

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA – LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

TEMA

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Autor:

Carlos Gabriel Soto Jarquín

Tutor:

Jairo García, MD, G-O.

Profesor Titular

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Facultad de Ciencias Médicas.

León, Julio de 2017

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a nuestro Padre Celestial y a la Virgen María, por darme fortaleza para perseverar en alcanzar mis metas.

A mi madre, Isabel Jarquín, y a mi padre, Gabriel Soto, por creer en mí, por luchar día a día para poder alcanzar mis metas, y por su apoyo incondicional.

A Cora Orozco, por su amor y apoyo incondicional.

Al maestro Jairo García, por sus consejos y su amistad.

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

DEDICATORIA

A mis padres y a toda mi familia, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Estudio Descriptivo. San Pedro de Lóvago, Chontales, Nicaragua. 2017.



Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017

Carlos Gabriel Soto Jarquín¹, Jairo José García²

1. Médico en servicio social, San Pedro de Lóvago, Chontales. Autor
2. Profesor titular, Departamento de Ginecoobstetricia. HEODRA. Tutor

PALABRAS CLAVES:

- Virus del papiloma humano (VPH)
- Prueba del ADN del VPH
- Citología cervical
- Inicio de vida sexual activa (IVSA)
- Lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG)

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas, en el municipio de San Pedro de Lóvago, en Enero 2016 a Marzo 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 400 mujeres mayores de 30 años del municipio de San Pedro de Lóvago que cumplieron los criterios establecidos por el ministerio de salud para la realización de la prueba de ADN del VPH. Se creó un cuestionario con variables de interés. Una vez recolectada la información, se introdujo en una base de datos en SPSS, se realizó análisis univariados a todas las variables.

RESULTADOS: Perfil de las pacientes: Edad media: 42.75 ± 9.165 años, procedencia rural (57.8%), escolaridad primaria completa (25.5%), amas de casa (78.8%). Prevalencia del VPH: 16%. IVSA en seropositivas a VPH vs negativas: 14.88 ± 1.3 Vs. 16.96 ± 1.98 . Hallazgos citológicos: No hay evidencia de lesión intraepitelial (70.3%), LEIBG (21.9%).

CONCLUSIONES: La prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) fue de 16%. El inicio de vida sexual activa fue más temprano en las pacientes con seropositividad al VPH que las negativas. El hallazgo citológico encontrado con mayor frecuencia en las pacientes con seropositividad al VPH fue que no había evidencia de lesión intraepitelial y de células malignas, encontrándose aproximadamente en 3/4 de la población afectada.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁG.
I. Introducción.....	5
II. Antecedentes.....	7
III. Justificación.....	9
IV. Planteamiento del problema.....	10
V. Objetivos.....	11
VI. Marco Teórico.....	12
VII. Diseño Metodológico.....	35
VIII. Resultados.....	41
IX. Discusión.....	46
X. Conclusiones.....	48
XI. Recomendaciones.....	49
XII. Bibliografía.....	50
XIII. Anexos.....	53

INTRODUCCIÓN

En la actualidad a pesar de contar con métodos de diagnósticos que ayudan a detectar de forma temprana el cáncer cervicouterino (CaCu), éste sigue siendo un problema de salud pública significativo en América Latina y el Caribe.¹

De acuerdo a las estadísticas de la organización mundial de la salud (OMS), se calcula que actualmente en el mundo lo padecen más de un millón de mujeres. En el 2012, se diagnosticaron 528 000 casos nuevos, y 266 000 mujeres murieron a causa de esta enfermedad, casi el 90% de ellas en países de ingresos bajos o medianos. Se prevé que, sin atención urgente, las defunciones debidas a cáncer cervicouterino podrían aumentar casi un 25% durante los próximos 10 años.²

Según la Organización Panamericana de la Salud (PAHO, *por sus siglas en inglés: Pan American Health Organization*), América Central reporta uno de los índices más altos de muerte por cáncer cervical en el mundo.³ Nicaragua tiene la tasa más alta en América Central (61.1 por 100,000 habitantes) y la segunda más alta en América latina, solo superado por Haití; así como también en nuestro país, es la principal causa de muerte gineco/oncológica. ^{1, 3, 4, 5, 6}

Los factores de riesgo asociados guardan estrecha relación con conductas como el inicio de la vida sexual a edad temprana, la multiparidad, la promiscuidad sexual y, especialmente, las infecciones de transmisión sexual como la causada por el virus del papiloma humano (VPH), siendo éste considerado como uno de los factores principales en el desarrollo del cáncer cervicouterino, principalmente por los tipos 16 y 18, en tanto que los otros tipos de alto riesgo corresponden al VPH 31, 33, 45 y 58. ^{1, 4, 7}

El virus del papiloma humano infecta las células del cérvix llegando a ocasionar cambios celulares denominados displasias las cuales pueden ser relativamente lentos, y en su mayoría tienden a involucionar, sin embargo, puede provocar

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

también cambios celulares más profundos denominadas displasias severas que pueden progresar a cáncer.

El presente estudio se orienta a identificar la prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en mujeres mayores de 30 años de San Pedro de Lóvago, por medio de la prueba de ADN de VPH (Digene Hybrid Capture® 2, de la empresa alemana de biología molecular QIAGEN), método diagnóstico introducido por el Ministerio de Salud (MINSa) con apoyo de la fundación MOVICANCER, en 3 SILAIS (Chontales, Chinandega y Carazo) de todo el territorio nacional a inicio del 2016; y mencionar los hallazgos citológicos a través de la citología cervical previa al tratamiento en pacientes VPH positivas, esto con el propósito de obtener datos que permitan observar la situación actual en dicho municipio, y que los mismos sirvan para sensibilizar a la población en general acerca de esta problemática cuya tendencia en los últimos años ha venido en ascenso.

ANTECEDENTES

Se han realizado diversos estudios sobre el virus de papiloma humano y su relación con el CaCu, destacándose en Iberoamérica los siguientes estudios:

En España, Paz-Zulueta, M. y colaboradores (2011), realizaron un estudio descriptivo transversal titulado “Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix en Cantabria”, cuyo objetivo era estimar la prevalencia de infección por genotipos del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo no vacunables, teniendo una población de 3,659, dando como resultado que la prevalencia de infección por VPH fue del 2,71%. La prevalencia de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico fue del 2,26%. El genotipo más frecuente fue el 16 (28,89%). Más de la mitad de las mujeres fueron positivas para algún genotipo de alto riesgo no vacunable: 51 (18,89%) o 58 (13,3%) o 68 (12,2%) o 31 (11,1%).⁸

En un estudio publicado en THE LANCET, en el año 2011, realizado en México por Lazcano-Ponce, E. y colaboradores, titulado en inglés: “Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial”, en el que se utilizó el Hybrid Capture® 2 (hc2) y la tinción de Papanicolaou (PAP), cuyo objetivo principal era comparar la efectividad de ambos métodos para la detección del VPH, en el que la población de estudio para cada método fue de aproximadamente 12,000 pacientes, dando como resultado de positividad al virus el 9.8% y el 0.38%, respectivamente; y que la prueba de VPH identificó 117.4 mujeres con NIC II (o mayor lesión) por cada 10,000 mujeres, comparado a 34.4 por cada 10,000 mujeres con la misma lesión identificadas con el PAP.⁹

En Ecuador, Narváez, L. y colaboradores (2010), realizaron un estudio titulado “Detección de virus del papiloma humano en muestras de hisopados vaginales por autotoma”, en el que se evaluó una estrategia alternativa de tamizaje utilizando la

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

autotoma de hisopado vaginal frente al cepillado cervical tomado por especialistas para el diagnóstico molecular de VPH. Se realizó un ensayo clínico no controlado en autotomas y cepillados cervicales de 90 mujeres, cuya edad promedio fue de 37.14 ± 8.07 años, una edad promedio al primer contacto sexual de 18.42 ± 3.69 años. La prevalencia general de infección por VPH fue de 24.44% en muestras de cepillado endocervical y de 27.78% en muestras de autotoma.¹⁰

En Chile, Terrazas, S. y colaboradores (2010), realizaron un estudio descriptivo titulado “Examen de detección de virus papiloma humano en el tamizaje de cáncer cervicouterino en un Servicio de Salud de Santiago, Chile”, en el que la población fue de 8,265 mujeres, en el que la edad promedio era $42,2 \pm 10,3$ años, el promedio de hijos era $2,3 \pm 1,3$, el IVSA era de $18,7 \pm 3,9$, y el 69,9 fueron casadas/unión libre. La positividad para la prueba de VPH fue de 9.6%.¹¹

En México, Ramírez, J. y colaboradores (2009) realizó un estudio titulado “Prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo tipo 52 y 66, en muestras endocervicales de población clínicamente sana con Papanicolaou normal, de la ciudad de Xalapa. Veracruz, México”, en el que trabajó con una población de 182 muestras, resultando positividad para VPH en el 4.39%, de los cuales el 0.55% correspondió a VPH 58, el 0.55% a VPH 66 y el 3.30% a otros tipos.¹²

En Nicaragua, no se cuenta con estudios en el que se utilice la Prueba VPH, ya que el Ministerio de Salud adquirió dicha prueba, a inicios del año 2016 y tan solo se encuentran disponibles en 3 SILAIS (Chontales, Chinandega y Carazo). El único estudio en el que se identificaron genotipos de VPH, pero por medio de Reacción en Cadena de la Polimerasa e Hibridación, fue el realizado por Pacheco, L (2012), cuyo objetivo era determinar las diferentes alteraciones cervicovaginales mediante citología y relacionarlas con los diferentes genotipos, utilizando una población de 457 mujeres del municipio de León, en donde se encontró un 26% de positividad para VPH. El genotipo de VPH que se encontró con mayor frecuencia fue el tipo 16 con 11.4%, seguido del 31 y el 52 con un 9%.¹

JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervicouterino es una de las amenazas más graves para la vida de las mujeres. De acuerdo a los reportes de la OMS, a nivel mundial, el CaCu es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, y se calcula que actualmente en el mundo lo padecen más de un millón de mujeres. En 2012 se diagnosticaron más de medio millón de casos nuevos, que representaron el 7.5% de la mortalidad femenina por cáncer.^{2, 13}

De las aproximadamente 270 000 de defunciones por CaCu que se registran cada año, más del 85% se producen en los países en desarrollo, y se prevé que, sin atención urgente, las defunciones debidas a cáncer cervicouterino podrían aumentar casi un 25% durante los próximos 10 años.^{2, 13}

