



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA

UNAN - MANAGUA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN – MANAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA “ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS”**

**Tesis para optar al título de Médico Especialista en Anatomía Patológica**

***Tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología del  
Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” de enero del 2015 a junio  
del 2018.***

**Autor:** Dra. María Dolores Gaitán Gutiérrez  
Médico Residente de III Año en Anatomía Patológica

**Tutora Científica:** Dra. Haydeé Argentina González Morales  
Médico Especialista en Anatomía Patológica

**Tutora Metodóloga:** Dra. Karla Alvarado Paiz.  
Médico Especialista en Anatomía Patológica  
Master en Salud Pública

**Managua, Nicaragua, 27 Marzo 2020**

# I. INDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS .....	iii
OPINION DEL TUTOR.....	iv
RESUMEN .....	v
I. INTRODUCCION .....	1
II. ANTECEDENTES .....	2
III. JUSTIFICACION .....	4
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	5
V. OBJETIVO GENERAL .....	6
VI. MARCO TEORICO.....	7
VII. MATERIAL Y MÉTODO. ....	26
VIII. RESULTADOS .....	35
IX. DISCUSION .....	42
X. CONCLUSIONES .....	46
XI. RECOMENDACIONES .....	47
XII. BIBLIOGRAFÍA .....	48

## DEDICATORIA

A Dios sobre todas las cosas.

A mis padres, **Manuel y Blanca**, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de trabajar, perseverar, tener siempre fe, confianza y fortaleza, de no temer las adversidades.

A mi **Tío Ricardo**, por siempre ser fuente de inspiración y apoyo en este camino tan riguroso.

A mi esposo **Jorge**, por siempre apoyarme en mis decisiones y llenarme de fuerzas en momentos de debilidad.

A esta gran Institución que me ha visto crecer desde mis inicios hasta hoy que finalizo esta etapa de mi vida.

A mis dos grandes amigos por ser incondicionales, **Moisés y Shaymar**.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la **Dra. Karla Alvarado Páiz**, tutora metodológica, por su exhaustiva labor pedagógica e investigativa y principalmente por haber sido mi guía en mis primeros pasos.

A la **Dra. Haydee González Morales**, tutora científica, por su apoyo incondicional, impulsándome a siempre continuar adelante y llenándome de buenas vibras y full optimismo, además de sus aportes científicos y búsquedas de excelencia.

A mis médicos de bases : **Dra. Rivas, Dra. Ticay, Dra. PerezValle, Dra. Pacheco, Dra. Maradiaga, Dra. Gutiérrez**, quienes me han ayudado a ir poco a poco encontrando el camino del conocimiento de esta profesión tan especial y muchas veces difícil y por siempre compartir sus conocimientos con nosotras.

Al poder femenino, mis compañeras de Residencia: **Lupe, Danae, Chavita, Fátima y Gaby**, gracias por toda la paciencia, comprensión, apoyo, motivación y llenarme de optimismo hasta el final, en especial a **Jesslie Barrera** mi compañera desde R1.

Eternamente agradecida a **Dra. Olimpia Guerrero** y **Dr. Carlos Eduardo Reyes**, por siempre iluminar este camino que se miraba largo pero al final se hizo corto.

Y finalmente, pero no menos importante, a todo el personal de patología, quienes me han apoyado durante todo este tiempo. Gracias **Tatiana, Don Marvin, Doña Scarleth, Adriana, Karina, Eliette, Juan, Eddy, Doña Selene, Leito, Jenny, Don Frank, Don Pedrito, German e Hilder**, los voy a llevar siempre en mi Corazón.

## **OPINION DEL TUTOR**

En el curso del desarrollo de la Tesis “TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS DE ENERO DEL 2015 A JUNIO DEL 2018”, nuestra residente María Dolores Gaitán Gutiérrez nos revela por primera vez en nuestra institución la cantidad y los genotipos de cepas del virus que afectan a nuestros pacientes.

Como resultados más relevantes del trabajo está el conocimiento del grupo etario mayormente afectado, así como también, y muy importante, los serotipos que con mayor frecuencia obtuvimos.

Durante el desarrollo del trabajo, nuestra excelente residente, aplicó con éxito diversos métodos estadísticos valorados. Demostró poseer profundos conocimientos respecto al virus la técnica de reacción en cadena de la polimerasa utilizada para la amplificación e identificación del virus, así como también su alta destreza en el uso del paquete estadístico SPSS y EXCEL.

Así mismo diseñó y dirigió el estudio apoyándose en los especialistas de la producción de los resultados. Supo conciliar las virtudes de disciplina e independencia en la realización del trabajo investigativo. Por todo lo anterior, así como su desempeño en estos 3 años, consideramos que la residente Dra. María Dolores Gaitán Gutiérrez es merecedora del Título de Médico Especialista en Patología.

Dra. Haydee A. González Morales

Médico Patólogo

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” de Enero del 2015 a Junio del 2018.

**Métodos:** el estudio es descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal, fue desarrollado en el Servicio de Patología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños desde enero del 2015 a junio del 2018.

**Resultado:** Se evaluaron 282 tipificaciones del virus del papiloma humano mediante reacción de cadena de la polimerasa correspondientes de citologías líquidas (81.6%) y tejidos histológicos (18.4%), encontrándose 220 genotipos de alto riesgo y 62 genotipos de bajo riesgo. El 98.6% fue femenino y 1.4% fue masculino. Hubo mayor afectación en los grupos etarios 20-29 años en un 45.7% y 30-39 años en un 28.4%. El 81.9% eran pacientes asegurados, 13.1% privados y 5% fue cobertura militar. El sitio anatómico más afectado correspondió al cérvix en un 97.1%. En citologías líquidas y tejidos de parafina se aislaron más de 2 genotipos en un 75% las cuales se asociaban a coinfección es decir cepas mixtas (alto y bajo riesgo oncogénico).

**Conclusión:** En citologías líquidas hubo mayor frecuencia de infección por VPH de alto riesgo oncogénico, siendo el lugar serotipo 16; en cuanto a los de bajo riesgo, se aisló en primer lugar el serotipo 43. En muestras histológicas se encontró mayor frecuencia de infección por VPH con alto riesgo oncogénico, siendo el primer lugar serotipos 16, 52 y 59; en cuanto a los de bajo riesgo, el primer lugar correspondió a serotipos 6 y 11. En citología líquida y en tejidos histológicos hubo más de una cepa.

## I. INTRODUCCION

En 1980 se estableció la relación que existe entre el VPH y los diversos procesos malignos neoplásicos del área genitourinaria y, desde entonces, la investigación en este campo de la virología se ha multiplicado exponencialmente.

El cáncer de cuello de útero es la tercera de causa de incidencia y la cuarta de mortalidad por cáncer en mujeres de todo el mundo y responsable de un 5,2% de todos los tumores en humano. (Parkin, 2019). El cáncer cervical es el cáncer femenino más común en mujeres nicaragüenses entre 15 y 44 años, con alrededor de 870 casos nuevos diagnosticados anualmente y una mortalidad estimada de 14.3 por 100,000 mujeres (MINSa, 2011).

Actualmente, la importancia de su diagnóstico y las expectativas de su conocimiento en la oncogénesis son cada día más relevantes, principalmente por las enfermedades tumorales femeninas, como es el cáncer de cuello de útero, y otros sitios anatómicos, no obstante, en el transcurso del tiempo se han venido reportando casos tumorales en hombres, siendo un nuevo precursor para cáncer de pene.

Las técnicas de cribado que se iniciaron, la citología y el test de Papanicolaou han reducido la mortalidad, pero no cabe duda de que la implantación de técnicas moleculares para el diagnóstico viral ha contribuido a aumentar la sensibilidad en el diagnóstico y el descenso añadido y sustancial de la mortalidad.

Por lo tanto, las técnicas de detección de VPH son necesarias para conocer el riesgo de agresividad del tratamiento y seguimiento clínico. (Rodríguez-Iglesias, 2012).

## II. ANTECEDENTES

Se revisó en conjunto con el Jefe de servicio y médicos especialistas en patología temas sobre la detección y la tipificación del Virus del Papiloma Humano, y se concluyó que no existen recientes estudios sobre el tema.

