogénesis, esto debido a la falta de glucógeno citoplasmático; se cree que la regeneración epitelial se da por células de reserva diseminadas en todo el epitelio<sup>14</sup>.

Debajo de este epitelio cilíndrico, se encuentra una trama vascular gruesa y desarrollada, inmersa en un estroma con mayor inervación que en el exocérnix. A este nivel, al igual que en el exocérnix, encontramos folículos linfoides con células dendríticas, células de Langerhans, linfocitos T; todos estos responsables de la respuesta inflamatoria local<sup>13</sup>.

La influencia hormonal también cumple un rol fundamental en la producción de moco en el canal endocervical, ya que la influencia estrogénica es el estímulo para la producción de moco a partir de las células locales, la abundancia, la alcalinidad y la acuosidad del moco se deben a los estrógenos, características fundamentales para facilitar la penetración espermática; por el contrario, la progesterona es la encargada de disminuir el moco, acidificarlo, volverlo más espeso y con numerosos leucocitos<sup>13</sup>, dichas características le dan las propiedades de ser una barrera, tanto para microorganismos patógenos como para los espermatozoides.

- Unión escamocilíndrica o Zona de Transición: es aquel sitio en el cual ocurre la unión del epitelio escamoso del exocérvix con el epitelio cilíndrico mucíparo del endocérvix. La ubicación de dicha zona está restringida a la boca cervical externa, pero cabe aclarar que dicha zona transicional es dinámica; ya que su posición cambia con los cambios en la vida de una mujer y depende de factores como la edad, la influencia hormonal y el momento del ciclo hormonal, el embarazo y los traumatismos del parto, y con el uso de anticonceptivos orales<sup>14</sup>.

Al nacimiento la unión escamocilíndrica se encuentra localizada en el exocérvix, cuando llega la pubertad, se genera un desarrollo y un alargamiento de éste, además la influencia de estrógenos causa que el epitelio se llene de glucógeno y los lactobacilos actúan con este glucógeno y estimulan a las células subcilíndricas que experimenten metaplasia con la consiguiente salida del epitelio mucíparo que forma un ectropión fisiológico que tiene su máximo desarrollo durante la menarca y los primeros años de la

edad reproductiva; a toda esta región se le denomina “zona de transformación”. Posteriormente y a medida que madura dicho epitelio metaplásico, se comienza a producir glucógeno en dicha zona de transformación y termina por parecer epitelio escamoso<sup>16</sup>.

La nueva unión de este epitelio; es decir, el epitelio escamoso con el epitelio cilíndrico ocurre en el orificio cervical externo y se lo conoce como “unión escamocilíndrica fisiológica o funcional” y la pequeña zona de fusión entre la unión escamocilíndrica original y la funcional se denomina “zona de transformación”<sup>13</sup>.

La importancia de la zona de transformación, radica en que dicha zona es el lugar en donde se producen la mayoría de lesiones precursoras de cáncer de cérvix, el labio anterior del cuello uterino posee el doble de probabilidades de presentar lesiones pre cancerígenas al compararlo con el labio posterior; y la posibilidad de lesiones en los ángulos laterales es infrecuente<sup>16</sup>.

### **2.3. PAPILOMA VIRUS HUMANO (PVH)**

La importancia del PVH radica en el papel de este virus en todas las neoplasias cérvico-uterinas y un porcentaje importante en las neoplasias vulvares, vaginales y anales.

#### **2.3.1. Características biomoleculares virales**

Como ya se mencionó anteriormente, dicho virus pertenece a la familia *Papillomaviridae* al género *Papillomavirus*, además hay varios géneros en esta familia que infectan al ser humano, como son, *Alpha*, *Beta* y *Gamma Papilomavirus*<sup>1</sup>

siendo los más importantes los pertenecientes al género *alpha-papilomavirus*, por su asociación con las infecciones que afectan el área genital. De los 200 tipos de PVH identificados, entre 30 y 40 tipos poseen afinidad por el epitelio de la región anogenital<sup>17</sup>. Los papilomavirus están compuestos por ADN de doble cadena, con un genoma aproximado de 7200 a 8000 pares de bases, sin envoltura, que tiene cápside proteínica icosaédrica compuesta por 72 capsómeros, los cuales están constituidos por dos proteínas de carácter estructural unidas por medio de puentes disulfuro que le otorgan estabilidad a la cápside<sup>8</sup>.

El virus, que posee genoma circular de doble cadena, posee de 8 a 9 marcos de lectura abiertos (ORF), que son expresados a través de ARNm policistrónicos transcritos en una hebra de ADN. El ADN viral puede dividirse en tres segmentos o regiones importantes; primero tenemos una región de control (LCR: *long control region*), segundo, una región temprana (E: *early*) y por último, una región tardía (L: *late*)<sup>18</sup>; estas regiones son fundamentales para la subsistencia del virus y la replicación del mismo.

La importancia del LCR radica en que dicha región posee un centro promotor denominado p97 (presente en el PVH 16) o p105 (en el PVH 18), dichas regiones permiten potenciar o silenciar las secuencias encargadas de regular la replicación del ADN viral a través de los ORF; por otro lado, dicha región posee la mayor variación genética entre un tipo de virus y otro<sup>18</sup>.

Se han identificado hasta ocho genes (E1-E8) involucrados con el mantenimiento del ADN, la replicación y la transcripción viral, estos genes se los denomina “de

expresión temprana”; además, existen dos genes “de expresión tardía” que codifican las proteínas necesarias para la conformación de la cápside, es decir, L1 y L2<sup>8</sup>.

En términos generales, las proteínas E1 y E2 son las responsables de la replicación del virus y la expresión de sus genes; mientras que las proteínas E6 y E7 se encargan de causar un efecto de “inmortalización” a la célula hospedera, logrando que la replicación viral continúe en dicha célula; por lo tanto, éstas proteínas son las involucradas en el proceso carcinogénico<sup>18</sup>, además, cabe destacar que el virus a su vez depende de la descamación celular ya que este no es un virus cíclico, y la replicación se completa en las capas epiteliales superficiales, obteniendo de esta manera su carácter infeccioso<sup>17</sup>.

Las proteínas involucradas en la cápside que se obtienen a partir de la expresión genética de la región tardía son la L1, que es de mayor tamaño, posee un peso de 55 kd y representa el 80% de la cápside; la segunda proteína es la denominada L2, que es de menor tamaño, con un peso de 75 kd y está en menor proporción que la L1. El diámetro de las partículas virales, oscilan entre 52 a 55nm<sup>8</sup>.

### **2.3.2. Tipos víricos**

Como ya se mencionó anteriormente, se han logrado identificar aproximadamente 200 tipos de PVH entre mucosotrópicos y cutaneotrópicos. La importancia de lograr determinar el genotipo de PVH es por su especificidad por ciertos tejidos y por los tipos de lesiones que pueden llegar a producir; además, por la capacidad de ciertos tipos de PVH capaces de inducir el cáncer cérvico-uterino.

Se logran distinguir tres grupos virales, a partir del sitio de infección y el tipo de lesión que producen, estos son<sup>8</sup>:

- Epitelio cutáneo: PVH 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65; los cuales se logran aislar en lesiones de tipo verrugoso plantares, en pacientes inmunocomprometidos o que poseen epidermoplastia verruciforme.
- Epitelio mucoso: PVH 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 34, 35, 42, 44, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73; ubicados en lesiones tanto benignas como malignas de la región ano-genital de ambos sexos; además, también se los encuentra ocasionalmente en lesiones de la mucosa oral, faríngea, laríngea y esofágica.
- Indistintos del epitelio: son los PVH que logran infectar tanto el tejido cutáneo como mucosas, y aun no se esclarece su participación en lesiones malignas. Tenemos aquí los PVH 2, 3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 72<sup>8</sup>.

También es posible realizar una clasificación en base al riesgo oncogénico de los diferentes tipos de PVH; dividiéndose de esta forma en PVH de alto riesgo oncogénico (PVH-AR) y PVH de bajo riesgo oncogénico (PVH-BR). Los PVH-BR rara vez ocasionan oncogénesis, pero los PVH-AR representan aproximadamente el 95% de los casos de CCU a nivel mundial<sup>17</sup>.

La capacidad oncogénica del PVH fue insinuada por primera vez a mediados de los '70, pero la identificación del primer PVH genital no fue sino hasta 1978. Posterior a este hallazgo, se logró uno aún más sorprendente, y fue en 1981 cuando se determinó la presencia de ADN de PVH en procesos neoplásicos<sup>8</sup>.

Los PVH de BR incluyen los tipos 6, 11, 42, 43 y 44, siendo esto los que poseen una mayor frecuencia; de ellos, los más importantes son los tipos 6 y 11, ya que son los que producen verrugas genitales tanto en hombres como en mujeres. Dentro de los

PVH de AR se encuentran los tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 70<sup>6</sup>; de los cuales, el más importante y más frecuentemente asociado al cáncer de cérvix es PVH 16<sup>2</sup>.

### **2.3.3. Infección y mecanismo de replicación del PVH**

La transmisión del PVH por lo general requiere de contacto sexual, es decir, estamos frente una infección transmitida sexualmente. Esto debido a la interacción de la piel genital, mucosas y fluidos genitales de la pareja, en donde, uno de los involucrados posee la infección<sup>17</sup>. De esta forma, se ven involucrados, tanto hombres como mujeres, en la secuencia epidemiológica de la infección; dando como resultado transportadores asintomáticos, transmisores, o víctimas que expresan la infección; afectando el cérvix, canal vaginal y/o la vulva en el caso de mujeres; y en el caso de los hombres, el glande, prepucio, y la piel del pene o del escroto; además de la región perianal en ambos sexos<sup>19,20</sup>.

El ingreso del virus, está determinado por las microabrasiones que ocurren durante el acto sexual, logrando así llegar hasta células de la capa basal<sup>21</sup>, las que terminan por convertirse en reservorio del virus que permanece en fase latente o sin reproducción; cabe destacar que el ingreso viral es multifocal, por lo tanto la infección involucra varios sitios del aparato inferior femenino<sup>17</sup>.

Una vez infectadas las células epiteliales, el virus se asocia a la diferenciación celular del epitelio cervical, esto quiere decir, que el virus incorpora su material genético al de la célula para aprovechar la maquinaria celular y replicar su material genético para su propagación. La forma de asociación está dada por medio de receptores, donde se

forma un complejo célula-virus, heparán sulfato para PVH 16 y  $\alpha 6$  e integrina para PVH 6<sup>18</sup>.

A medida que ocurre la diferenciación de las células de la capa basal y éstas células emergen hacia la superficie epitelial, simultáneamente ocurre la replicación del ADN viral comenzando con los genes de expresión temprana que se producen en la capa basal y parabasal, y posteriormente a medida que emergen las células y la tasa de replicación viral aumenta se comienzan a producir las proteínas L1 y L2 por medio de la expresión de genes tardíos en las capas suprabasales<sup>3,8</sup> (Ver Anexo 5).

Cuando los factores de transcripción de la célula interactúan con la región LCR viral y los genes virales E6 y E7, comienza la replicación viral; en el proceso, la proteína E6 se acopla a una proteína celular, “proteína asociada a E6” (E6AP), dicha proteína cumple la función de ubiquitina ligasa; la oncoproteína E6 promueve la ubiquinización y degradación de la p53<sup>22</sup>, perdiéndose así la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN celular, además de la regulación de la expresión del protooncogén ErbB2 y la estimulación de otros genes supresores de tumores<sup>5,18</sup>. Al mismo tiempo, la proteína E7 se une a la proteína retinoblastoma (RB) en su porción hipofosforilada, con lo que se rompe el complejo de dicha proteína con el factor de transcripción E2F-1, quedando este último libre para unirse a promotores genéticos necesarios para que la célula entre en fase S y comenzar su transcripción<sup>2,22</sup>.

Después de lo mencionado, es posible afirmar que las oncoproteínas E6 y E7 pertenecientes al PVH son el principal factor para desarrollar lesiones con un alto potencial cancerígeno a nivel del cérvix. Si bien estas proteínas se expresan en

primera instancia, posterior a esta expresión se produce la transcripción de la proteína E5, la cual estimula a las kinasas, con lo que aumenta la respuesta de los factores de crecimiento y de diferenciación celular; por consiguiente, se produce una proliferación continua y diferenciación retardada de la célula hospedera.

Posterior a la transcripción de la proteína E5, se genera la transcripción de E1 y E2, con funciones específicas; E1 posee actividad de helicasa, por lo que separa las hebras de ADN para que se una al complejo de replicación; a su vez, E2 bloquea la transcripción de E6 y E7, lo que permite que E1 se adhiera al origen de la replicación viral logrando la replicación del material genético viral en forma extra cromosomal<sup>18</sup>.

Cuando E2 ejerce su función de control de transcripción de E6 y E7, las proteínas p53 y RB antes neutralizadas, comienzan nuevamente a ejercer su función. Ulteriormente ocurre la aparición de L1 y L2, que con la intervención de la proteína E4, forman un virión completo, además la proteína E4 favorece la liberación del virión en las capas superiores del epitelio del cérvix mediante la inducción del colapso de la red de queratina de los queratinocitos<sup>6,18</sup>; dicho proceso no causa la lisis de la célula, por lo que el virus puede seguir replicándose dentro de ésta y a su vez propagarse a otras células<sup>21</sup>.

Por último, cabe destacar que cuando la secuencia codificadora de E2 es afectada, la retroalimentación negativa ejercida sobre la transcripción de E6 y E7 se detiene, por lo que se produce una disfunción en la apoptosis, por otro lado la elevada tasa de proliferación celular causa inestabilidad genómica de la célula hospedera; estas situaciones, son las determinantes en el desarrollo de cáncer o la inmortalización de la célula<sup>18,23</sup>.

## **2.4. INMUNOLOGÍA DEL CÉRVIX Y RESPUESTA INMUNE FRENTE A LA INFECCIÓN POR PVH**

El cuello uterino posee un sistema inmunológico asociado a células de la inmunidad como linfocitos CD4, CD8 y células plasmáticas; además de células dendríticas y algunos macrófagos; ubicados tanto en la región intraepitelial, el exocérvix y la zona de transición o Z. La presencia de *Natural Killers* (NK) no es frecuente en un cérvix normal; la presencia de dichas células está asociada a procesos infecciosos<sup>22</sup>.

La respuesta que ocasiona el Virus del papiloma humano a nivel cervical no está totalmente esclarecida, ya que esta respuesta no se la puede asociar directamente con algún receptor a nivel local que determine el inicio de la respuesta inmunológica; por otro lado, la búsqueda de un receptor de unión del PVH a la célula hospedera para así poder bloquear la interacción y la posterior infección celular está en estudio; a partir de dichos estudios se logró determinar que los PVHs interactúan con receptores moleculares de superficie fundamentales para la vitalidad celular, por lo que no se pueden utilizar como diana para bloquear la progresión de la infección<sup>8</sup>.

La participación inmunitaria frente a la infección por PVH esta dada tanto por la inmunidad celular, como por la inmunidad humoral a través de anticuerpos. Cabe mencionar que posterior a la primera exposición que sufren la células del epitelio del cérvix frente a PVH, se desencadena una serie de eventos inespecíficos pero asociados a la respuesta inmunológica, esto a su vez junto con procesos inflamatorios, atracción de neutrófilos, macrófagos activados y NK; a esta respuesta celular, se le suma la respuesta humoral, en la que intervienen anticuerpos naturales y el sistema del complemento<sup>8,22</sup>. La reacción anterior está asociada a una respuesta

inmediata y mediata, la cual es inespecífica; para lograr una respuesta inmunológica específica, dicha respuesta primaria debe perpetuar en tiempo para la formación de anticuerpos específicos.

Las células de Langerhans junto con ciertos queratinocitos que se encuentran en el epitelio del cérvix, tiene la capacidad de presentar antígenos; a partir de la fagocitosis de partículas virales para su posterior presentación en su superficie como polipéptidos del antígeno unido al HLA-II, DC40 y B7<sup>22</sup>. Dichas células, son reconocidas por linfocitos CD4+ activados que evolucionan a linfocitos ayudadores o “*helper*” (Th) por medio de la expresión de interleuquinas (IL) locales, en el caso de predominar la IL-12, los linfocitos T se diferencian a Th1 que estimulan la activación y reproducción de Linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos, IL-2 e interferón  $\gamma$ . Por el contrario, si no predomina la IL-12, la vía de diferenciación linfocitaria que se promueve es la Th2; con esto se induce a la activación y producción de linfocitos B que posteriormente se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos<sup>8,22</sup>.

Además del proceso anterior, se producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10; esto junto con el reconocimiento de células infectadas, esta vez por medio de la HLA I, por parte de los Linfocitos T y B es como se inicia el proceso de expansión clonal para poder desarrollar una respuesta inmunológica eficiente<sup>8</sup>.

#### **2.4.1. Mecanismo viral para evadir la respuesta inmunológica.**

Básicamente el mecanismo viral para poder subsistir dentro de la célula hospedera, es la evasión de la detección y la eliminación de las células a las cuales están infectando. Dicho resultado se puede obtener por varios métodos, uno de ellos es la

estimulación por parte del virus, para producir una presentación exagerada de diferentes antígenos a nivel superficial, de este modo se forman anticuerpos no funcionales o no neutralizantes que interfieren con la función de los anticuerpos neutralizantes; otra de las vías conocidas es la depleción de la expresión de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)<sup>8</sup>.

Algunos tipos virales, poseen la capacidad de interferir con la función de células inmunitarias como las CD4+ o las células de Langerhans, de esta forma interfieren con la eliminación de la célula hospedera; este es el caso de algunos tipos virales que producen verrugas a nivel genital, los que provocan una disminución significativa de las células de Langerhans. Además, la interferencia de las funciones de los NK se asocia a lesiones pre-malignas y malignas; cabe recordar que dichas células solamente se encuentran en procesos de infección a nivel del cérvix<sup>8,22</sup>.

#### **2.4.2. Pronóstico de la infección por PVH**

El pronóstico asociado a la infección por PVH es variable y dependiente de cada uno de las personas infectadas, esto a su vez asociado a la evolución en tiempo, se debe considerar la etapa en la cual se encuentra el virus, sea fase latente o replicativa (Ver Anexo 6).

La infección por PVH se produce poco después de la exposición al virus durante el acto sexual, sobre todo los PVH-AR; en la mujeres adolescentes y jóvenes sexualmente activas, la mayoría de las lesiones asociadas a PVH, sean éstas clínicas o subclínicas, se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos (cerca del 90%) según la *American College of Obstetricians and Gynecologists*<sup>17</sup>. La progresión a corto plazo de infección por PVH hacia la neoplasia varía desde un 3 a

31% en mujeres jóvenes, pero esta progresión se asocia a un mayor riesgo a medida que aumenta la edad de las mujeres infectadas por PVH<sup>17</sup>.

## **2.5. PARTICIPACIÓN DEL PVH EN EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO (CCU).**

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer que afecta a las mujeres a nivel mundial y su relación con el PVH está bien establecida; esta carcinogénesis está asociada al efecto de las oncoproteínas E6 y E7 sobretodo en los tipos de PVH-AR como por ejemplo el 16 y el 18<sup>18</sup>.

En las lesiones cervicales que se asocian al desarrollo de cáncer (lesiones intraepiteliales) el material genético del virus se acopla al cromosoma de la célula hospedadora, para luego producirse la transcripción de los oncogenes E6 y E7<sup>17,20,22</sup>. Como ya se mencionó anteriormente, dichas proteínas interactúan con proteínas supresoras de tumores, como son la p53 y la pRB, básicamente interfieren en su función y degradan sus componentes, interfiriendo con su función protectora.

### **2.5.1. Efecto de la proteína E6 en el desarrollo de cáncer de cérvix**

La proteína E6 está conformada aproximadamente por 150 aminoácidos con dos dedos de zinc altamente conservados, los efectos de dicha proteína consisten en bloquear la apoptosis, incentivar la transcripción del virus, interrumpir la diferenciación de las células epiteliales, impedir las interacciones intercelulares y por ultimo desestabilizar el material cromosómico<sup>20</sup>. La E6 logra activar la expresión de la telomerasa además de modular la actividad de proteínas con dominio PDZ y los receptores de necrosis tumoral<sup>8</sup>.

La telomerasa es una ribonucleoproteína que posee función enzimática para el mantenimiento de la organización del cromosoma por medio de estructuras teloméricas, si se produce una pérdida de la actividad de dicha telomerasa se produce una degradación progresiva del material genético de los cromosomas a nivel de sus telómeros; este evento lo que ocasiona es la alteración de la regulación del ciclo vital celular. Todo esto se logra por medio de la unión de la proteína E6 a su receptor E6Ap que provoca una degradación del NEX1-91 que es el represor del promotor de hTERT (subunidad catalítica de la transcriptasa reversa de la telomerasa); con esto se genera la transcripción y activación de hTERT, el cual se presenta en el 90% de células cancerosas<sup>24</sup>.

Al efecto anterior, hay que sumar la capacidad que posee la oncoproteína E6 para marcar la proteína p53 para degradarla por medio del mecanismo de ubiquitina, dicha proteína, es un factor transcripcional estimulador de los genes involucrados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis; de esta forma, no se puede reparar el material genético celular dañado en la continuación del ciclo celular; consecuentemente ocurre la replicación del material genético viral<sup>20</sup>. Paralelamente, los fibroblastos que expresan E6 hacen caso omiso del efecto del gen p14 (supresor tumoral), este gen busca el paro del ciclo celular a través de la p53 en respuesta de alguna alteración genética, esto es mediado por la elevación de los niveles de p21 y la detención celular en las fases G1 o G2<sup>20,25</sup>.

La intervención del proceso de apoptosis, está determinado por mecanismos dependientes e independientes de la p53; ya se mencionó los dependientes de la p53; pero la E6 ejerce un efecto anti-apoptótico independiente de p53; esto mediante su

unión a *Bak* (estimulador de la apoptosis de la familia Bcl-2), con esta unión lo degrada por medio del mecanismo de ubiquitinación; además también se asocia a la oncoproteína con la proteína pro-apoptótica *c-myc*<sup>22,25</sup> y otras proteínas pro-apoptóticas como la survivina<sup>20</sup>; básicamente degrada estas proteínas o causa una regulación negativa para su transcripción. Interfiere con la molécula adaptadora FADD y la pro-caspasa uniéndose a sus dominios de muerte celular DEDs y media su degradación, interviniendo así la señal de muerte celular<sup>25</sup>.

Los efectos que posee la oncoproteína E6 en la conservación de la célula por medio de la evasión de la apoptosis están claramente expuestos; cabe destacar ahora, su efecto para promover la transcripción viral mediante la célula. Esto es debido a la interacción de la E6 con la proteína CBP para activar la transcripción a partir de la acetilación de proteínas (histonas y no histonas) y por la estimulación de factores de transcripción. También E6 tiene un efecto positivo sobre el gen VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), lo que aumenta la transcripción de dicha proteína y ésta no es más que un inductor de la angiogénesis<sup>20</sup>.

Otro efecto de la E6 es la pérdida de la organización epitelial, favoreciendo la replicación del virus; este efecto se logra mediante la inactivación de proteínas que estabilizan el epitelio del cérvix como la paxilina, además también evita la diferenciación celular ya que entorpece la función de proteínas que se unen con el calcio como la ERC.55 o la E6-BP. Como consecuencia tenemos que: las células del epitelio pierden la capacidad de adherencia a la matriz extracelular, alteración en la morfología celular, aumento de la capacidad de mitosis; lo que conlleva a la transformación del epitelio<sup>20</sup> (Ver Anexo 7 y 8).

### **2.5.2. Efecto de la proteína E7 en el desarrollo de cáncer de cérvix**

La oncoproteína E7 conformada por 100 aminoácidos aproximadamente, posee un sitio de dedos de zinc en su porción terminal, esta es utilizada para su dimerización. Posee 3 dominios, CD1, CD2 y CD3; dichos dominios son fundamentales para la interacción con proteínas de células hospederas del virus<sup>20</sup>.

La proteína RB, como regulador negativo del ciclo celular (fase G1 a S) se ve intervenida por la oncoproteína E7; ya que dicha proteína posee regiones homologas para su unión a E7. La proteína E7 logra formar un complejo en la proteína RB hipofosforilada (la forma activa de la proteína Rb para el control del ciclo celular) y gracias a la formación de este complejo comienza la degradación de la pRB, posiblemente a través de la proteasa de cisteínas (calpaína); esto da como resultado la activación del factor de transcripción E2F y por lo tanto del proceso de síntesis de ADN en el ciclo celular<sup>25</sup>. Además se debe considerar la interacción de la E7 con la p/CAF (factor asociado a la P300 el cual es un coactivador involucrado en la acetilación de la pRb, fenómeno necesario en la diferenciación celular); esto provoca la disminución de la actividad de la p/CAF como acetiltransferasa y como coactivador de la p53, evitando así la diferenciación celular a través de la supresión de pRb e indirectamente de la p53<sup>20,26</sup>.