El virus del papiloma humano es el agente causal primario del cáncer cervicouterino, encontrándose aproximadamente en el 95 % de los casos, principalmente por los tipos 16 y 18; el cual en el transcurso de los años, ocasiona lesiones precancerosas en el epitelio del cérvix hasta desarrollar el cáncer.^{2, 13}

De acuerdo a lo analizado, con este estudio se pretende identificar la prevalencia por infección por VPH por medio de la prueba de VPH (Digene Hybrid Capture® 2) y los hallazgos citológicos de las pacientes VPH positivo del municipio de San Pedro de Lóvago, con el fin de obtener conocimientos acerca de la problemática actual de la infección por VPH en dicho municipio, y de generar preocupación entre las personas que se encuentran involucradas en la prevención del cáncer cervicouterino como son las autoridades sanitarias, para quizás tomen de referencia dichos resultados para posibles procesos de intervenciones con un enfoque integral, en el que incluya componentes como la educación y sensibilización de la comunidad, la movilización social, la detección temprana y oportuna del virus y/o de lesiones precancerosas, tomando en cuenta que las mujeres hoy en día constituyen un recurso valioso, para la estabilidad del país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino continúa siendo un problema importante de salud pública en el mundo, principalmente en los países en desarrollo. En Nicaragua, dicho cáncer es la primera causa de muerte por neoplasia maligna ginecológica.^{1, 4, 5, 6}

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes del mundo, y constituye un factor necesario para el desarrollo de cáncer de cuello uterino.¹⁴

Sin embargo, aunque el VPH constituye una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, son necesarios otros co-factores (el inicio de la vida sexual a edad temprana, la multiparidad, la promiscuidad sexual, etc.) que tienen un papel en la progresión de para que una infección cervical por VPH progrese a un cáncer de cuello uterino.^{1, 4, 7, 14}

Tomando en cuenta la alta morbilidad y mortalidad del cáncer cervicouterino y su estrecha relación con el virus del papiloma humano, es de gran importancia la ampliación en la investigación de la prevalencia de la infección por VPH en la población de San Pedro de Lóvago y de los hallazgos citológicos encontrados en las pacientes portadoras de VPH; por lo antes expresado este estudio pretende responder a la pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) en mujeres mayores de 30 años del municipio de San Pedro de Lóvago, y los hallazgos citológicos de las pacientes VPH positivos?

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas, en el municipio de San Pedro de Lóvago, en Enero 2016 a Marzo 2017.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Determinar la prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en la población en estudio.
3. Identificar los hallazgos citológicos encontrados en el seguimiento con citología cervical de las pacientes VPH positivas.

MARCO TEÓRICO

La OMS calcula que actualmente en el mundo más de un millón de mujeres padecen cáncer cervicouterino. En el 2012 se diagnosticaron 528 000 casos nuevos, y 266 000 mujeres murieron de esta enfermedad, casi el 90% de ellas en países de ingresos bajos o medianos. Se prevé que, sin atención urgente, dichas defunciones podrían aumentar un 25% durante los próximos 10 años.²

En Nicaragua, dicho cáncer es la primera causa de muerte por neoplasia maligna, principalmente en mujeres entre las edades de 30 a 69 años; en el que cada año mueren aproximadamente 300 mujeres por esta enfermedad.^{1, 3}

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes del mundo, y constituye un factor necesario para el desarrollo de cáncer de cuello uterino.¹⁴

El interés por el virus de papiloma humano, se remonta desde años atrás. El primer virus de papiloma fue aislado en 1933, por R. Shope, en conejos. En 1949, Strauss y Cols. aislaron el VPH, como agente responsable de las verrugas, siendo desde este momento reconocido ampliamente como un patógeno humano.¹⁵

En 1956, Koss y Durfee descubrieron cambios celulares en análisis citológicos a los que denominaron coilocitos. En 1976, Meissels encontró asociación entre coilocitos y el virus de papiloma humano. Pero fue hasta en los años ochenta, que profesor Harald Zur Hausen, fue el primero en sugerir una asociación entre VPH y cáncer cervicouterino.^{1, 15}

El VPH pertenece a la familia de los Papovaviridae que comprenden un grupo de virus no envueltos con simetría icosaédrica que contiene 72 capsómeros de ADN pequeño y un genoma formado por una molécula de ADN con 8,000 pares de bases, que inducen verrugas o papilomas en el ser humano. Infectan la piel y las

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

membranas mucosas de humanos así como de variedad de animales. Se han identificados más de 100 diferentes tipos de VPH algunos tipos pueden causar condilomas mientras otros dan lugar a infecciones subclínicas resultando en lesiones pre cancerosas.^{1, 14, 15, 16, 17, 18}

El genoma del VPH se compone de un ADN de doble hebra circular. La información genética se encuentra sólo en una hebra. Contiene tres regiones: tardía (L), temprana (E) y no codificante (NC). La región L que constituye casi el 40% del genoma codifica dos proteínas de la cápside L1 mayor y L2 menor. La primera constituye más del 95% de ella y se conserva en gran parte en diferentes tipos de VPH. L2 constituye menos del 5% de la cápside, porciones de ella de 210 aminoácidos a partir del extremo N y 30 desde el extremo C, también se conservan mucho. La región E corresponde a 45% del genoma codifica hasta 8 proteínas. La región no codificante (llamada reguladora de corriente ascendente o región de control larga) contiene secuencias reguladoras y el origen de la replicación del ADN.^{1, 14, 16, 18}

Los genes E se denominan tempranos de E1 a E8, pero sólo E1, E2, E4, E6 y E7 se encuentran en todos los VPH estudiados hasta la fecha. Las proteínas E1 y E2 participan en los pasos tempranos de la replicación viral, los cuadros de lectura abierta de E2 codifican proteínas que actúan como reguladoras de la transcripción viral. La proteína E4 se expresa en etapa tardía del ciclo de crecimiento del virus y al parecer participa en su maduración. Así su asignación dentro de los productos tempranos de genes es incorrecta, a pesar de su presencia en la región E. Los genes E5 independientemente pueden causar transformación tumorigénica in vitro, generalmente secundaria a modificación de factores de crecimiento. Los cuadros de la lectura E6 y E7 del VPH codifican las oncoproteínas virales, indispensables para la transformación celular y la conservación de dicho estado, y son las únicas proteínas del VPH constitutivamente expresadas en las células transformadas. La regulación ascendente de E6 y E7 es una característica constante del cáncer asociado a VPH.^{1, 14, 16, 18}

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

De acuerdo al tiempo en que los genes virales se expresan, son designados como tempranos o tardíos. Los genes tempranos (E1, E2, E4, E5, E6, E7) son regulatorios no estructurales y están relacionados con el control de la replicación del ADN viral y la expresión genética del virus.^{1, 14, 16, 18}

Los genes tardíos L1 y L2 se expresan en las fases finales de la infección y codifican proteínas estructurales relacionadas con el ensamblaje de las partículas virales (proteínas de la cápside). La transcripción de estos genes parece estar mediadas por reguladores celulares de la transcripción, producidos sólo cuando la célula escamosa se diferencia (célula intermedia y superficial), lo que explica su baja concentración en Lesión Intraepitelial (LIE) de alto grado o carcinomas invasivos.^{1, 14, 16, 18}

Hasta la fecha, se han identificado más de 150 tipos diferentes del VPH. De ellos, se sabe que alrededor de 40 tipos infectan el epitelio del cuello uterino y que 12 están clasificados por la Organización Mundial de la Salud (VPH) como cancerígenos.¹⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificaron los tipos genitales del VPH en diferentes grupos en función de su asociación con el desarrollo del cáncer cervical:

14

- Tipos establecidos como de alto riesgo (Grupo 1 según la clasificación de la IARC), considerados como carcinógenos humanos conocidos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59). Los tipos del VPH 16 y 18 son la causa del 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino.¹⁴
- Tipos de riesgo alto probable (Grupo 2A según la clasificación de la IARC), considerados como probablemente carcinógenos (68)¹⁴
- Tipos de riesgo alto posible (Grupo 2B según la clasificación de la IARC), considerados como posiblemente carcinógenos (26, 30, 34, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 85 y 97)¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

- Tipos de bajo riesgo (Grupo 3 según la clasificación de la IARC) , considerados como no carcinógenos y asociados principalmente a verrugas genitales y a epitelio normal (6 y 11)¹⁴

Grupo 1: El agente es carcinogénico para el hombre. Las condiciones de la exposición conllevan exposiciones carcinogénicas para el hombre. Esta categoría se aplica cuando existen pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos.¹⁴

Grupo 2: En esta categoría están los agentes, las mezclas y las condiciones de exposición para los que se ha demostrado, en un extremo, que las pruebas sobre carcinogenicidad para los humanos son probablemente suficientes y, en el otro extremo, que no hay pruebas sobre carcinogenicidad para los humanos pero sí para los animales de laboratorio. Los agentes, las mezclas o las condiciones de exposición se clasifican en el grupo 2A (probablemente carcinógeno para el ser humano) y el 2B (posiblemente carcinógeno para el ser humano) según pruebas epidemiológicas o de laboratorio sobre carcinogenicidad y otros datos importantes.¹⁴

Grupo 2A: El agente es probablemente carcinogénico para el hombre. Las condiciones de la exposición conllevan exposiciones probablemente carcinogénicas para el hombre. Esta categoría se usa cuando existen pruebas limitadas de la carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de la carcinogenicidad en experimentación animal.¹⁴

Grupo 2B: El agente es posiblemente carcinogénico para el hombre. Las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente carcinogénicas para el hombre. Esta categoría incluye agentes, mezclas o condiciones de exposición para los que existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en experimentación animal.¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Grupo 3: El agente no puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el hombre. Esta categoría es usada ampliamente para aquellos agentes, mezclas o condiciones de exposición para las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos e inadecuadas o limitadas en animales de experimentación.¹⁴