En el Hospital Alemán Nicaragüense, la Dra. Emilce Lazo Benavidez, realizó un estudio de lesiones tempranas durante los meses correspondiente de julio a diciembre del 2014, revisó expedientes clínicos y realizó entrevistas a las pacientes seleccionadas, posteriormente se efectuó la toma de hisopados endocervicales, la muestra correspondió a 32 citologías líquidas, a las cuales se les realizó la extracción del ADN mediante el Kit comercial AxyPrep Body Fluid Viral DNA/RNA Miniprep (Axygen); entre los resultados citológicos principales se identificó que el 46.9% Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto Riesgo (High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)), 21.9% de las pacientes presentaban Lesiones de Significado Incierto (ASCUS), en el 18% Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Bajo Riesgo (Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)) y en el 12.5% se reportaron cambios celulares por VPH. El 78% fueron positivas para la detección por infección de VPH; el 84% fueron positivas para serotipos de alto riesgo y el 16% a VPH de bajo riesgo. Del total de pacientes se encontró al menos dos subtipos (tasa de coinfección de 48% de tipo mixta). Los subtipos más frecuentes fueron 16, 6, 11 y 18; también se detectaron 35, 39, 45, 51, 43, 44, 70 y 74. (Benavidez, 2014)

La Dra. Dafne Díaz Gómez, realizó en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2017, un estudio descriptivo, observacional, prospectivo de corte transversal en 24 pacientes a quienes se les realizó microcirugía laringea por el servicio de otorrinolaringología, se procesó la muestra mediante PCR QIAmp® DNA Mini Kit, en el laboratorio de biología molecular en el POLISAL UNAN Managua, obteniendo el resultado de 24 casos estudiados, en quienes predominaron individualmente el VPH tipo 6 con un 21% de los casos (5 pacientes), el VPH tipo 11 con un 17% de los casos (4 pacientes); predominaron las coinfecciones del VPH 6 y 11 en un total de 42% de los casos. (Gomez, 2017)

En el año 2017 se publicó una Tesis para optar al título de ginecoobstetra de la Dra. Claudia Blanco Rocha, la cual abordaba la correlación entre la infección por virus del papiloma humano genotipos 16, 18, 33 y lesiones intraepiteliales cervicales por biopsias en pacientes atendidas en el servicio de colposcopia del Hospital Bertha Calderón Roque, en el período correspondiente a noviembre del 2015 a febrero del 2016, fue un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo de muestreo probabilístico aleatorio simple, contándose con una muestra de 50 pacientes, de las cuales se observó que el Virus del Papiloma Humano (VPH) estuvo presente en la gran mayoría de las pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, siendo el genotipo más frecuente VPH 16 y menos de la mitad se asociaron al tipo 16 y 18; por lo tanto se recomendó al MINSA como primera instancia la incorporación de las vacunas contra los diferentes genotipos de VPH y a su vez disminuir la incidencia del VPH y cáncer cervico uterino. (Roque, 2015 - 2016)

### **III. JUSTIFICACION**

En la actualidad, la tipificación del genotipo de VPH es importante tanto clínicamente para el seguimiento y tratamiento a un paciente dado; así como para permitir la detección, identificación y la cuantificación de los tipos virales que circulan en una población determinada; cuando se utilizan estudios de diagnóstico molecular se ha demostrado la presencia de VPH hasta en 80% de las mujeres sexualmente activas, las cuales cursan completamente asintomáticas. En nuestro país se debe implementar este tipo de diagnóstico para observar el comportamiento de estas cepas en la población que se encuentra en riesgo debido al incremento de afectaciones por el virus del papiloma humano.

Se ha observado que estas lesiones no solo afectan al cérvix, dado que se han encontrado afectaciones laríngeas, en amígdalas, pene, vulva, ano y otros sitios anatómicos, por lo tanto genera un interés saber qué tipos de virus nos encontramos expuestos.

Al realizar tipificaciones mediante reacción en cadena de la polimerasa, esto a pesar de tener un costo bastante alto y una disponibilidad limitada, simplificaría el desarrollo de programas de prevención y tratamiento de esta enfermedad y así generar cambios que faciliten todo el proceso de detección temprana de las lesiones precancerosas.

En vista de la ausencia de trabajos similares en nuestra institución, este servirá como punto de referencia para futuros trabajos y planes de intervención de mediano y largo plazo.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección por Virus del Papiloma Humano, es la principal enfermedad de transmisión sexual en el mundo y se ha observado en los últimos años un incremento en su incidencia, en la actualidad se han identificado más de 70 tipos distintos de VPH como resultado de hibridización molecular del ADN extraído de lesiones escamosas intraepiteliales tanto de bajo grado y de alto grado.

Por lo antes expuesto surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las tipificaciones del virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de la polimerasa en estudios cito-histológicos en el servicio de Patología?

## **V. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología del hospital militar escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” de enero del 2015 a del junio del 2018.

### **Objetivos Específicos**

- 1) Describir las características sociodemográficas de los paciente que se les realizo tipificación del virus del papiloma humano.
- 2) Conocer el tipo de muestra que se le realizo tipificación del virus del papiloma humano.
- 3) Establecer la distribución de los serotipos de virus del papiloma humano, de bajo y alto riesgo, encontrados mediante la técnica de amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa en citología líquida y bloques de parafina.
- 4) Identificar los serotipos únicos y múltiples del Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo y alto riesgo en las muestras citológicas a las que se les realizo amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa.
- 5) Reconocer los serotipos únicos y múltiples del Virus del Papiloma Humano de bajo y alto riesgo, en las muestras de biopsias histológicas a las que se les realizo amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa.

## VI. MARCO TEORICO

En 2018, más de 72.000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cervicouterino y casi 34.000 fallecieron por esta enfermedad en la Región de las Américas (Paho, 2018). Los papilomavirus comprenden un grupo de virus pequeños, no envueltos con genoma de ADN de doble cadena, los cuales tienen afinidad por el tejido epitelial. Muchos de ellos están asociados con infección en humanos; producen lesiones en piel (verrugas) y en mucosas (condilomas), pero también están asociados con algunos procesos malignos en epitelio, especialmente con cáncer cervico-uterino y otros tumores de tracto urogenital, región anal, así como de cabeza y cuello (Carballal & Oubiña, 2014).

La asociación entre verrugas y el virus del papiloma humano se documentado desde principios del siglo XX, cuando el italiano G. Ciuffo reportó que a partir de un filtrado libre de células se podía reproducir la presentación de verrugas (Lopez, Dominguez, Leyva, & Ruiz, 2015). Más tarde, en 1935, R. Shope y E.W. Hurst demostraron que los papilomavirus pueden causar carcinoma de piel en un modelo de conejo y unos años más tarde la presencia del virus pudo ser comprobada visualmente mediante microscopía electrónica con los trabajos de M.J. Strauss en 1949.

Fue hasta principios de la década de 1970 que H. Zur Hausen (zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002, 2:342-350.) Propuso “Un virus podría ser el agente etiológico del cáncer cervical en humanos. Y en la década de 1980 su grupo demostró, con un análisis de *Souther blot*, la presencia de ADN de dos tipos de virus de papiloma en biopsias de cáncer

cervical, nuevos por aquel entonces: los virus de tipo 16 y los de tipo 18". Durante el tiempo transcurrido, desde entonces muchos trabajos de investigación han definido la importancia del VPH en el cáncer y han mostrado que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervico-uterino y que existen variedades de estos virus que están directamente relacionadas con estos procesos de transformación y otras que no, lo cual permite tener herramientas para el diagnóstico y tratamiento de este importante problema de salud pública.

Las partículas del VPH son icosaédricas, no presentan envoltura y miden entre 52 y 55 nm de diámetro. La cápside está constituida por 72 capsómeros pentaméricos de la proteína más abundante (L1) en un arreglo con número de triangulación (T) de 7. Otra proteína de la cápside denominada L2 se asocia internamente a un subgrupo de capsómeros formados por L1. Los viriones son resistentes a tratamientos con éter, ácidos y calor (50° por una hora). En los viriones no se han encontrado componentes de naturaleza lipídica ni glicosídica. Dentro de la cápside se ubica el genoma viral, que está constituido por ADN de doble cadena covalentemente circularizado (Patrick R. Murray, PhD, & Michael A. Pfaller, 2013).

## **GENOMA Y PROTEÍNAS DEL VIRUS**

El genoma de los papilomavirus mide entre 6800 y 8400 pares de bases (pb) y se encuentra asociado con proteínas del hospedero, las histonas H2a, H2b, H3 y H4, en una estructura del tipo de la cromatina del hospedero.

El genoma ha sido dividido en tres regiones principales: una región reguladora no codificante de aproximadamente 1 kb, la cual se denomina región larga de control

(LCR, del inglés long control región); una región que incluye genes de expresión temprana, que dan origen a proteínas no estructurales y una región que contiene los genes de expresión tardía, que dan origen a dos proteínas estructurales. En total se encuentran 9 o 10 marcos de lectura abierta y en todos los papilomavirus están localizados en una sola de las hebras del ADN genómico. (DeViller, 2013)

La LCR contiene elementos de respuesta para factores de transcripción celulares, tales como AP1, SP1, Oct1, etcétera, así como para las proteínas virales E1 y E2, que controlan la replicación y la expresión del genoma viral. Particularmente, se ha determinado que el VPH 16 posee elementos conocidos como PE (o p97) y PL (o p670), que son promotores que regulan la expresión de genes tempranos y tardíos, respectivamente, así como la presencia de ARNm con modificaciones de corte y empalme (splicing) durante la diferenciación de las células epiteliales.

Los marcos de lectura se agrupan en dos conjuntos denominados genes de expresión temprana (E, early) y genes de expresión tardía (L, late). En el primer grupo se encuentran E1, E2, E4, E5, E6 y E7, mientras que en el segundo se encuentran L1 y L2. (10) (11). En algunos nos papilomavirus se pueden identificar dos marcos de lectura adicionales, denominados E3 y E8. Las proteínas codificadas en el genoma que forman parte de la estructura del virión son solo dos: L1 y L2. Las demás proteínas virales cumplen diferentes funciones durante el ciclo replicativo (Bouvard V, 2009).

## **CICLO REPLICATIVO**

Los papilomavirus tienen una alta especificidad por células epiteliales escamosas, donde se lleva a cabo la síntesis de nuevas partículas virales. El ciclo replicativo de los

papilomavirus se divide comúnmente en dos etapas, denominadas temprana y tardía. Estas etapas están ligadas al estado de diferenciación de la célula epitelial presente en el tejido. (Carballal & Oubiña, 2014)

El establecimiento del virus en el tejido requiere de la infección de los queratinocitos basales, frecuentemente a través de lesiones o abrasiones en el tejido lo cual sugiere que es necesaria la presencia de células con actividad mitótica. La introducción de los viriones en la célula es iniciada por la interacción de la proteína L1 con heparán-sulfato y sindecano 3 en la superficie celular. (Patrick R. Murray, PhD, & Michael A. Pfaller, 2013)

La mayoría de los papilomavirus parece entrar a la célula mediante endocitosis dependiente de clatrina mediada por receptor. El desnudamiento del virión y la salida del genoma viral ocurren en el endosoma. Posteriormente la proteína L2 y el genoma migran al núcleo. Hay varios trabajos que muestran la importancia de la proteína L2 en este proceso (Morgan AH, 1986)

Una vez dentro del núcleo, el genoma es transcrito en una serie de procesos complejos que involucra la presencia de múltiples promotores, patrones diversos de modificación del ARNm (splicing), así como una producción diferenciada de los mismos entre distintas células.