Por otro lado, la oncoproteína E7 puede unirse a otros factores de transcripción, como son la AP-1, c-jun, jun B, jun D y c-fos; todos estos factores transcripcionales intervienen en el proceso mitótico y de diferenciación celular. El efecto que ejerce la E7 puede estar asociado a pRb o independiente de pRb; pero el efecto consecuente es

potenciar la activación de genes implicados en la progresión del ciclo celular y mitótico<sup>25,26</sup> (Ver Anexo 8).

Ya es conocido el efecto de la E6 para inhibir la apoptosis; al igual que dicha proteína, la E7 posee el mismo efecto inhibitor de la apoptosis, ya se mencionó la desregulación de la E2F a través de la pRb; pero no es el único camino de E7 para inhibir la apoptosis. También lo realiza mediante su interacción con la IGFBP-3 (Factor de crecimiento semejante a insulina 3) ya que esta proteína aumenta su expresión en la células envejecidas e induce su proceso apoptótico; el efecto de E7 sobre dicha proteína es causar su proteólisis aboliendo la senescencia de la célula<sup>20</sup>.

Actualmente se habla de los factores genéticos que intervienen para la progresión tumoral cervical; es decir, la sobre expresión de genes o la supresión de ciertos genes; esto se basa en que la mayoría de las infecciones por PVH no causan anomalías citológicas o cáncer ya que la infección es controlada por el sistema inmune en un tiempo relativamente corto de 6 a 12 meses<sup>27</sup>. Por lo tanto se considera la amplificación o sobreexpresión genética para la progresión de CCU en donde intervienen genes como: c-myc, PIK3Ca, erbB y c-IAP1. La disminución de los genes PTEN y mutación en genes H-Ras podría asociarse a CCU, aunque su participación no está claramente establecida<sup>20</sup>.

## **2.6. CÁNCER CÉRVICO UTERINO (CCU)**

El CCU es el segundo cáncer más común entre las mujeres que bordean los 44 años a nivel mundial<sup>28,29,30</sup>, con una incidencia mundial estimada de 553.119 (9%) nuevos casos y 288.109 (8%) muertes al año. Representa el 3,6% y el 15% de todos los

cánceres femeninos en países desarrollados y en los países en vías de desarrollo respectivamente<sup>31</sup>. Más del 80% de los cánceres de cuello uterino y de muertes relacionadas ocurren en los países en desarrollo<sup>31</sup>.

La infección persistente con uno de los tipos de PVH AR es lo que se requiere para causar<sup>CCU27,32</sup>. Los tipos de PVH 16 y 18 causan el 70% de los cánceres cervicales en todo el mundo, el 50% de los de alto grado neoplasias intraepiteliales cervicales y el 25% de las neoplasias de bajo grado<sup>28</sup>.

El diagnóstico del CCU se lo realiza por medio de estudio histopatológico, preferentemente mediante biopsia dirigida por colposcopia, útil si no se logra ver lesión alguna o si ya se evidencia lesión tumoral visible. Es importante la detección temprana, basada en la toma de muestras para realizar la prueba de Papanicolaou; el fin es establecer un tratamiento oportuno, tanto del PVH en lesiones precancerosas y las tumoraciones posteriores que este causa<sup>30</sup>.

Una vez determinado el diagnóstico de CCU, es fundamental realizar la estadificación del cáncer; además dicha estadificación es la pauta que determina el tratamiento. La estadificación se basa en los parámetros de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia del 2009 (FIGO)<sup>33</sup>.

La estadificación FIGO se basa en parámetros de tamaño y estructuras anatómicas involucrados en la invasión del cáncer. A partir de esto se divide en cuatro categorías I-IV, y cada una a su vez posee subdivisiones A o B y éstas a su vez 1 o 2<sup>33</sup> (Ver Anexo 9). Posterior a estadificar el CCU es importante determinar la condición general de la paciente, para esto se realizan estudios de extensión, en los que se involucran estudios de laboratorio, imágenes y técnicas especiales.

Básicamente el tratamiento está dictaminado por la estadificación; lo ideal es la detección precoz para obtener un estadio temprano con lo cual el tratamiento es quirúrgico y localizado, en donde se remueven las células cancerígenas y se dejan bordes libres de la tumoración. En etapas intermedias el tratamiento sigue siendo quirúrgico, pero este involucra la histerectomía, en donde tenemos varias alternativas desde una histerectomía extrafascial hasta una histerectomía radical; con tasas de curación que llegan al 100%, en los casos en donde se interviene oportunamente; o del 80%, si por el contrario el tratamiento es tardío, y en estas circunstancias se evidencian tasas de recurrencias del cáncer del 10 al 25% presentándose en los primeros 2 años en el 65% de los casos<sup>30</sup>. También es importante la complementación con radioterapia y en ocasiones con quimioterapia, principalmente para los pacientes en riesgo intermedio o alto.

En caso de ser un paciente con etapas avanzadas del CCU, el tratamiento es únicamente radioterapéutico y/o quimioterapéutico; esto debido a que no se perciben mejorías al realizar cirugía en pacientes con infiltraciones pélvicas o en los que ya hay metástasis.

Las tasas de supervivencia de CCU es variada de acuerdo a la región estudiada, en EEUU es del 73% a los 5 años y del 63% en Europa. En América no se posee este tipo de información, pero se estima que presenta una similitud con África subsahariana en la que es del 30,5% en 5 años<sup>31</sup>. Algunas de las variables estadísticamente significativas que influyen en la supervivencia a 5 años es el tamaño del tumor (mayor o menor a 4 cm) y la profundidad de la invasión (más o menos del 50% de la pared del cérvix)<sup>30</sup>.

## **2.7. CRIBADO**

La prevención del CCU o idealmente sus lesiones precursoras es un pilar fundamental en el aspecto preventivo ginecológico. El cribado se basa en detectar los cambios morfológicos que ocasiona la infección por PVH a nivel del cérvix, estos cambios morfológicos se evidencian desde las células, cambios neoplásicos premalignos hasta la progresión a carcinoma invasivo.

El cribado poblacional es un tema de salud pública; cuyo fin es modificar la mortalidad que provoca una enfermedad, en este caso el CCU; para lograr este objetivo, la única técnica validada como cribado de CCU es la citología o Papanicolaou, la cual debe poseer una cobertura mínima y continuada del 70% de la población para poder disminuir la mortalidad que ocasiona el CCU<sup>8</sup>. Por otro lado tenemos el cribado oportunista, el cual se realiza mediante la solicitud de una persona con un beneficio individual y/o personal<sup>34</sup>. También se puede realizar un cribado mixto, el cual involucra a los anteriores; siendo este último ideal para enfermedades de baja incidencia.

### **2.7.1. Citología**

Es la técnica que se emplea desde hace aproximadamente 50 años, cuyo fin es determinar un diagnóstico de lesiones escamosas de alto grado o sospecha de lesiones premalignas del cérvix, ya que el método definitivo de las lesiones premalignas es el histológico.

La técnica de la citología es fundamental para lograr los objetivos de disminución de la tasa de CCU, la toma de la muestra exocervical para la citología debe ser realizada con la espátula de madera, y para la extracción de células endocervicales debe

hacerse con el cepillo; en algunas publicaciones se recomiendan la utilización solamente de un cepillo de base amplia que abarque tanto el endocérvix como el exocérvix.

La importancia de la técnica citológica radica en que aproximadamente 2/3 de los falsos positivos son atribuidos un mala técnica de la toma de la muestra de la zona de transformación<sup>34</sup>.

En un intento por unificar la terminología utilizada para describir los diferentes hallazgos de la citología, se aconseja utilizar la clasificación de Bethesda del 2001<sup>35</sup> que se describe a continuación (Ver Anexo 10).

- Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad (NILM): Ésta categoría se utiliza cuando no se logra evidenciar procesos neoplásicos, independientemente de la observación o no de microorganismos u otros hallazgos neoplásicos.
- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS): Dicha categorización se realiza por exclusión, ya que los cambios que se observan, pueden estar determinados por un proceso benigno, pero intenso; o estar asociados a una lesión potencialmente grave. Debido a esta imprecisión se las clasifica como de origen incierto o indeterminado. En algunos casos se utiliza la clasificación ASC-H el cual determina una atipia escamosa sin exclusión de una lesión intraepitelial de alto grado.
- Células glandulares atípicas (AGUS): esta clasificación está proporcionada para afectaciones de células de origen glandular, las cuales pueden ser de origen endocervical o endometrial.

- Lesión intraepitelial escamosa (LIE)
  - Bajo grado (LIE-BG): Involucra la neoplasia intraepitelial de bajo grado (NIC 1) y alteraciones celulares producidas por PVH
  - Alto Grado (LIE-AG): Ésta clasificación incluye la neoplasia intraepitelial moderada a severa (NIC2 y NIC3)
- Carcinoma in situ: Es el carcinoma confinado a la capa basal de un epitelio, por lo tanto no se ha extendido a las demás zonas. La importancia radica en la posibilidad de ser curado con una simple extirpación tumoral.

La citología posee características de sensibilidad y especificidad peculiares, ya que no es posible obtener una alta sensibilidad y especificidad al mismo tiempo; dichas características se han demostrado desde hace más de una década. Esto se investigó cuando se determinó la clasificación Bethesda en el 2001<sup>36</sup>. Fahey et al. 1995 reportó un trabajo a partir de 62 estudios relacionados a citología en donde se obtuvo una sensibilidad del 11-99% y especificidad de 97-14% respectivamente<sup>37</sup>; con esto se evidencia la relación inversa entre sensibilidad y especificidad de la prueba determinado por medio de curvas de ROC (Característica Operativa del Receptor)<sup>8</sup>.

Posterior a 7 años de realizado este estudio, Nanda et al. 2001 determinó una sensibilidad desde el 30% al 87% y una especificidad que varía desde el 86% al 100%; además se logró determinar que la exactitud de la citología en NIC 2 es del 77% (IC 95%, 48-97) y para ASCUS una sensibilidad del 50 al 75%<sup>36,38</sup>.

Datos de la OPS revelan que la cobertura de citología para el diagnóstico oportuno de CCU es baja, el examen de Papanicolaou solamente llega a cubrir un 20% de la población a la que está encaminado dicho estudio<sup>39</sup>.

## 2.8. DETECCIÓN DEL PVH

Las mujeres sexualmente activas, indistintamente de su edad, pueden contraer una infección por PVH y peor aún los PVH de alto riesgo oncogénico<sup>40</sup>, la mayoría de éstas mujeres infectadas logran resolver dicha infección de manera espontánea, hablamos de aproximadamente el 90% de los casos; por lo que, la persistencia de la infección sólo ocurre en una pequeña fracción de pacientes<sup>41</sup>.

Debido a las características oncogénicas del PVH, surge la necesidad de la búsqueda de la prevalencia de PVH en la población femenina por medio de varios métodos; básicamente las pruebas de detección de PVH buscan la presencia de secuencias virales de ADN y están basadas en la especificidad complementaria entre bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos, es decir, una secuencia de ADN híbrida de modo muy específico con otros ADN o ARN complementarios<sup>42</sup>.

El modo de detección de los híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación marca las diferencias entre las diferentes técnicas<sup>43</sup>, a continuación se resumen los métodos moleculares para detectar el ADN viral.

- *Southern Blotting*: Es una técnica utilizada durante varios años para la detección de ADN viral. La ventaja de dicha técnica es su capacidad de detectar hasta 0,1 copia de ADN viral por célula. Frazer y Kay et al. en su estudio mencionan la superior especificidad que posee ésta técnica, pero aclaran que su sensibilidad es menor que la reacción en cadena de la polimerasa<sup>44</sup>.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Es el método utilizado para la detección de subtipos específicos de PVH con una alta sensibilidad para la

detección de ADN viral en menos de una copia de dicho ADN por célula. Existen varios cebadores universales para la detección de zonas específicas del PVH; por ejemplo, para la región L1 está el MY09/MY11, para la región E1 el IPC y CPII, y cebadores específicos para la E6 y E7. La mayoría de estudios utilizan el cebador MY09/11 para detectar ciertas bases (40 pb) responsables de varios tipos de cánceres<sup>44</sup>.

- Captura Híbrida (CH II): Consiste en un ensayo de hibridación y amplificación de ácido nucleico, la detección se la realiza por medio de quimioluminiscencia de microplacas. El proceso consiste en primera instancia de una desnaturalización alcalina del ADN bicatenario para convertirlo en ADN de cadena simple. Luego estas cadenas son expuestas a ARN de 13 tipos de PVH dando como resultado la hibridación de ADN-ARN. Por último los híbridos inmovilizados son presentados a anticuerpos conjugados para luego ser detectados por el sustrato quimioluminiscente<sup>44</sup>.

La precisión de detección de material genético viral de las técnicas PCR y HC II es semejante. En el estudio ALTS la sensibilidad y especificidad obtenida por el método PCR con *primer* PGMY09/11 fue de 87,4 y 55,6% respectivamente, mientras que al realizar el diagnóstico por medio de HC2 los resultados obtenidos fueron 92,5 y 51,1% respectivamente<sup>45</sup>. Cualquiera de las dos técnicas antes mencionadas poseen una alta sensibilidad para detectar PVH aunque tienen una relativa menor especificidad y valor predictivo positivo. La especificidad aumenta cuando se realizan estudios de cribado primario, obteniéndose cifras entre 82 y 96%; pero disminuye considerablemente en estudios que incluyen solo mujeres seleccionadas,

remitidas a colposcopia o con citología ASCUS, ya que la mayoría de estos casos el valor de especificidad es de alrededor del 50% o menos<sup>45</sup>.

## **2.9. RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO**

Las directrices para la detección oportuna del CCU se actualizaron en el 2012, esto con el fin disminuir la incidencia el CCU y su mortalidad. Las recomendaciones están dadas por la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), y por la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP).

Una de las interrogantes que surge en la población femenina es la edad de inicio de la citología, la recomendación en el 2010 era iniciar la exploración a los 21 años<sup>46,47</sup>, esta recomendación se mantiene en la actualización realizada en el 2012; además ambos mencionan que no es necesario realizar estudios citológicos en mujeres menores de 21 años de edad; recalcan esta recomendación a pesar del inicio de vida sexual activa por factores de riesgos asociados<sup>47</sup>. Básicamente porque iniciar la citología antes de los 21 años, podría conducir hacia un tratamiento innecesario de las lesiones ya que a esta edad poseen una alta probabilidad de regresión.

Con respecto a la periodicidad de la realización del *screening* las recomendaciones de la ACS, ASCCP y ASCP son las siguientes<sup>47,48</sup>:

- Se recomienda la realización de citología sola cada 3 años en mujeres que comprenden las edades entre 21 a 29 años. con respecto a la utilización de prueba de PVH, ésta no debe ser utilizada como una prueba independiente o

un “cotest” debido a la alta prevalencia de PVH en menores de 30 años de edad.

- Las mujeres entre 30 a 65 años de edad, se recomienda preferentemente la realización de citología + PVH (“cotest”) cada 5 años, como una alternativa aceptable se puede realizar la citología sola cada 3 años.
- Frente a mujeres que poseen test de PVH positivo con citología negativa (NILM) la recomendación es no referir directamente hacia una colposcopia, las recomendaciones de seguimiento son:
  - Realizar un “cotest” nuevamente en 12 meses:
    - Si nuevamente es positiva, realizar colposcopia.
    - Si ambas pruebas son negativas, regresar a la detección de rutina.
  - Realizar una tipificación genómica inmediata para PVH 16 o PVH16/18.
    - Si el resultado es positivo para alguno, realizar colposcopia.
    - Si es negativo, realizar un “cotest” en 12 meses y seguir la opción anterior.
- Mujeres que presentan resultado de PVH negativo, con citología que reporta ASCUS: se le debe realizar *screening* de rutina según la edad.
- No se recomienda realizar test de PVH por sí solo como una alternativa a la citología o al “cotest” debido a que:
  - Aun no se define una estrategia para realizar esta prueba ni se evalúa su resultado por sí solo por medio de ensayos clínicos.

- La especificidad es menor al comparar la prueba de PVH sola versus la citología sola.
- Se puede interrumpir el cribado en las mujeres mayores de 65 años siempre y cuando cumplan los siguientes requisitos:
  - Tres resultados de citología negativos consecutivos o dos “cotest” negativos consecutivos dentro de los últimos 10 años.
  - No poseer antecedentes de LIEAG o carcinoma en los últimos 20 años.
- Para mujeres mayores de 65 años con antecedentes de LIEAG (NIC2/NIC3) o adenocarcinoma in situ, la recomendación es continuar con la detección cervical durante al menos 20 años posterior a la regresión espontánea o al tratamiento adecuado.
- Para las mujeres que se sometieron a histerectomía y no poseen historia de LIEAG o CCU, no es mandatorio realizar pruebas de *screening*.
- Para las mujeres que se colocaron la vacuna contra el PVH, se deben seguir realizando las pruebas de *screening* según su edad, debido a que:
  - Aproximadamente el 30% de los cánceres cervicales continúan ocurriendo desde la primera generación de vacunas ya que solo cubre los tipos de alto riesgo 16 y 18.
  - Muchas mujeres se vacunan después de estar infectadas por PVH.
  - La cobertura oportuna de la vacuna es aun baja.

Todas las recomendaciones dadas por la ACS, ASCCP y ASCP se resumen en el anexo 11.

Al realizar una comparación de las recomendaciones anteriores, con las que dictamina la OMS en conjunto con la OPS, encontramos ciertas diferencias no menores, una de ellas es la edad que la OMS/OPS recomienda para el inicio del tamizaje, el cual es a partir de los 30 años, ya que mencionan que existe mayor riesgo de CCU a partir de esta edad<sup>49</sup>, aunque recalcan la necesidad de individualizar cada caso, por ejemplo si poseen un riesgo elevado de NIC2 se puede realizar a mujeres más jóvenes.

La OMS realiza ciertas consideraciones sobre las pruebas de tamizaje, recomienda que el test de PVH posea un punto de corte  $\geq 1,0$  pg/ml; para la citología, el punto de corte es ASCUS; y que se observen lesiones en la inspección visual con ácido acético<sup>49</sup>. A partir de dichas características se puede establecer un tratamiento individualizado para cada paciente.

Con respecto al intervalo en el que se debe realizar las pruebas de tamizaje, las recomendaciones son las mismas, es decir, cada 3 años la citología y cada 5 años el test de PVH junto con citología, la diferencia está en que la OMS menciona la posibilidad de realizar el “cotest” cada 3 años si es una zona altamente endémica<sup>49</sup>. Al igual que las guías norteamericanas, también recomiendan la realización de pruebas al cabo de un año si existe resultado positivo de PVH con citología negativa o positiva, para verificar la eficacia del tratamiento o remisión de la infección por PVH.

## **2.10. EPIDEMIOLOGÍA**

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son cada vez más comunes en nuestro medio; se estima unos 340 millones de nuevos casos de ITS anuales a nivel mundial tanto en ambos sexos entre los 15-49 años; se debe considerar que dicha cifra puede estar sub estimada; debido a que la documentación de las ITS es difícil; en EEUU se considera que lo casos de ITS reportados anualmente equivalen solo a un 50-80% de los casos reales. Los microorganismos involucrados son bacterias, agentes micóticos y protozoarios; además de agentes virales como son VIH, VPH y Virus de la Hepatitis B; estos últimos agentes no se pueden erradicar debido a ausencia de medicación que cumpla esta finalidad<sup>50</sup>.

La mayor proporción de infecciones de transmisión sexual se producen en los países en desarrollo, liderados por Asia del Sur y del Sudeste, seguida por el África subsahariana, América Latina y el Caribe. La carga económica de las ITS es cuantiosa, especialmente para los países en desarrollo donde representa aproximadamente el 17% de las pérdidas económicas<sup>50</sup>.

Es importante considerar factores comunes que se asocian a la aparición de ITS, uno de estos es la edad; en la cual vemos involucrados a los adolescentes y los adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 15 y 24 años; este grupo solamente representa el 25% de la población sexualmente activa, pero constituyen casi el 50% de todas las nuevas ITS; este dato podría asociarse a otro factor de riesgo, que es la participación de actividades sexuales de alto riesgo; ya que en esta edad es más frecuente esta situación<sup>50</sup>.

Cabe destacar el inicio de la vida sexual activa en Ecuador, la edad promedio de inicio de relaciones sexuales en nuestro país es cada vez menor; en el año 2011 se realizó la encuesta “CERCA” (*Community Embedded Reproductive Health Care for Adolescents*) que reveló que la edad promedio del inicio de relaciones sexuales en nuestro país se encontraba entre los 15 y 19 años de edad<sup>39</sup>.

La prevalencia de ADN de PVH en la población femenina es variable, se estima que alrededor de 290 millones de mujeres están infectadas con el PVH, con una prevalencia mundial aproximada del 10,4% (95% IC: 10.2 a 10.7)<sup>50</sup>; estudios revelan datos más específicos sobre dicha prevalencia, y mencionan que ésta fluctúa entre el 5 al 10% en países desarrollados (8%, IC del 95%: 08.03 a 08.06), y aproximadamente de un 15% en los países en vías de desarrollo (13%, IC 95%: 13,1-13,7) como el nuestro<sup>8,50</sup>.

Si consideramos la edad como una variable de asociación al virus, la prevalencia es más alta en las mujeres menores de 34 años; en donde se advierte una prevalencia del 20% al 25% en la segunda década de la vida y en algunos grupos como son adolescentes o mujeres jóvenes la infección por dicho virus puede llegar a ser de hasta el 70%<sup>9</sup>. En el grupo de edad 35 a 44 años, se evidencia una disminución de dicha prevalencia, y por último en mayores de 45 años ocurre un nuevo aumento de la prevalencia de PVH; actualmente se considera una combinación de tres posibilidades para explicar el segundo aumento en la prevalencia del PVH, las cuales son: cambios en el comportamiento sexual de las mujeres de mediana edad que contribuyen a la infección de PVH, la reactivación de la infección latente asociado a la senescencia inmune o por otro lado a la disminución de la carga hormonal que

ocurre a partir de esta edad y en la menopausia que afecta la renovación del epitelio cervical, y/o que este repunte se asocia a las exposiciones al PVH sufridas a lo largo de toda la vida<sup>50</sup>. Estas características de edad, se reproducen como patrón para todas las principales regiones del mundo estudiadas.

Con respecto a las diferencias en ciertas regiones del mundo, está demostrada una mayor prevalencia en África que es del 33%<sup>29</sup>. En regiones como América la prevalencia es levemente mayor a la mundial siendo del 13%; específicamente, en América del norte es de 11,3%, en América central del 20,4% y América del sur del 12,3%. En otras regiones como Asia y Europa la prevalencia de PVH es de 8% aproximadamente<sup>50</sup> (Ver Anexo 12).

Ciertos subtipos de HPV son conocidos por ser de mayor riesgo para inducir la transformación maligna, tales como los tipos 16 y 18, 45 y 31 representando el 95% de los CCU<sup>17</sup>; pero además éstos tipos PVH son los más frecuentes en la población general. Particularmente, se logra aislar el tipo 16 y 18, que se relaciona con cáncer de cérvix invasor hasta en un 70%<sup>28</sup>; y el tipo 18 está relacionado a una rápida evolución, es decir, una fase pre-maligna corta; que varía de 3 a 5 años posterior a una citología negativa, a diferencia de la mayoría de los cánceres cervicouterinos que dicha fase es mayor<sup>17</sup>. El subtipo de HPV 16 se encuentra en el 12,3%, 18,4%, 21,4% y 25,5% de las mujeres PVH positivas de África, Asia, América del Sur y Europa respectivamente<sup>50</sup>.

Estudios de casos y controles, series de casos y estudios de prevalencia han demostrado la presencia del ADN del PVH en muestras provenientes de CCU en un 100% de los casos<sup>51</sup>, este dato se menciona desde años anteriores Bosch y

colaboradores en el 2002 en estudio con 1000 biopsias en mujeres con CCU a las que se les realizó conjuntamente detección de PVH mediante PCR MY09/11 se determinó presencia de ADN de PVH en un 93 % de las muestras<sup>52</sup>.

En el 2005 Clifford et al.<sup>53</sup> realizaron un estudio que involucró a 15.613 mujeres sexualmente activas con hallazgos citológicos normales; demostraron que la presencia de ADN de PVH en África Subsahariana era cinco veces mayor que en Europa; además que en América del Sur y Asia la prevalencia era intermedia. Por otro lado también encontraron que el PVH16 era dos veces más frecuente que cualquier otro tipo de PVH en todas las regiones excepto en África subsahariana donde PVH35 era igualmente común<sup>53</sup> (Ver Anexo 13).