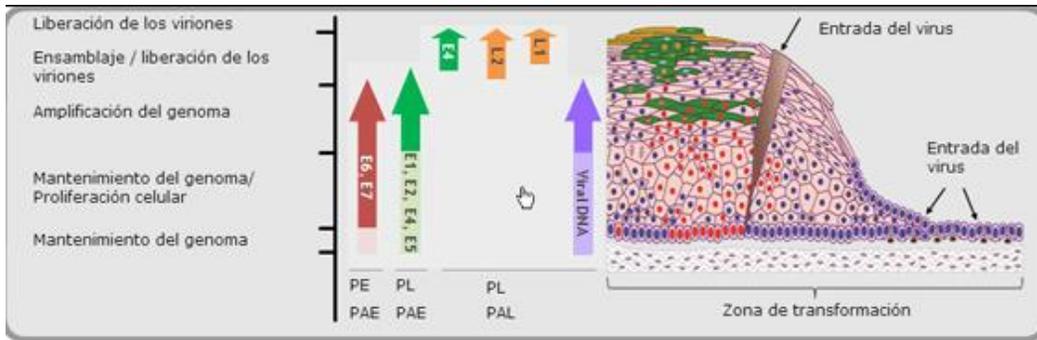
Patogenia del virus del papiloma humano

El virus entra al organismo a través de pequeños cortes o abrasiones en piel o mucosas. El virus debe llegar a la capa basal del epitelio o a células de metaplasia escamosa inmadura. Por diversos factores la infección puede permanecer latente o volverse activa. La infección latente es aquella en la que existe una infección viral sin la replicación del virus, el ADN viral permanece en el núcleo como una molécula libre, circular denominada episoma. Los efectos citopáticos del virus no están presentes en las células.^{1, 14, 16, 18}

En la infección productiva la replicación del ADN viral ocurre de manera independiente al ADN cromosomal, lo que produce una gran carga genética del virus y a la formación de viriones. Este proceso se lleva a cabo en las células superficiales, estimulado por los factores transcripcionales específicos de diferenciación celular y su relación con la maduración epitelial, con la producción de keratina y otras proteínas de la envoltura como la involucrina, terminando con la producción de proteínas de la cápside y el ensamblaje de nuevas partículas virales. Estas células muestran cambios citopáticos característicos de la infección por VPH y pueden ser detectadas por citología y tiene un período de incubación de tres semanas a ocho meses, aunque puede durar años.^{1, 14, 16, 18}

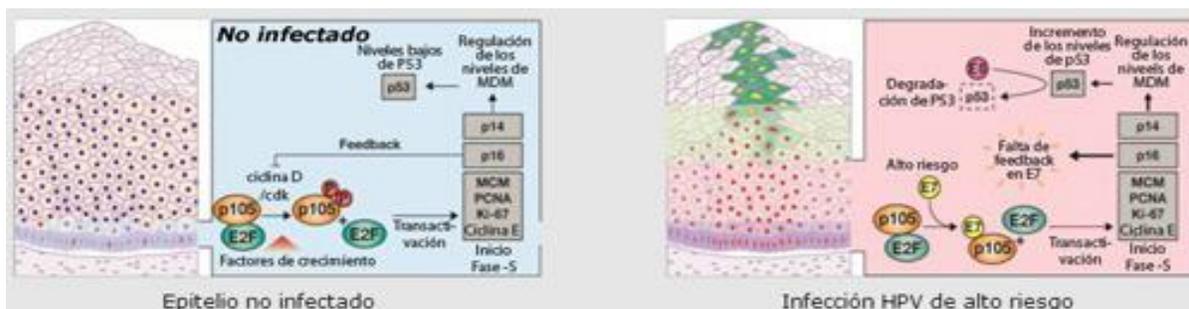
El inicio de la replicación se presenta en el estrato basal del epitelio, pero la replicación de partículas virales completas solo ocurre en el estrato superficial, cuando la célula deja de dividirse y pasa a la diferenciación final, lo que implica una conexión entre la diferenciación celular y la conexión genómica viral.^{1, 14, 16, 18}

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”



(Tomado de: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino)

La integración del ADN viral al genoma celular es de extraordinaria importancia para el desarrollo de las células tumorales. Puede haber integración en la región E1/E2 del genoma. La división del E2 produce su inactivación. La pérdida de la función E2 permite el refuerzo de los productos E6 y E7, que lleva a la inactivación de las proteínas celulares p53 (factor regulador importante en la proliferación celular) y pRb (gen de susceptibilidad al retinoblastoma) y algunos sucesos posteriores (se estimula la replicación de la célula en ausencia de una progresión normal de G1 a S del ciclo celular). Sin embargo, la integración del ADN viral no es una condición *sine qua non* para la aparición del cáncer cervicouterino, ya que la integración no solo se encontró en cáncer cervicouterino sino también en lesiones de neoplasia intraepitelial cervical III. Por otro lado un porcentaje significativo de biopsias de cáncer cervical se han encontrado ADN episómico viral. Por la falla de los mecanismos de control celular producidos por actividad de E6 y E7 no se impide el crecimiento celular, ni se repara el daño del ADN. Las células transformadas pierden la capacidad de expresar proteínas de la cápside del virión y por tanto no son permisibles para la producción del virus.^{1, 14, 16, 18}



(Tomado de: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino)

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Se ha encontrado que E6 y E7 son activamente transcritos en el cáncer cervical, lo que sugiere que requiere expresión permanente y no regulada, de estos genes para mantener el fenotipo transformado. In vitro se ha observado que al inhibir las funciones de E6/E7 las células transformadas vuelven a la normalidad. Las proteínas E6 y E7 trabajan de forma aparente en gran coordinación, potenciando ambas sus respectivas funciones, puesto que son constantes y necesarias en el mantenimiento del fenotipo oncogénico, constituye el blanco más importante de las futuras estrategias terapéuticas basadas en el uso de vacunas.^{1, 14, 16, 18}

Historia natural de la infección por VPH

Existen cuatro fases fundamentales en el desarrollo del cáncer de cuello de útero: infección, persistencia, progresión e invasión.¹⁴

La mayoría de los hombres y de las mujeres sexualmente activos, se infectaran por el VPH al menos una vez a lo largo de la vida, pero solo una minoría pequeña de las mujeres infectadas desarrollará lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino.¹⁴

La mayoría de las infecciones son asintomáticas y regresan espontáneamente en los 2 años siguientes; las infecciones que persisten más de 2 años se asocian con mayor frecuencia a lesiones precancerosas.¹⁴

El uso a largo plazo de anticonceptivos orales, la alta paridad, el consumo de tabaco, la co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la inmunosupresión, han sido identificados como cofactores establecidos en la persistencia y progresión de la infección a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y a carcinoma de cuello uterino.¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”



INFECCIÓN

Los factores de riesgo para la adquisición de la infección por VPH han sido históricamente asociados a:

- inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana.
- un elevado número de parejas sexuales nuevas y recientes.
- un elevado número de parejas sexuales del marido o de la pareja masculina.¹⁴

Estos parámetros de comportamiento sexual se asocian con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en las mujeres, y a un mayor riesgo de infecciones anales, y de tumores de ano y de pene en los hombres homosexuales.¹⁴



“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

La transmisión de la infección por VPH se produce principalmente a través de las relaciones sexuales, principalmente mediante coito vaginal o anal. Se han notificado otras formas de transmisión mucho menos frecuentes, como el contacto a nivel de la piel de los genitales (por ejemplo, pene - vulva), y transmisión de madre a hijo, pero su implicación en el cáncer de cuello uterino es probablemente marginal. Otra vía de transmisión del VPH es el sexo oral.¹⁴

Por lo tanto, la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, y por lo general remiten en unos meses. Alrededor del 80% se eliminarán en 2 años (eliminación - aclaramiento).¹⁴

PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN

La persistencia se define como la detección del mismo tipo del VPH en dos o más ocasiones, con un intervalo de tiempo determinado entre las exploraciones. No se ha reconocido oficialmente ningún punto de corte entre la transitoriedad y la persistencia.¹⁴

La persistencia de tipos del VPH de alto riesgo es necesaria para el desarrollo, el mantenimiento y la progresión de las lesiones precancerosas. Solamente una pequeña proporción de las infecciones será persistente y el tiempo que transcurre entre la infección y las primeras evidencias microscópicas de la existencia de lesiones precancerosas puede ser sorprendentemente corto, a menudo 5 años.¹⁴



La persistencia a largo plazo no se correlaciona estrictamente con la carcinogenicidad de los tipos de VPH, puesto que algunos tipos no carcinogénicos también muestran persistencia de larga duración (por ejemplo, el VPH 61).¹⁴

Factores de riesgo para la persistencia de la infección y progresión a cáncer

El VPH constituye una causa necesaria para el desarrollo de casi todos los cánceres de cuello uterino. Sin embargo, la mayoría de las mujeres infectadas por el VPH no desarrollan un cáncer de cuello uterino, lo cual indica que existen ciertos factores de riesgo que desempeñan un papel. Estos otros factores de riesgo pueden ayudar a predecir qué mujeres expuestas al VPH son más propensas a desarrollar un cáncer cervical. ¹⁴

Aunque los factores de riesgo para la persistencia y progresión a cáncer no se han determinado con precisión, se han identificado evidencias de algunos potenciales cofactores. Estos cofactores pueden agruparse en tres categorías:

- Co-factores ambientales o exógenos, incluyendo consumo de tabaco, uso a largo plazo de anticonceptivos orales, alta paridad y co-infección con otras enfermedades de transmisión sexual. ¹⁴
- Co-factores virales, tales como infección por tipos específicos del VPH, co-infección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral. ¹⁴
- Co-factores del huésped, incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunológica. ¹⁴

CO-FACTORES AMBIENTALES Y EXÓGENOS

Consumo de tabaco

Se han identificado productos derivados del tabaco en el moco vaginal de las mujeres fumadoras. Las mujeres fumadoras con una infección por el VPH tienen mayor riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso del cuello uterino. El riesgo aumenta con el número de cigarrillos diarios. El tabaquismo también reduce la respuesta inmunitaria a las infecciones. ¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Según los resultados de una reciente meta-análisis, el tabaquismo pasivo puede incrementar el riesgo de cáncer de cuello uterino de forma significativa e independiente.¹⁴

Anticonceptivos hormonales

Existe evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales a largo plazo, (5 o más años), puede aumentar ligeramente el riesgo de cáncer cervical, pero este riesgo disminuye con el tiempo después de interrumpir su uso, de modo que transcurridos 10 o más años de la interrupción del uso el riesgo vuelve al mismo nivel que el de las mujeres que nunca los han usado.¹⁴

La evaluación de la asociación entre los anticonceptivos hormonales y el cáncer cervical es complicada por el posible factor de confusión con la conducta sexual.¹⁴

El mecanismo hipotético a través del cual se postula que los contraceptivos hormonales pueden actuar como co-factor es la expresión de genes en el cérvix a través de mecanismos receptores de progesterona y elementos de respuesta hormonal en el genoma viral.¹⁴