La E1 y la E2 son de las primeras proteínas en expresarse, lo cual genera un control en el número de copias del genoma viral episomal (no integrado al genoma celular).

Esas proteínas se mantienen entre 20 y 100 copias por célula. Ambas forman un complejo para reclutar la maquinaria de polimerización celular y factores accesorios para la replicación del genoma.

En la capa suprabasal la expresión de los genes E1, E2, E5, E6 y E7 contribuye al mantenimiento del genoma viral e induce la proliferación celular, incrementando el número de células susceptibles de ser infectadas, lo cual redundaría en una mayor producción viral. En las zonas donde se encuentran las células más diferenciadas se mantiene la expresión de los genes E1, E2, E6 y E7, además se comienza a expresar el gen E4, que tiene la función de amplificar la replicación del genoma viral, incrementando significativamente el número de copias del genoma, mientras que se activa la transcripción de los genes tardíos L1 y L2, involucrados en el ensamble y en la salida de los nuevos viriones. (Patrick R. Murray, PhD, & Michael A. Pfaller, 2013)

Las funciones tardías de los papilomavirus, tales como la síntesis de ADN viral, de las proteínas de la cápside, así como el ensamble de los viriones ocurren exclusivamente en queratinocitos diferenciados. La regulación transcripcional de los genes tardíos es dirigida por un promotor específico que solo responde en queratinocitos diferenciados. Poco es lo que se sabe del proceso de ensamble y liberación de las partículas virales; sin embargo, la encapsidación del genoma es asistida por L2 y es facilitada por E2. Las partículas se han observado en la capa granular del epitelio, pero no en estratos inferiores. Se asume que el virus no es citolítico y la liberación de las partículas virales no ocurre antes de la capa cornificada

del epitelio queratinizado; sin embargo, los mecanismos son aún desconocidos. (Lopez, Dominguez, Leyva, & Ruiz, 2015)

Las proteínas E6 y E7 han sido ampliamente estudiadas y se sabe que son muy importantes en la transformación celular. La proteína E6 de los virus de alto riesgo, por ejemplo, es capaz de unirse e inducir la degradación de la proteína supresora de tumores p53, lo cual hace que la célula infectada no entre en proceso de apoptosis y pueda seguir albergando el virus. Algo similar sucede con la proteína E7, que se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB con consecuencias similares. Se ha asociado selectivamente a la proteína E6 y su efecto sobre p53 en la discriminación de virus de alto riesgo con los de bajo riesgo, ya que los primeros poseen una proteína E6 muy activa contra p53, mientras que la E6 de los virus de bajo riesgo tiene una menor afinidad por p53 y estos casi no tienen efecto sobre ella.

Otra importante característica, usualmente asociada a los virus de alto riesgo, es que el genoma viral se integra al genoma de la célula, mientras que en los virus de bajo riesgo el genoma permanece de manera episomal. Este proceso de integración se ha asociado con el paso de una lesión de alto grado a cáncer invasivo. Se ha reportado que en más de la mitad de los casos de cáncer con infección VPH 16 y la mayoría con infección por VPH 18 tienen integrado el genoma viral. No se han identificado de manera específica sitios en los que se da la integración del genoma viral; sin embargo, se ha detectado que ocurre en sitios frágiles de regiones de inestabilidad genómica. En las etapas tempranas de la infección los genes E6 y E7 son reprimidos por la proteína E2; empero, cuando el genoma viral se integra al genoma celular, se interrumpe el gen

E2 y se pierde la síntesis de su proteína y por tal motivo las proteínas E6 y E7 se incrementan, con lo cual la célula puede ser transformada, inmortalizada y consecuentemente puede aparecer el cáncer (Lopez GS, 2015 Mayo).

## **CLASIFICACIÓN DE LOS PAPILOMAVIRUS**

En la actualidad, los papilomavirus forman una familia denominada Papillomaviridae, la cual contiene hasta el año 2013, un total de 170 miembros reconocidos como papilomavirus humanos. Los miembros están agrupados en 16 géneros, los cuales son nombrados con una letra griega como prefijo y con la terminación papillomavirus. Por ejemplo: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, etcétera.

Dentro de cada género existen las especies; por ejemplo, en el género Alphapapillomavirus hay 15 especies, entre ellas el virus de papiloma humano 16, que, como hemos mencionado, tiene variedades genéticas que pueden ser nombradas con un número diferente (papillomaviruses., 2013).

Los genotipos del VPH se clasifican en genotipos de "alto riesgo oncogénico" (VPHAR) que comprenden los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, "probable/posible alto riesgo oncogénico " (VPH-PAR) (68, 26, 53, 64,65, 66, 67, 69, 70, 73, 82) " y "bajo riesgo, no oncogénicos" (VPH-BR) siendo los más frecuentes entre estos últimos, el VPH6 y el VPH11. (Rodriguez-Iglesias, 2012)

Las infecciones por tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de las neoplasias cervicales de grado 1 (CIN 1), o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). En una

proporción menor, las infecciones por VPH de alto riesgo pueden progresar a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (CIN 2/3, HSIL) y a cáncer de cuello uterino. Algunos de los tipos virales de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones ano-genitales. Más del 90% de los cánceres de ano son producidos por el VPH. Una fracción considerable de las infecciones por VPH es autolimitado, particularmente las que se asocian a variaciones morfológicas de tipo CIN 1 / 2. Los VPHs de tipo 6/11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas cervicales y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles, denominadas condilomas acuminados (CA). Ocasionalmente, las infecciones por VPH se transmiten de la madre al recién nacido abocando a infecciones del tracto respiratorio superior y ocasionando una rara entidad clínica denominada papilomatosis laríngea. (España, 2017)

## **RESPUESTA INMUNE**

La defensa del hospedador tiene un rol fundamental en la definición de la evolución de las lesiones asociadas con VPH, su extensión y gravedad y del resultado de su eventual tratamiento. La respuesta inmune se inicia en promedio, 3 meses después de haber comenzado una infección productiva, aunque puede ser mucho más rápida como también nunca ocurrir. El VPH no penetra de bajo de la membrana basal por lo tanto la exposición inmunológica primaria se da a nivel epitelial. Las características del ciclo replicativo le brindan al VPH una alta eficiencia para evadir la inmunidad del hospedador. Las células epiteliales no son buenas presentadoras de antígenos; así, en tanto la célula intacta, el virus permanece oculto dentro de ella. Debido a que el VPH no lisa a la célula, puede permanecer sin ser advertido por las células dendríticas y

mononucleares y los macrófagos que inician el reconocimiento inmune. El trauma que surge de la fricción o de un tratamiento, frecuentemente produce la lisis celular y desenmascara al VPH (Carballal & Oubiña, 2014).

El rol crucial de la inmunidad celular en el control de esta infección queda evidenciado en los pacientes trasplantados y con serología positiva para VIH que con frecuencia presentan lesiones floridas y muy extendidas.

En el caso de lesiones persistentes, las células dendríticas están disminuidas y la actividad de las células natural killer estaría afectada. La producción disminuida de interferón gama e interleucina 2 ha sido detectado en condilomas persistentes.

La respuesta inmune normal ocurre en forma natural en el 20 – 30% de los individuos infectados, conduciendo a la eliminación de la lesión. En el 60% de los casos, la destrucción localizada de los condilomas estimula esta respuesta, llevando finalmente a una remisión clínica. Sin embargo, en aproximadamente un 20%, las lesiones no generan una respuesta inmune y se hacen refractarias a los tratamientos convencionales. Los agentes inmunomoduladores pueden ayudar a estimularla y los tratamientos de resección pueden reducir el volumen de la lesión.

Un grupo encabezado por una investigadora colombiana reunió los datos aportados por 11 estudios de casos y testigos efectuados en nueve países (Brasil, Colombia, España, Filipinas, Mali, Marruecos, Paraguay, Perú y Tailandia), con un total de 1,928 mujeres con carcinoma escamoso del cuello uterino, principalmente de tipo invasor (aunque también se incluyeron casos de carcinoma in situ), y 1,928 testigos con la enfermedad, quienes en su mayoría fueron pareadas con los casos por grupo de edad.