Estudios actuales y particularmente en un análisis combinado de cerca de 3.000 casos de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) con un meta-análisis de cerca de 10.000 casos, que buscaba identificar la prevalencia de PVH en lesiones tumorales de cérvix se encontró ADN de PVH en un 99,7% de los casos. Además lograron determinar los ocho tipos de PVH más comunes en orden decreciente los cuales fueron PVH 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35<sup>50</sup>.

Al sectorizar los datos por diferentes regiones se puede afirmar que, en todos los continentes el PVH 16 es el tipo más común, con una prevalencia mundial del 2,6% (IC 95%: 2.5 a 2.8), en América del norte es del 3,5% (IC 95%: 2.8 a 4.3) y en Europa del 2,3% (IC 95%: 2,0-2,5)<sup>50</sup>.

El PVH 18 es el segundo tipo más frecuente después del 16 en Europa, América Central y del Sur. En África el PVH 52 es el segundo tipo más frecuente y el PVH 18 el tercero; y en Asia el PVH 18 es el cuarto tipo más frecuente después del PVH 16,

52, y 58. En América del Norte el PVH 18 es también el cuarto tipo más común, después de PVH 16, 53, y 52. Los otros tipos de PVH, distintos de PVH 16 tienen estimaciones de prevalencia inferiores al 1%<sup>50</sup>.

Cabe destacar el cambio de la prevalencia de los tipos de PVH en algunas regiones; en el estudio realizado por Clifford et al.<sup>53</sup> se reportó que en América del Sur el tipo más frecuente después del 16 fue el PVH 58, en Asia el PVH 33 y 56, y por último en Europa el PVH 31<sup>53</sup>.

En el Ecuador no poseemos tipificación genética de los PVHs prevalentes en nuestra población, con respecto al CCU se sabe que 4 Millones de mujeres ecuatorianas están en riesgo de desarrollarlo, la tasa de incidencia del CCU es de 20 casos por cada 100.000 habitantes, claramente se evidencian ciertas variaciones al considerar la región, por ejemplo, en Quito la incidencia del CCU es de 19 casos por cada 100.000 habitantes. Al comparar la incidencia de los casos de CCU en Loja se evidencian cifras alarmantes, ya que alcanza los 32/100.000 habitantes y cada año se diagnostican 1300 nuevos casos de CCU<sup>39</sup>.

Cabe destacar que en Ecuador el cáncer de cérvix es la segunda causa de mortalidad asociada a cáncer en mujeres, con 656 muertes al año; dicha tasa de mortalidad solamente es superada por el cáncer de estómago<sup>39</sup>.

Para concluir, en el Ecuador el PVH está involucrado en otras formas de cáncer; como el cáncer anal, vulvar, vaginal, de pene, de cavidad oral y de faringe; este conjunto de enfermedades tienen una incidencia de 3.4/100.000 habitantes<sup>54</sup>.

## **2.11. RECOMENDACIONES DE LA OMS EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR PVH.**

En todas las recomendaciones que facilita la OMS sobre tamizaje y su tratamiento, la terapia criogénica es la primera elección para las mujeres que poseen un resultado positivo en el tamizaje, basándose en las directrices recomendadas anteriormente y posterior a la realización de una inspección visual con ácido acético, para determinar la opción terapéutica más adecuada.

Para poder realizar la crioterapia, las mujeres deben cumplir ciertos requisitos, como son que toda la lesión sea visible, apreciación total de la unión escamocilíndrica y que la lesión no abarque más del 75% del exocérnix<sup>49</sup>. Si la paciente no cumple con alguno de los requisitos antes mencionados, la terapia de tratamiento ideal es la escisión electroquirúrgica con asa.

## **2.12. JUSTIFICACIÓN**

Son más de 340 millones de casos de ITS reportados anualmente a nivel mundial, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes; dentro de las ITS se encuentra la infección por PVH con una prevalencia global del 13%; todas las ITS y la infección por PVH son más prevalentes en países en vías en desarrollo, como Ecuador. La participación del PVH en el desarrollo de CCU está demostrada con porcentajes de presencia de 97 a 100%, en Ecuador la incidencia de CCU varía según la región de estudio, en términos generales la incidencia es de 20/100.000 habitantes y es la segunda causa de muerte asociada al cáncer en mujeres.

Este estudio surge a partir de la necesidad de determinar la presencia de PVH en las mujeres que se realizaron el estudio de Papanicolaou en el Hospital San Francisco de Quito – IESS con el fin de diagnosticar lesiones citológicas, su asociación con PVH y la posibilidad de causar cáncer en el cérvix. Sobretudo ahora que la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó la combinación del Papanicolaou con la prueba de ADN HPV para ser evaluada en diferentes grupos de pacientes<sup>55</sup>.

Por lo tanto, es fundamental determinar la prevalencia de PVH en nuestra población, asociar ciertas variables como son la edad y los tipos de lesión cervical, determinada por citología, con la presencia de PVH. A partir de dicha asociación poder identificar grupos específicos de pacientes que puedan beneficiarse de esta técnica diagnóstica, con el fin de optimizar recursos, utilización apropiada de dicho examen, estudiar, diagnosticar y generar planes de seguimiento a grupos de pacientes en riesgo, e incluso, generar un protocolo de diagnóstico y seguimiento de PVH en nuestra población femenina sexualmente activa.

### **2.13. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la factibilidad de utilizar el test de PVH a partir de los 25 años en la población femenina sexualmente activa que se sometió a Papanicolaou en el Hospital San Francisco de Quito durante el año 2013?

A partir de la interrogante anterior surgen nuevas dudas; las cuales se intentaran responder. Dentro de las otras problemáticas a tratar tenemos: ¿Se justifica la realización del test de PVH a toda mujer que se le realiza Papanicolaou

indistintamente de dicho resultado? ¿Podemos asociar ciertas lesiones por medio de la citología con la presencia de ADN de PVH?

## **2.14. OBJETIVOS**

### **2.14.1. Objetivo general:**

- Validar la utilización del Test de PVH en la población femenina sexualmente activa a la que se le realizó Papanicolaou en el periodo del 2013 en el HSFQ-IESS y a partir de esto determinar parámetros para la utilización de dicho examen.

### **2.14.2. Objetivos específicos:**

1. Identificar la frecuencia de positividad para el test de PVH y relacionar dichos resultados con las características citológicas de cada paciente sometida a Papanicolaou.
2. Determinar la asociación de los diferentes tipos de lesiones a partir del Papanicolaou y reportadas por medio del sistema Internacional Bethesda 2001 con los resultados obtenidos por medio del test de PVH
3. Confirmar cuáles son las pacientes a las que se les debe realizar el test de PVH a partir de los resultados del Papanicolaou.

## **2.15. HIPÓTESIS**

1. El test de PVH debe reservarse para la población femenina sexualmente activa con alguna alteración citológica demostrada a partir de Papanicolaou,

ya que son estas pacientes las que poseen mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical.

2. Las pacientes que presentaron positividad para el test de PVH presentaron alteración en los resultados de Papanicolaou.
3. Las pacientes a las que no se les reportó LIE presentan test de PVH Negativo, por lo tanto, no se les debería realizar indiscriminadamente el test de PVH a menos que en un control posterior por medio de Papanicolaou se determine una lesión.

### **3. CAPÍTULO III**

#### **METODOLOGÍA**

##### **3.1. TIPO DE PROYECTO**

El proyecto que se realizó, cumple características de ser un proyecto de investigación al cual se le puede adicionar procesos de enseñanza y acción médica; ya que busca obtener información para que posteriormente pueda ser aplicada en programas médicos de intervención oportuna.

##### **3.2. TIPO DE ESTUDIO REALIZADO**

El diseño utilizado para este estudio es catalogado principalmente por el tiempo; debido a esto, se trata de un estudio retrospectivo, además posee ciertas características analíticas y de intervención.

##### **3.3. PERÍODO Y LUGAR DONDE SE LLEVÓ A CABO LA INVESTIGACIÓN**

El período de tiempo determinado para realizar este estudio es durante el año 2013, comprendiendo los meses de Enero hasta Diciembre; el lugar de la investigación se la llevó a cabo en Hospital San Francisco de Quito perteneciente al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (HSFQ-IEES); es un hospital de segundo nivel de atención en Salud, enfocada al cuidado de pacientes pediátricos, adultos y geriátricos, brindando servicios de atención hospitalaria y de consulta externa de

diversas especialidades. En el caso particular de este estudio, se localiza en el área de Ginecología en conjunto con el Laboratorio de Patología de dicha institución.

### **3.4. UNIVERSO Y MUESTRA**

El Universo comprendido para este trabajo de investigación, corresponde a todas las pacientes que acudieron al área de Ginecología por consulta externa en el HSFQ-IESS a las cuales se le solicitó por parte del médico tratante el estudio de Papanicolaou conjuntamente con test de PVH. Para este estudio se decidió que la muestra a utilizar sería el universo total de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión que se mencionan a continuación.

- Criterios de Inclusión:
  - Mujeres que tengan entre 25 y 45 años de edad.
  - Mujeres sexualmente activas.
  - Mujeres a las que se les realizó Papanicolaou junto con el Test de PVH durante el año 2013 en el HSFQ.
  - Pacientes de las que se disponían los resultados de Papanicolaou y los resultados del test de PVH.
  
- Criterios de Exclusión:
  - Mujeres menores de 25 años o mayores de 45 años de edad.
  - Mujeres que no hayan tenido relaciones sexuales.
  - Mujeres a las que sólo se les realizo Papanicolaou sin la realización del Test de PVH.

- Pacientes cuyos resultados de Papanicolaou o del Test de PVH no se disponían.

Debido a que se decidió utilizar el universo total que cumpla los criterios antes mencionados, en este estudio no se realizó un cálculo de muestreo.

Las pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión antes mencionados y no poseían alguno de los criterios de exclusión fueron 506 pacientes, siendo este el número total de individuos que participaron en esta investigación.

### **3.5. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La recolección de datos se llevó a cabo a partir del Número de Historia Clínica de cada paciente con lo cual se realizó una búsqueda virtual y física de los resultados de Papanicolaou y los resultados del test de PVH.

Los procedimientos diagnósticos a tomar en cuenta son el Papanicolaou y el test de PVH, es decir el “cotest” para esto se realizó previamente la obtención de muestras a partir del examen de Papanicolaou (preliminarmente prescrito por personal médico perteneciente al HSFQ-IESS) en donde se obtuvieron células de la superficie cervical, con la técnica antes descrita, las cuales se colocaron en un portaobjetos; posteriormente fueron fijadas por medio de alcohol 96° o spray fijador (citospray); además, se realizó la obtención de un cepillado de la superficie endocervical. Ulterior a la obtención de las muestras, el portaobjeto es colocado al microscopio previa coloración con la tinción Papanicolaou y se observan las características morfológicas de las células cervicales, además de describir hallazgos relacionados a dicho examen

como son el tipo de flora bacteriana reportado en cruces, presencia de polimorfonucleares (PMN) representando su presencia con cruces, el nivel de inflamación cervical y la presencia de microorganismos patógenos específicos.

La segunda muestra es procesada para la realización de pruebas de expansión molecular y ulterior apareamiento de ADN para determinar la presencia de ADN viral correspondiente a PVH. Las muestras obtenidas en el HSFQ se almacenan y se transportan en envases específicos para el equipo “cobas x 480” que realiza la preparación de muestras de forma automática y de manera cerrada con reactivos dosificados por dicho equipo, realiza el procesamiento de 94 muestras en menos de 20 min. Una vez procesada las muestras, el equipo “cobas z 480” se encarga de realizar el apareamiento de las bases nitrogenadas de los diferentes tipos de PVH en tiempo real (*PCR real time*) proporcionando resultados cualitativos de forma digital. El reporte que arroja el equipo es en base a la búsqueda de segmentos específicos de PVH de alto riesgo son “Negativo”, “Positivo para PVH 16”, “Positivo para PVH 18” y “Positivo para otros PVH de alto riesgo oncogénico” (Ver Anexo 14).

Para obtener la información necesaria para realizar este estudio, en primera instancia se recaudaron los resultados citológicos del cérvix; la información adicional que compete al reporte de Papanicolaou se obtuvo a partir del programa X-His del HSFQ-IESS. Los resultados del test de PVH fueron extraídos de informes que se encuentran en el laboratorio de patología del HSFQ. Los datos obtenidos se registraron virtualmente por medio del programa Microsoft Excel 2010 para luego ser ingresados en el programa SPSS 19.

### **3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

Para este estudio debemos considerar ciertas variables, que ayudaran a definir la población de estudio, logrando así una categorización de la población a estudiar. La siguiente tabla muestra las variables a considerar<sup>56</sup>:

<b>Tabla de Operacionalización de variables.</b>					
<b>Variable</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Unidad de Medida y/o categorización</b>
Sexo	Categórica o nominal	Masculino / Femenino	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Femenino	Femenino
Edad	Continua	25 a 45 años	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Edad en años.	Grupo I: 1= 25-34 años 2= 35-45 años  Grupo II 1= 25-29 años 2= 30-45 años
Papanicolaou	Atributiva u ordinal	Tipos de lesiones a nivel cervical y su grado de afectación histológica.	Es el estudio mediante el cual se hace un raspado del cuello uterino para recolectar células y observarlas en un microscopio, para diagnosticar células con alteraciones provocadas por el	Sistema de reporte de Papanicolaou "Bethesda 2001":	1=NILM 2=ASCUS-AGUS 3= LIEBG 4= LIEAG 5= Carcinoma Invasor.

			virus del papiloma humano así como alteraciones inflamatorias e infecciosas y cáncer.		
Flora bacteriana vaginal	Atributiva u Ordinal	Microorganismos presentes en el cérvix, según sus características morfológicas, reportadas con cruces.	Micro-organismos colonizadores de un epitelio específico en nuestro organismo.	Bacterias: cocos, bacilos, cocobacilos, flora mixta. Cuya cantidad se reporta en cruces (*)	Tipo de Flora 1= Cocobacilar 2= Bacilar 3= Flora mixta  Estimación: 1= * 2= ** 3= ***
Polimorfonucleares (PMN)	Atributiva u Ordinal	Polimorfo-nucleares, reportados por cruces.	Polimorfo-nucleares en un cérvix como células defensoras, que proveen una respuesta inmunológica local. Además se asocia a procesos inflamatorios.	PMN cuya cantidad se reporta con cruces (*)	Estimación: 1= * 2= ** 3= ***
Inflamación del	Atributiva u	Inflamación medida en	La inflamación es	Escala de	Clasificación:

cérvix	Ordinal	escala de severidad de leve a severa.	una respuesta inmunológica primaria e imprecisa, que se produce en respuesta a un agente externo agresor, infeccioso o no infeccioso.	severidad.	1= Leve 2= Moderada 3= Severa
Test PVH	Categorica o Nominal	Presencia de ADN correspondiente a PVH o ausencia de ADN correspondiente a PVH	Técnica específica y sensible, capaz de detectar cantidades muy pequeñas del ADN del PVH. Fue desarrollada para el diagnóstico y la tipificación de más de treinta tipos de PVH en muestras tomadas del área genital.	Presencia: Positivo para PVH  Ausencia: Negativo para PVH	0= Negativo (-) 1= Positivo (+)

Realizado por José Andrés Pazmiño Cruz. 2014

### **3.7. NOMENCLATURA:**

NILM: Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

ASCUS: Lesión epitelial escamosa de comportamiento indeterminado.

AGUS: Lesión epitelial glandular de comportamiento indeterminado.

LIE-BG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

LIE-AG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

### **3.8. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una vez registrados los resultados, los datos de las pacientes correspondientes a edad, citología, características cervicales y test de PVH; fueron ingresados en el programa estadístico SPSS 19. En base a diversas matrices de los datos se generaron varias tablas de frecuencias para poder valorar porcentualmente y en valores absolutos las diversas variables. Además, se generaron tablas de contingencia tanto de 2x2, así como tablas de contingencia con  $n$  filas en el plano  $X$  y  $n$  columnas en el plano  $Y$  logrando así buscar asociaciones entre las variables ubicadas en cada uno de los planos. Para las tablas de contingencia de 2x2 se utilizó la Prueba exacta de Fisher en las que se esperaban casillas con frecuencias menores a 5; en algunas se aplicó a la vez Chi-cuadrado de Pearson. Para las tablas de contingencia con  $n$ -filas y  $n$ -columnas, se utilizó como método estadístico la Prueba de Chi-cuadrado.

En la realización de asociaciones; se generaron tablas de correspondencia que involucraban dos variables que a su vez contenían diversos números de filas ( $n$ -filas)

y de columnas ( $n$ -columnas); para poder determinar la existencia de correlaciones se recurrió al Coeficiente de correlación de rangos de Spearman, para determinar si  $r_s$  establecía una asociación entre las variables introducidas.

Para complementar el estudio de contingencia y de medidas de asociación de variables no paramétricas; se realizó conjuntamente el análisis multivariado. Para lograr este objetivo, se utilizó la herramienta del Análisis de Componentes Principales, a partir del cual se busca reducir las dimensiones del conjunto de datos, para luego realizar un análisis exploratorio mediante la generación de gráficos de dispersión, con el objeto de determinar conglomerados predictivos, o demostrar independencia de las variables introducidas en el caso de no obtenerse conglomerados específicos.

Para generar mayor significancia estadística, se llevaron a cabo otros métodos de ordenación, como son Análisis Factorial de Correspondencias (CA) y Análisis de Correspondencias Múltiple (MCA), dichos métodos se aplicaron a diferentes tablas de correspondencia según sus características, las cuales se aplicaban en una u otro método de ordenación. A partir de dichos métodos se realizaron algunos gráficos de puntos de dispersión.

La significación de los datos, está determinada por parámetros internacionales, tomando como base un nivel de confianza mayor a 95% y una  $p < 0,05$ . Además de los valores significativos de correlación determinados por el sistema SPSS con su índice de significancia.

### **3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS.**

La manipulación de los datos está avalada por el departamento de Investigación y Docencia del Hospital San Francisco de Quito, no contamos con consentimientos informados firmados por los pacientes debido a que las muestras fueron obtenidas durante el año 2013 posterior a prescripción y explicación de dicho examen por parte del personal médico del HSFQ. Este estudio se realizó bajo los lineamientos de confidencialidad estipulados por el departamento de Laboratorio de Patología y respaldado por el Comité de Bioética del HSFQ-IESS. En lo concerniente a este estudio, la información obtenida de cada paciente se manipuló confidencialmente por el investigador, no se divulgó ni se divulgará de ninguna manera información que pueda comprometer la integridad y la privacidad de los pacientes en estudio. Para lograr un mayor grado de confidencialidad no se utilizó el número de Cédula de ciudadanía de los pacientes ni los nombres propios de la población en estudio, solamente se utilizó el Número de Historia Clínica.

Los datos publicados en este estudio son netamente estadísticos y con fines de establecer la prevalencia del PVH en nuestra población y su posible asociación con los datos obtenidos a partir del Papanicolaou.

### **3.10. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

Recursos utilizados:

- Recursos del hospital:

- Libros de reportes con los resultados de Papanicolaou y los reportes del resultado del test de PVH del laboratorio de Patología.
  - Computadora del servicio de Ginecología del HSFQ – IESS
  - Utilización del programa X-His que se encuentra en todos los ordenadores del HSFQ.
- Debido a que el “cotest” (Papanicolaou + Test de PVH) ya fueron realizados durante el periodo del 2013, no se requieren reactivos ni materiales para la obtención de muestras en este estudio.

## **4. CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

Los resultados obtenidos en este estudio, se clasifican en primera instancia en resultados descriptivos y posteriormente en resultados de dependencia y asociación o correlación.

Dentro de los resultados descriptivos tenemos las características de frecuencias de la población en estudio. En este trabajo de investigación, participaron 506 pacientes de sexo femenino entre 25 y 45 años de edad, sexualmente activas que acudieron a consulta externa del HSFQ-IESS y a las que se les realizó Papanicolaou y test de PVH durante el año 2013. Se realizó una división de las edades de las pacientes con intervalos de 5 años exceptuando al primer grupo comprendido de 6 años. Se determinó una población homogénea ya que los porcentajes de los grupos son equiparables. El primer grupo etario comprendido entre 25 y 30 años corresponde al 27,1% de la población estudiada, el segundo grupo de edad (31 a 35 años) de 28,9%, el tercer grupo (36 a 40 años) al 27,5% y el último grupo (41-45 años) con una disminución en su número total de participantes, ya que corresponde al 16,6% de la población estudiada (Tabla 1) (Figura 1).

Se realizó una agrupación mayor de pacientes, esto en base a dos situaciones; la primera es una diferenciación entre pacientes menores de 35 años y mayores o igual a 35 años, con la finalidad de establecer una relación posterior de frecuencia de PVH en ambos grupos; la segunda diferenciación con respecto a edad es la formación de dos grupos con población menor a 30 años y mayor o igual a 30 años, con la intención de determinar si la edad de inicio del cribado es adecuado como lo

mencionan organismos internacionales. Con respecto a estos grupos se obtuvo los siguientes resultados: el grupo comprendido entre 25 y 34 años corresponde al 55.9%, mientras que el grupo entre 35 y 45 años corresponde al 44,1%. Por otro lado, el grupo comprendido entre 25 y 29 años de edad, corresponde al 27,1% de la población en estudio, mientras que el grupo de 30 a 45 años equivale al 72,9% (Tabla 2 y Tabla 3) (Figura 2 y Figura 3).

Las variables asociadas al Papanicolaou también fueron analizadas, con respecto a los resultados citológicos reportados por medio del sistema internacional Bethesda 2001, la mayor frecuencia recae sobre NILM con 90,5% de los casos, seguido de ASCUS/AGUS con 7,7%, LIE BG con 1,2% y por último LIE AG con 0,6%; cabe destacar que ninguno de los casos presentó carcinoma invasor (Tabla 4) (Figura 4).

La flora bacteriana con mayor frecuencia fue la bacilar, seguida de la flora bacteriana mixta y por último cocobacilar, con porcentajes de 53,4%, 32,0% y 14,6% respectivamente. También se pudo observar que la infección por *Gardnerella vaginalis* estuvo presente en un 13,6% de todas las pacientes del estudio. Por otro lado, dos cruces de la flora bacteriana fue el resultado con mayor frecuencia al analizar esta variable, representando el 76,1% de los casos (Tabla 4) (Figura 5 y Figura 6).

Los PMN reportados a partir del examen de Papanicolaou, están presentes en todos los casos, la mayor frecuencia de PMN están representados por tres cruces, que figura el 52,2%, seguido de dos cruces con 38,1%; dichos valores porcentuales son similares a los que se obtuvieron en la descripción de inflamación, en donde el

57,3% incurrió en inflamación severa y el 34,8% en inflamación moderada (Tabla 4) (Figura 7).

Por último, los valores absolutos de los resultados del test de PVH en la población de estudio fueron de 85 casos positivos y de 421 negativos; porcentualmente representa un 16,8% positivo para PVH y 83,2% negativo para PVH. Esto analizado de forma general demuestra una frecuencia de PVH, en las pacientes del HSFQ sometidas a estudio, relativamente cercano a lo expuesto anteriormente por organismos internacionales (Tabla 4).

#### **4.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y PAPANICOLAOU**

En este trabajo de investigación, se realizaron tablas que cruzaban diversas variables, una de ellas fue el apareamiento de los datos obtenidos a partir del Papanicolaou con los resultados de PVH. Los resultados logrados a partir de esta relación de datos fueron los siguientes: el 12,7% de los casos reportados como NILM tenían resultado de PVH positivo, desde otro punto de vista esto representa el 68,2% de los positivos. La condición ASCUS alcanzó un 51,3% de positividad para PVH y este resultado citológico corresponde al 23,5% de los casos de PVH positivos. Cabe destacar el porcentaje elevado de positividad de PVH en LIE BG y LIE AG que son 66,7% y 100% respectivamente (Tabla 5). La prueba de Chi cuadrado fue anulada ya que se encontraron más del 20% de frecuencias esperadas inferiores a 5 (Tabla 6); debido a esto se utilizó la correlación Intervalo por Intervalo por medio de la R de Pearson en donde se encontró una leve asociación entre las variables cruzadas del reporte citológico y el resultado de PVH ( $R=0,352$ ; significancia 0,00); de la misma forma se

obtuvo una correlación similar a nivel Ordinal-Ordinal; a través de la Correlación de Spearman (0,345; sig. 0,00) (Tabla 7 y Tabla 8) (Figura 8).

Adicionalmente, se realizaron tablas de varianza, a partir de las cuales se logró realizar gráficos de componentes principales (PCA), en donde se determina que el 67,6% de la muestra está comprendida en la Dimensión 1 con un valor de 1,4 y la dimensión 2 compromete al 32,4% de la muestra y corresponde a 0,6 (Tabla 9); al graficar estos valores, se obtiene un eje lineal, que si bien ocupa la misma dimensión en la gráfica del PCA, existe independencia para cada una de las variables (Figura 9 y Figura 10), estos datos se corroboran con los resultados obtenidos a partir de la prueba de  $X^2$ .