CO-FACTORES AMBIENTALES Y EXÓGENOS

Co-infección con otros agentes de transmisión sexual

- La *Chlamydia trachomatis* es una bacteria relativamente común que puede infectar el aparato reproductor y que se transmite por contacto sexual. Algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de cáncer cervical en aquellas mujeres en las que la analítica de sangre muestra evidencias de una infección pasada o actual por *Chlamydia* (en comparación con las mujeres que tienen resultados negativos). La infección por *Chlamydia* suele ser asintomática y la mujer puede no saber que la ha padecido a menos que se le haya realizado el análisis.¹⁴

- El virus del Herpes simplex 2 (HSV-2) también ha sido descrito como un co-factor en el desarrollo del cáncer cervical. Aunque la seropositividad de VHS-2 puede actuar en conjunción con la infección por el VPH para incrementar el riesgo de cáncer cervical, la evidencia del efecto del HSV-2 es modesta si se compara con el fuerte efecto de la infección por el VPH.¹⁴
- VIH (La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta de 2 - a 22 veces el riesgo de desarrollar cáncer cervical. La gran mayoría de las mujeres infectadas con el VIH estarán también infectadas por el VPH y presentan una mayor prevalencia de infección por VPH, de infección persistente por el VPH, de infección por múltiples tipos de VPH, y de lesiones precursoras de cáncer cervical que las mujeres no infectadas por el VIH.¹⁴

Paridad

Existen estudios que indican que las mujeres que han tenido cinco o más embarazos a término podrían tener un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar un cáncer de cuello uterino. Algunos estudios señalan los cambios hormonales e inmunitarios que se producen durante el embarazo como explicación a este riesgo aumentado, aunque los motivos no son conocidos con detalle.¹⁴

CO-FACTORES VIRALES

Los tipos 16 y 18 son notablemente carcinogénicos, con una capacidad superior de transmisión y de persistencia, y una progresión más rápida a lesiones precancerosas. Estos dos tipos son los responsables de como mínimo el 50% de las lesiones precancerosas y de como mínimo el 70% de los casos de CaCu.¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Aún más, las variantes de los tipos de VPH también pueden modificar el riesgo de cáncer. Por ejemplo, se ha sugerido que algunas variantes del VPH 16 (variantes no europeas) se asocian a un riesgo elevado de cáncer de cuello uterino. ¹⁴

El riesgo total de lesiones precancerosas para una mujer infectada por varios tipos del VPH (co-infección) puede ser mayor si se compara con mujeres infectadas con uno solo de esos mismos tipos del VPH. ¹⁴

Aunque no está totalmente demostrado, la carga viral del VPH (en particular para el VPH 16) puede ser un marcador para establecer la persistencia de la infección por VPH y el incremento del riesgo de progresión. ¹⁴

CO-FACTORES DEL HUESPED

El papel de los co-factores del huésped en la progresión no está todavía claro, pero probablemente los más importantes sean los factores inmunitarios. Entre los co-factores del huésped, se incluyen: las hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunológica. ¹⁴

Se ha observado un mayor riesgo de cánceres ano-genitales asociados al VPH en personas con una inmunodepresión asociada a la infección por VIH, al tratamiento de una patología autoinmune o a un trasplante de órgano. ¹⁴

LESIONES PRECANCEROSAS

La clasificación más utilizada es el Sistema o Clasificación de Bethesda (TBS). Sin embargo, la clasificación CIN se basa en el resultado histológico. La siguiente tabla muestra una comparación simplificada de las tres diferentes nomenclaturas usadas para clasificar las lesiones preneoplásicas: nomenclatura Displasia, nomenclatura CIN y TBS. ¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Displasia	CIN	TBS
Atipia	Atipia	ASCUS, AGUS, ASC-H
VPH	VPH	LSIL
Displasia leve	CIN 1	
Displasia moderada	CIN 2	HSIL
Displasia severa	CIN 3	
CIS		

ASCUS: Atipia de células escamosas de significado indeterminado

AGUS: Atipia de células glandulares de significado indeterminado

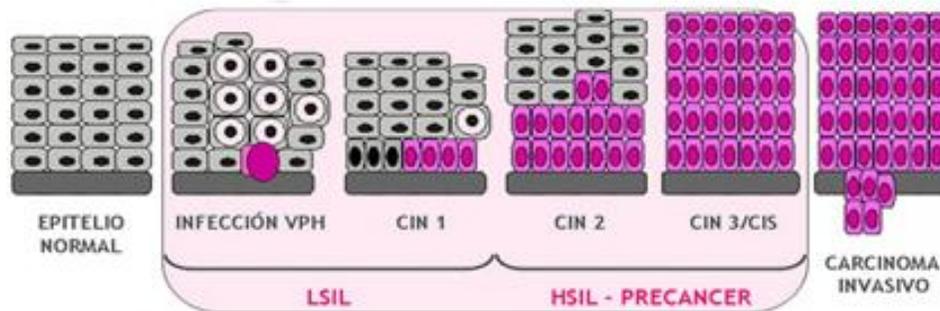
ASC-H: Atipia de células escamosas. No se descarta lesión de alto grado.

LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)

HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial

CIS: Carcinoma in situ.



CIN 1: es un diagnóstico histopatológico de la infección por VPH, y no debe ser considerada como una lesión precancerosa. Es una displasia leve, en la que se encuentran anomalías nucleares y mitosis poco intensas. Afecta al 1/3 basal del epitelio. Las lesiones CIN 1 tienen un riesgo menor de progresar a cáncer cervical que las lesiones citológicas agrupadas como LEIBG. El diagnóstico de CIN 1 incluye errores de localización, de procesado y de interpretación de la biopsia por colposcopia, aunque este tipo de diagnóstico es poco reproducible incluso cuando se realiza en grandes muestras de tejido.^{4, 14}

La mayoría de lesiones CIN 1 se asocian a infección por el VPH y tienen una alta

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

tasa de regresión espontánea. El riesgo de desarrollar una LEIBG entre las mujeres con una citología normal y un test positivo de detección de ADN del VPH, se sitúa entre un 25% y un 40% tras un seguimiento de 1 a 5 años. En la gran mayoría de los casos se producirá una regresión a la normalidad en los 4 años siguientes.^{4, 14}

Las mujeres con un diagnóstico persistente de CIN 1 pueden progresar a CIN 2/3 con una frecuencia del 15% en los 2 años siguientes.^{4, 14}

CIN 2: Es una displasia moderada, ya que presenta anomalías nucleares más importantes. Afecta a los 2/3 basales. En algunos casos se produce como consecuencia de infecciones por VPH no carcinógenos, y se produce una regresión espontánea potencial que ha sido medida en un 40% de los casos en los 2 años siguientes. Las CIN 2 son lesiones precancerosas equívocas, pero en algunas regiones son tratadas por razones de seguridad.¹⁴

En los Estados Unidos y Europa, el diagnóstico de CIN 2 o más severo es el umbral clínico que supone un tratamiento por escisión o ablación de la lesión. El CIN 2 como categoría diagnóstica independiente sigue siendo un enigma clínico, dada su baja reproducibilidad, y existe evidencia de que hay significativamente más probabilidades de regresión en caso de CIN 2 que en caso de CIN 3.¹⁴

Por lo tanto, un diagnóstico de CIN 2 puede suponer un diagnóstico equívoco en lugar de una fase biológica propia en el desarrollo del cáncer. Ciertamente se superpone con CIN 1, que es sinónimo de signos de infección por VPH (por lo general recientemente adquirida), y con CIN 3, que es esencialmente un carcinoma in situ. En su heterogeneidad, CIN 2 puede considerarse, en algunos aspectos, conceptualmente análogo al resultado citológico de ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), que es una interpretación equívoca de una citología anormal constituida por una mezcla de anomalías citológicas asociadas al VPH y cambios reactivos benignos.¹⁴

CIN 3: Es una displasia grave o carcinoma in situ. Importantes alteraciones nucleares, con importantes mitosis. No hay maduración ni diferenciación celular.¹⁴

El cáncer de cuello uterino es una complicación tardía y poco frecuente de una infección persistente por el VPH y es el resultado final de una cadena de eventos que pueden tardar muchos años en desarrollarse. El riesgo de cáncer de cuello uterino depende principalmente de la infección por VPH y de la falta de programas efectivos de cribado.¹⁴

La mediana de edad de las mujeres afectadas por CIN 3 es de 27-30 años, mientras que la mediana de edad de las mujeres afectadas por cánceres invasivos es de 40 – 50 años. Las mujeres afectadas por cáncer invasivo detectado mediante cribado tienden a ser 10 años mayores, por término medio, que las mujeres afectadas por CIN 3, lo cual sugiere una permanencia media prolongada en el estadio precanceroso de CIN 3.¹⁴

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas (80-85% de los casos), iniciándose en las células epiteliales que circundan el cérvix. El adenocarcinoma, que aparece en las células epiteliales glandulares, es el segundo tipo más frecuente.¹⁴

Prevalencia de la infección por VPH

La prevalencia global de la infección por VPH es de alrededor de un 12% en las mujeres con una citología normal, es decir que alrededor del 12% de las mujeres con una citología normal tienen una infección por VPH detectable en un período determinado de tiempo.¹⁴

Se detecta la presencia del VPH entre un 70% y un 90% de todas las lesiones precancerosas. La prevalencia del VPH aumenta considerablemente a medida que

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

se incrementa la severidad de la lesión. También se observa un incremento de presencia de tipos de alto riesgo del VPH, principalmente del VPH 16. El VPH 16 es el tipo que se detecta con mayor frecuencia en las lesiones precancerosas.¹⁴

En prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino se detectan tipos del VPH oncogénicos. Los ocho tipos más comunes en todas las regiones del mundo son los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, responsables del 80% de los casos de cáncer de cuello uterino.¹⁴

Sin embargo, la prevalencia de VPH varía en función de la edad y región geográfica. En términos generales, las regiones con una mayor prevalencia de infección por VPH son aquellas que también tienen una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino. En África y en América Latina se observan tasas de prevalencia de la infección, más elevadas que en Norteamérica, Europa y Asia. Siendo la tasa estimada para Centroamérica de 13%.¹⁴