Un mismo protocolo de investigación y cuestionario fueron utilizados en todos los estudios y los factores de riesgo individuales se exploraron por entrevista. Se recogieron muestras celulares del cuello uterino para determinar la presencia de ácido dexosirribonucleico (ADN) de VPH y tipificar los virus en un laboratorio central. La tipificación se llevó a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) aplicando cebadores MY09/MY11 y GP5+/6+. (DeVillier, 2013)

Los resultados revelaron la presencia de ADN de VPH en 1,739 de las 1 918 mujeres con cáncer cervicouterino (90,7%) y en 259 de las 1,298 testigos (13,4%). Los tipos de VPH que se encontraron con mayor frecuencia, en orden descendiente, fueron los tipos 16, 18, 45, 31, 6, 68, 35 y 33. La razón de posibilidades asociada con la presencia de cualquier tipo de VPH, teniéndose en cuenta los datos de todos los estudios en conjunto, fue de 158,2 (IC95%: 113,4 a 220,6). Las razones de posibilidades fueron mayores de 45 para los tipos de VPH más y menos comunes. Los siguientes 15 tipos de VPH se clasificaron de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los tipos 26, 53 y 66 se clasificaron como de posible alto riesgo, y 12 tipos se clasificaron de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

El estudio aportó estimaciones robustas, aunque no exentas de la posibilidad de un sesgo de sobreestimación. No obstante, los autores consideran que de haberlo, este sesgo es pequeño, por lo que se puede concluir que cinco tipos de VPH que anteriormente se clasificaban de bajo riesgo pasan ahora a la categoría de alto riesgo o de posible alto riesgo. Estos son los tipos 26, 53, 66, 73 y 82. La ausencia de estos

tipos de VPH de algunas pruebas de detección comerciales puede llevar, por lo tanto, a que estas infecciones pasen desapercibidas.

Los tipos 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35 se asociaron con 95% de todos los casos de cáncer cervicouterino positivos a ADN de VPH, lo cual implica que una vacuna contra los cinco tipos más comunes de VPH podría prevenir alrededor de 90% de los casos de esta enfermedad en el mundo, aunque es preciso tener en cuenta las diferencias en la distribución de estos tipos de VPH por zonas geográficas (Ochoa Carrillo FJ, 2015)

## **ENFERMEDADES CLINICAS**

### **VERRUGAS**

Se tratan de proliferaciones benigna de resolución espontanea de la piel que termina por desaparecer con el paso del tiempo. La mayoría de las personas con una infección por el VPH presenta los tipos habituales del virus (serotipos 1 a 4), los cuales afectan las superficies queratinizadas, normalmente de las manos y los pies. La infección inicial se produce durante la infancia o en el comienzo de la adolescencia. El periodo de incubación hasta la aparición de la verruga puede ser de hasta 3 o 4 meses (Patrick R. Murray, PhD, & Michael A. Pfaller, 2013).

### **TUMORES BENIGNOS DE CABEZA Y CUELLO**

Los papilomas orales aislados son los tumores epiteliales más benignos de la cavidad bucal. Se tratan de estructuras pedunculadas con un tallo fibrovascular y cuya superficie suele tener un aspecto áspero y papilar. Pueden aparecer en individuos de cualquier grupo de edad, acostumbran a ser solitarios y rara vez recurren tras su

extirpación quirúrgica. Los papilomas laríngeos se asocian habitualmente al VPH 6 y 11, y constituyen los tumores epiteliales benignos más frecuentes de la laringe. Los papilomas laríngeos pueden representar un riesgo de muerte en la población pediátrica debido a la posible obstrucción de las vías respiratorias. En algunas ocasiones, los papilomas se encuentran en la tráquea y en los bronquios.

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad infrecuente de la vía aéreo-digestiva que se caracteriza por la proliferación de lesiones epiteliales exofíticas, fundamentalmente, en la laringe. Su prevalencia se estima en 1,452.93 de cada 100 000 niños. Esta enfermedad tiene un curso clínico impredecible, tendencia a la recurrencia y a la diseminación extralaríngea.

La morbilidad puede ser significativa y ocasionar una obstrucción potencialmente mortal o progresar hacia el desarrollo de neoplasias malignas, principalmente, con el virus del papiloma humano (VPH) tipo 11. En el 75% de los niños, los síntomas se inician antes de los 5 años. Como las cuerdas vocales suelen ser la localización inicial y predominante, el llanto débil o la disfonía son los síntomas de presentación principales. La disfonía se caracteriza por ser persistente y progresiva, sin períodos de voz normal (Morgan AH, 1986).

El retraso diagnóstico puede conducir a la obstrucción de la vía aérea superior. A medida que los papilomas aumentan su tamaño, comienzan a obstruir la vía aérea, lo que se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva y estridor inspiratorio de tono grave, que, con la extensión de la enfermedad, puede ser bifásico. Otros síntomas son

los ronquidos y apneas del sueño, la tos crónica, las infecciones respiratorias recurrentes, la disfagia y el retraso del crecimiento.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo. Todos los tratamientos disponibles, tanto médicos como quirúrgicos, son paliativos, enfocados en lograr una vía aérea segura, mejorar la calidad de la voz, disminuir la extensión de la enfermedad e incrementar el intervalo de tiempo entre las cirugías (P., 2011).

### **VERRUGAS ANOGENITALES**

Las verrugas anogenitales (condilomas acuminados) aparecen casi exclusivamente en el epitelio escamoso de los genitales externos y la región perianal. Alrededor de un 90% de los casos se debe a una infección por VPH 6 y 11. Estas lesiones tienden a ser problemáticas pero en raras ocasiones se tornan neoplásicas en sujetos, por los demás, sanos. (Carballal & Oubiña, 2014).

### **DISPLASIAS Y NEOPLASIAS CERVICALES**

En la actualidad la infección del tracto genital por VPH se considera una enfermedad común de transmisión sexual (Centro para el control y prevención de enfermedades, 2018). La infección acostumbra a ser asintomática aunque pueden producir ligero prurito. Las verrugas genitales aparecen como verrugas blandas de coloración normal y morfología aplanada, elevada o en ocasiones, semejante a una coliflor. Se desarrollan durante las semanas o los meses posteriores a un contacto sexual con un sujeto infectado. Las modificaciones citológicas indicativas de infección por VPH (coilocitos) se detectan mediante frotis cervicales teñidos en Papanicolaou. La infección del tracto genital femenino por los tipos de VPH de alto riesgo se asocia a neoplasias cervicales

intraepiteliales y cáncer. Una proporción de las displasias leves comprendida entre un 40% y un 70% desaparece espontáneamente (Carballal & Oubiña, 2014)

## **DIAGNÓSTICO MOLECULAR**

### **REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)**

El ADN extraído de la muestra clínica se amplifica por PCR empleando los cebadores consenso MY 9, 11 que permiten amplificar un fragmento de aproximadamente 450 pares de bases, correspondiente a la región L1 del genoma viral. Por ser esta altamente conservada, es posible de esta manera detectar un amplio espectro de VPH que habitualmente infectan el tracto anogenital (cerca de 40 serotipos) con único par de cebadores y en una sola reacción. Para tipificar, los productos de PCR son posteriormente analizados por restricción enzimática (restriction fragment length polymorphism, RFLP), dirigiendo con siete endonucleasas distintas; cada tipo viral puede diferenciarse por un patrón de bandas característico. (Parkin, 2019)

El ADN extraído y purificado (PCR- hibridación en dot blot) de la muestra clínica se amplifica por PCR empleando los cebadores genéricos GP 5+, 6+ que permiten amplificar un fragmento de aproximadamente 140 pares de bases, correspondiente a la región L1 del genoma viral. Por la misma razón que en el caso anterior, es posible de esta manera detectar un amplio espectro de VPH que habitualmente infectan el tracto anogenital, con un único par de cebadores y en una sola reacción. Para tipificar, los productos de la PCR luego son aplicados en forma de gota (dot en inglés) sobre una

membrana especial de nylon y son hibridados con sondas sintéticas de oligonucleótidos (20-30 nucleótidos) tipo específicas (Rodríguez-Iglesias, 2012).

### **HIBRIDACIÓN IN SITU**

El ADN viral es identificado en cortes histológicos o células fijadas sobre portaobjetos empleando sondas marcadas, en general no radioactivas. El sistema de revelado de los híbridos formados depende del tipo de marcación de las sondas empleadas; en el caso de biotiniladas, se realiza mediante una reacción inmunoenzimática. Cuando la reacción es positiva, se obtiene una coloración específica en los núcleos de las células infectadas, observable en un microscopio óptico.

El número límite de copias de ADN viral capaz de ser detectado por este ensayo, varía de acuerdo a la marcación de la sonda; en general se requiere un mínimo de alrededor de 10-100 copias por células. (Bouvard V, 2009)

Es el único ensayo que hace posible observar en forma conjunta la arquitectura del tejido y la morfología celular, correlacionando el diagnóstico cito-histológico con la presencia y distribución del ADN viral. También es de gran utilidad en diagnósticos retrospectivos en materiales de archivo.

### **CAPTURA DE HÍBRIDOS**

Este es un ensayo comercial que se basa en una hibridación en fase líquida. El material clínico es tratado con una solución alcalina desnaturizante e hibridado en condiciones de alta exigencia con dos mezclas de ribosondas (sondas a ARN) correspondientes a los VPH de bajo riesgo (tipos 6, 11, 42, 43 y 44) y de alto riesgo (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). La presencia de cualquiera de

estos virus permite la formación de un híbrido ADN- ARN que es reconocido por un anticuerpo monoclonal específico conjugado con fosfatasa alcalina.

El revelado se realiza por la acción de un sustrato quimioluminiscente y la luz emitida se mide en un luminómetro. Esta lectura final indica si la muestra resulto o no positiva para algún o algunos de los tipos virales presentes en alguna de las dos mezclas o en ambas coinfecciones. No tipifica, solo indica si el virus que se detecta en la muestra es de alto o bajo riesgo oncogénico. Si bien no permite medir la carga viral posibilita una semicuantificación del ADN viral. (Bouvard V, 2009)

## **VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El desarrollo de las vacunas profilácticas para VPH se ha centrado en una proteína estructural de la envoltura externa del virus obtenida mediante técnicas de ingeniería genética (proteína L1). Esta proteína se autoensambla cuando se expresa en cultivos de células eucariotas y forma partículas similares al virus (virus-like particles o VLPs) que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria de anticuerpos neutralizantes que permite prevenir la infección por VPH. Estas VLPs al no contener genoma viral no pueden causar infección ni tienen potencialidad para causar lesiones neoplásicas.