#### **4.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y FLORA VAGINAL**

La frecuencia de diversos microorganismos bacterianos con el PVH se determinó a partir de tablas de contingencia, encontrándose por ejemplo que el 20% de las mujeres que presentaron positividad de PVH poseían una infección adicional asociada a *Gardnerella vaginalis*, ya que se reportó una flora cocobacilar; la flora bacilar y la flora mixta en los casos positivos de PVH fue de 41,2% y 38,8% respectivamente (Figura 11). El orden de frecuencia de los diversos tipos bacterianos, es el mismo en los casos de PVH negativo, siendo más frecuente la flora bacilar, seguida de la flora bacteriana mixta y por último la flora cocobacilar, con porcentajes de 55,8%, 30,6% y 13,5% respectivamente (Tabla 10).

Al realizar tablas que crucen estos componentes, se logró establecer una relación de dependencia estadísticamente significativa entre ambas variables, ya que, alcanzó un valor de  $X^2$  asociativo de 6,339 con una significancia aceptable (0,042), lo que demuestra que existe dependencia entre ambas variables; además, la correlación de Spearman (-0,019; sig. 0,049) determina que ambas variables interactúan la una con la otra (Tabla 11, Tabla 12 y Tabla 13).

Al someter los datos anteriores al análisis de componentes principales, se obtuvo una varianza del 50,5% para la dimensión 1 y 49,5% para la dimensión 2, además de 3 puntos de interacción de las variables analizadas (Tabla 14); debido a esto ambas variables se encasillan en una misma zona del gráfico a pesar que cada una ocupa una dimensión diferente (Figura 12). Al realizar el gráfico de dispersión de puntos, se logra determinar que el PVH está presente en los tres tipos de flora bacteriana (Figura 13).

### **4.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y POLIMORFONUCLEARES**

#### **(PMN)**

El valor de PMN está determinado por factores inflamatorios y/o infecciosos, dichos factores interactúan con el sistema inmune a nivel cervical y causan la elevación de los PMN, su relación con el PVH está determinado por el número de cruces de PMN más que con la presencia o ausencia de éstos; en base a lo expuesto anteriormente, cabe destacar que de los casos positivos para PVH el 61,2% presentó tres cruces de PMN, y el 35,3% dos cruces; denotando la respuesta inmune frente a la presencia del agente viral; si bien los casos con PVH negativos también presentan PMN la

presencia de tres cruces de PMN es menor, aumentando de esta manera los valores para dos cruces y una cruz (Figura 14) (Tabla 15). La prueba de  $X^2$  no logró determinar un valor estadísticamente significativo para asumir dependencia de ambas variables ( $X^2=5,800$ ; sig. 0,055) (Tabla 16); pero al comparar ambas variables por medio de una medición ordinal-ordinal se determinó su correlación, ya que el valor de R de Spearman obtuvo una significancia de 0,041 (Tabla 17). Además, que al realizar la prueba de correspondencia simple por medio de Rho de Spearman, se confirma la correlación de las variables (-0,09), con una significancia de 0,30 (Tabla 18).

Al igual que los resultados anteriores, ambos componentes se encuentran en el mismo cuadrante dentro del gráfico (Figura 15), por lo que se relaciona con el resultado de correspondencia obtenido anteriormente, cada una de las variables se posiciona sobre una dimensión o eje; cabe destacar que con esto se logra el 100% de la varianza, además, se comprueba una confluencia en 3 interacciones, lo que permite su localización en dicho cuadrante (Tabla 19).

#### **4.4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH E INFLAMACIÓN**

El proceso inflamatorio está asociado con la respuesta inmunológica local, en este caso con la frecuencia de células de inmunidad a nivel del cérvix frente a un agente agresor; en el proceso de investigación, se buscó la asociación de la presencia de PVH y la severidad de la inflamación; los datos obtenidos son similares a los encontrados con la variable PMN, un proceso inflamatorio severo se evidenció en el 74,1% de los casos de PVH positivos, seguido de una inflamación moderada y una

leve, 22,4% y 3,5% respectivamente (Figura 16) (Tabla 20). Los valores antes mencionados son corroborados por la prueba de  $X^2$  que obtuvo valores altamente significativos (12,047; sig. 0,002) (Tabla 21) al igual que la correlación de Spearman (-0,154; sig. 0,001) (Tabla 22 y Tabla 23).

#### **4.5. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PVH Y LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDADES**

Con respecto a la edad, se realizaron varios análisis estadísticos con la finalidad de lograr establecer de mejor manera la frecuencia de PVH en diferentes grupos etarios. En primera instancia se indagó la presencia de PVH en grupos divididos cada 5 años; a partir de esto se evidenció que la mayor prevalencia de PVH está en la población joven estudiada, y que paulatinamente a medida que aumenta la edad disminuía la presencia de PVH, siendo así más prevalente entre los 25 a 30 años con una presencia del 37,6% de los casos positivos de PVH, seguido de 25,9% para los 31 a 35 años, 24,7% entre los 36 a 40 años y por ultimo de 11,8% en las edades comprendidas entre los 41 y 45 años (Tabla 24). Dichos resultados obtenidos, no alcanzaron un valor estadísticamente significativo para poder asociarlos como variables con componente de dependencia ( $X^2=6,253$ ; sig. 0,100), aunque la prueba de Spearman determina la existencia de correlación entre ambas variables (R de Spearman=0,099; sig. 0,025).

Además se realizó el análisis estadístico en dos grupos de edades, tomando como punto de corte los 35 años y los 30 años; para ambos grupos de edades se utilizó el Test exacto de Fisher. En el primer grupo se reestablece la mayor frecuencia de PVH

en menores edades, siendo 63,5% de los casos positivos para PVH a las edades de 25 a 34 años y del 36,5% de los positivos en las edades de 35 a 45 años; en el segundo grupo, se logra evidenciar de igual manera la alta prevalencia de PVH en las edades comprendidas entre 25 a 29 años ya que de los PVH positivo, 37,6% se encontraba en dicho rango de edad, cabe destacar que solamente están comprendidos 5 años de edad; pero destaca el grupo de 30 a 45 años ya que este grupo representó un 62,4% de la prevalencia de PVH. Cabe destacar, que la significancia estadística de los resultados recientemente mencionados, está dado por el Test exacto de Fisher, el que se estableció que los valores obtenidos en el segundo grupo son estadísticamente significativos (sig. 0,022), no así en el primer grupo en donde no se alcanzó un nivel de significancia adecuado para lograr sustentar los resultados alcanzados. (sig. 0,150) (Tabla 25 y Tabla 26).

#### **4.6. ANALISIS DE CORRESPONDENCIA MULTIPLE (MCA)**

Por último se realizó un análisis que involucró todas las variables, con el fin de buscar agrupaciones que denoten un patrón de correlación; para esto se utilizó el Análisis de Correspondencias Múltiple, en este punto no se hizo la diferenciación de edad por grupos, se incluyeron todas las edades de las pacientes involucradas, de igual manera que todas las variables de cada una. El resultado obtenido fue la conformación de agrupaciones o conglomerados de pacientes, con diversas características que permitió ubicarlas en un sector determinado del gráfico.

Se logra dilucidar dos grupos con características asociativas. El primer grupo presenta positividad para PVH asociado de forma más directa a ASCUS, inflamación

severa, presencia de tres cruces de PMN y tres cruces de flora cocobacilar, de forma menos directa, pero de igual forma se encuentran asociadas a PVH, las variables NILM y flora bacteriana mixta. En el segundo grupo se asocian íntimamente las variables negativo para PVH, NILM y edades mayores a 36 años. Además, se conformó una tercera agrupación, con una leve correspondencia de variables, las que son inflamación leve, una cruz de PMN y una cruz de flora bacteriana. Para concluir, se identifica variables aisladas de inflamación moderada con dos cruces de PMN y por otro lado de LIE AG y LIE BG (Figura 17) (Tabla 27 y Tabla 28).

Para contrastar los resultados anteriores, se realizó la división por grupos de edades descrito anteriormente, en donde para el grupo de edad con división de 35 años el diagrama de puntos realizado a partir del MCA, demuestra la formación de grupos similares a los descritos por el MCA con cuatro grupos etarios. Entonces se forman dos grupos estrechamente relacionados entre positividad de PVH, inflamación severa, ASCUS, flora bacteriana cocobacilar y tres cruces de flora y tres cruces de PMN; por otro lado, la segunda agrupación está compuesta por negatividad para PVH, NILM, y en menor asociación, a flora bacteriana mixta (Figura 18) (Tabla 29 y Tabla 30). Para las edades comprendidas en menores de 30 años y mayores-igual a 30 años, los resultados de las agrupaciones son similares a las descritas anteriormente en los dos análisis de correspondencias múltiple (MCA) (Figura 19) (Tabla 31 y Tabla 32). Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los tres análisis realizados, se demuestra que la asociación de las variables cruzadas va más allá de una dependencia exclusiva a edad, ya que se formaron los grupos, previamente descritos, en las tres diferentes categorizaciones etarias. Por lo tanto, cabe considerar que las

variables poseen asociación entre todas ellas y no solamente al realizar el apareamiento entre dos variables específicas.

## 5. CAPÍTULO V

### DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, fueron comparados con múltiples estudios realizados en diversas regiones mundiales. Uno de los primeros resultados obtenidos, se relaciona a los diferentes reportes de citología; casi la totalidad de resultados citológicos fueron negativos para lesión cervical o malignidad, es decir NILM que representó el 90%, para las lesiones o anomalías reportadas fueron del 10% restante, siendo más prevalente el resultado de ASCUS (8%). En el estudio realizado por Lazcano et al.<sup>57</sup> en el 2010 en México, se encontró una prevalencia de citologías anómalas relativamente baja, ya que se obtuvo un 2,2% (IC del 95 %: 2,0 a 2,3) y al igual que este estudio la mayor frecuencia de anormalidad citológica fue ASCUS.

Por otro lado la prevalencia de PVH en la población estudiada fue de 83% negativo, la positividad para PVH encontrada fue de 17%. Al comparar dicho resultado con reportes internacionales, encontramos una prevalencia mayor en nuestro país al compararlo con países desarrollados, en donde la prevalencia se considera de aproximadamente el 10%; pero el resultado es muy similar al reportado en países en vías de desarrollo que es del 15%<sup>50</sup>. Es preciso hacer una comparación de dicho resultado obtenido en la población que se estudió en este trabajo, con países de nuestra región; en el estudio realizado por Valenzuela et al.<sup>58</sup> en el año 2007, se menciona que en Argentina la prevalencia de PVH en mujeres entre los 15 y 65 años es del 17% y que en algunos casos dicho valor puede ser incluso mayor, dependiendo de las características de la población de estudio.

Al realizar la comparación entre diversos estudios que comparan la presencia o ausencia de PVH con alteraciones o normalidad del reporte de Papanicolaou encontramos en este estudio que el 13% de los casos reportados como NILM tenían resultado de PVH positivo, representando el 68% de los casos positivos de PVH, los resultados de anormalidad de la citología asociada a PVH es de 5,33% un valor mayor al reportado en estudios como el realizado por Lazcano et al.<sup>57</sup> en donde se encontró que el 0,7% de mujeres tuvieron un resultado citológico anormal asociado a presencia de PVH principalmente de alto riesgo.

Siguiendo con la citología, de los casos reportados como ASCUS el 51% de dichos casos tenían positividad para PVH, con una representación del 24% de los casos de PVH positivos. En los casos de LIE BG y LIE AG se encontró positividad para PVH en el 67% y 100% de los casos respectivamente.

Lazcano et al.<sup>57</sup> menciona que el 1,5% de las citologías anormales, obtuvieron negatividad para PVH; al comparar dicho resultado con el obtenido a partir de este estudio, se evidencia un valor tres veces superior (4,15%) en el cual hay una citología anormal y ausencia de PVH. Además el 7,9% de las mujeres en dicho estudio tuvieron una prueba de PVH positivo con reporte citológico normal versus un 13% de casos con NILM y PVH positivo de este estudio, y en Colombia en año 2004 se realizó una investigación en Bogotá sobre PVH en mujeres con citología normal, y se encontró que la prevalencia de PVH en dichas mujeres era mayor aún a los reportados en México y en el presente tratado, ya que ascendía a 18.2%<sup>59</sup>. La negatividad para PVH y para alteración de la citología fue de 89% en la publicación de Lazcano et al.<sup>57</sup> versus 79% obtenido en el presente estudio.

En un meta-análisis efectuado en el año 2008 por Barzon et al. se examinó la prevalencia de PVH en todo el mundo y la distribución de los diferentes genotipos de ADN viral presente en el cérvix de mujeres con citología normal, a partir de este meta-análisis se logró determinar que la prevalencia global de PVH en mujeres con citología normal es del 10,4% (IC 95%: 10.2 a 10.7%). Al mismo tiempo, estipularon que la prevalencia es comparativamente mayor en África, América Central y México (alrededor de 20 a 30%) y menor en el norte de América, Europa y Asia (aproximadamente 8 a 11%); los datos que se obtuvieron en el estudio efectuado con las pacientes del HSFQ-IESS son equiparables con la prevalencia global encontrada en dicho meta-análisis<sup>31</sup>.

Más interesante aún, es el resultado que obtuvo Al-Axaddhi et al.<sup>60</sup> en su estudio realizado en el año 2013, donde la prevalencia a nivel mundial del PVH en una citología normal es igual que en estudios ya mencionados (10%); pero particularmente en América Latina evidenció la misma prevalencia que se logró determinar en la presente investigación, que es del 13%. Dentro de sus resultados, Al-Axaddhi, también menciona la prevalencia de PVH en el carcinoma cervical invasivo y en LIE AG y LIE BG con valores porcentuales de 86%, 67% y 89% respectivamente.

En Chile se efectuó un estudio para determinar la presencia de PVH pero en pacientes que ya poseían LIE BG o LIE AG, en dicho estudio había una prevalencia de LIE BG de 49% y de LIEAG de 51%, los resultados obtenidos por López et al.<sup>61</sup> fueron del 61,2% de positividad para PVH en las pacientes con reporte citológico de LIE BG y de 78,2% en las pacientes con LIE AG; en contraste con los resultados a

partir del presente tratado, las pacientes con LIE BG presentaron 67% positividad para PVH, ambos resultados son cercanos; por otro lado en los resultados de positividad de PVH y LIE AG discrepan levemente, ya que las pacientes de éste estudio con reporte citológico de LIE AG tuvieron 100% presencia de PVH. En el caso del estudio realizado en Chile además determinaron que en LIE BG el 54% estaba dado por un solo tipo viral y el 7% por múltiples tipos virales; en el caso de LIE AG 74% por un solo tipo de virus y 4% por múltiples<sup>61</sup>.

En Argentina se realizó un estudio similar al anterior, es el estudio realizado por Valenzuela et al.<sup>58</sup>; estudiaron aproximadamente 2629 mujeres; del total de las mujeres 115 casos tuvieron lesiones asociadas a presencia de PVH; en este estudio se reporta un 4,65% de asociación de lesiones a PVH, siendo el 76% LIE BG, es decir, que los datos obtenidos en Argentina en el 2007, son similares a los datos obtenidos en México en el 2010. Además se determinó que las lesiones de bajo grado son más frecuentes en las edades comprendidas entre los 38 y 49 años, seguido de 26 a 37 años, menores de 25 años y con valores inferiores en edades mayores a 63 años. De igual manera las lesiones de alto grado fueron más frecuentes en el mismo grupo de edad comprendido entre los 38 y 49 años aunque con una frecuencia absoluta mucho menor; el mismo estudio se hizo en un hospital de otra localidad con un número similar de casos (2162 paciente), se encontraron lesiones de bajo grado con HPV en el 4,1 % de las mujeres estudiadas y de LIE AG de 0,6% valores similares a los encontrados en la otra localidad estudiada. También se reportó una mayor prevalencia en mujeres jóvenes con edades menores a 25 años y en segundo lugar edades entre 26 y 36 años<sup>58</sup>.

Uno de los datos llamativos en el trabajo anterior, fue haber encontrado CCU en dos pacientes menores de 25 años, y en cinco pacientes entre 26 y 36 años, además dichas pacientes hicieron referencia que se hicieron Papanicolaou por primera vez una vez presentaron síntomas asociados a patología avanzada del CCU.

La presencia de PVH en diferentes grupos de edades posee patrones reportados por ciertos estudios realizados en otras regiones mundiales; de la misma manera en el presente trabajo se hizo un perfil de presencia o ausencia de PVH en diferentes grupos de edad; los resultados obtenidos son similares a los reportados internacionalmente; ya que el mayor porcentaje de la frecuencia de positividad de PVH se encuentra en las edades comprendidas entre 25 a 30 años (37.6%), se evidencia un descenso paulatino a medida que aumenta la edad ya que los porcentajes disminuyen a 25.9%, 24.7% y 11.8% entre los 31 y 35 años, 36 y 40 años, y 41 a 45 años respectivamente.

Los datos anteriores se correlacionan con los reportados por organismos internacionales ya que la frecuencia de PVH en edades comprendidas entre la segunda y tercera década de la vida es de 25% o más, con una disminución paulatina con el pasar de los años, hasta un repunte a partir de los 45 años<sup>50</sup>. Barzon et al.<sup>31</sup> encontraron datos similares en el estudio realizado en el año 2008, en el que comprobó que la prevalencia del PVH a nivel global fue mayor en las mujeres menores de 35 años de edad con una disminución en las mujeres mayor edad; además que se evidencia un segundo pico de dicha prevalencia de PVH en las mujeres a partir de la cuarta década de vida, en África, América y Europa.

Los datos obtenidos, se pueden contrastar con reportes en países de la región, como Argentina, en donde reportan que el 30% de las mujeres en edad sexualmente activa tiene PVH, esto observado en las edades menores de 25 años y con asociación a CCU en mujeres mayores de 50 años. Para las mujeres con edades comprendidas entre 30 y 40 años la prevalencia de PVH es de 25%<sup>62</sup>.

Es evidente que los datos obtenidos a partir del estudio realizado en el HSFQ-IESS, corresponden con datos obtenidos a nivel internacional y regional, ya que la mayor prevalencia de PVH se encuentra en menores de 35 años al igual que los reportes internacionales indican, por otro lado, los datos porcentuales obtenidos en este estudio, concuerdan con los registrados en Argentina.

Para una darle una mayor utilidad al presente estudio, era necesario contar con información relacionada con factores de riesgo o factores asociados a la presencia de PVH, como son el inicio de vida sexual activa, número de compañeros sexuales, uso de preservativo, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, entre otros. Con los datos antes mencionados, se lograría determinar valores de asociación entre los factores de riesgo y la presencia de PVH, además de razón de oportunidades (OR) de cada uno de los factores.

En el estudio de Al-Axaddhi et al<sup>60</sup>, se reporta que la infección por PVH en las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado posee una prevalencia global del 85%, dato que concuerda con lo expuesto anteriormente, por otro lado, determinó que en Asia es del 78% y en Europa del 88%. Además de estos datos, se comprobó que la prevalencia PVH 16 y 18 combinada en todos los casos reportados como LIE AG fue del 52%. Asimismo, los ocho tipos de PVH más comunes en LIE AG fueron

los tipos 16, 31, 33, 58, 18, 52, 35 y 51. Considerando los datos anteriores, se concluyó en dicho estudio que los tipos de PVH más frecuentes en todos los continentes estudiados, fueron los tipos 16 y 51<sup>60</sup>.

Con el pasar de los años la prevalencia de los tipos de PVH continúa una tendencia; en el 2008 en el estudio de Barzon et al.<sup>31</sup> encontraron que los tipos virales más frecuentes eran el 16, 18, 31, 58 y 52; esto a nivel mundial; en el caso de las lesiones de bajo grado el tipo 16 (26%) fue el más frecuente, seguido del 31 (12%), el 51 (11%), el 53 y 56 (10%)<sup>31</sup>.

En Ecuador las cifras de mujeres afectadas con CCU van en aumento, en 1986 se registraron 1272 casos de cáncer; este valor aumentó a más del doble para el 2005, donde se registraron 3188 casos de cáncer. Carrión<sup>63</sup> en su estudio sobre PVH, menciona que en el 2010 se reportaron en Ecuador 1200 casos del PVH asociado a CCU y que nuestro país se encuentra en el décimo lugar con mayor incidencia de CCU.

Al igual que publicaciones extranjeras, la Sociedad Ecuatoriana de Epidemiología en el 2009 publica que las edades más afectadas por CCU están comprendidas entre los 15 a 44 años y que el 95% de esos casos posee presencia de ADN de PVH; además es preocupante la alta tasa de mortalidad asociado a CCU que posee Ecuador, la cual es del 55,6% versus un 3,2% perteneciente a Europa o EEUU<sup>63</sup>.

Debido a estos datos es preciso realizar un buen cribado que involucre pruebas citológicas oportunas y con alcance a la población general. Además es importante determinar la presencia de PVH lo más oportunamente posible en la población femenina sexualmente activa. Ya se demostró en este estudio la alta prevalencia de

PVH en la población femenina sexualmente activa más joven, además de la prevalencia de PVH en reportes normales de citología y más aún en todos los casos de LIE AG y en la mayoría de LIE BG.

El inicio de vida sexual activa en la población es cada vez a menor edad y por ende aumenta el tiempo de exposición a ITS como lo es el PVH; por eso es transcendental realizar protocolos de cribado en los que se determine ambas pruebas antes de los 35 años de edad; en países como Argentina hasta hace unos años, a los 35 años se iniciaba la prueba del “cotest”; las últimas recomendaciones de diversos organismos internacionales, entre ellos la Sociedad Americana del Cáncer, consideran que esta prueba debe realizarse a partir de los 30 años, con el fin de lograr establecer un diagnóstico precoz de alteraciones citológicas del cérvix junto con la presencia de PVH, la cuales podrían evolucionar a CCU.

Nuestro país tiene índices de prevalencia de PVH similares a los reportados en diferentes regiones del mundo; si bien este estudio tuvo la limitación de no contar con los factores de riesgo a los que están expuestas las mujeres que se incluyeron en esta investigación; es de considerar que en ciertos casos amerita realizar la prueba antes de los 30 años, esto en base a la mayor probabilidad existente en mujeres expuestas a los factores de riesgo. Por lo tanto es fundamental tomar en cuenta las recomendaciones dadas por organismos internacionales, ya que este estudio demuestra la presencia de los criterios tomados en cuenta para desarrollar dichas guías de cribado.

Como ya se mencionó anteriormente, en este trabajo investigativo se incluyeron 506 mujeres que acudieron a consulta externa de Ginecología del HSFQ-IESS que se

realizaron Papanicolaou junto con el test de PVH, si bien las edades comprendidas para este trabajo fueron entre 25 y 45 años; es aconsejable ampliar el rango de edad con la finalidad de establecer la prevalencia de PVH en mujeres menores de 25 años y en mujeres mayores de 45 años. Además es posible que al incluir más datos, se lograse asociar más lesiones de alto grado con PVH y demostrar estadísticamente dicha asociación potencialmente cancerígena, o por medio de métodos estadísticos como son MCA determinar ciertas tendencias en estos grupos de edades no estudiadas.

## **6. CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **6.1. CONCLUSIONES**

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, se logra concluir que:

1. La prevalencia de PVH es mayor en la población joven sobre todo entre los 25 a 30 años y disminuye paulatinamente a medida que aumenta la edad.
2. Las pacientes que presentaron un resultado citológico de inflamación inespecífica (ASCUS) tuvieron una alta prevalencia de PVH. A pesar que el reporte citológico puede estar asociado a otros micro-organismos es evidente la estrecha relación que se suscitó entre ASCUS, como reporte citológico, y la presencia de PVH a nivel cervical.
3. La prevalencia de PVH está relacionada más frecuentemente en resultados citológicos alterados, sobretodo en LIE BG y LIE AG.
4. Existe una prevalencia estimable de PVH en pacientes que poseen un resultado citológico normal.
5. La presencia de PVH además de estar relacionada con alteraciones citológicas, también presenta asociación con la inflamación y el número de PMN reportados a través de Papanicolaou.