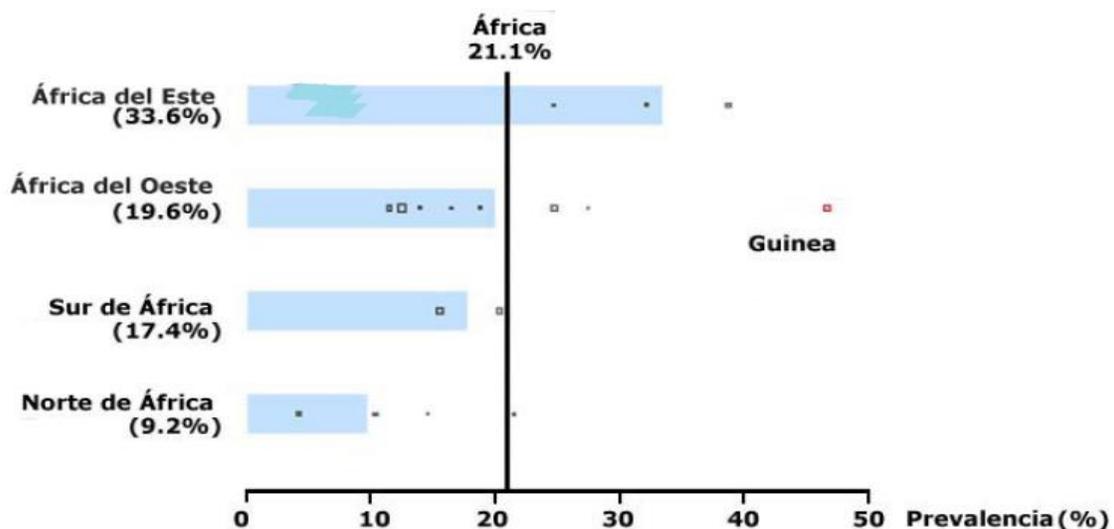
(Tomado de: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino)

La prevalencia del VPH varía según las regiones geográficas pero, incluso en una misma región, la prevalencia del VPH es muy heterogénea entre los diferentes países.¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Las estimaciones de la prevalencia del VPH por país provienen de estudios epidemiológicos específicos de cada país y hay múltiples factores que pueden contribuir a la heterogeneidad entre ellos, tales como los métodos usados para la detección del VPH o el propio diseño del estudio.¹⁴

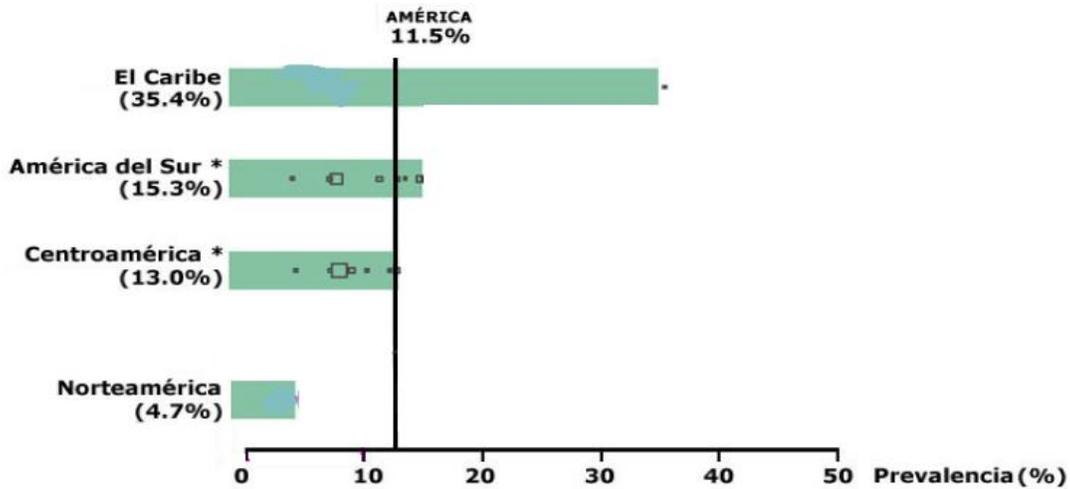
En el continente africano podemos observar que la región de África del este sobrepasa la media del continente, con una prevalencia de 33.6%. En cambio la prevalencia de VPH en África del oeste es de alrededor de 20%, sin embargo, la prevalencia en Guinea es cercana al 50%.¹⁴



(Tomado de: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino)

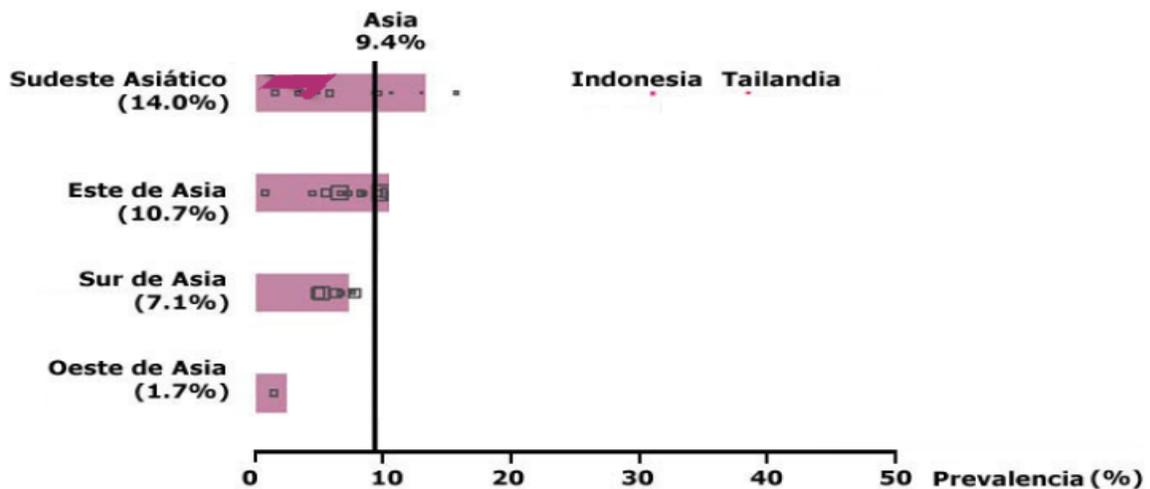
En el continente americano podemos observar que el Caribe, América del Sur y Centroamérica sobrepasan la media del continente, con una prevalencia de 35.4%, 15.3% y 13%, respectivamente. En cambio la prevalencia de VPH en Norteamérica es menor con un 4.7%.¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”



(Tomado de: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino)

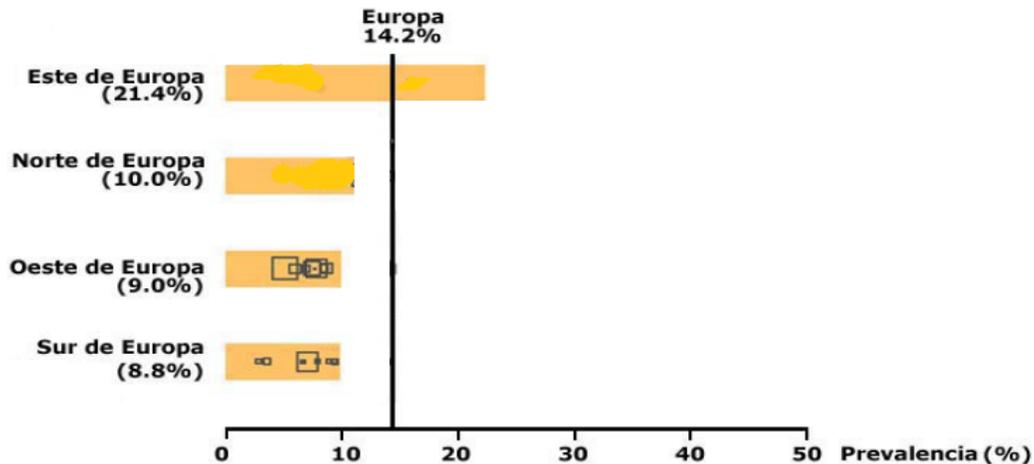
En el continente asiático podemos observar que el Sudeste asiático y el este de Asia, sobrepasan la media del continente, con una prevalencia de 14% y 10.7%, respectivamente. En cambio la prevalencia de VPH en Indonesia y Tailandia, sobrepasa el 30%.¹⁴



(Tomado de: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino)

En el continente europeo, podemos observar que solamente el este de Europa, sobrepasan la media del continente, con una prevalencia de 21.4%. En cambio, las demás regiones europeas, están por debajo de la media.¹⁴

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”



(Tomado de: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino)

Métodos Diagnósticos del VPH

Aunque el diagnóstico de las infecciones por el VPH resulta habitualmente clínico, la posible presencia de infecciones subclínicas, asintomáticas o latentes, así como la necesidad de determinación de la infección y del tipo VPH implicado (de alto o bajo riesgo) han hecho desarrollarse, en estos últimos años, una amplia variedad de técnicas diagnósticas. Las técnicas disponibles son:

- Diagnóstico morfológico (citología, colposcópico e histopatología).
- Inmunohistoquímica (detección de proteínas del VPH).
- Detección de secuencias genómicas del VPH (biología molecular)¹

El VPH no se puede cultivar de manera confiable en un laboratorio; por consiguiente, las pruebas del VPH dependen de las técnicas moleculares que detectan el ADN del VPH en las muestras cervicales. Considerando que hay muchísimos tipos del VPH con un potencial carcinogénico diferente, las pruebas del VPH sirven para determinar si están presentes uno o varios tipos de alto riesgo en una muestra. A continuación figuran descripciones de dos técnicas ampliamente reconocidas para detectar determinados tipos del VPH: ¹⁹

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Técnicas de amplificación específica

La valoración del VPH con amplificación específica, como la amplificación genética (RCP), produce muestras con una concentración elevada de una determinada secuencia genética de ADN. Luego, se investigan las muestras de ADN con objeto de detectar los genotipos específicos del VPH que están presentes. La RCP es la técnica más común de amplificación específica; su potencia inherente reside en su capacidad para detectar cantidades muy pequeñas de ADN del VPH. Sin embargo, las aptitudes, el equipo y los costos considerables que suelen existir hace que la RCP sea inapropiada para los programas de tamizaje grandes en los establecimientos de bajos recursos.¹⁹

Valoración con ácido nucleico de señal amplificada

La única prueba del VPH disponible comercialmente es la Digene Hybrid Capture® 2 (HC 2) HPV DNA, de la empresa alemana de biología molecular, QIAGEN, que recurre a la amplificación de señales para detectar el ADN del VPH. Proporciona una sensibilidad cercana a la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La HC II detecta 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), está estandarizada y es sumamente reproducible.¹⁹

Para el tamizaje, la OMS (2015) recomienda el uso de la prueba VPH (digene HC2 HPV DNA). Por su mayor sensibilidad, la disponibilidad de la prueba de VPH presenta una enorme oportunidad para estimular cambios tendientes a mejorar la efectividad de los programas de tamizaje y simplificar todo el proceso de detección temprana y tratamiento de las lesiones precancerosas.¹⁹