Las vacunas son meramente profilácticas, ofreciendo la posibilidad de prevenir la infección inicial por el VPH frente a los genotipos incluidos en ellas, sin efecto terapéutico alguno sobre la infección ya establecida previamente ni sobre las potenciales lesiones secundarias a la misma.

Actualmente, existen tres vacunas profilácticas frente al VPH registradas en España, autorizadas a través del procedimiento centralizado por la Agencia Europea de

Medicamentos (EMA): la vacuna bivalente Cervarix (vacuna VPH-2), la vacuna tetravalente Gardasil (vacuna VPH-4) y la vacuna nonavalente Gardasil 9 (vacuna VPH-9).

Todos los preparados vacunales han mostrado en los estudios una elevada inmunogenicidad, con tasas de seroconversión próximas al 100 % para las tres vacunas.

### **VACUNA VPH-2 (CERVARIX)**

La vacuna VPH-2 presenta en mujeres de 15 a 25 años tasas de seroconversión del 100 % tras la vacunación con tres dosis, manteniendo a los 8 años tasas de seropositividad >98 % con titulaciones 11 veces superiores a las generadas por la infección natural para ambos genotipos de VPH.

Esta vacuna ha demostrado, en el estudio HPV-048, la no inferioridad con 2 dosis (0 y 6 meses) en chicas entre 9 y 14 años, frente a la pauta de 3 dosis en chicas de su misma edad y de hasta 25 años, no solo para VPH 16 y 18, sino también para VPH 31 y VPH 45, que ha servido para la autorización, en febrero de 2014 por parte de la EMA, de la pauta de 2 dosis en chicas de 9 a 14 años. En este estudio, se observó esta no inferioridad durante 4 años seguidos. A partir de 15 años se mantiene la posología con 3 dosis hasta tener más datos.

La inmunogenicidad en varones fue evaluada en 2 ensayos clínicos: HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos demostraron una inmunogenicidad comparable entre varones y mujeres. En el estudio HPV-011, todos los sujetos seroconvirtieron

para ambos tipos de VPH 16 y 18 y los niveles de GMT fueron no inferiores a los observados en mujeres de 15 a 25 años de edad en el estudio HPV-012.

#### **VACUNA VPH-4 (GARDASIL)**

La vacuna VPH-4 presenta en mujeres de 16 a 23 años tasas de seroconversión del 99-100 % para los tipos incluidos tras la vacunación con tres dosis, manteniéndose a los 10 años tasas de seropositividad >98 % para el VPH16 y del 65.% para el VPH18.

Esta vacuna ha demostrado, en el estudio de Dobson et al., la no inferioridad con 2 dosis (0 y 6 meses) en chicas entre 9 y 13 años, frente a la pauta de 3 dosis en chicas de su misma edad y de mujeres de 16 a 26 años, para VPH 16 y 18, que ha servido para la autorización en junio de 2014 de la pauta de 2 dosis en chicas y chicos de 9 a 13 años. En este estudio, se comprobó esta no inferioridad durante 3 años consecutivos. A partir de 14 años se mantiene la posología con 3 dosis hasta tener más datos.

#### **VACUNA VPH-9 (GARDASIL 9)**

La vacuna VPH-9 ha demostrado una adecuada inmunogenicidad, que se mantiene durante un periodo de, al menos, 5 años en los estudios realizados. Induce una respuesta potente anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, anti-VPH 18, anti-VPH 31, anti-VPH 33, anti-VPH 45, anti-VPH 52 y anti-VPH 58. En todos los grupos analizados en los ensayos clínicos, 99,6 % al 100.% de los individuos que recibieron la vacuna VPH-9 fueron seropositivos para los anticuerpos frente a los 9 tipos vacunales en el mes 7. Las GMTs fueron mayores en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años de edad y mayores en niños que en niñas y mujeres. En base a esta inmunogenicidad

puente, se infiere la eficacia de la vacuna VPH-9 en niñas y niños de entre 9 y 15 años de edad.

La vacuna VPH-9 ha demostrado la capacidad de inmunizar frente a los 9 tipos de VPH incluidos en el preparado vacunal VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), que causan aproximadamente el 90 % de los cánceres de cérvix, más del 95 % de los adenocarcinomas in situ, 75-85 % de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado, 85-90 % de los cánceres vulvares asociados con VPH, 90-95 % de las neoplasias vulvares intraepiteliales de alto grado asociados con VPH, 80-85 % de los cánceres vaginales asociados con VPH, 75-85 % de las neoplasias vaginales intraepiteliales de alto grado asociados con VPH, 90-95 % de los cánceres anales asociados con VPH, 85-90 % de las neoplasias anales intraepiteliales de alto grado asociados a VPH y 90 % de las verrugas genitales. (Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jun/2018. [consultado el 10/10/2019])

En un metaanálisis con 8,706 casos se encontró que la prevalencia del VPH muestra particularidades en las regiones norte, centro y sur de México. En el norte del país se identificaron con mayor frecuencia los serotipos 16, 58, 18 y 33 del VPH, mientras que en la región central se registraron los tipos 16, 18, 45 y 58 del VPH. En la región sur se observó la presencia de los tipos 16, 18, 31 y 58 del VPH. Estos hallazgos son de enorme relevancia puesto que permitirán diseñar políticas de prevención específicas para cada grupo poblacional, especialmente con el desarrollo de vacunas (Ochoa Carrillo FJ, 2015).

## **VII. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **Tipo de Estudio**

El presente estudio es de tipo no experimental, de corte transversal, descriptivo, retrospectivo.

### **Lugar del estudio**

Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

### **Área de Trabajo**

Departamento de Medios Diagnósticos, Servicio de Patología.

### **Periodo**

Se realizó del 1 de enero del 2015 al 30 de junio del 2018.

### **Universo**

El universo está conformado por un total de 477 tipificaciones mediante la reacción de cadena de la polimerasa en estudios cito-histológico.

### **Muestra**

La muestra está constituida por un total de 282 pacientes.

### **Técnica de Obtención de la muestra**

No probabilístico, por conveniencia.

### **Criterios de selección:**

- Pacientes en los que se haya realizado el estudio de detección y tipificación del virus del papiloma humano por PCR ya sea en citología líquida o biopsias en parafina para estudio histológico.

**Criterios de exclusión:**

- Diagnósticos “Blanco”, “Error” y “No determinado”.
- Diagnósticos “Negativos”

**Enumeración de las variables:**

- Variables principales:
  - Características sociodemográficas
  - Serotipos de alto y bajo riesgo de VPH en Citología líquida y bloques de parafina.
- Variables:
  1. Características sociodemográficas:
    - 1.1. Género
    - 1.2. Edad
    - 1.3. Categoría
    - 1.4. Sitio anatómico
  2. Tipo de Muestra
  3. Distribución de los serotipos en alto y bajo riesgo.
  4. Serotipos bajo riesgo y alto riesgo de VPH en Citología líquida
  5. Serotipos bajo y alto riesgo de VPH en Bloques de Parafina

## Operacionalización de Variables:

OBJETIVO 1				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES	CODIFICACIÓN
Género.	Conjunto características peculiares que definen a los individuos de una especie, dividiéndolos en masculino y femenino, los cuales hacen posible la reproducción, garantizando la diversidad genética.	Fenotipo	Femenino. Masculino.	1. 2.
Edad.	Tiempo de vida transcurrido en años de la paciente, desde que nace hasta la fecha de ingreso de la biopsia por congelación.	Años	Menor de 19 20 a 29 30 a 39 40 a 49. Mayor de 50 años	1. 2. 3. 4. 5.
Categoría.	Dícese del tipo específico de cobertura médica correspondiente sometidos a tipificación mediante PCR.	Tipo de cobertura	INSS (Instituto Nicaragüense de Seguridad Social). PAME (Programa de Atención Médica Especializada). EN (Cobertura Militar).	1. 2. 3.

Sitio Anatómico	Unidad funcional de un organismo multicelular, el cual constituye una unidad estructural, y tiene a su cargo funciones determinadas.	Localización topográfica	Cérvix Laringe Región anal Amígdala Prepucio	1. 2. 3. 4. 5.
-----------------	--	--------------------------	--	----------------------------

OBJETIVO 2				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES	CODIFICACIÓN
Muestra a valorar	Una muestra es un subconjunto de casos o individuos de una población.	Tipo de muestra	Citología líquida Bloque de parafina	1. 2.

OBJETIVO 3				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES	CODIFICACIÓN
Serotipo	Subdivisión de una especie o subespecie que se distingue de otra, como las cepas, basándose en la antigenicidad.	Resultado de la amplificación mediante Reacción en Cadena de Polimerasa	Bajo Riesgo Alto Riesgo	1. 2.

OBJETIVO 4				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES	CODIFICACIÓN
Citología líquida Serotipos de bajo y alto riesgo	La citología líquida es una técnica en que después de recoger la muestra en lugar de extenderla directamente sobre el cristal porta objetos se introduce en un recipiente con un líquido conservante.	Bajo Riesgo  Cepa única	6	1.
			11	2.
			40	3.
			42	4.
			43	5.
			44	6.
			54	7.
			55	8.
			61	9.
			62	10.
			67	11.
			69	12.
			70	13.
			71	14.
			72	15.
			81	16.
			84	17.
			89	18.