## **6.2. RECOMENDACIONES**

1. Se debe realizar el Papanicolaou junto con PVH a partir de los 30 años como sugieren organismos internacionales como la ACS, ASCCP y ASCP. Además es prudente considerar la realización de dichas pruebas en menores de 30 años si las pacientes poseen factores de riesgo asociados o lesiones asociadas a PVH reportadas por Papanicolaou.
2. Debido a la alta prevalencia de PVH en las pacientes que presentaron ASCUS como resultado citológico, se debería considerar la posibilidad inmediata de realizar Test de PVH antes que el método conservador, en donde se realiza otro Papanicolaou después de 6 meses y si hay persistencia del resultado citológico se realiza el Test de PVH; estructurado en protocolos internacionales utilizados en el HSFQ.
3. Es necesario realizar a partir de este estudio una ampliación de la información e incluir los resultados de los tipos PVH AR de las pacientes que obtuvieron positividad en el Test de PVH con citología normal o anormal.
4. Es fundamental la realización de nuevos estudios para determinar la prevalencia nacional de PVH y la tipificación de los tipos virales más frecuentes, con el fin de aportar datos significativos útiles para la toma de decisiones preventivas en nuestra población femenina.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Bernard H U. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005; 32: S1-S6.
- 2-Ault K. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; Suppl: 047.
- 3-Longworth M, Laimins L. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68 (2): 362-72.
- 4-Sam-Soto S, Ortiz de la Peña-Carranza A, Lira-Plascencia J. Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(4):214-224.
- 5-Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16 (1): 1-17.
- 6- Jung W, Chun T, Sul D, Hwang K, Kang H, Lee D, et al. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. *J Microbiol* 2004; 42 (4): 255-66.
- 7- Chan J, Berek J. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (20): 2975-82.
- 8- Mazarico Gallego, Edurne. Relación existente entre la infección por los diferentes genotipos del Virus del Papiloma Humano y la presencia de patología premaligna y maligna del cuello uterino [Internet]. Barcelona-España: Universitat de Barcelona; 2012. [Actualizado 6 Sep2012; citado 21 Ener 2014]. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/36571?locale=es>

- 9- Selva L, Gonzales-Bosquet E, Rodriguez-Plata M, Esteva C, Suñol M, Muñoz – Almagro C. Detection of human papillomavirus infection in women attending a colposcopy clinic. *Diagn Mic Infec Dis* 2009; 64:416-421.
- 10- Parrondo P, Pérez-Medina T, Álvarez-Heros J. Anatomía del Aparato Genital Femenino. En: Bajo Arenas JM, Laila Vicens JM, Xercavins Montosa J, editores. *Fundamentos de Ginecología*. 1a ed. España: Panamericana; 2009. p. 15-29.
- 11- Gardner, Gray, O’Rahilly. Órganos genitales femeninos. En: O’Rahilly R. editor. *Anatomía de Gardner*. 5ta ed. México: Interamericana/McGraw-Hill; 2001. p. 553-555.
- 12- Krantz K. Anatomía del aparato reproductor femenino. En: De Cherney A, Nathan L, Murphy T, Laufer N, editores. *Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos*. Vol 1. 9ª ed. México: Manual Moderno; 2007. p. 7-54.
- 13- Cardenal L. Anatomía e histología normal del cuello uterino, la vagina y la vulva. En: Tatti S, editor. *Colposcopia y Patologías del tracto genital inferior. En la era de Vacunación*. 1ª ed. Argentina: Editorial médica Panamericana; 2008. p. 3-7
- 14-Sellers J, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes. Washington, D.C.: OPS, © 2003.
- 15- Testut L, Latarjet A. editores. *Tratado de Anatomía Humana-Aparato Urogenital*. Vol 4. 9ª ed. España: Salvat; 1978. p. 1244-1245
- 16- Hatch K, Berek J, Enfermedad intraepitelial de cuello uterino, vagina y vulva. En: Berek J, et al, editores. *Ginecología de Novak*. Vol 1. 13ª ed. México: McGraw-Hill/Interamericana; 2003. p. 385-414.

- 17- Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, editors. Williams Ginecología. Vol 1. México: McGraw Hill – Interamericana; 2009.
- 18- Silva R., et al. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. Rev. Chilena Infectol. 2013; 30 (2): 186-192
- 19- Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008; 110:S4-S7
- 20- Lizano M, Carrillo A, Contreras A, Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Cancerología 4. 2009; 2009: 205-216
- 21- Correa R, Picconi M. Virus Papiloma Humano (HPV) Parte I – Virología y carcinogénesis cutánea. Dermatol Argent. 2010; 16(1):18-24.
- 22- Jayshree RS, Sreenivas A, Tessy M, Krishna S. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. J Med Res. 2009; 13:286-295.
- 23- Fidan I, et al. The relationship between cervical human papillomavirus infection and apoptosis. Clin Invest Med. 2008; 31 (3): E168-E175.
- 24- Xu M, Luo W, Elzi DJ, et al. NFX1 interacts with mSin3A/histone deacetylase to repress hTERT transcription in keratinocytes. Mol Cell Biol. 2008; 28: 4819-4828
- 25- Gyöngyösi E, Szalmás A, Ferenczi A, Kónya J, Gergely L, Veress G. Effects of human papillomavirus (HPV) type 16 oncoproteins on the expression of involucrin in human keratinocytes. Virology Journal 2012, 9:36-48

- 26- 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
- 27- Bosch F, Sanjose S, Castellsagué X. Epidemiology of Genitoanal HPV Infections and Associated Cancer. En: Gross G. and Tyring S. (eds.), *Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases*, DOI: 10.1007/978-3-642-14663-3\_33, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. p. 427-439.
- 28- Six L, Leodolter S, Sings H, Barr E, Haupt R, Joura E. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in young Austrian women – baseline data of a phase III vaccine trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120: 666–671.
- 29- Piras Franca et al. Prevalence of Human Papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. *Virology Journal.* 2011; 8:514-521
- 30- López A y Lizano M. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología* 1 (2006): 31-55
- 31- Barzon L, Giorgi C, Buonaguro F, Palú G. Guidelines of the Italian Society for Virology on HPV testing and vaccination for cervical cancer prevention. *Infectious Agents and Cancer* 2008; 3:14-36
- 32- Bernard et al. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:373.
- 33- Montalvo G. et al. Cáncer Cervicouterino. *Cancerología* 6 (2011): 61 - 69

- 34- Garcia E. Guía Clínica de la Patología Cervical. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. 2008
- 35- Lacruz César. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001). Rev. Esp. Patol. 2003; Vol 36, (1): 5-10.
- 36- Hao Deshou, Wang Changhua, Li Qinyan, Liu Wei, Fu Wen. Clinical utility of Liqui-PREP™ cytology system for primary cervical cancer screening in a large urban hospital setting in China. J Cytol. 2009 Jan-Mar; 26(1): 20–25.
- 37- Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995;141:680–9.
- 38- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytology abnormalities: A systematic review. Ann Intern Med. 2000;132:810–9.
- 39- Sociedad Ecuatoriana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (SEPTGIC). Declaración sobre la Implementación de la Vacuna contra el HPV en el Ecuador. Revista Científica Colposcopia. 2013; 4 (2): 4-21
- 40-Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. Vaccine 2005; 23:2388-2394.
- 41- 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. J Am Med Assoc 2001; 286:3106-3114.
- 42- Puig-Tintoré LM. Utilización del test de PVH en el cribado primario del cáncer de cérvix. XVIII Congreso de la AEPC – GRANADA. Barcelona-España. 2006.

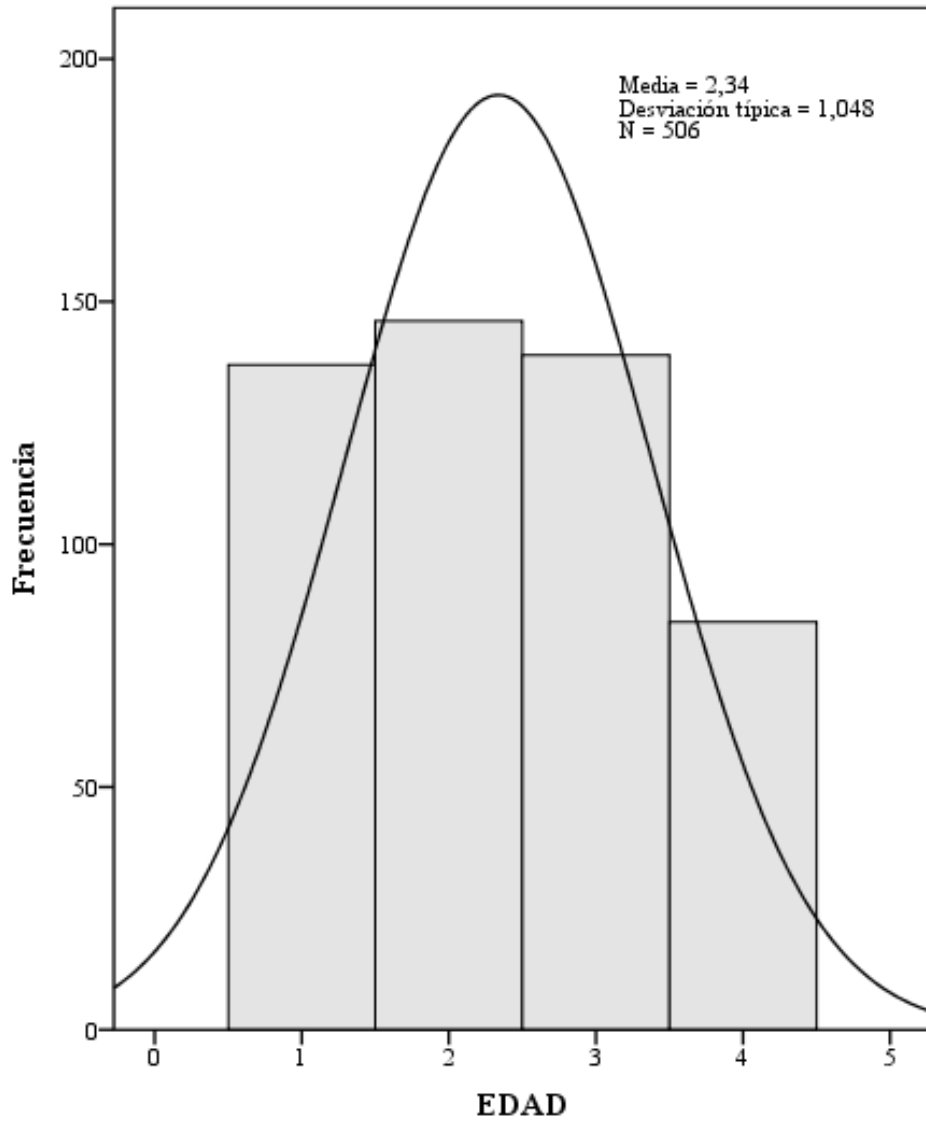
- 43- Alba Menéndez A. Técnicas de detección de VPH. Nuevas tecnologías. XVI Reunión de la AEPCC Alicante. Libro de ponencias 2004:63-6.
- 44- Chaudhary A, Singh M, Sundaram S, Mhrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head & Neck Oncology* 2009, 1:22-34.
- 45- Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsague X, Torne A, Ordi J, de Sanjose S, Alonso I, Cararach M, Vidart JA, Alba A, Martínez-Escoriza JC, Coll C, Vilaplana E, Hardisson D, Bosch X. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49 Supl 2:5-62.
- 46- Datta S & Saraiya M. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(S3):S153–9.
- 47- Isil Z. Yildiz-Aktas, MD. New Cervical Cancer Screening Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force and the American Cancer Society/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology/American Society for Clinical Pathology. Posted January 25, 2013.
- 48- Saslow D et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA CANCER J CLIN*. 2012;62:147-172.

- 49- Organización Panamericana de la Salud. Directrices de la OMS sobre detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Washington, DC: OPS, 2014.
- 50- Gewirtzman A, Bobrick L, Conner K, and Tyring S. En: Gross G. and Tyring S. (eds.), Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases, DOI: 10.1007/978-3-642-14663-3\_33, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. p. 13-34.
- 51- Tricco et al. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: Systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases 2011, 11:235.
- 52- Bosch & Sanjosé. Human Papillomavirus in Cervical Cancer. Current Oncology Reports 2002; 4:175–183.
- 53- Clifford et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005; 366: 991–98.
- 54- WHO/ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. (Realizado Jun 22, 2010. Consultado: Enero 30, 2014). Disponible en: <http://screening.iarc.fr/doc/Human%20Papillomavirus%20and%20Related%20Cancers.pdf>
- 55- Baseman JG., Shalini L., Kulasingam, Tiffany G. Harris, James P. Hughes, Nancy B. Kiviat. Test de ADN de HPV oncogénico y citología cervical. American Journal of Gynecol 2008;199:26.e1-26.e8.

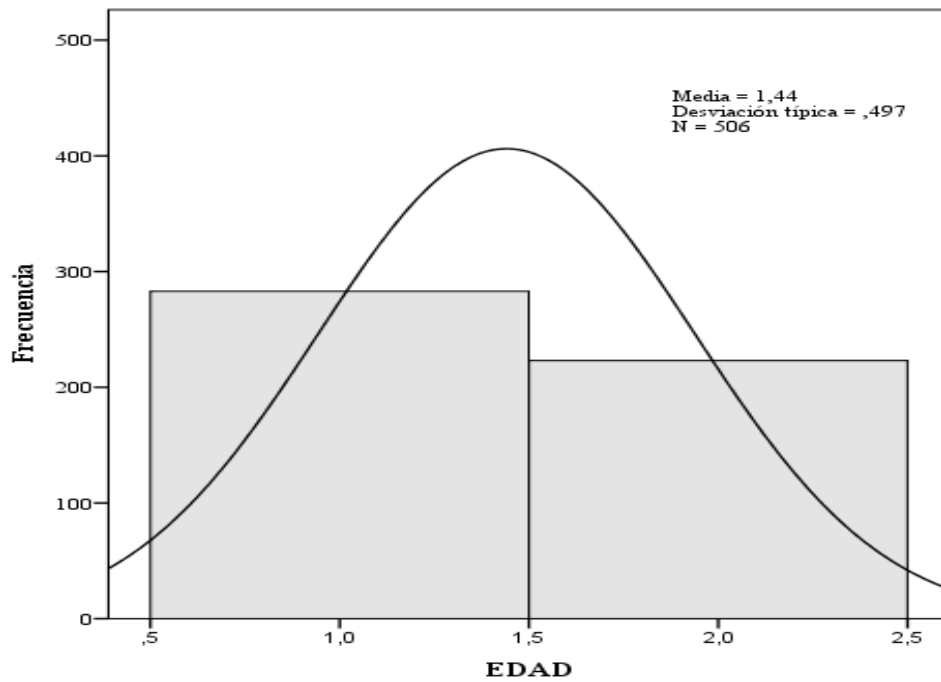
- 56- Betancur López. Operacionalización de Variables [Internet]. Universidad de Caldas. (Actualizado en 2010. Consultado el 30-enero-2014). Disponible en: [http://promocionsalud.ucaldas.edu.co/downloads/Revista%205\\_4.pdf](http://promocionsalud.ucaldas.edu.co/downloads/Revista%205_4.pdf)
- 57- Lazcano E et al. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* (2010) 21:1693-1700.
- 58- Valenzuela E.D, Petermann G, Montero M, Graziani J. Infección Cervicouterina por HPV y lesiones asociadas. Estudio de casos en Hospitales de Buenos Aires y Santo Tomé Corrientes, Argentina. *COMAHUE MEDICO*. 2008; VOL XXXVIII – N° 210, 11 – 18.
- 59- Consuegra C.P, Molina D, Egea E, Garavito G. El virus del papiloma humano (HPV), agente viral importante precursor de la mayoría de las displasias o cáncer cervical. *Salud Uninorte*. Barranquilla (Col.), 2004; 19: 3-13.
- 60- Al-Awadhi R et al. Phylogenetic analysis of partial L1 gene of 10 human papillomavirus types isolated most commonly from women with normal and abnormal cervical cytology in Kuwait. *Arch Virol* (2013) 158:1687–1699.
- 61- López M, et al. Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas de cuello uterino. *Rev. Méd. Chile* 2010, vol.138, n.11, pp. 1343-1350.
- 62- Gaiano A. et al. Introducción de Nuevas Vacunas: VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Argentina 2011. lineamientos hpv 2011.indd. p. 5-27.

63- Carrión A. Comunicación para Mercadeo Social Virus del papiloma humano (VPH) en Ecuador y fundaciones relacionadas. Tesis (Licenciada en Comunicación Organizacional y Relaciones Públicas), Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Comunicación y Artes Contemporáneas; Quito, Ecuador, 2012.

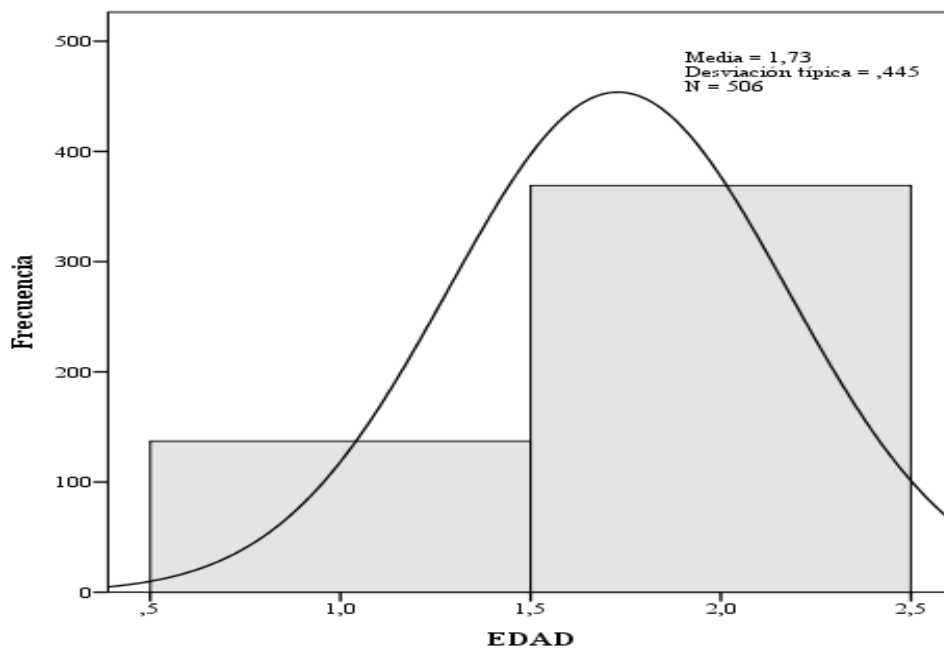
## 8. FIGURAS



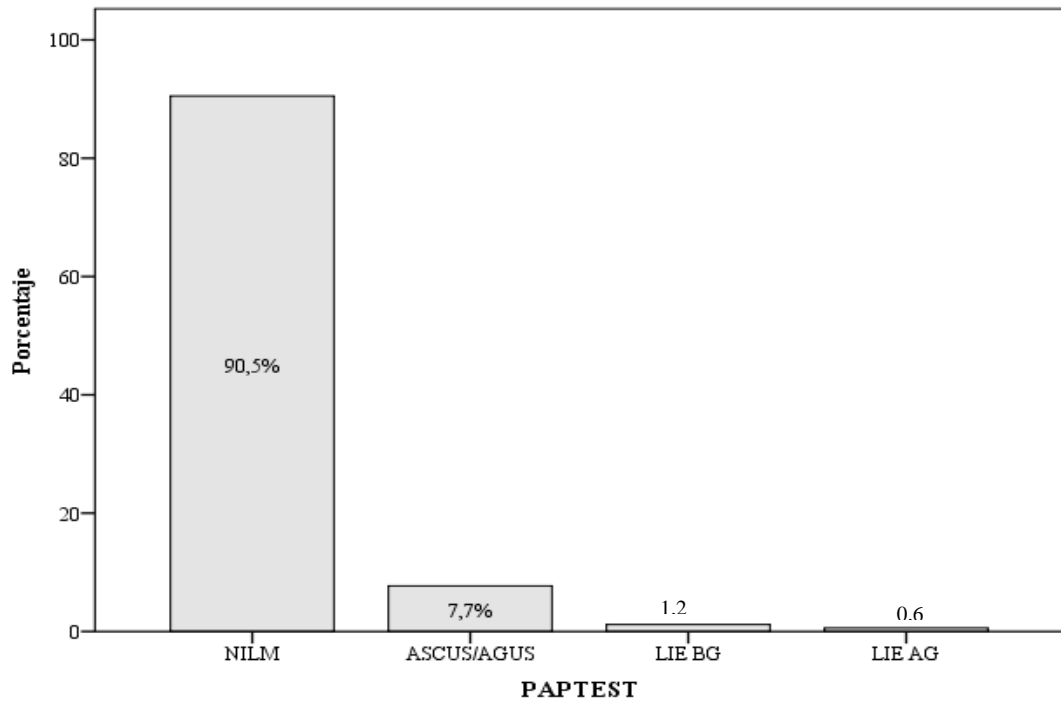
**Figura 1.** Histograma obtenido para la variable edad agrupada en cuatro intervalos.



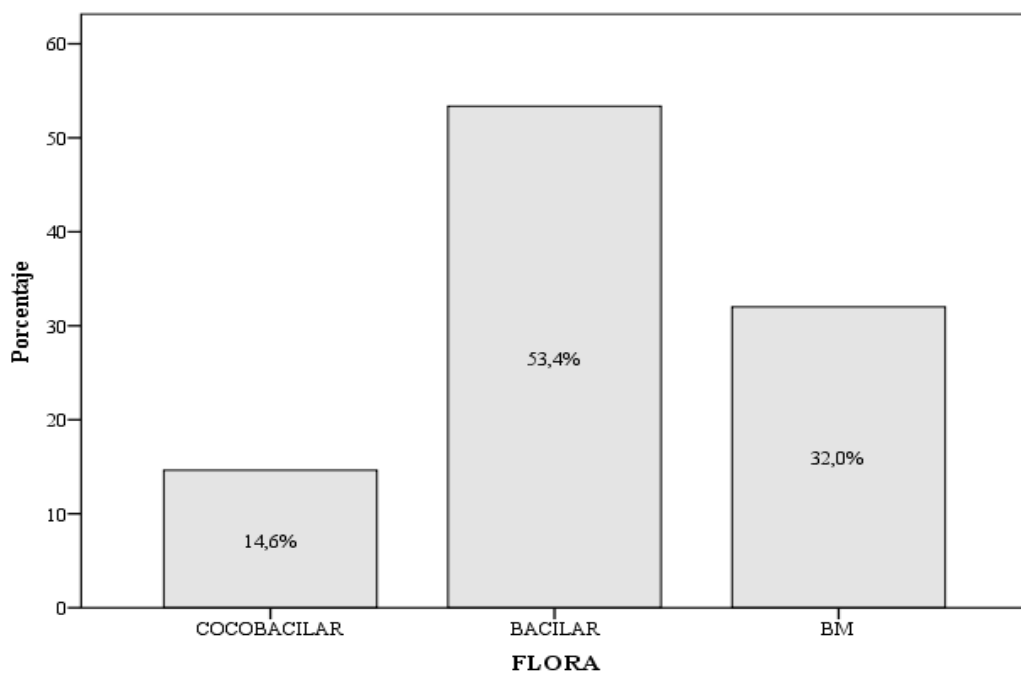
**Figura 2.** Histograma obtenido para la variable edad agrupada en dos intervalos: 1) menor de 35 años y 2) mayor-igual a 35 años.



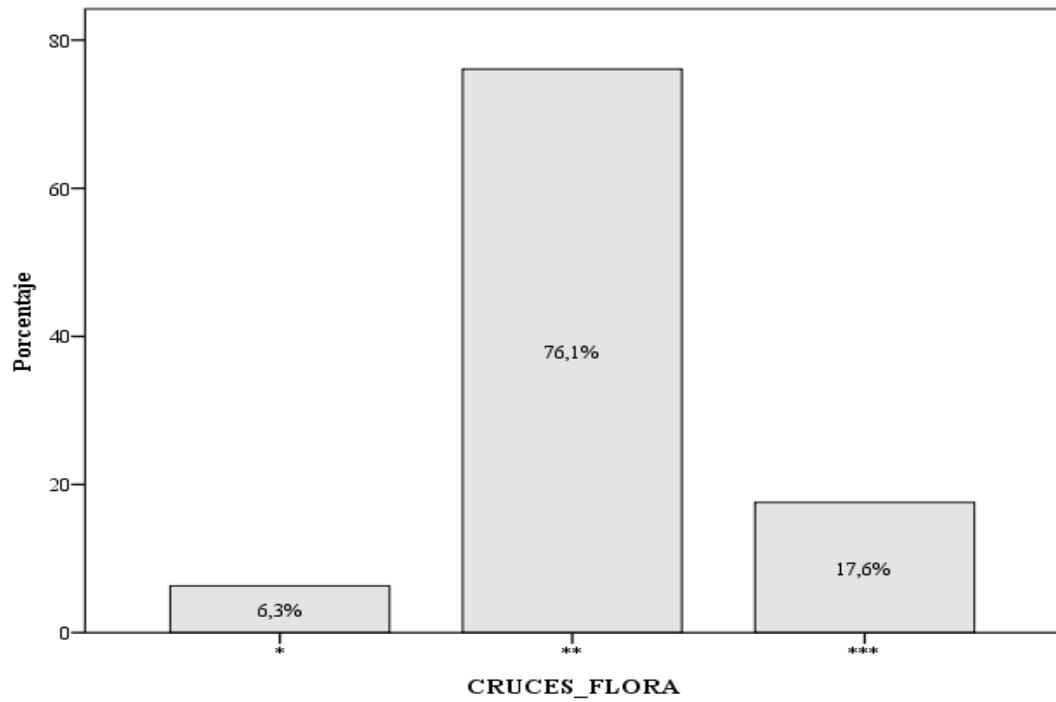
**Figura 3.** Histograma obtenido para la variable edad agrupada en dos intervalos: 1) menor de 30 años y 2) mayor-igual a 30 años.