Principio del procedimiento

La prueba digene HC2 HPV DNA, que utiliza la tecnología HC2, es un ensayo de hibridación con captura de anticuerpos y amplificación de la señal que utiliza la detección por quimioluminiscencia en microplaca.²⁰

Las muestras que contienen el ADN diana se hibridan con una sonda específica

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

de ARN del VPH. Los híbridos de ADN:ARN resultantes se capturan en la superficie de los pocillos de una microplaca, recubiertos con anticuerpos específicos para los híbridos de ADN:ARN. A continuación, los híbridos inmovilizados reaccionan con anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina, específicos para los híbridos de ADN:ARN, y se detectan mediante un sustrato quimioluminiscente. Cada anticuerpo se conjuga con varias moléculas de fosfatasa alcalina. Múltiples anticuerpos conjugados se unen a cada híbrido capturado, lo cual da lugar a una amplificación sustancial de la señal. A medida que la fosfatasa alcalina unida degrada el sustrato, se emite luz que se mide en unidades relativas de luz (RLU, relative light units) en un luminómetro. La intensidad de la luz emitida indica la presencia o ausencia del ADN diana en la muestra.²⁰

Una determinación de RLU igual o superior al valor de corte indica la presencia de secuencias de ADN del VPH en la muestra. Una determinación de RLU inferior al valor de corte indica la ausencia de las secuencias específicas de ADN del VPH analizadas o la presencia de niveles de ADN del VPH inferiores al límite de detección del ensayo.²⁰

Puede realizarse un análisis de un volumen alto de muestras con la prueba digene HC2 HPV DNA utilizando el sistema Rapid Capture® System (RCS). Este instrumento puede procesar hasta 352 muestras en ocho horas.²⁰

No se aconseja hacerla a las mujeres menores de 30 años de edad debido a que muchas mujeres jóvenes están infectadas con VPH, pero la mayoría de las infecciones por VPH serán eliminadas espontáneamente de sus cuerpos antes de cumplir los 30 años.¹⁹

Fortalezas y limitaciones

La prueba del VPH es muy sensible para detectar la infección por VPH en las mujeres. Sin embargo, una prueba positiva de VPH no confirma que la mujer

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

tenga lesión precancerosa. Sólo confirma que hay una infección por VPH. Por lo que debe utilizarse junto con la información clínica obtenida por medio de otras pruebas diagnósticas y de cribado, las exploraciones físicas y los antecedentes médicos completos. Los resultados de la prueba digene HC2 HPV DNA **no** deben utilizarse de forma aislada para la evaluación clínica y el tratamiento de las pacientes.²⁰

Es por ello que el MINSA ha establecido un algoritmo de seguimiento a las pacientes VPH positivas, iniciando con la citología cervical **previa** a un tratamiento, siguiendo con la colposcopia y biopsia, en casos de alteraciones significativas en dicha citología (Anexo N° 1).

La recolección de muestras para la prueba del VPH se puede hacer en cualquier centro de salud o comunidad. Sin embargo, la necesidad de procesar pruebas moleculares de VPH en un laboratorio, con equipos y reactivos especificados por los fabricantes de la prueba, así como técnicos capacitados, puede limitar la utilidad. Estas condiciones actualmente hacen que el uso de HC 2, sea demasiado costoso y difícil de aplicar en muchos establecimientos de bajos recursos.¹⁹

Las investigaciones indican que la digene HC2 HPV DNA podría llegar a convertirse en un método de tamizaje primario de las mujeres mayores de 30 años. En estas mujeres, la sensibilidad de una única valoración de digene HC2 HPV DNA en su vida para detectar la displasia de alto grado ha sido de cerca de 80 a 90 por ciento (más elevada que la de la prueba citológica) y la especificidad ha oscilado de 57 a 89 por ciento. Además, la digene HC2 HPV DNA puede ser más eficaz que la prueba citológica convencional o la inspección visual con ácido acético para el tamizaje de las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, cuando se usa para detectar las LIEAG, la especificidad de la prueba es solamente moderada, en el mejor de los casos, en particular en las menores de 30 años. La prueba tiene valor predictivo negativo alto.¹⁹

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio Descriptivo de Corte Transversal

Población en estudio

La población del estudio fue de 400 mujeres mayores de 30 años, pertenecientes al municipio de San Pedro de Lóvago, Chontales, que cumplieron los criterios previamente establecidos por el Ministerio de Salud para la realización de la prueba VPH. (Anexo 2)

Área de estudio

El estudio se realizó en el municipio de San Pedro de Lóvago, Chontales

Período de estudio

El período en que se realizó el estudio fue de Enero 2016 a Marzo 2017.

Muestra

Se trabajó con las 400 muestras (Universo) tomadas en el municipio en el período antes citado, lo cual constituye el universo y por lo tanto, no se calculó muestra.

Criterios de inclusión:

- Mujeres procedentes de San Pedro de Lóvago
- Mujeres mayores de 30 años, y menores de 60 años

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Criterios de exclusión:

- Pertenecer a otro municipio de Chontales
- Menores de 30 años, y mayores de 60 años

Fuente de información

La fuente de información secundaria fueron los libros de registros y fichas de tamizaje de prevención de CaCu.

Procedimiento de recolección de la información

Inicialmente se solicitó la autorización del director del SILAIS para la utilización de datos. (Anexo N° 3).

Posteriormente se realizó una presentación específica al director del SILAIS y al responsable de tamizaje de prevención de cáncer cervicouterino a nivel municipal, en la que se dio información clara del estudio acerca del objetivo, mecánica del estudio, anonimato y confidencialidad del mismo.

Luego se destinó un día en el que se aplicó el instrumento de recolección de datos al libro de registro, tomando en cuenta los criterios de inclusión previamente citados y llenando correctamente dicho instrumento.

Procesamiento y análisis

Una vez recolectada la información, los cuestionarios se examinaron individualmente antes de ser digitalizados, se excluyeron aquellos cuestionarios que presentaron omisiones grandes; posteriormente los datos se almacenaron y procesaron en una base de datos en el programa SPSS versión 22, se le realizó limpieza a la base de datos para permitir revisar y corregir errores de digitación.

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Se realizaron estadísticas descriptivas básicas univariadas a todas las variables; posteriormente el análisis se presentó en gráficos y tablas porcentuales.

Se calculó:

- Frecuencia para las variables categóricas procedencia, escolaridad, ocupación, tabaquismo, métodos anticonceptivos, gestas, partos, abortos, cesáreas.
- Medidas de tendencia central (media y su rango, mínimo y máximo) para la variable edad e inicio de vida sexual activa (IVSA)
- Frecuencia para la variable de prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH)
- Frecuencia para la variable de hallazgos encontrados en el seguimiento con citología cervical de las pacientes VPH positivas.

Instrumento de recolección de información

Se diseñó un cuestionario que se utilizó como instrumento para la recolección de la información, el cual consistía en preguntas cerradas. (Anexo n° 4). Las preguntas se agruparon por afinidad con los objetivos, y estuvieron incluidas en 3 categorías las cuales son datos generales, prevalencia de infección por VPH y hallazgos citológicos encontrados en el seguimiento con citología cervical.

Operacionalización de las variables

Variables personales	Definición	Indicador	Escala/ Valores
Edad	Tiempo cronológico que mide en número de años transcurridos desde el nacimiento	Media y rango	Edad en años
Procedencia	Región a la que pertenece la individuoa.	Frecuencia	Urbana Rural
Escolaridad	Nivel académico que alcanzó la participante.	Frecuencia	Ninguna Primaria completa Primaria incompleta Secundaria completa Secundaria incompleta Técnica/Universidad
Ocupación	Actividad o trabajo de la participante	Frecuencia	Ama de casa Otra
Tabaquismo	Consumidora de cigarros de tabaco	Frecuencia	Sí No
Método anticonceptivos	Cualquier acto, dispositivo o medicación para impedir una concepción o un embarazo	Frecuencia	Gestágenos orales Inyectables Otros Ninguno
Variables de antecedentes gineco-obstétricos	Definición	Indicador	Escala/ Valores
Gestas	Número de veces que presentó un embarazo en su vida.	Frecuencia	Cero Uno Dos Tres a más
Partos	Número de embarazos que finalizaron vía vaginal en su vida	Frecuencia	Cero Uno Dos Tres a más
Abortos	Número de embarazos que finalizaron antes de las 22 semanas (y peso menor de 500g.) durante su vida	Frecuencia	Cero Uno Dos Tres a más

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Cesárea	Número de embarazos que finalizaron trans-abdominal quirúrgicamente	Frecuencia	Cero Uno Dos Tres a más
IVSA	Edad en años que tenía al momento de su primera relación sexual	Media y rango	Edad en años
Variables de prevalencia de VPH	Definición	Indicador	Escala/ Valores
Resultado de prueba de VPH	Presencia del virus del papiloma humano en aparato reproductor femenino.	Prevalencia	Positivo Negativo
Variables de hallazgos citológico en VPH positivas	Definición	Indicador	Escala/ Valores
Resultado de citología cervical	Seguimiento con citología cervical, posterior a positividad de la prueba de VPH, y previo al tratamiento	Prevalencia	<ul style="list-style-type: none"> - No hay evidencia de Lesión intraepitelial y de células malignas - Atipia escamosa de significado indeterminado (ASC-US) - No se descarta lesión de ato grado (ASC-H) - Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG) - Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) - Lesión intraepitelial de alto grado con sospecha de invasión - Carcinoma de células escamosas invasor - Atipia glandular sin otra especificación (NOS) - Atipia glandular no se descarta neoplasia endocervical - Atipia glandular no se descarta neoplasia endometrial - Adenocarcinoma in situ (AIS) - Adenocarcinoma invasor

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Aspectos éticos

Se establecieron las siguientes consideraciones éticas que, una vez obtenida la aprobación, se tomaron en cuenta a lo largo de la realización del estudio:

- Se realizó bajo la guía y supervisión de un tutor especialista en el tema.
- Se desarrolló siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.
- No se utilizó el consentimiento informado, en vista que no se tuvo contacto directo con las pacientes, en cambio se utilizó libros de registros, respetando la identidad de las pacientes.

RESULTADOS

El presente estudio incluyó un total de 400 mujeres mayores de 30 años de edad (menores de 60 años) pertenecientes al municipio de San Pedro de Lóvago, departamento de Chontales, que cumplieron con los criterios de inclusión previamente establecidos.