				1.
			16	2.
			18	3.
			26	4.
			31	5.
			33	6.
			35	7.
			39	8.
		Alto Riesgo	45	9.
		Cepa única	51	10.
			52	11.
			53	12.
			56	13.
			58	14.
			59	15.
			66	16.
			73	17.
			82	18.
		Múltiples cepas	2 cepas	1.
			3 cepas	2.
			>4 cepas	3.

OBJETIVO 5				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES	CODIFICACIÓN
Bloques de parafina Serotipos de bajo y alto riesgo en	Tejido observado por microscopio mediante tinción de hematoxilina y eosina	Bajo Riesgo  Cepa única	6	1.
			11	2.
			40	3.
			42	4.
			43	5.
			44	6.
			54	7.
			55	8.
			61	9.
			62	10.
			67	11.
			69	12.
			70	13.
			71	14.
			72	15.
			81	16.
			84	17.
			89	18.

				1.
			16	2.
			18	3.
			26	4.
			31	5.
			33	6.
			35	7.
			39	8.
		Alto Riesgo	45	9.
		Cepa única	51	10.
			52	11.
			53	12.
			56	13.
			58	14.
			59	15.
			66	16.
			73	17.
			82	18.
		Múltiples cepas	2 cepas	1.
			3 cepas	2.
			>4 cepas	3.

**Procedimiento:**

HPV Direct Flow CHIP se basa en una metodología que consiste en la amplificación de un fragmento de la región vírica L1 mediante PCR (reacción de cadena de la polimera) seguido de hibridación en membranas con sondas de ADN específicas mediante la tecnología DNA-Flow con el equipo automático HibriSpot 24™. A diferencia de otros métodos, este sistema no requiere la extracción previa de ADN de las muestras, sino que se procede directamente a su amplificación a partir de suspensiones celulares fijadas o secciones de tejido parafinado, con la consecuente reducción en tiempo de manipulación de muestras y obtención de resultados.

**Métodos e instrumentos para recoger la información:****Unidad de Análisis**

Muestras de citología líquida y bloques de parafina de las biopsias histológicas de los pacientes en que se efectuó el estudio de tipificación por PCR del VPH.

**Fuente de Obtención**

La información fue obtenida a través de una fuente secundaria ya que se recogió directamente de los reportes de determinación del VPH por PCR, así como de las bases de datos del servicio de patología.

**Técnica de obtención de los datos:**

- Revisión de reportes de PCR para detección y tipificación del VPH.
- Bases de datos del servicio de patología.

**Métodos e instrumentos para analizar la información:** Se creó una base de datos en SPSS versión 24 y se realizaron tablas de frecuencia y porcentajes.

## VIII. RESULTADOS

Este estudio de tipificación del VPH se contó en un inicio con un universo de 477 pacientes. Cada muestra de tejido de estas pacientes cuenta con un diagnóstico citológico (382 casos) o histológico (95 casos). No obstante, de estas 477 muestras sólo 282 casos (228 de Alto Riesgo y 63 de Bajo Riesgo) cumplieron con los criterios para ser incluidos en el estudio.

Para simplificar el análisis se decidió tabular y analizar los 282 casos del estudio, separando los casos correspondientes a citologías líquidas y tejidos histológicos, distribuyéndose de la siguiente manera:

- 125 casos de cepa única de VPH de Alto Riesgo provenientes de 95 diagnósticos de citologías líquidas y 30 de biopsias de tejido.
- 41 casos de cepas múltiples de VPH de Alto Riesgo provenientes de 41 diagnósticos de citologías líquidas.
- 54 casos de cepas mixtas de VPH de Bajo y Alto Riesgo provenientes de 50 diagnósticos de citologías líquidas y 4 de biopsias de tejido, tomando en cuenta de forma exclusiva solo los serotipos de alto riesgo dado que son los que mayoritariamente presentan alto riesgo oncogénico, por lo tanto se decidió omitir los serotipos de bajo riesgo de este grupo.
- 62 casos de VPH de Bajo Riesgo con cepas únicas (39 casos) y cepas múltiples (23 casos) provenientes de 44 diagnósticos de citología líquidas y de 18 biopsias de tejido.

Es importante mencionar que no se repitieron casos y que cada diagnóstico es independiente.

**Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas de los paciente que se les realizo tipificación del virus del papiloma humano.**

De los 282 casos estudiados, la mayoría de pacientes fueron del género femenino con un 98.6% y solo 1.4% correspondió al género masculino. (Ver Tabla 1).

La mayoría de los pacientes se encuentran entre los grupos etarios de 20-29 (45.7%) seguido por el grupo 30-39 (28.4%) y el grupo 40- 49 años (14.5%); en cuanto a los grupos menos afectados se ubican en los extremos de mayores de 50 años (6.4%) y las pacientes menores de 19 años (5%). (Tabla 2).

En relación a la categoría del tipo de seguro, la mayor parte eran pacientes asegurada vía INSS representado el 81.9%; el 13.1 % correspondieron a casos privados (PAME); y representados con 5% tenemos pacientes de cobertura militar. (Tabla 3).

El sitio anatómico de las muestras se ubica principalmente en el cérvix (97.1%) dado que la mayor parte de la muestra incluidas correspondían a pacientes del género femenino a quienes por tamizaje se les realiza prueba de citología líquida, no obstante se encontró la afectación otros sitios anatómicos tales como: cuerdas vocales representando el 1.7%; región anal, amígdalas y prepucio correspondiendo al 0.4% cada una. (Ver tabla 4)

De las muestras valoradas un 81.6 % correspondieron a muestras citológicas y un 18.4% a biopsias histológicas. (Tabla 5)

**Objetivo 2. Conocer el tipo de muestra que se le realizo tipificación del virus de papiloma humano.**

En cuanto a la frecuencia por tipo de VPH, detectamos que el grupo correspondiente a las cepas de alto riesgo fueron un total de 220 casos (78%), en lo que respecta a las cepas de bajo riesgo se obtuvieron 62 casos (22%); en estas poblaciones se incluyeron los serotipos aislados tanto en citologías líquidas y bloques de parafina, además de los subgrupos que presentaron cepas únicas y más de dos cepas. (Tabla 6).

**Objetivo 3. Establecer la distribución de los serotipos de virus del papiloma humano, de bajo y alto riesgo, encontrados mediante la técnica de amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa en citología líquida y bloques de parafina.**

.....Se encontró tanto en citología líquida como en tejidos histológicos un total de 220 cepas que correspondieron a genotipos de alto riesgo oncogénico, representando el 78% y los genotipos de bajo riesgo oncogénico fue de 62 cepas, representado el 22%.

**Objetivo 4. Identificar los serotipos únicos y múltiples del Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo y alto riesgo en las muestras citológicas a las que se les realizo amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa.**

Se aislaron un total de 95 cepas únicas de serotipos de alto riesgo en citología líquida, las cepas más frecuentes pertenecieron a los serotipos 16 (13.7%), serotipo 66 en un 12.6%, los serotipos 51 y 52 correspondieron al 9.5% cada uno, los serotipos 39, 56, 58 en un 8.4% cada uno; seguido por el serotipo 31 (6.3%), luego los serotipos 53, 59 y 68 con el 4.2% cada uno; el serotipo 73 (3.2%), con un 2.1% cada uno se

presentaron los serotipos 33, 35 y 45; en menor frecuencia el serotipo 18 con el 1.1%. (Ver Tabla 7.1.1).

Al realizar el cruce de variables de los VPH de Alto Riesgo con el grupo etario se encontró que los potencialmente oncogénico y más agresivos son los 16 (17 casos) y 18 (1 caso) los cuales en nuestro estudio afectan esencialmente (14 de los 18 casos) a los pacientes que tienen menos de 50 años. También afectan a los pacientes <50 años los VPH de Alto Riesgo más frecuentemente encontrados (66 y 52) (Ver Tabla 7.1.2).

Los serotipos de alto riesgo que presentaron cepas múltiples, se encontró mayor afectación en un 7.3% al grupo 31,51, hubo mayor predilección con la cepa 16 en combinación de los serotipos 45, 58 y 59 en un 4.9% cada uno, se encontró el grupo 18,52 en un 4.9% y los grupos 31, 52; 31,66; 53,58; 52,58 y 51, 73 al igual que los anteriores en una afectación de un 4.9% cada uno, los menos frecuentes con un 2.4% cada. (Ver tabla 7.2.1.).

Las agrupaciones de cepas múltiples de Alto Riesgo más frecuentes se encuentran en los grupos etarios 20-29 (en 23 de las 41 pacientes) y en 2do lugar el grupo de 30-39 años (13 de los 41 pacientes). La cepa “31,51” es la más frecuente, figura en 3 casos. En tanto los serotipos “16” y “18” conforman 6 y 4 cepas distintas respectivamente.

No está de más precisar que las 2 variables -cepas múltiples de Alto Riesgo y Grupos etarios- son independientes ( $p=73.9\%$ ). (Ver tabla 7.2.2.).

Se analizó la tabla que contenía los grupos mixtos, es decir que llevaban tanto serotipos de alto riesgo como serotipos de bajo riesgo, sin embargo al ser el grupo de

alto riesgo con mayor potencial oncogénico, se decidió excluir los serotipos de bajo riesgo, de los cuales se encontró mayor frecuencia en un 14% al serotipo 66, seguido del serotipo 52 en un 10% y a los serotipos 16 y 31 con un 8% cada uno, esto es en relación aquellos que presentaron una cepa única, en cuanto a los tuvieron más de 2 cepas hubo mayor frecuencia en los grupos 16, 59, 16,66; 18, 52; 18,56; 18; 58 con el 2% cada uno, siendo estos los más significativos desde el punto de vista clínico. (Ver tabla 7.3).