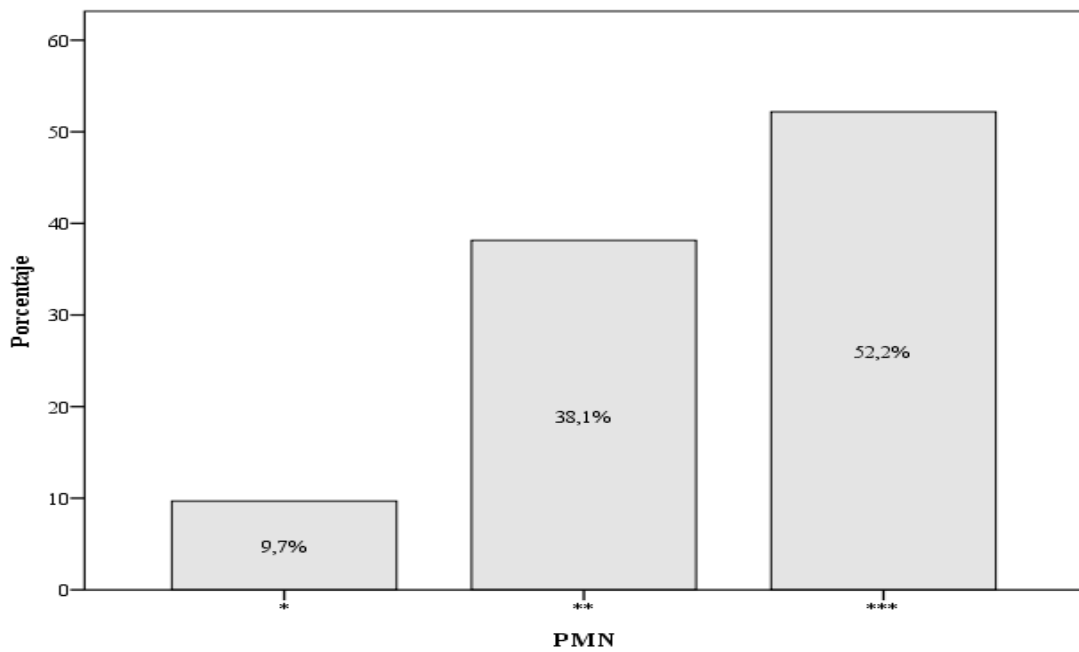
**Figura 4.** Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable Papanicolaou



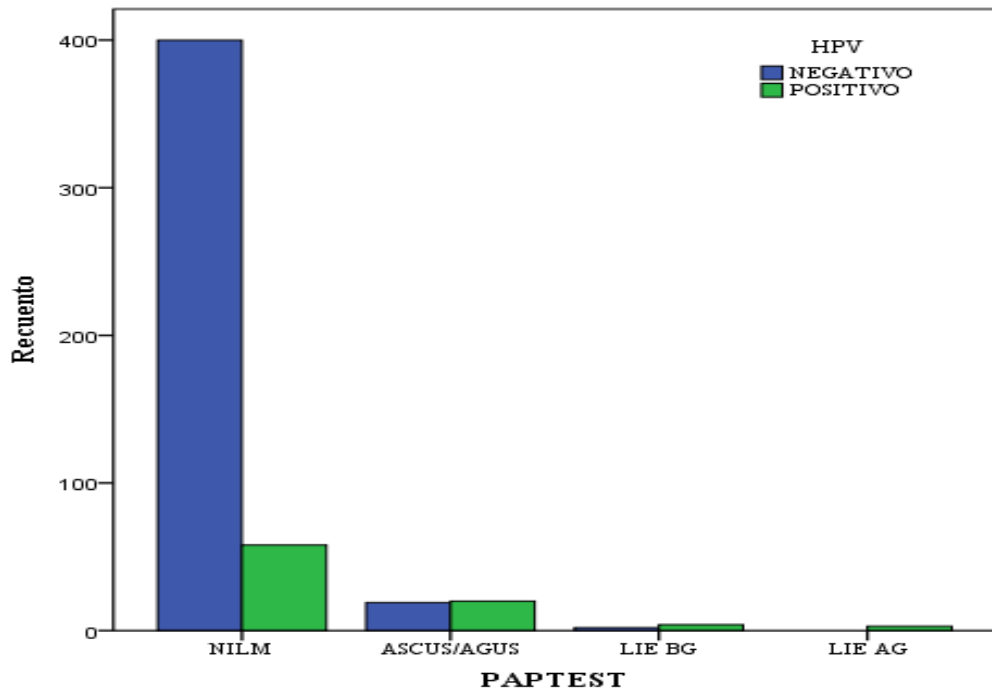
**Figura 5.** Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable flora vaginal.



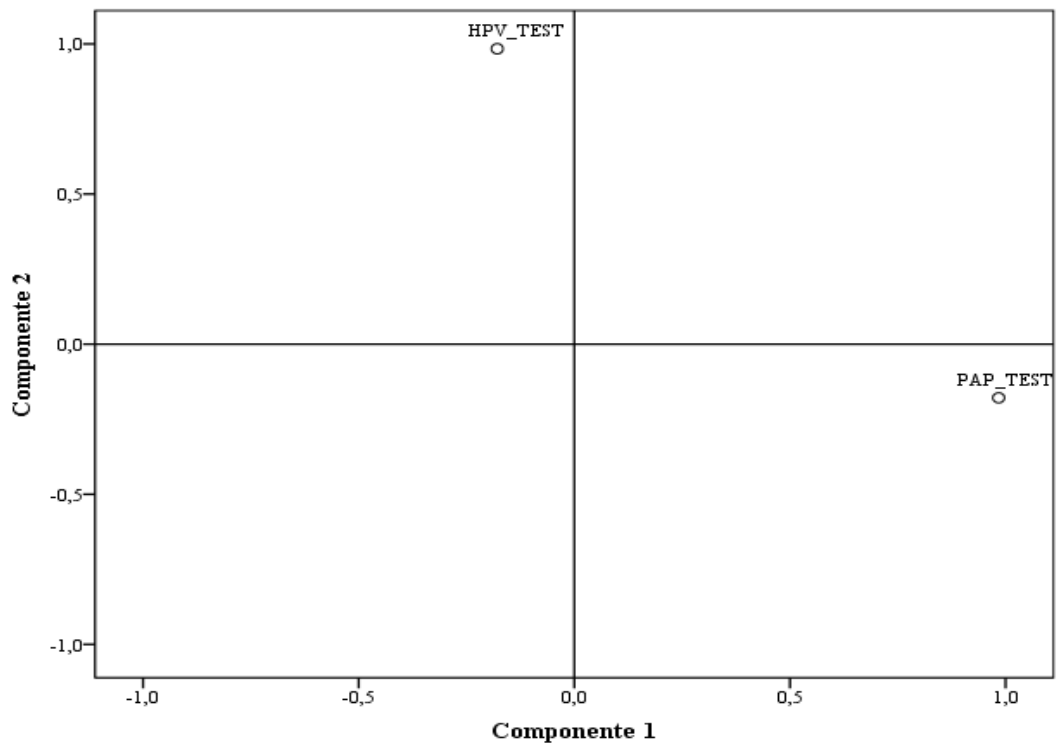
**Figura 6.** Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable cruces de flora vaginal.



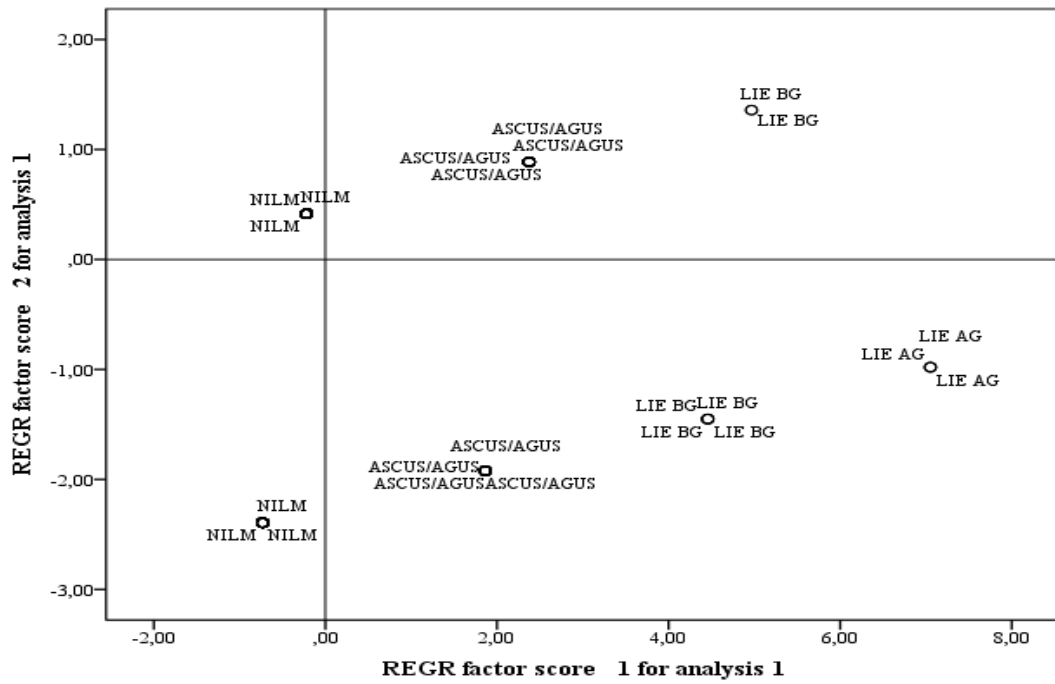
**Figura 7.** Porcentajes obtenidos en el estudio para la variable polimorfonucleares.



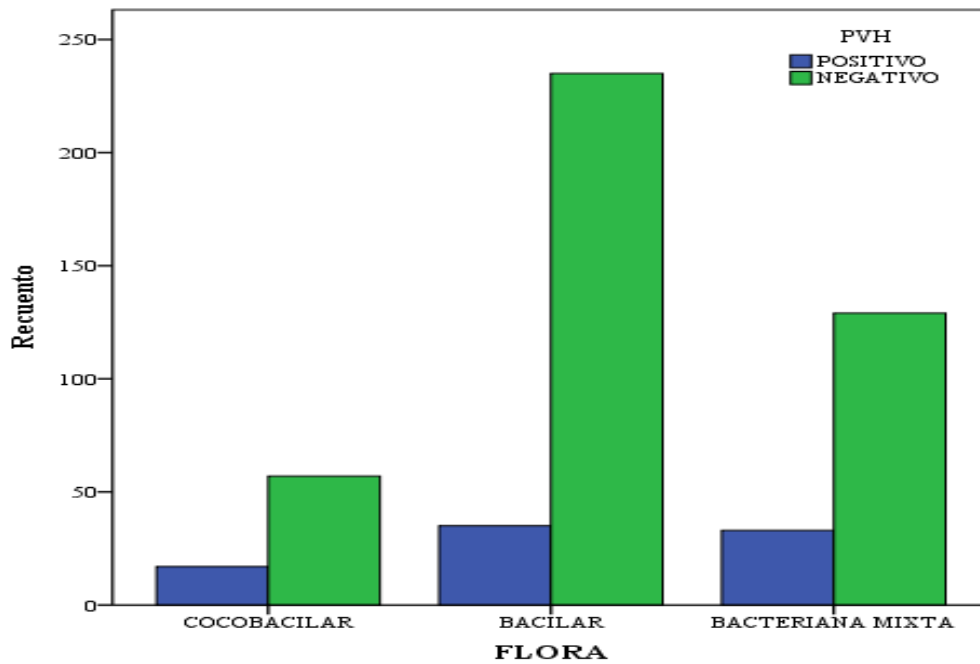
**Figura 8.** Análisis de contingencia entre las variables Papanicolaou y PVH.



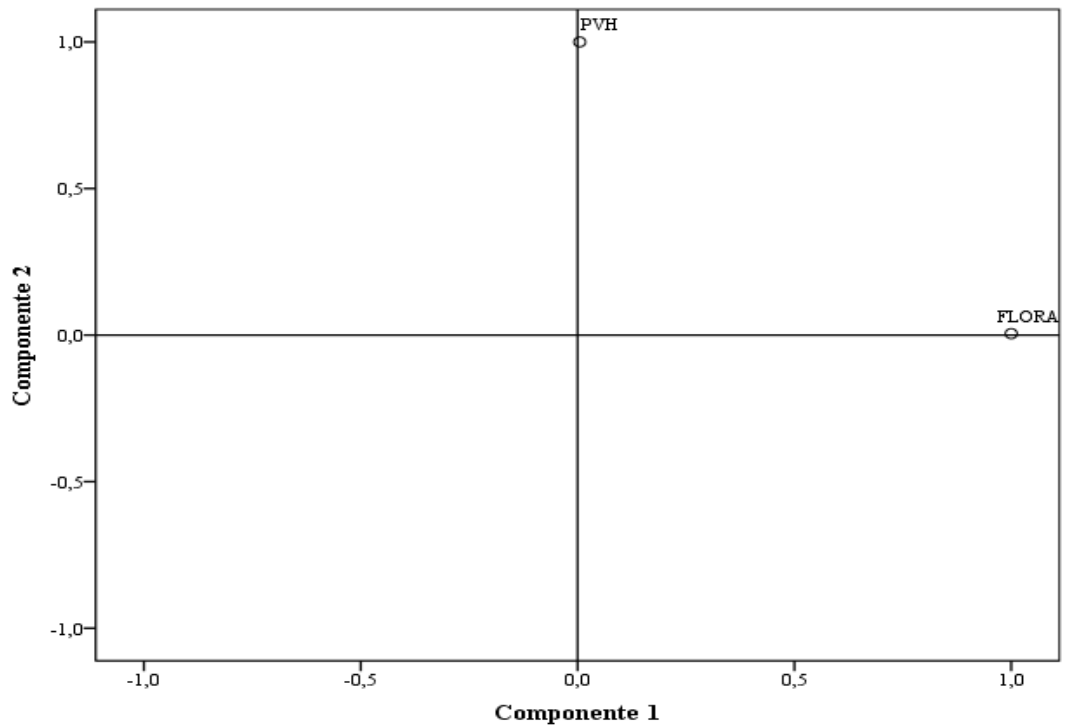
**Figura 9.** Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables Papanicolaou y PVH



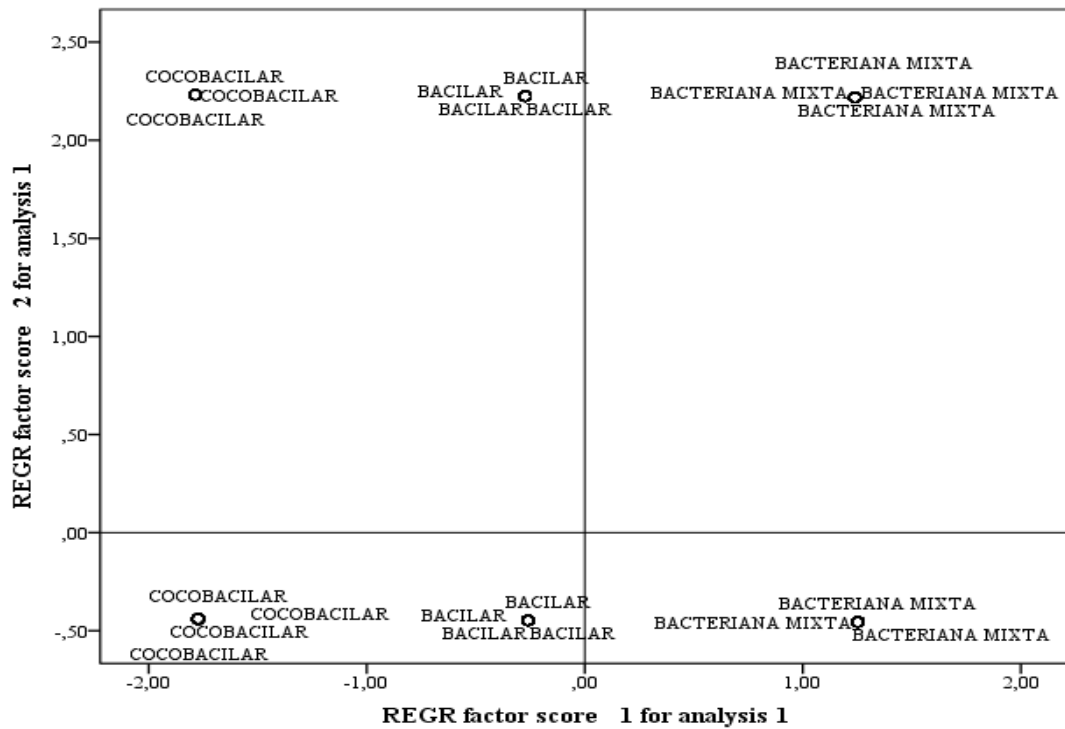
**Figura 10.** Diagrama de dispersión obtenido en el Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables Papanicolaou y PVH.



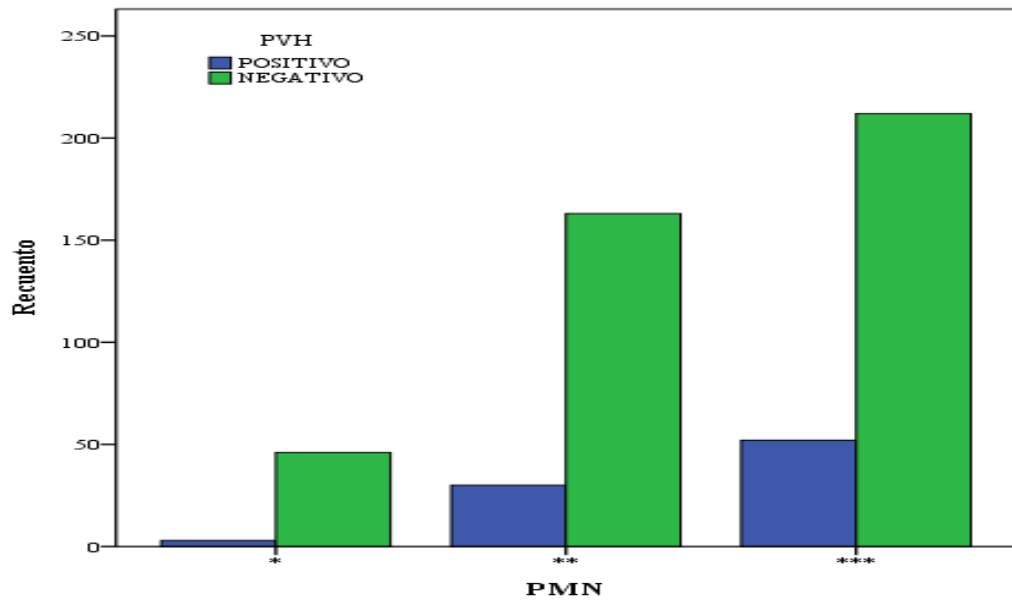
**Figura 11.** Análisis de contingencia entre las variables flora vaginal y PVH.



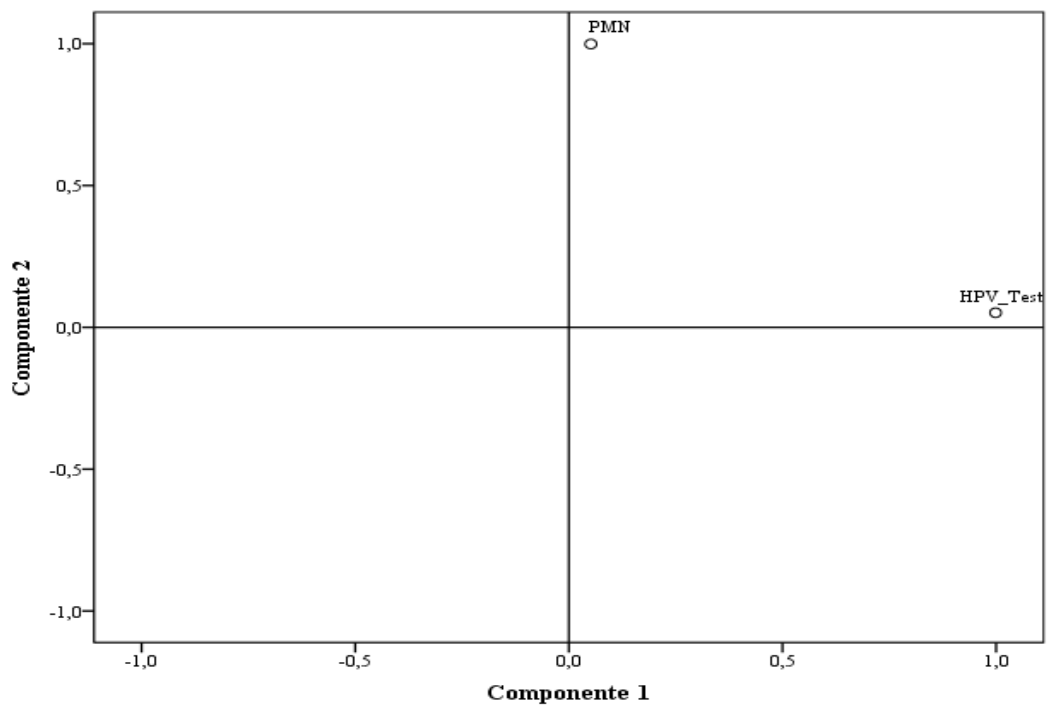
**Figura 12.** Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables flora vaginal y PVH



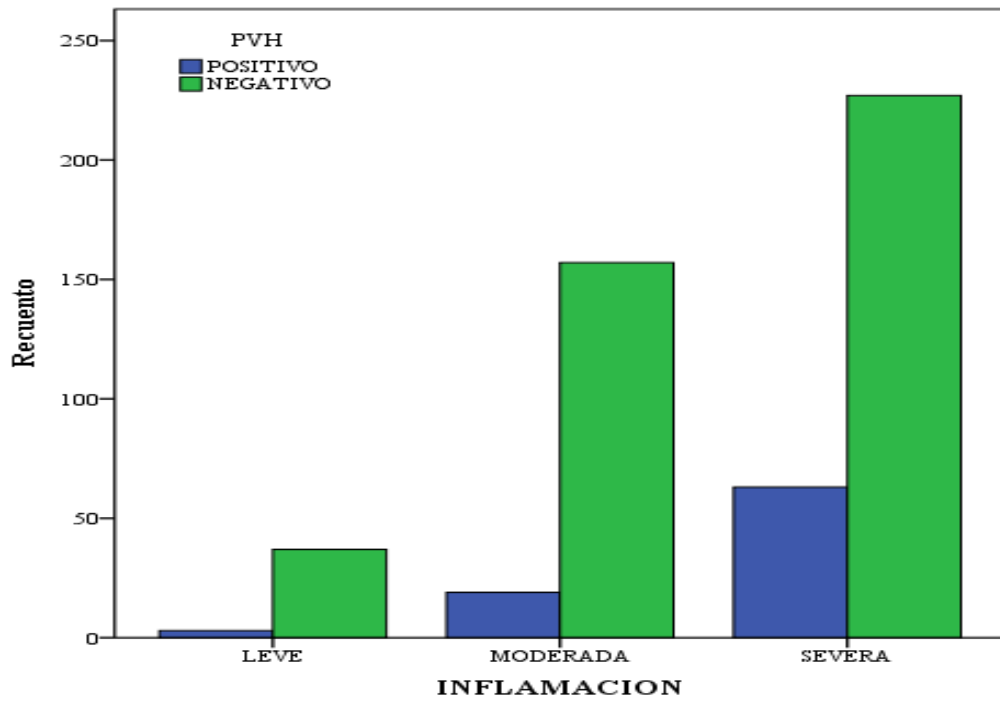
**Figura 13.** Diagrama de dispersión obtenido en el Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables flora vaginal y PVH.