Con respecto a las características sociodemográficas, la edad de las mujeres en general presenta una media de 42.75 años con una desviación estándar de ± 9.16 . En relación a la procedencia, el 57.8% de las mujeres son de procedencia urbana, mientras que el 42.3% son rurales. En relación a la escolaridad, el 25.5% de las participantes habían completado la primaria, seguido del 24.8% que no completaron la primaria, mientras que el 17% de las participantes no completaron la secundaria, el 14.3% no tenían estudio alguno, y por último, la minoría de las mujeres tenían una escolaridad superior, representando el 12.8% y el 5.8%, para la secundaria completa y estudios universitarios, respectivamente. Con respecto a la ocupación, la mayoría de las participantes (78.8%) son ama de casa, mientras que el 21.3% tienen otro tipo de ocupación. Con respecto al hábito de tabaquismo, el 98.5% de las participantes no fuman, mientras que el 1.5% de las mujeres sí lo hacen. (Ver tabla 1)

Tabla 1: Perfil de las mujeres participantes del estudio

Datos Generales	Población en general (n= 400)	
	Media	Desviación Estándar
Edad	42.75	± 9.165
	Frecuencia	Porcentaje
Procedencia		
Urbana	231	57.8
Rural	169	42.3
Escolaridad		
Ninguna	57	14.3
Primaria incompleta	99	24.8
Primaria completa	102	25.5
Secundaria incompleta	68	17.0
Secundaria completa	51	12.8
Técnica/Universitaria	23	5.8
Ocupación		
Ama de casa	315	78.8
Otra	85	21.3
Tabaquismo		
Sí	6	1.5
No	394	98.5

Con respecto a los antecedentes ginecoobstétricos, el inicio de vida sexual activa de las mujeres en general presenta una media de 16.63 años con una desviación estándar de ± 2.043 . En relación al uso de métodos anticonceptivos, la mayoría de las participantes (36.3%) no usa ningún método, mientras que el 24.5% y el 10.5%, usan inyectables y gestágenos orales, respectivamente; y el restante 28.8% de las participantes utiliza otro método anticonceptivo distinto a los antes mencionados. En relación al número de gestas, la mayoría de las participantes presentaron el antecedente de tres o más gestas, representando el 64.8%; seguido de las que presentaron el antecedente de dos y una gesta, con un 26.8% y 8.5%, respectivamente. En relación al número de partos, el 52.3% de las mujeres habían tenido tres o más partos, seguido del 25.8% que habían tenido dos partos, mientras que el 11.3% eran nulíparas. En relación al número de

abortos, la mayoría de las participantes (81.8%) no había tenido ningún aborto, seguido del 13.8% que habían presentado un aborto, mientras que apenas el 1% de las participantes presentaron tres o más abortos. En relación al número de cesárea, la mayoría de las participantes (79.5%) no les habían realizado ninguna cesárea, seguido del 11.8% que se les había realizado una cesárea, mientras que apenas el 2.5% de las participantes se le realizó tres o más cesáreas. (Ver tabla 2)

Tabla 2: Antecedentes ginecoobstétricos de las mujeres participantes del estudio

Datos Generales	Población en general (n= 400)	
	Media	Desviación Estándar
Inicio de vida sexual activa (IVSA)	16.63	± 2.043
	Frecuencia	Porcentaje
Método anticonceptivo		
Gestágenos orales	42	10.5
Inyectables	98	24.5
Otro	115	28.8
Ninguno	145	36.3
Gestas		
Tres o más	259	64.8
Dos	107	26.8
Uno	34	8.5
Partos		
Tres o más	209	52.3
Dos	103	25.8
Uno	43	10.8
Cero	45	11.3
Abortos		
Tres o más	4	1.0
Dos	14	3.5
Uno	55	13.8
Cero	327	81.8
Cesáreas		
Tres o más	10	2.5
Dos	25	6.3
Uno	47	11.8
Cero	318	79.5

Con respecto a la prevalencia de infección por virus del papiloma humano en la población en estudio, obtenida por medio de la prueba Digene Hybrid Capture® 2, fue de 16%, mientras que el restante 84% fue negativa. (Ver tabla 3)

Tabla 3: Prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano (VPH)

Prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano	Población en general (<i>n</i> = 400)	
	Frecuencia	Porcentaje
Resultado de la prueba de VPH		
Positivo	64	16.0
Negativo	336	84.0

Al comparar el inicio de vida sexual activa (IVSA) entre la población seropositiva a VPH y la negativa, se observa que fue más temprano en la positiva con una media de 14.88 años, con una desviación estándar de ± 1.339 , mientras que en las negativas fue de 16.96 años, con una desviación estándar de ± 1.983 . (Ver tabla 4)

Tabla 4: Comparación de inicio de vida sexual activa (IVSA) entre la población VPH positiva versus negativa.

Prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano	IVSA (<i>n</i> = 400)	
	Media	Desviación Estándar
Resultado de la prueba de VPH		
Positivo	14.88	1.339
Negativo	16.96	1.983

Con respecto a los hallazgos citológicos encontrados en la citología cervical de seguimiento de las pacientes seropositivas al VPH, la mayoría de las pacientes no presentaron evidencia de lesión intraepitelial y de células malignas, representando el 70.3%; seguido del 21.9% que presentaron una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), mientras que lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y no se descarta lesión de alto grado (ASC-H), ambos representaron el 3.1%; y por el restante 1.6% de las participantes presentaron una atipia escamosa de significado indeterminado.

Tabla 5: Hallazgos citológicos en pacientes seropositivas al VPH

Hallazgos Citológicos	Población seropositiva a VPH (<i>n</i> = 64)	
	Frecuencia	Porcentaje
Citología cervical de seguimiento		
LEIAG	2	3.1
LEIBG	14	21.9
ASC-H	2	3.1
ASC-US	1	1.6
No hay evidencia de lesión intraepitelial y de células malignas	45	70.3

DISCUSIÓN

El presente estudio incluyó un total de 400 mujeres mayores de 30 años de edad (menores de 60 años) pertenecientes al municipio de San Pedro de Lóvago, departamento de Chontales, encontrándose una prevalencia para la infección del virus del papiloma humano (VPH) de 16%, la cual es superior a la reportada por Paz-Zulueta, M. y colaboradores en España en el año 2011 (2.71%, n= 3,659), al igual que la reportada por Lazcano-Ponce, E. y colaboradores, en México en el 2011 (9.8%, n= 12,000); así como también fue superior a la reportada por Terrazas, S. y colaboradores, en Chile en el año 2010, la cual fue de 9.6% (n= 8,265); cabe destacar que los 3 estudios antes mencionados, utilizaron una muestra mayor a la incluida en este estudio; a diferencia de Ramírez, J. que utilizó una población menor (n= 182) en comparación a éste, en su estudio realizado en Veracruz, México (2009), el cual reportó una prevalencia de 4.39% para infección del virus del papiloma humano. ^{8, 9, 11, 12}

Cabe destacar que la prevalencia encontrada en este estudio (16%) fue menor a la reportada por Narváez, L. y colaboradores en Ecuador en el año 2010, (24.4%, n= 90), a pesar de haber utilizado una muestra menor; y a la reportada por Pacheco, L. en la ciudad de León en el año 2012, la cual reportó una prevalencia de 26% (n= 457).^{1, 10}

Tomando en cuenta lo reportado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en su curso virtual sobre la prevención del cáncer del cuello uterino, la tasa de prevalencia de infección por VPH en América Latina y el Caribe en general (16.1%) es similar a la prevalencia reportada en este estudio. Sin embargo, la prevalencia encontrada, supera la tasa específica a nivel de Centroamérica (13%), al igual que la tasa de América del Sur (15.3%), Europa (14.2%) y Asia (9.4%). Ocurriendo lo contrario en comparación al continente africano, donde su tasa de prevalencia es de 21.1%.¹⁴

Con respecto a las características sociodemográficas de la población en estudio, la edad promedio fue de 42.75 años con una desviación estándar de ± 9.165 años, siendo similar a la encontrada por Terrazas, S. y colaboradores (Chile, 2010) que fue de 42.2 años con una desviación estándar de ± 10.3 años; pero siendo mayor que a la reportada por Narváez, L. y colaboradores (Ecuador, 2010) que fue de 37.1 años con una desviación estándar de ± 8.07 años.

En relación al inicio de vida sexual activa de la población en estudio, presentó una media de 16.63 años con una desviación estándar de ± 2.043 años para la población en general, siendo menor a la reportada por Narváez, L. y colaboradores (Ecuador, 2010) y a la reportada por Terrazas, S. y colaboradores (Chile, 2010), las cuales fueron 18.42 ± 3.69 años y 18.7 ± 3.9 años, respectivamente.

CONCLUSIONES

Con la realización de dicho estudio se lograron las siguientes conclusiones:

- Con respecto a las características sociodemográficas de la población del estudio, la media para la edad fue de 42.75 años con una desviación estándar \pm 9.165 años, existió predominio de la procedencia urbana, la escolaridad con primaria completa y la mayor parte de las participantes eran amas de casa y no practicaban el hábito de fumar.
- Con respecto a los antecedentes ginecoobstétricos, la media para el inicio de vida sexual activa fue de 16.63 años con una desviación estándar \pm 2.043 años, existió predominio de las participantes no usaban ningún método anticonceptivo, de igual manera las que presentaron los siguientes antecedentes: tres o más gestas, tres o más partos, cero aborto y las que no se le habían realizado ninguna cesárea.
- La prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) fue de 16%.
- El inicio de vida sexual activa fue más temprano en las pacientes con seropositividad al VPH que las negativas.
- El hallazgo citológico encontrado con mayor frecuencia en las pacientes con seropositividad al VPH fue que no había evidencia de lesión intraepitelial y de células malignas, encontrándose aproximadamente en 3/4 de la población afectada, seguido de la lesión intraepitelial de bajo grado la cual predominó en el 1/4 restante.