Los serotipos de bajo riesgo con cepas únicas aislados en citologías líquidas, fueron un total de 23, de los cuales se observó mayor frecuencia en el serotipo 43 (17.5%), seguido de los serotipos 6, 42, 70 (13.1 % cada uno), posteriormente los serotipos 40 y 54 representaron el 8.7% cada uno; los serotipos 11, 31, 61, 71, 84 y 89 se presentaron con menor frecuencia en un 4.3% respectivamente cada uno. (Ver tabla 8.1).

**Objetivo 5. Reconocer los serotipos únicos y múltiples del Virus del Papiloma Humano de bajo y alto riesgo, en las muestras de biopsias histológicas a las que se les realizó amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa.**

Dentro de los serotipos de bajo riesgo se encontraron 21 cepas en total, de las cuales las más frecuentes con un 23.7% correspondió al grupo 62, 81; seguido por los grupos 44, 55 en un 14.3% y los grupos 42, 62,81 y 6, 62,81 que represento cada uno el 9.4%, el resto de cepas múltiples correspondieron al 4.8% cada una. (Ver tabla 8.2).

En el análisis correspondiente a las cepas múltiples tanto en serotipos de alto riesgo como de bajo riesgo, se observó un total de 77 serotipos, distribuyéndose de la

siguiente manera: 2 cepas representan un 75.3%; con 3 cepas 23.4% y aquellas con más de 4 cepas en un 1.3% (Ver tabla 9.).

Los serotipos de alto riesgo con cepas únicas en bloques de parafina fueron de 30 casos, de los cuales los más frecuentes de estos serotipos correspondieron a los serotipos 16, 52, 59 (13.3%) cada uno, seguido por los serotipos 35, 56, 58 y 66 (10%), el serotipo 68 correspondió al 6.8%, seguido por los serotipos 31, 33, 39 y 45 con un 3.3% cada uno. (Ver tabla 10.1).

Dentro de los grupos que presentaron serotipos de bajo riesgo como de alto riesgo en una misma tipificación en los tejidos histológicos, se decidió excluir las cepas de bajo riesgo puesto que clínicamente es más importante el grupo de alto riesgo, en las cepas únicas se encontró al serotipo 59 con un 50% y al serotipo 45 con un 25% y únicamente se encontró el grupo 66, 68 con un 25%. (Ver tabla 10.2).

Los serotipos de bajo riesgo con cepas únicas en biopsias histológicas correspondieron a 16 serotipos, de los cuales los más frecuentes representan un 18.8%, y corresponden a los serotipos 6 y 11, seguido por los serotipos 69, 43, 54 y 61 con un 12.5% cada uno; los serotipos 67 y 42 se presentaron en menor frecuencia con un 6.7 % cada uno (Ver tabla 11.1).

Al analizar aquellos serotipos de bajo riesgo con cepas múltiples, se encontró al grupo 61,72 en un 100%. Por lo tanto fue el único que presento 2 cepas. (Ver tablas 11.2 y 12).

En cuanto a la distribución de los serotipos ya sea únicos o múltiples en relación con grupos de edades, en las cepas únicas que afectan el 6 y 11 hubo un predominio en las

edades menores de 19 años y aquellas que se encontraron entre los 20 y 29 años, el grupo 62, 81 afecto más al grupo que se encontró en edades entre los 30 a 39 años (3 casos) posteriormente se observó que aquellos grupos de edades que se encontraron entre los 20 años a 39 años fueron más afectados por los siguientes serotipos: 43 (en 6 casos); 42 y 54 cada uno en 4 casos y los otros grupos más frecuente corresponden a 61, 44, 55 y 70 con 3 casos cada uno. (Ver tabla 13).

Al realizar los cruces de variables de serotipos de alto riesgo en relación con el sitio anatómico y se encontró afectación por el serotipo 59 en Amígdala (n= 1 caso); a nivel del prepucio se encontró afectación por el serotipo 66 (n= 1 caso) y Cuerda vocal con alteración por el serotipo 39 (n= 1 caso). Ver tabla (14.1). Se encontró una cepa mixta es decir que presento coinfección de un serotipo de bajo riesgo con uno de alto riesgo que se presentó en cuerda vocal (n=1 caso). (Ver tabla 14.2). Posteriormente se realizaron los cruces de variables de los serotipos de bajo riesgo con el sitio anatómico y se encontró mayor afectación por el Serotipo 6 (n= 2 casos) y el serotipo 11 (n=1 caso) en cuerda vocal y el 11 en región perianal (1 caso). (Ver tabla 14.3).

## IX. DISCUSION

Es una clara evidencia de que el VPH es el principal responsable del dicho cáncer, sin embargo, también ha sido reconocido recientemente como un factor de riesgo emergente para el Carcinoma de Células Escamosas Orofaringeas, representando el 5-20% de todos los carcinomas de cabeza y cuello. El virus del Papiloma Humano, también se ha asociado con varios otros tipos de carcinomas y sus precursores en diferentes sitios, como piel, vulva, vagina, pene, esófago, conjuntiva, senos paranasales y bronquios (Monnier P. Recurrent respiratory papillomatosis. , Springer; 2011.Págs.220-7)

Los pacientes del presente estudio tienen un rango de edad que oscila entre 4 y 69 años, con una media de 31 años. El grupo etario mayormente valorado se encontró entre los 20-29 años, reflejando la importancia que dicha población es sexualmente activa y requiera de las pruebas de tamizaje mediante citología líquida para la prevención del Cáncer cervico-uterino y para la identificación de cepas de alto riesgo del Virus del Papiloma Humano obtenidas a partir de la amplificación mediante la técnica de amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa. La mayor parte de estas pacientes son aseguradas por el Instituto Nicaragüense del seguro social.

La prueba de citología, que se utiliza como herramienta de detección del cáncer de cuello uterino, se ha realizado con éxito, contribuyendo a una disminución en la incidencia de cáncer cervical y su mortalidad asociada. Sin embargo, directrices recientes favorecen la realización de pruebas de ADN del VPH además de la prueba de citología (cotesting) (19).

Es importante destacar que la Sociedad Americana Contra El Cáncer recomienda que las mujeres entre los 21 y los 29 años deben hacerse la prueba de Papanicolaou cada 3 años (a las edades 21, 24 y 27) para detectar cáncer y lesiones pre-malignas en el cérvix. Este grupo etario no debería realizarse la tipificación del VPH junto con la prueba de Papanicolaou de forma rutinaria, ya que el VPH es tan común en las mujeres de estas edades que no resulta útil hacerles la prueba de este virus. Sin embargo, la tipificación del VPH se puede usar en este grupo de edad luego de obtener un resultado anormal de una prueba de Papanicolaou, siendo así se deberán complementar con otras pruebas diagnósticas. (28) (29).

El sitio anatómico que se vio más afectado en nuestro estudio correspondió al cérvix, sin embargo es importante destacar que el virus del papiloma humano también es un precursor para cáncer de pene, ano, amígdalas, cuerdas vocales, entre otras localizaciones anatómicas. Es significativo mencionar que en nuestro estudio se encontró en menor porcentaje lesiones provocadas por el mismo virus a nivel de las cuerdas vocales, amígdalas, pene y región anal, tomando en cuenta que “La infección por el virus del papiloma humano genital (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos. Existen más de 40 tipos de VPH que pueden infectar las áreas genitales de los hombres y las mujeres, como la piel del pene, la vulva (área fuera de la vagina) y el ano, así como las membranas de la vagina, el cuello uterino y el recto. Estos tipos de virus también pueden infectar las membranas de la boca y la garganta”. (Centro para el control y prevención de enfermedades, 2018) También es importante tomar en cuenta que los serotipos aislados en estos sitios

anatómicos mencionados correspondieron tanto a los de bajo como de alto riesgo oncogénico.

Las citologías líquidas fueron las que en mayor porcentaje se les realizó tipificación del VPH dado que “Las pruebas moleculares actuales en citología líquida han demostrado mayor efectividad; reconociendo de forma secuencial el ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH por medio de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)” (Caballero, Lopez, & Hernandez, 2017).

La distribución de los serotipos de VPH tanto en citologías líquidas como en bloques de parafina pertenecieron a las cepas de alto riesgo, siendo este grupo el más frecuente en afectar a la población sexualmente activa a nivel de Latinoamérica como precursoras de lesiones premaligna. (Caballero, Lopez, & Hernandez, 2017)

En las citologías líquidas se encontró un predominaron los serotipos de alto riesgo oncogénico, estos afectaron más a las mujeres que se encontraron entre los 20 y 39 años de edad, se aisló en mayor frecuencia el serotipo 16 y en menor frecuencia el serotipo 18, además se identificaron los siguiente serotipos: 66, 51, 52, 39, 56, 58 31, 53, 59, 68, 33, 35 y 45, puesto que aún no hay suficientes fuentes de evidencia que indiquen desarrollar de forma directa un carcinoma, estos serotipos ya han sido descritos en lesiones premaligna otros estudios realizados en Europa y Latinoamérica. Algo llamativo en nuestro estudio es que este grupo de alto riesgo se presentó con más de dos cepas algunas correspondían a coinfecciones mixtas y otras portaban más de dos cepas de un mismo grupo oncogénico, lo cual se han descritos que son lesiones complejas de erradicar en la práctica clínica,

En la ampliación del virus del papiloma humano por PCR, es un reto extraer la muestra para la tipificación del virus, sin embargo nosotros encontramos casos que correspondían a otros sitios anatómicos además del cérvix donde el grupo de alto riesgo oncogénico fue el más frecuente en comparación a las afectaciones por los grupos de bajo riesgo, datos similares al igual que las citologías líquidas, debutaron con coinfecciones pero en menor cantidad y presentaron más de dos cepas por lo tanto el VPH se presentará como un factor etiológico, cada vez más evidente.