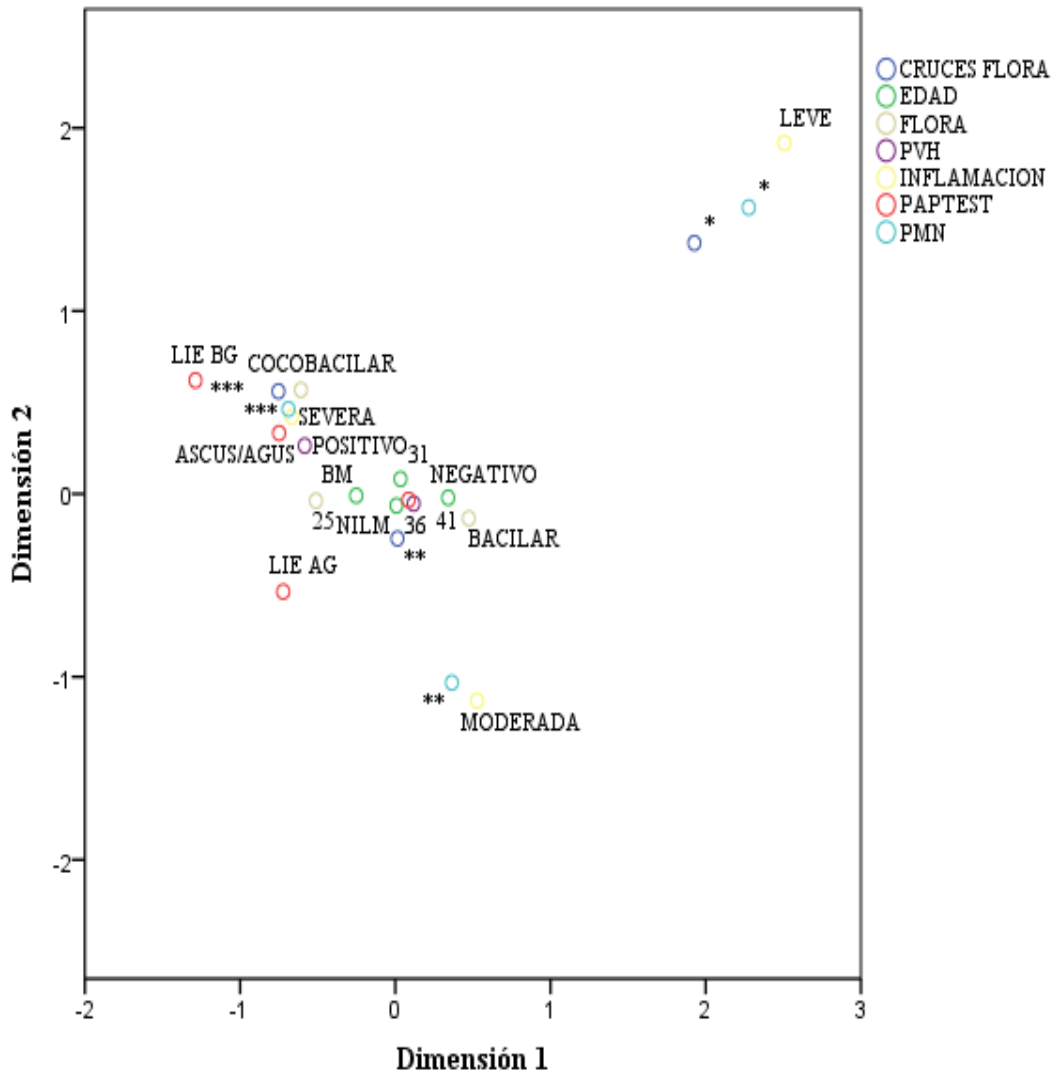
**Figura 14.** Análisis de contingencia entre las variables polimorfonucleares y PVH.



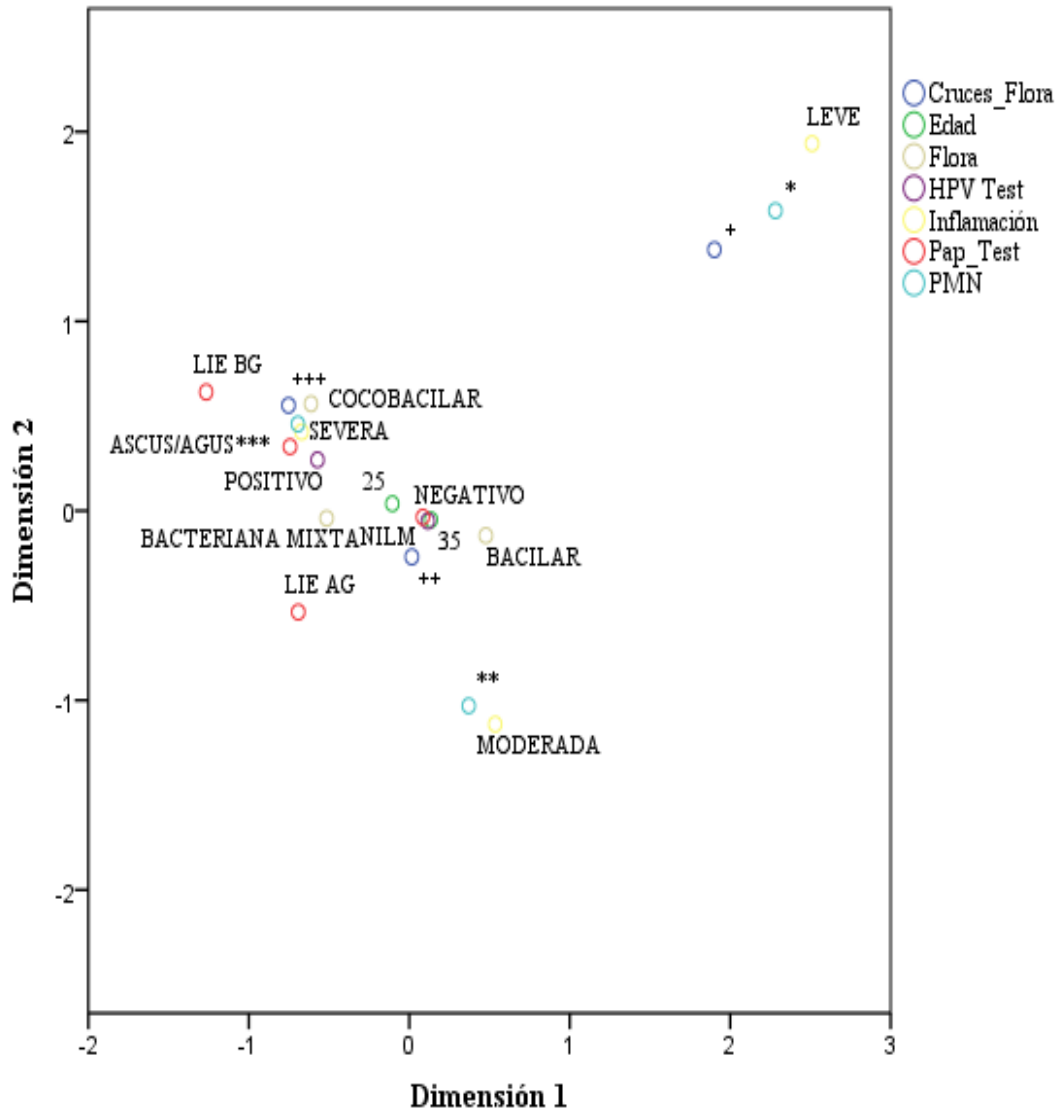
**Figura 15.** Análisis de Componentes Principales (PCA) entre las variables polimorfonucleares y PVH.



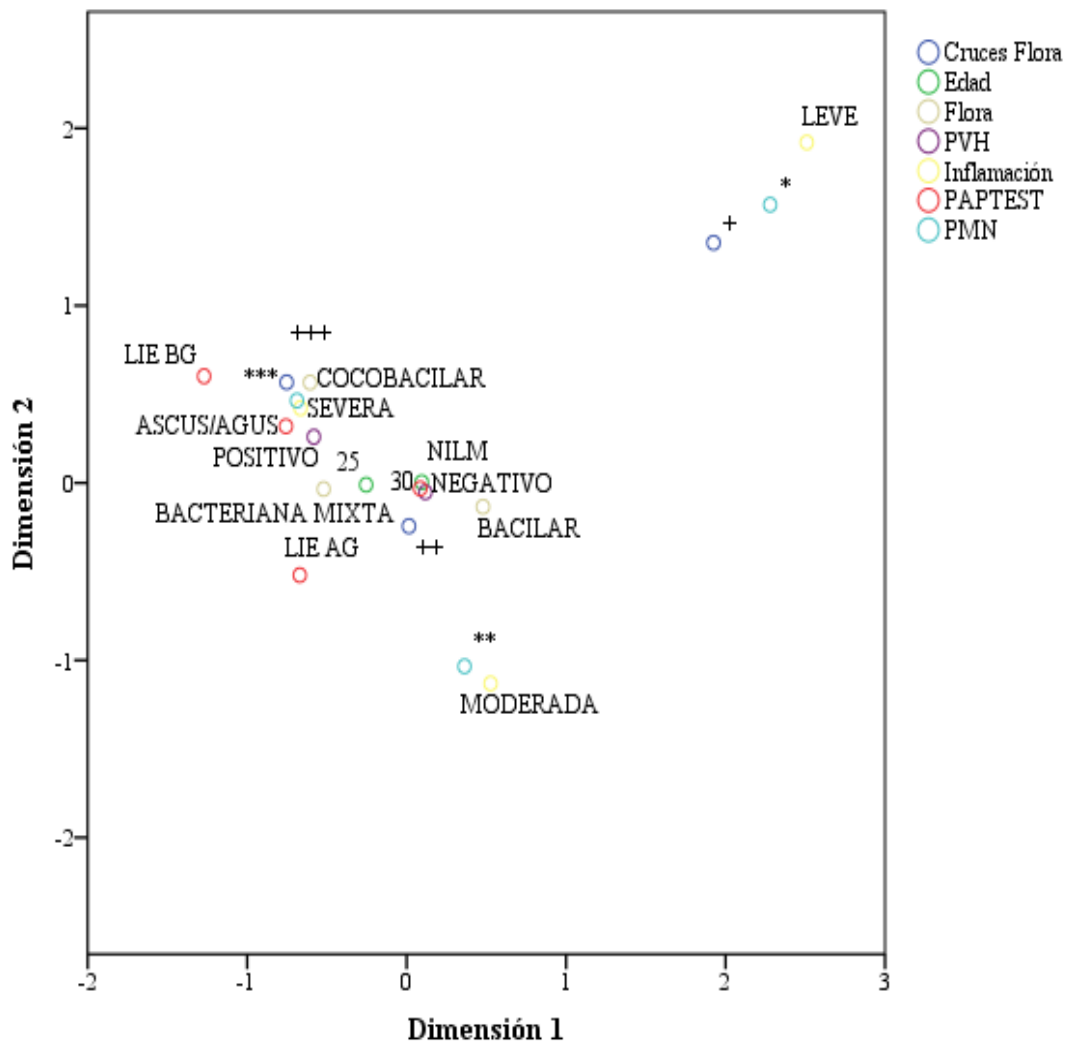
**Figura 16.** Análisis de contingencia entre las variables inflamación del cérvix y PVH.



**Figura 17.** Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) entre las variables, cuatro grupos de edades.



**Figura 18.** Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) entre las variables, dos grupos de edades (menor a 35 y mayor-igual a 35).



**Figura 19.** Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) entre las variables, dos grupos de edades (menor a 30 y mayor-igual a 30).

## 9. TABLAS.

**Tabla 1.** Frecuencias y porcentajes obtenidos en el estudio para la variable edad (cuatro grupos).

Grupos <sup>◊</sup>	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	137	27,1	27,1	27,1
2	146	28,9	28,9	55,9
3	139	27,5	27,5	83,4
4	84	16,6	16,6	100,0
Total	506	100,0	100,0	

Grupos<sup>◊</sup>: 1 = 25-30, 2 = 31-35, 3 = 36-40 y 4 = 41-45

**Tabla 2.** Frecuencias y porcentajes obtenidos en el estudio para la variable edad (dos grupos).

Grupos <sup>◊</sup>	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	283	55,9	55,9	55,9
2	223	44,1	44,1	100,0
Total	506	100,0	100,0	

Grupos<sup>◊</sup>: 1 = 25-34, B = 35-45

**Tabla 3.** Frecuencias y porcentajes obtenidos en el estudio para la variable edad (dos grupos).

Grupos <sup>◊</sup>	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	137	27,1	27,1	27,1
2	369	72,9	72,9	100,0
Total	506	100,0	100,0	

Grupos<sup>◊</sup>: 1 = 25-29, 2 = 30-45

**Tabla 4.** Frecuencias y porcentajes obtenidos para las variables analizadas en este estudio.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
PAPTEST	NILM	458	90,5	90,5	90,5
	ASCUS/AGUS	39	7,7	7,7	98,2
	LIE BG	6	1,2	1,2	99,4
	LIE AG	3	0,6	0,6	100,0
	Total	506	100,0	100,0	
FLORA	COCOBACILAR	74	14,6	14,6	14,6
	BACILAR	270	53,4	53,4	68,0
	BM	162	32,0	32,0	100,0
	Total	506	100,0	100,0	
CRUCES FLORA	+	32	6,3	6,3	6,3
	++	385	76,1	76,1	82,4
	+++	89	17,6	17,6	100,0
	Total	506	100,0	100,0	
PMN	*	49	9,7	9,7	9,7
	**	193	38,1	38,1	47,8
	***	264	52,2	52,2	100,0
	Total	506	100,0	100,0	
INFLAMACIÓN	LEVE	40	7,9	7,9	7,9
	MODERADA	176	34,8	34,8	42,7
	SEVERA	290	57,3	57,3	100,0
	Total	506	100,0	100,0	
PVH	NEGATIVO	421	83,2	83,2	83,2
	POSITIVO	85	16,8	16,8	100,0
	Total	506	100,0	100,0	

**Tabla 5.** Tabla de contingencia entre las variables Papanicolaou y PVH.

		HPV		Total	
		NEGATIVO	POSITIVO		
PAPTEST		Recuento	400	58	458
	NILM	% dentro de PAP_TEST	87,3%	12,7%	100,0%
		% dentro de HPV	95,0%	68,2%	90,5%
		Recuento	19	20	39
	ASCUS/AGUS	% dentro de PAP_TEST	48,7%	51,3%	100,0%
		% dentro de HPV	4,5%	23,5%	7,7%
		Recuento	2	4	6
	LIE BG	% dentro de PAP_TEST	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de HPV	0,5%	4,7%	1,2%
		Recuento	0	3	3
	LIE AG	% dentro de PAP_TEST	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de HPV	0,0%	3,5%	0,6%
		Recuento	421	85	506
	Total	% dentro de PAP_TEST	83,2%	16,8%	100,0%
		% dentro de HPV	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 6.** Resumen de análisis de correspondencia  $X^2$  entre las variables Papanicolaou y PVH.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	64,318 <sup>a</sup>	3	0,000
Razón de verosimilitudes	48,400	3	0,000
Asociación lineal por lineal	62,437	1	0,000
N de casos válidos	506		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,50.

**Tabla 7.** Resumen de correlaciones entre las variables Papanicolaou y PVH.

		Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,352	0,053	8,432	0,000 <sup>c</sup>
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	0,345	0,058	8,249	0,000 <sup>c</sup>
N de casos válidos		506			

<sup>a</sup> Asumiendo la hipótesis alternativa; <sup>b</sup> Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula; <sup>c</sup> Basada en la aproximación normal.

**Tabla 8.** Correlación de Spearman entre las variables Papanicolaou y PVH.

			PAPTEST	PVH
Rho de Spearman	PAPTEST	Coefficiente de correlación	1,000	0,345**
		Sig. (bilateral)		0,000
		N	506	506
	PVH	Coefficiente de correlación	0,345**	1,000
		Sig. (bilateral)	0,000	
		N	506	506

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 9.** Varianza explicada en el PCA entre las variables Papanicolaou y PVH.

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,352	67,581	67,581	1,352	67,581	67,581
2	0,648	32,419	100,000	0,648	32,419	100,000

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

**Tabla 10.** Tabla de contingencia entre las variables flora vaginal y PVH.

		PVH		Total	
		POSITIVO	NEGATIVO		
FLORA	COCOBACILAR	Recuento	17	57	74
		% dentro de FLORA	23,0%	77,0%	100,0%
		% dentro de PVH	20,0%	13,5%	14,6%
	BACILAR	Recuento	35	235	270
		% dentro de FLORA	13,0%	87,0%	100,0%
		% dentro de PVH	41,2%	55,8%	53,4%
	BACTERIANA MIXTA	Recuento	33	129	162
		% dentro de FLORA	20,4%	79,6%	100,0%
		% dentro de PVH	38,8%	30,6%	32,0%
	Total	Recuento	85	421	506
% dentro de FLORA		16,8%	83,2%	100,0%	
% dentro de PVH		100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabla 11.** Resumen de análisis de correspondencia  $X^2$  entre las variables flora vaginal y PVH.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,339 <sup>a</sup>	2	0,042
Razón de verosimilitudes	6,295	2	0,043
Asociación lineal por lineal	0,048	1	0,827
N de casos válidos	506		

<sup>a</sup> 0 casillas (0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,43.

**Tabla 12.** Resumen de correlaciones entre las variables flora vaginal y PVH.

		Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Coefficiente de contingencia	0,111			0,042
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-0,010	0,049	-0,219	0,827 <sup>c</sup>
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-0,019	0,049	-0,418	0,676 <sup>c</sup>
N de casos válidos		506			

<sup>a</sup> Asumiendo la hipótesis alternativa; <sup>b</sup> Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula; <sup>c</sup> Basada en la aproximación normal.

**Tabla 13.** Correlación de Spearman entre las variables flora vaginal y PVH.

			HPV	Flora
Rho de Spearman	HPV	Coefficiente de correlación	1,000	0,019
		Sig. (bilateral)		0,676
		N	506	506
	Flora	Coefficiente de correlación	0,019	1,000
		Sig. (bilateral)	0,676	
		N	506	506

**Tabla 14.** Varianza explicada en el PCA entre las variables flora vaginal y PVH.

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,010	50,487	50,487	1,010	50,487	50,487
2	0,990	49,513	100,000	0,990	49,513	100,000

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

**Tabla 15.** Tabla de contingencia entre las variables polimorfonucleares y PVH.

		HPV		Total	
		POSITIVO	NEGATIVO		
PMN	*	Recuento	3	46	49
		% dentro de PMN	6,1%	93,9%	100,0%
		% dentro de PVH	3,5%	10,9%	9,7%
	**	Recuento	30	163	193
		% dentro de PMN	15,5%	84,5%	100,0%
		% dentro de PVH	35,3%	38,7%	38,1%
	***	Recuento	52	212	264
		% dentro de PMN	19,7%	80,3%	100,0%
		% dentro de PVH	61,2%	50,4%	52,2%
Total		Recuento	85	421	506
		% dentro de PMN	16,8%	83,2%	100,0%
		% dentro de PVH	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 16.** Resumen de análisis de correspondencia  $X^2$  entre las variables polimorfonucleares y PVH.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,800 <sup>a</sup>	2	,055
Razón de verosimilitudes	6,793	2	,033
Asociación lineal por lineal	5,347	1	,021
N de casos válidos	506		

a. 0 casillas (0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,23.

**Tabla 17.** Resumen de correlaciones entre las variables polimorfonucleares y PVH.

		Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-0,103	0,039	-2,322	0,021 <sup>c</sup>
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-0,096	0,041	-2,171	0,030 <sup>c</sup>
N de casos válidos		506			

<sup>a</sup> Asumiendo la hipótesis alternativa; <sup>b</sup> Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula; <sup>c</sup> Basada en la aproximación normal.

**Tabla 18.** Correlación de Spearman entre las variables polimorfonucleares y PVH.

		PMN	PVH
Rho de Spearman	PMN	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	-0,096*
		N	0,030
	PVH	Coeficiente de correlación	506
		Sig. (bilateral)	-0,096*
		N	0,030
		506	506

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**Tabla 19.** Varianza explicada en el PCA entre las variables polimorfonucleares y PVH.

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,103	55,145	55,145	1,103	55,145	55,145
2	0,897	44,855	100,000	0,897	44,855	100,000

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

**Tabla 20.** Tabla de contingencia entre las variables inflamación del cérvix y PVH.

			PVH		Total	
			POSITIVO	NEGATIVO		
INFLAMACION	LEVE	Recuento	3	37	40	
		% dentro de INFLAMACION	7,5%	92,5%	100,0%	
		% dentro de PVH	3,5%	8,8%	7,9%	
		MODERADA	Recuento	19	157	176
			% dentro de INFLAMACION	10,8%	89,2%	100,0%
			% dentro de PVH	22,4%	37,3%	34,8%
	SEVERA	Recuento	63	227	290	
		% dentro de INFLAMACION	21,7%	78,3%	100,0%	
		% dentro de PVH	74,1%	53,9%	57,3%	
	Total	Recuento	85	421	506	
		% dentro de INFLAMACION	16,8%	83,2%	100,0%	
		% dentro de PVH	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabla 21.** Resumen de análisis de correspondencia  $X^2$  entre las variables inflamación del cérvix y PVH.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,047 <sup>a</sup>	2	,002
Razón de verosimilitudes	12,768	2	,002
Asociación lineal por lineal	11,210	1	,001
N de casos válidos	506		

<sup>a</sup> 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,72

**Tabla 22.** Resumen de correlaciones entre las variables inflamación del cérvix y PVH.

		Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-0,149	0,038	-3,383	0,001 <sup>c</sup>
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-0,154	0,040	-3,497	0,001 <sup>c</sup>
N de casos válidos		506			

<sup>a</sup> Asumiendo la hipótesis alternativa; <sup>b</sup> Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula; <sup>c</sup> Basada en la aproximación normal.

**Tabla 23.** Correlación de Spearman entre las variables inflamación del cérvix y PVH.

			INFLAMACION	PVH
Rho de Spearman	INFLAMACION	Coefficiente de correlación	1,000	-0,154 <sup>**</sup>
		Sig. (bilateral)	.	0,001
		N	506	506
	PVH	Coefficiente de correlación	-0,154 <sup>**</sup>	1,000
		Sig. (bilateral)	0,001	.
		N	506	506

<sup>\*\*</sup> La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 24.** Tabla de contingencia entre las variables Edad y PVH

**Tabla de contingencia EDAD \* HPV\_TEST**

			HPV_TEST		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
			O	VO	
EDA D	25-30	Recuento	32	105	137
		% dentro de EDAD	23,4%	76,6%	100,0%
		% dentro de HPV_TEST	37,6%	24,9%	27,1%
	31-35	Recuento	22	124	146
		% dentro de EDAD	15,1%	84,9%	100,0%
		% dentro de HPV_TEST	25,9%	29,5%	28,9%
	36-40	Recuento	21	118	139
		% dentro de EDAD	15,1%	84,9%	100,0%
		% dentro de HPV_TEST	24,7%	28,0%	27,5%
41-45	Recuento	10	74	84	
	% dentro de EDAD	11,9%	88,1%	100,0%	
	% dentro de HPV_TEST	11,8%	17,6%	16,6%	
Total	Recuento	85	421	506	
	% dentro de EDAD	16,8%	83,2%	100,0%	
	% dentro de HPV_TEST	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabla 25.** Resumen del Test exacto de Fisher entre PVH y dos grupos de edades, menor a 35 y mayor-igual a 35.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,394 <sup>a</sup>	1	0,122		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,038	1	0,153		
Razón de verosimilitudes	2,426	1	0,119		
Estadístico exacto de Fisher				0,150	0,076
N de casos válidos	506				

<sup>a</sup> 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 37,46; <sup>b</sup> Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Tabla 26.** Resumen del Test exacto de Fisher entre PVH y dos grupos de edades, menor a 30 y mayor-igual a 30.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,783 <sup>a</sup>	1	0,016		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	5,157	1	0,023		
Razón de verosimilitudes	5,484	1	0,019		
Estadístico exacto de Fisher				0,022	0,013
N de casos válidos	506				

<sup>a</sup> 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,01; <sup>b</sup> Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Tabla 27.** Resumen del modelo MCA en cuatro grupos de edades.

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	0,684	2,418	0,345	34,537
2	0,553	1,902	0,272	27,175
Total		4,320	0,617	
Media	0,627 <sup>a</sup>	2,160	0,309	30,856

<sup>a</sup> El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

**Tabla 28.** Correlación de las varianzas transformadas para MCA en cuatro grupos de edades.

	EDAD	PAPTEST	FLORA	CRUCES FLORA	PMN	INFLAMACION	PVH
EDAD	1,000	0,112	0,025	0,087	0,084	0,083	0,104
PAPTEST	0,112	1,000	0,150	-0,012	0,090	0,132	0,340
FLORA	0,025	0,150	1,000	0,098	0,314	0,334	0,111
CRUCES FLORA	0,087	-0,012	0,098	1,000	0,396	0,448	-0,035
PMN	0,084	0,090	0,314	0,396	1,000	0,881	0,107
INFLAMACION	0,083	0,132	0,334	0,448	0,881	1,000	0,140
PVH	0,104	0,340	0,111	-0,035	0,107	0,140	1,000
Dimensión	1	2	3	4	5	6	7
Autovalores	2,418	1,366	0,992	0,820	0,676	0,612	0,115

**Tabla 29.** Resumen del modelo MCA en dos grupos de edades, menor a 35 y mayor-igual a 35.

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	0,681	2,404	0,343	34,345
2	0,553	1,902	0,272	27,166
Total		4,306	0,615	
Media	0,625 <sup>a</sup>	2,153	0,308	30,755

<sup>a</sup> El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

**Tabla 30.** Correlación de las varianzas transformadas para MCA en dos grupos de edades, menor a 35 y mayor-igual a 35.