RECOMENDACIONES

- 1- Educación continua a la población incluyendo edades tempranas para que sean partícipes directas de la prevención del cáncer cervicouterino (incluyendo el retraso del inicio de vida sexual activa).
- 2- Expandir la disponibilidad de la prueba de ADN del VPH a todo el territorio nacional, tanto para conocer la prevalencia de la infección por VPH, así como para conocer los hallazgos citológicos encontrados en las pacientes con seropositividad al VPH por medio de la citología cervical de seguimiento, para intervenciones oportunas de las lesiones pre malignas.
- 3- Impulsar más estudios de seguimiento a las pacientes infectadas con virus del papiloma humano por medio de técnicas complementarias, para determinar el tipo de virus (de bajo o alto potencial oncogénico), que afecta a nuestra población, para así poder realizar futuras intervenciones de prevención con el uso de vacunas.
- 4- Promover el uso de preservativos para lograr una disminución de la infección por VPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pacheco, L. Hallazgos citológicos de muestras cervicales en una población de mujeres y su relación con los tipos moleculares del virus del papiloma humano (VPH) en la ciudad de León, Nicaragua, durante el período de abril 2009 – abril 2010. Tesis para optar al título de especialista en Patología. Nicaragua. 2012.
2. Organización Mundial de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: Guía de prácticas esenciales. 2° edición. Suiza. 2015.
3. Organización Panamericana de la salud. PAHO: Cervical cancer in Latin America and the Caribbean: Fact Sheet 2001. Disponible en [<http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/ccbriefsnapshot.pdf>]
4. Chávez, R. Comportamiento de las lesiones pre-malignas de cérvix, en pacientes que acuden al servicio de consulta externa de ginecología del hospital Bertha Calderón Roque durante el período comprendido entre enero del año 2008 al año 2010. Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia. Nicaragua. 2011.
5. Vargas, B. Abordaje, diagnóstico y tratamiento de las lesiones pre-invasivas del cérvix, relacionadas a VPH en dos años, período comprendido entre el primero de Enero del año 2010 al primero de Enero del año 2012 en el servicio de consulta externa del HBCR. Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia. Nicaragua. 2012.
6. Argüello, T. Hallazgos citológicos de las muestras procesadas en el departamento de patología, durante la jornada de pesquizaje de cáncer Cervicouterino en el período 22 de agosto – 30 de septiembre 2011, HEALF. Tesis para optar al título de especialista en Patología. Nicaragua. 2012.

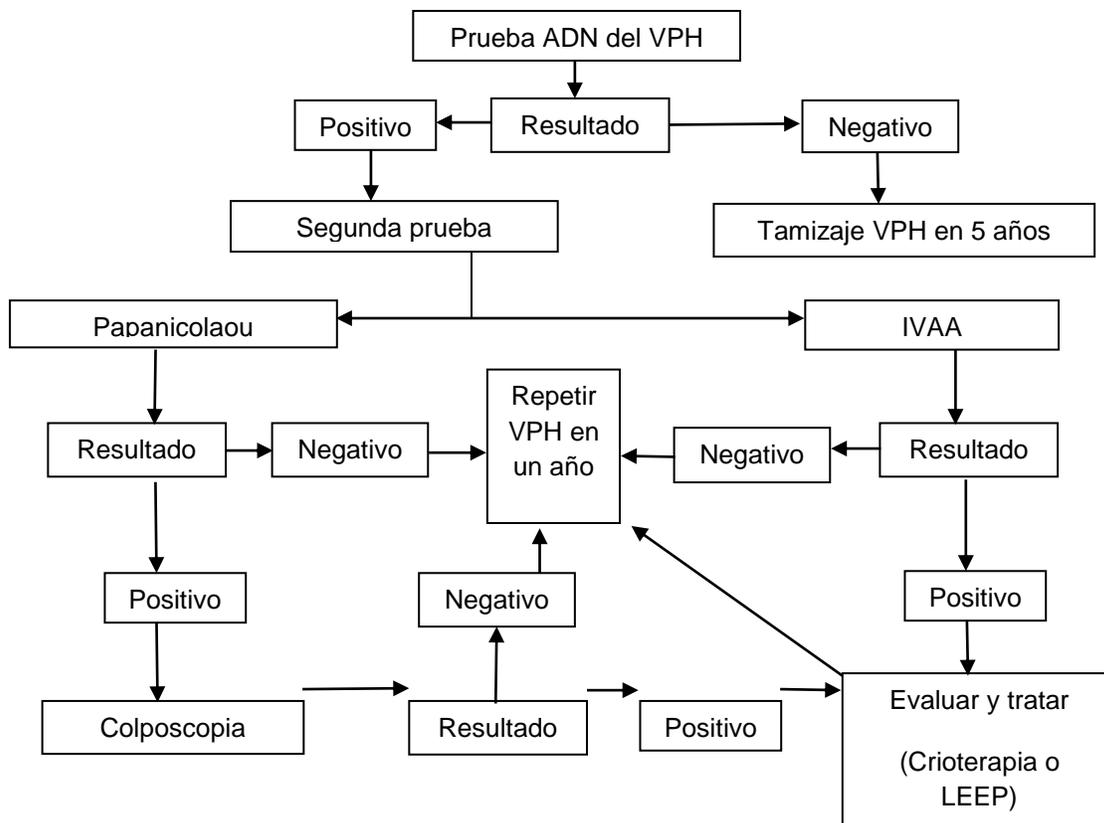
7. Ochoa, F. Guarneros, D. Velasco, M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015; 14(3):157 – 163.
8. Paz-Zulueta, M. Fernández-Feito, Amparán, M. Azofra, A. Martín, Y. Ojugas, S. et al. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérnix en Cantabria. *Atención Primaria*. 2016; 48(6):347-355.
9. Lazcano-Ponce, E. Tibor, A. Cruz-Valdez, A. Salmerón, J. Uribe, P. Velasco-Mondragón, E. et. al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378(9806):1868-73.
10. Narváez, L. Loayza, F. Narváez, M. Vega, X. Vargas, P. Sáenz, K. Detección de virus del papiloma humano en muestras de hisopados vaginales por autotoma. *Rev. Latinoam Patol Clin Med Lab* 2015; 62(1): 5-10.
11. Terrazas, S. Ibáñez, C. Lagos, M. Poggi, H. Brañes, J. Barriga, M. Examen de detección de virus papiloma humano en el tamizaje de cáncer cervicouterino en un Servicio de Salud de Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2015; 143: 56-62
12. Ramírez, J. Díaz, M. Yerena, C. Ortiz, R. Prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo tipo 52 y 66, en muestras endocervicales de población clínicamente sana con Papanicolaou normal, de la ciudad de Xalapa. Veracruz, México. *Rev. Bioquímica*, 2009; 34(1): 101

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

13. Organización Mundial de la salud. Papillomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. Nota descriptiva N° 380. Disponible en: [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>]
14. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. E- oncología [Curso virtual]. Curso sobre la prevención del cáncer de cuello uterino
15. Sanabria, J. Virus del Papiloma humano. Rev Ciencias Médicas [online]. 2009, vol.13, n.4, pp. 168-187. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es&nrm=iso]. ISSN 1561-3194.]
16. Lizano-Soberón, M. Carrillo-García, A. Contreras-Paredes, A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Cancerología 2009; (4): 205-216.
17. Hidalgo, D. Situación Epidemiológica del Cáncer Cervical en el Departamento de León durante el período de 1° de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2011. Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia. Nicaragua. 2012.
18. Alfaro, A. Fournier, M. Virus del papiloma humano. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica 2013; LXX (606): 211-217.
19. Organización Panamericana de la salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. Estados Unidos. 2016.
20. QIAGEN Group. Prueba digene® HC2 HPV DNA. Instrucciones de uso. Alemania. 2016.

ANEXOS

ANEXO # 1: ALGORITMO



ANEXO # 2: CRITERIOS PARA REALIZACIÓN DE PRUEBA DE VPH

Inclusión	Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Edad entre 30 – 59 años • Iniciada vida sexual • Nunca PAP ni IVAA • Último PAP/IVAA hace 1 año o más 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin experiencia sexual • Historia de lesión precancerosa o CaCu • Histerectomía • Embarazo • Sangrado abundante

ANEXO # 3: CARTA A DIRECTOR DE SILAIS CHONTALES

Juigalpa, 09 de enero de 2017.

Dr. Samir Aguilar
Director
SILAIS Chontales

Estimado doctor Aguilar:

Reciba un cordial saludo de mi parte. El motivo de la presente es para solicitarle formalmente su apoyo en mi tesis monográfica, la cual pretendo titular: ***“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”***.

Para realizar dicha investigación, se requiere de datos estadísticos pertenecientes al SILAIS Chontales, los cuales requieren su **autorización** para ser utilizados. Le hago saber que se respetará la identidad de las pacientes, cumpliendo todas las consideraciones éticas pertinentes.

Le expongo mis deseos por llevar a cabo dicha investigación, para dar a conocer dicha problemática de salud, así como también de los avances tecnológicos para la detección temprana del virus, ya que solamente 3 SILAIS cuenta con la prueba VPH, siendo Chontales uno de los SILAIS privilegiados.

En espera de su apoyo, me despido deseándole éxito en sus labores.

Atentamente.

Carlos Gabriel Soto Jarquín
Médico en servicio social 1
San Pedro de Lóvago, Chontales

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

ANEXO # 4: CUESTIONARIO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA – LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

Cuestionario de Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017

Cuestionario# _____

I. DATOS GENERALES

Edad: _____ años

Procedencia: Urbana _____
Rural _____

Escolaridad: Ninguna _____
Primaria comp. _____
Primaria incomp. _____
Secundaria comp. _____
Secundaria incomp. _____
Técnica/Universidad _____

Ocupación: Ama de casa _____
Otra: (Especificar) _____

Fuma: Sí _____
No _____

Método Anticonceptivo: Gestágenos orales _____
Inyectables _____
Otro _____
Ninguno _____

II. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

Gestas: Cero _____
Uno _____
Dos _____
Tres a más _____

Partos: Cero _____
Uno _____
Dos _____
Tres a más _____

“Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017”

Aborto: Cero _____

Uno _____

Dos _____

Tres a más _____

Cesárea:

Cero _____

Uno _____

Dos _____

Tres a más _____

IVSA: _____ años

III. PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

Resultado de la prueba: **Positivo** _____

Negativo _____

IV. HALLAZGOS CITOLÓGICOS EN VPH POSITIVAS

Resultado:

1- No hay evidencia de Lesión intraepitelial y de células malignas _____

2- Atipia escamosa de significado indeterminado (ASC-US) _____

3- No se descarta lesión de ato grado (ASC-H) _____

4- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG) _____

5- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) _____

6- Lesión intraepitelial de alto grado con sospecha de invasión _____

7- Carcinoma de células escamosas invasor _____

Anomalías epiteliales glandulares:

8- Atipia glandular sin otra especificación (NOS) _____

9- Atipia glandular no se descarta neoplasia endocervical _____

10- Atipia glandular no se descarta neoplasia endometrial _____

11- Adenocarcinoma in situ (AIS) _____

12- Adenocarcinoma invasor _____