	EDAD	PAPTEST	FLORA	CRUCES FLORA	PMN	INFLAMACIÓN	PVH
EDAD	1,000	0,114	0,011	-0,019	0,067	0,069	0,069
PAPTEST	0,114	1,000	0,150	-0,012	0,090	0,132	0,340
FLORA	0,011	0,150	1,000	0,098	0,314	0,335	0,111
CRUCES FLORA	-0,019	-0,012	0,098	1,000	0,396	0,447	- 0,035
PMN	0,067	0,090	0,314	0,396	1,000	0,881	0,107
INFLAMACIÓN	0,069	0,132	0,335	0,447	0,881	1,000	0,140
PVH	0,069	0,340	0,111	-0,035	0,107	0,140	1,000
Dimensión	1	2	3	4	5	6	7
Autovalores	2,404	1,374	0,975	0,848	0,679	0,605	0,115

**Tabla 31.** Resumen del modelo MCA en dos grupos de edades, menor a 30 y mayor-igual a 30.

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,683	2,410	,344	34,427
2	,553	1,901	,272	27,155
Total		4,311	,616	
Media	,625 <sup>a</sup>	2,155	,308	30,791

<sup>a</sup> El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

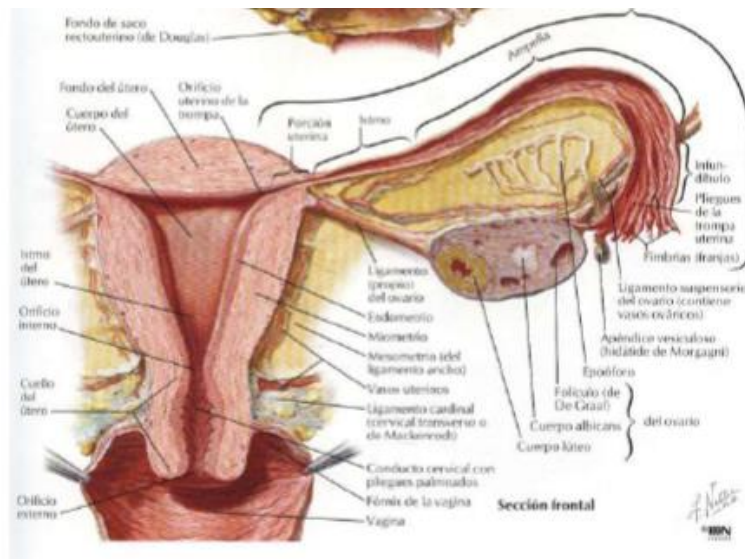
**Tabla 32.** Correlación de las varianzas transformadas para MCA en dos grupos de edades, menor a 30 y mayor-igual a 30.

	EDAD	PAPTEST	FLORA	CRUCES FLORA	PMN	INFLAMACIÓN	PVH
EDAD	1,000	0,124	0,054	0,071	0,050	0,047	0,107
PAPTEST	0,124	1,000	0,150	-0,012	0,090	0,132	0,339
FLORA	0,054	0,150	1,000	0,097	0,314	0,334	0,111
CRUCES FLORA	0,071	-0,012	0,097	1,000	0,396	0,448	-0,035
PMN	0,050	0,090	0,314	0,396	1,000	0,881	0,107
INFLAMACIÓN	0,047	0,132	0,334	0,448	0,881	1,000	0,140
PVH	0,107	0,339	0,111	-0,035	0,107	0,140	1,000
Dimensión	1	2	3	4	5	6	7
Autovalores	2,410	1,381	0,970	0,843	0,673	0,609	0,115

## 10. ANEXOS

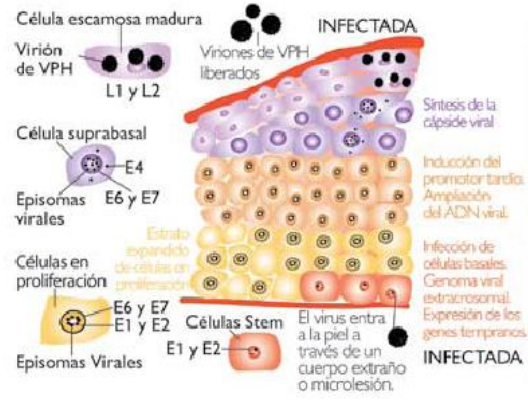
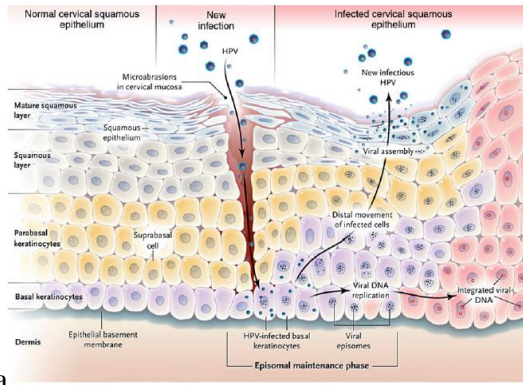


**Anexo 1.** Genitales Femeninos Externos. Extraído de Netter F. Atlas de Anatomía Humana. Vol.1. Segunda ed. Canadá. Masson S.A. 2001.

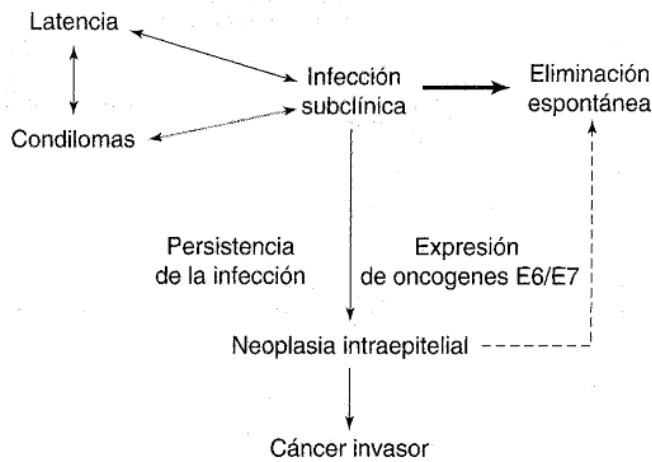


**Anexo 2.** Genitales Femeninos Internos. Extraído de Netter F. Atlas de Anatomía Humana. Vol.1. Segunda ed. Canadá. Masson S.A. 2001.

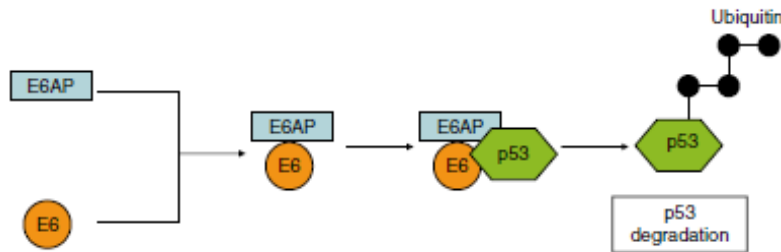




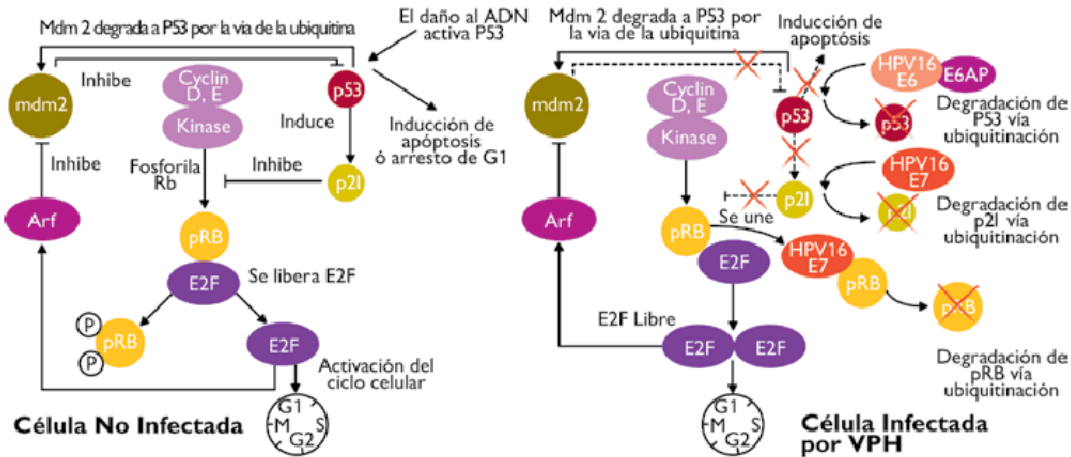
**Anexo 5.** Infección por PVH a) Ingreso del PVH en el cérvix. Extraído de Wright et al. 2011. b) Ciclo Viral en epitelio cervical. Extraído de López A y Lizano M. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. Cancerología 1 (2006): 31-55



**Anexo 6.** Pronóstico de la Infección por PVH. Extraído de Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, editors. Williams Ginecología. Vol 1. México: McGraw Hill – Interamericana; 2009.



**Anexo 7.** Participación de la Proteína E6 en la Carcinogénesis cervical. Extraído de Bosch F, Sanjose S, Castellsagué X. Epidemiology of Genitoanal HPV Infections and Associated Cancer. En: Gross G. and Tyring S. (eds.), Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases, DOI: 10.1007/978-3-642-14663-3\_33, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. p. 427-439.



**Anexo 8.** Participación de las oncoproteínas E6 y E7 en el desarrollo de CCU. Extraído de López A y Lizano M. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología 1* (2006): 31-55

Estadificación según FIGO

Etapa	Descripción
I	Tumor confinado al cuello uterino.
IA	Tumor con invasión diagnosticado por Patología con una profundidad máx. de 5 mm medida desde la capa basal y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm
IA1	Invasión estromal menor o igual a 3 mm y extensión horizontal menor o igual a 7 mm.
IA2	Invasión estromal mayor de 3 mm pero menor 5 mm, y extensión horizontal menor o igual a 7 mm.
IB	Tumor clínicamente visible confinado al cérvix o etapas pre-clínicas mayores al estadio IA.
IB1	Lesión clínicamente visible menor o igual a 4cm en su dimensión mayor.
IB2	Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en su dimensión mayor.
II	Tumor que se extiende mas allá del cuello uterino sin llegar a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.
IIA	Tumor que invade fondos de saco vaginal sin invasión parametrial.
IIA1	Tumor menor de 4 cm.
IIA2	Tumor mayor de 4 cm.
IIB	Tumor con invasión parametrial, sin llegar a la pared pélvica.
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.
IIIA	El tumor involucra el tercio inferior de la vagina y no se extiende a la pared pélvica.
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.
IV	El tumor se extiende fuera de la pelvis o presente involucro comprobado por biopsia de la mucosa vesical o rectal. El edema buloso no se considera enfermedad metastásica.
IVA	El tumor invade a la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
IVB	Metástasis a distancia.

**Anexo 9.** Estadios del Cáncer cérvico-uterino según Estadificación FIGO. Extraído de Montalvo G. et al. *Cáncer Cervicouterino. Cancerología 6* (2011): 61 – 69.

### Clasificación citológica, Bethesda 2001

#### **Idoneidad de la muestra**

Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas)

Insatisfactoria para valoración... (especificar el motivo)

Muestra rechazada o no procesada... (especificar el motivo)

Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales debido a... (especificar el motivo)

#### **Categorización general** (opcional)

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

Células epiteliales anormales

Otras

#### **Interpretación/resultado**

*Negativa para lesión intraepitelial o malignidad*

Organismos

*Trichomonas vaginalis*

Hongos morfológicamente compatibles con *Candida*

Flora sugestiva de vaginosis bacteriana

Bacterias morfológicamente compatibles con

*Actinomyces*

Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple

Otros hallazgos no neoplásicos (opcional)

Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica), radiación

dispositivo intrauterino

Células glandulares posthisterectomía

Atrofia

#### *Células epiteliales anormales*

Células escamosas

Células escamosas atípicas (ASC)

de significado indeterminado (ASC-US);

no puede excluir lesión escamosa intraepitelial

de alto grado (ASC-H)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)

incluye: cambios por virus del papiloma

humano/displasia leve/neoplasia cervical

intraepitelial (CIN) 1

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)

incluye: cambios por displasia moderada y grave,

carcinoma in situ; CIN2 y CIN3

Carcinoma escamoso

Células glandulares

Células glandulares atípicas (AGC) (especificar

endocervical, endometrial o sin especificar)

Células glandulares atípicas, posible neoplasia (AGC-N)

(especificar endocervical o sin especificar)

Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)

Adenocarcinoma

Otros

Células endometriales normales en mujer = 40 años

#### **LECTURA AUTOMATIZADA Y TÉCNICAS AUXILIARES**

(Incluir si precisa)

**NOTAS DIDÁCTICAS Y SUGERENCIAS** (opcional)

**Anexo 10.** Clasificación citológica, Bethesda 2001. Puig-Tintoré LM. Utilización del test de PVH en el cribado primario del cáncer de cérvix. XVIII Congreso de la AEPCC – GRANADA. Barcelona-España. 2006

Cervical Cancer Screening Guidelines for Average-Risk Women <sup>1</sup>

	American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), and American Society for Clinical Pathology (ASCP) <sup>2</sup> 2012	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) <sup>3</sup> 2012	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) <sup>4</sup> 2012
<b>When to start screening <sup>5</sup></b>	Age 21. Women aged <21 years should not be screened regardless of the age of sexual initiation or other risk factors. (Strong recommendation)	Age 21. (A recommendation) Recommend against screening women aged <21 years. (D recommendation)	Age 21 regardless of the age of onset of sexual activity. Women aged <21 years should not be screened regardless of age at sexual initiation and other behavior-related risk factors. (Level A evidence)
<b>Statement about annual screening</b>	Women of any age should not be screened annually by any screening method. (Strong recommendation)	Individuals and clinicians can use the annual Pap test screening visit as an opportunity to discuss other health problems and preventive measures. Individuals, clinicians, and health systems should seek effective ways to facilitate the receipt of recommended preventive services at intervals that are beneficial to the patient. Efforts also should be made to ensure that individuals are able to seek care for additional health concerns as they present.	In women aged 30–65 years, annual cervical cancer screening should not be performed. (Level A evidence) Patients should be counseled that annual well-woman visits are recommended even if cervical cancer screening is not performed at each visit.
<b>Screening method and intervals <sup>6</sup></b>			
<b>Cytology (conventional or liquid based)</b>	21–29 years of age Every 3 years. <sup>7</sup> (Strong recommendation)	Every 3 years. (A recommendation)	Every 3 years. (Level A evidence)
	30–65 years of age Every 3 years. <sup>7</sup> (Strong recommendation)	Every 3 years. (A recommendation)	Every 3 years. (Level A evidence)
<b>HPV co-test (cytology + HPV test administered together)</b>	21–29 years of age HPV co-testing should not be used for women aged <30 years.	Recommend against HPV co-testing women aged <30 years. (D recommendation)	HPV co-testing <sup>8</sup> should not be performed in women aged < 30 years. (Level A evidence)
	30–65 years of age Every 5 years (Strong recommendation) ; this is the preferred method (Weak recommendation) .	For women who want to extend their screening interval, HPV co-testing every 5 years is an option. (A recommendation)	Every 5 years; this is the preferred method. (Level A evidence)
<b>Primary HPV testing <sup>9</sup></b>	For women aged 30–65 years, screening by HPV testing alone is not recommended in most clinical settings. (Weak recommendation) <sup>10</sup>	Recommend against screening for cervical cancer with HPV testing (alone or in combination with cytology) in women aged <30 years. (D recommendation)	Not addressed.
<b>When to stop screening</b>	Aged >65 years with adequate screening history. <sup>11,12</sup>	Aged >65 years with adequate screening history. (D recommendation) <sup>11</sup>	Aged >65 years with adequate screening history <sup>11, 12</sup> (Level A evidence)
<b>Screening post-hysterectomy</b>	Women who have had a total hysterectomy (removal of the uterus and cervix) should stop screening. <sup>14</sup> Women who have had a supra-cervical hysterectomy (cervix intact) should continue screening according to guidelines. (Strong recommendation)	Recommend against screening in women who have had a hysterectomy (removal of the cervix). <sup>13</sup> (D recommendation)	Women who have had a hysterectomy (removal of the cervix) should stop screening and not restart for any reason. <sup>13</sup> (Level A evidence) <sup>15</sup>
<b>The need for a bimanual pelvic exam</b>	Not addressed in 2012 guidelines but was addressed in 2002 ACS guidelines. <sup>16</sup>	Addressed in USPSTF ovarian cancer screening recommendations (draft). <sup>17</sup>	Addressed in 2012 well-woman visit recommendations. <sup>18</sup> Aged <21 years, no evidence supports the routine internal examination of the healthy, asymptomatic patient. An "external-only" genital examination is acceptable. Aged ≥21 years, no evidence supports or refutes the annual pelvic examination or speculum and bimanual examination. The decision whether or not to perform a complete pelvic examination should be a shared decision after a discussion between the patient and her health care provider. Annual examination of the external genitalia should continue. <sup>19</sup>
<b>Screening among those immunized against HPV 18/18</b>	Women at any age with a history of HPV vaccination should be screened according to the age specific recommendations for the general population.	The possibility that vaccination might reduce the need for screening with cytology alone or in combination with HPV testing is not established. Given these uncertainties, women who have been vaccinated should continue to be screened.	Women who have received the HPV vaccine should be screened according to the same guidelines as women who have not been vaccinated. (Level C evidence)

Anexo 11. Recomendaciones de la ACS, ASCCP y ASCP para screening de CCU.

HPV prevalence adapted by Sanjosé et al. meta-analysis

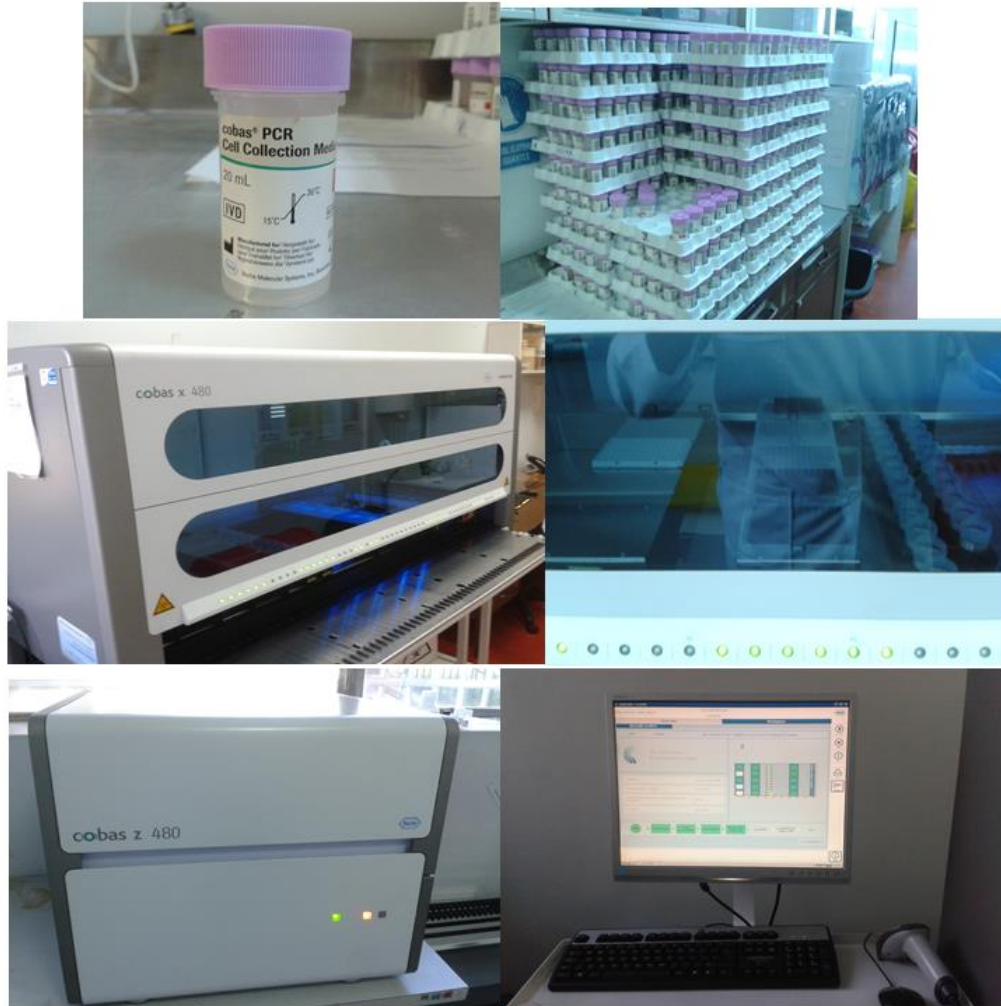
Location	HPV prevalence
Global	10.4%
<i>Africa</i>	22.1%
Eastern	31.6 %
Northern	21.5%
Southern	15.5%
Western	17%
<i>Americas</i>	13%
Central	20.4%
South	12.3%
North	11.3%
<i>Europe</i>	8.1%
Eastern	29.1%
Northern	7.9%
Southern	6.8%
Western	8.4%
<i>Asia</i>	8%
Eastern	13.6%
Japan/Taiwan	7.0%
Southeast	6.2%
South-central	7.5%

**Anexo 12.** Prevalencia Mundial de PVH. Extraído de Gewirtzman A, Bobrick L, Conner K, and Tyring S. En: Gross G. and Tyring S. (eds.), Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases, DOI: 10.1007/978-3-642-14663-3\_33, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. p. 13-34.

	Number in age-group (years)							HPV prevalence				Age-standardised* prevalence for any HPV (95% CIs)	
	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	Total	Single HPV	Multiple HPV		Number with any HPV(%)		
										2	≥3		
<b>Sub-Saharan Africa</b>													
Nigeria	113	174	125	172	151	91	826	16.5%	5%	3.3%	204 (24.7%)	25.6% (22.4-28.8)	
<b>Asia</b>													
India	321	804	424	215	35	0	1799	11.5%	2.1%	0.4%	252 (14.0%)	14.2% (12.0-16.4)†	
Vietnam, Ho Chi Minh	157	170	182	154	160	80	903	5.3%	2.0%	1.9%	83 (9.2%)	10.6% (0.7-2.4)	
Thailand, Lampang	122	171	167	154	180	160	954	4.3%	1.2%	0.5%	57 (6.0%)	7.2% (5.3-9.2)	
Korea	7	141	258	228	156	31	821	6.9%	0.9%	0.7%	70 (8.5%)	13.3% (4.7-21.9)	
Thailand, Songkla	67	110	119	124	140	98	658	2.7%	0.5%	0.2%	22 (3.3%)	3.6% (1.9-5.4)	
Vietnam, Hanoi	122	182	181	162	210	108	965	1.2%	0.2%	0.1%	15 (1.6%)	1.6% (0.7-2.4)	
Sub-total Asia												8.7% (7.9-9.5)	
<b>South America</b>													
Colombia	412	728	477	97	65	37	1816	10.4%	2.8%	1.4%	265 (14.6%)	13.9% (12.1-15.7)	
Argentina	139	182	184	180	105	49	839	8.9%	3.3%	3.2%	130 (15.5%)	16.3% (13.7-18.9)	
Chile	118	178	210	165	152	68	891	8%	2.2%	0.6%	96 (10.8%)	11.9% (9.6-14.3)	
Sub-total South America												14.3% (13.1-15.5)	
<b>Europe</b>													
Netherlands	26	432	994	1138	696	13	3299	3.4%	0.8%	0.3%	146 (4.4%)	7.7% (4.1-11.3)	
Italy	0	219	224	225	228	101	997	6.9%	0.8%	0.1%	78 (7.8%)	9.2% (7.5-11.0)‡	
Spain	150	144	161	142	140	108	845	1.0%	0.4%	0.0%	11 (1.3%)	1.4% (0.5-2.2)	
Sub-total Europe												5.2% (4.2-6.2)	
All areas	1754	3635	3706	3156	2418	944	15613	6.6%	1.7%	0.9%	1429 (9.2%)	10.5% (9.9-11.0)	

\*Based on world standard population reported by Doll and colleagues.<sup>14</sup> †For women aged 15-64 years only. ‡For women aged 25-74 years only.

**Anexo 13.** Prevalencia de PVH según rangos de edad y regiones mundiales. Clifford et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005; 366: 991-98.



**Anexo 14.** Método utilizado en Hospital Carlos Andrade Marín para detectar PVH. Fotografías tomadas en HCAM por José Pazmiño Cruz.