## **X. CONCLUSIONES**

1. Las edades de riesgo se presentaban entre los 20 y 49 años con una media de 31 años.
2. El sitio anatómico donde se aislaron más serotipos fue en el cérvix, sin embargo se encontraron afectaciones por el virus a nivel de cuerdas vocales, amígdalas, prepucio y región anal.
3. En citologías líquidas se encontró mayor frecuencia de infección por virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico, en primer lugar se aisló el serotipo 16; en segundo lugar el serotipo 66 y en tercer lugar los serotipos 51 y 52. En cuanto a los de bajo riesgo, en primero lugar se aisló el serotipo 43, en segundo lugar los serotipos 6, 42, 70, y en tercer lugar los serotipos 40 y 54.
4. En tejidos histológicos se encontró también mayor frecuencia de infección por virus del papiloma humano con alto riesgo oncogénico, en primer lugar se aislaron los serotipos 16, 52 y 59; en segundo lugar se encontró los serotipo 66, 58, 56 y 35, en tercer lugar se aisló el serotipo 68. En cuanto a los de bajo riesgo, correspondió en primer lugar a los serotipos 6 y 11, en segundo lugar los serotipos 69, 54 y 43, y en tercer lugar los serotipos 67 y 42.
5. Tanto en citología líquida como en tejidos histológicos se observó que la mayoría presentaba más de una cepa, y otros debutaban con coinfecciones de ambos serotipos (de alto y bajo riesgo oncogénico).

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Integrar la detección y tipificación de VPH en pacientes con lesiones intraepiteliales en citología líquidas en las normativas nacionales
2. A la institución se le debe plantear la incorporación de aparatos automatizados para realizar tipificaciones del VPH.
3. La vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) puede reducir significativamente el riesgo de cáncer cervicouterino. La OPS recomienda vacunar a las niñas de 9 a 14 años, cuando la vacuna es más efectiva, por lo que recomendamos integrarlas en esquemas de vacunación nacional.
4. Al servicio de patología, realizar nuevamente un estudio ampliando los datos adquiridos y así lograr ver de forma más determinada el comportamiento de estas cepas.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. (2016). Recuperado el 30 de diciembre de 2019, de Diagnostico microbiologico del Virus del Papiloma Humano:  
<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia57.pdf>
2. Anon (2003) Nueva clasificación epidemiológica de los tipos de papilomavirus asociados con el cáncer cervicouterino. *Rev Panam Salud Publica*;13(6) 407-408,jun. 2003. (s.f.).
3. Anon. (jun. 2003). Nueva clasificación epidemiológica de los tipos de papilomavirus asociados con el cáncer cervicouterino. . *Rev Panam Salud Publica*, 13(6) 407-408,.
4. Benavidez, D. E. (2014). Recuperado el 6 de septiembre de 2019, de Portal Virtual UNAN Managua - Revision de Tesis - Tipificacion del virus del papiloma humano con citologia cervical anormal,atendidas en el Hospital Aleman Nicaragüense, en los meses de Julio a Diciembre del 2014.: <http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/6195>
5. Bouvard V, B. R.-T. (2009). A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.*, 10:321-322.
6. Caballero, A. H., Lopez, G. P., & Hernandez, M. C. (2017). Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecología y Obstetricia Mexico* , Volumen 85.
7. Carballal, G., & Oubiña, J. R. (2014). *Virologia Medica* (4 ed.). (E. O. Mestre, Ed.) Ciudad Autonoma de Buenos Aires: Corpus Libros.
8. *Centro para el control y prevencion de enfermedades*. (22 de Agosto de 2018). Obtenido de Información básica sobre los cánceres asociados al VPH:  
[https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/basic\\_info/index.htm](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/basic_info/index.htm)
9. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jun/2018. [consultado el 10/10/2019]. (s.f.).

10. De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013. 445(1-2):2-10. Doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023. Epub 2013 May 16. (s.f.).
11. España, R. G. (2017). Recuperado el 30 de diciembre de 2019, de Infecciones por virus del papiloma humano: <https://www.aego.es/enfermedades/vph>
12. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir. (Med)* 2017;126:116-21.).
13. Gallego, D. E. (2012). *Relacion existente entre la infeccion por los diferentes genotipos del virus del papiloma humano y la presencia de patologia premaligna y maligna del cuello uterino*. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Departamento de Ciencias Clinicas, Barcelona.
14. Gomez, D. D. (2017). Recuperado el 6 de septiembre de 2019, de Portal Virtual UNAN Managua - Revision de Tesis - Deteccion y Tipificacion del genotipo del Virus del papiloma humano en pacientes con papilomatosis laringea recurrente atendidos en el Hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de Enero - Diciembre 2017: <http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/9622>
15. Lopez, G. S., Dominguez, L. M., Leyva, J. R., & Ruiz, V. V. (mayo de 2015). Aspectos generales de la estructura, clasificacion y replicacion del virus del papiloma humano. *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53.
16. MINSA. (8 de febrero de 2011). "Ley de Lucha Contra el Cancer Cervico Uterino". *Constitucion Politica de la Republica de Nicaragua y los artos. 140, numeral 1, y los artos. 90 y 91 de la ley 606*.
17. Monnier P. Recurrent respiratory papillomatosis. . (Springer; 2011.Págs.220-7). *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children*.
18. Morgan AH, Z. R. (1986). Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. . *Ear Nose Throat J* , 65: 19-28.
19. Ochoa Carrillo FJ, et al. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención.(citada 20/11/2019). (s.f.).
20. P., M. (2011). Recurrent respiratory papillomatosis.. *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children*. . Springer, Págs.220-7.

21. Paho. (2018). Recuperado el 30 de diciembre de 2019, de Organizacion Mundial Panamericana de la Salud:  
[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es)
22. papillomaviruses., D. V.-r. (2013). *Virology*. Obtenido de Doi:  
10.1016/j.virol.2013.04.023.
23. Parkin, D. M. (27 de 12 de 2019). *International Journal of Cancer*. Obtenido de The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21731>
24. Patrick R. Murray, P., PhD, K. S., & Michael A. Pfaller, M. (2013). *Microbiologia Medica*. (D. Edicion, Ed.) Barcelona, España: Elsevier.
25. Rodriguez-Iglesias, M. (2012). Diagnostico Molecular de Papilomavirus humano: nuevos desafios en un escenario diferente. *Microbiologia Clinica*, 8-11.
26. Roque, D. C.-H. (2015 - 2016). Recuperado el 6 de septiembre de 2019, de Portal Virtual UNAN Managua - Revision de Tesis - Correlacion entre la infeccion por virus del papiloma humano genotipo 16, 18, 33 y lesiones intraepiteliales cervicales diagnosticadas por biopsia en pacientes atendidas en el servicio de colposcopia.: <http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/4167>
27. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Cage J, Castle P. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):368–83. (s.f.).
28. VPH, P. d. (2018). Recuperado el 30 de diciembre de 2019, de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vph-y-pruebas-para-vph.html>
29. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002, 2:342-350. (s.f.).

# **ANEXOS**

## **ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA MUESTRA**

**Tipificación del virus del papiloma humano en el Servicio de Patología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” de Enero del 2015 a de junio del 2018.**

### **1. DATOS GENERALES (CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS):**

- CÓDIGO DE TIPIFICACIÓN:
- FECHA:
- EDAD:
- SEXO:
- EXPEDIENTE:
- CATEGORÍA:
- SITIO ANATÓMICO:
- TIPO DE MUESTRA:
- NÚMERO DE QUIRÚRGICA/CITOLOGÍA:

### **2. DIAGNÓSTICO:**

- DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO
- DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO
- RESULTADO DE TIPIFICACIÓN DE PCR – VPH:
  - ALTO RIESGO:
  - BAJO RIESGO:
  - NUMERO DE CEPAS AISLADAS:

## ANEXO 2: TABLA DE RESULTADOS

**Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas de los paciente que se les realizo tipificación del virus del papiloma humano.**

**Tabla 1. Distribución por género de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	278	98.6
Masculino	4	1.4
<b>TOTAL</b>	<b>282</b>	<b>100</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 2. Grupo etario de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<=19	14	5
20-29	129	45.7
30-39	80	28.4
40-49	41	14.5
>=50	18	6.4
<b>Total</b>	<b>282</b>	<b>100</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 3. Tipo de seguro de la población de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>INSS</b>	231	81.9
<b>PAME</b>	37	13.1
<b>Cobertura</b>	14	5
<b>Total</b>	282	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 4. Sitio Anatómico de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Localización Anatómica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cérvix</b>	274	97.1
<b>Amígdala</b>	1	0.4
<b>Cuerda vocal</b>	5	1.7
<b>Región anal</b>	1	0.4
<b>Prepucio</b>	1	0.4
<b>Total</b>	282	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Objetivo 2. Conocer el tipo de muestra que se le realizo tipificación del virus de papiloma humano.**

**Tabla 5. Tipo de muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Tipo de Muestra</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Citología</b>	230	81.6
<b>Tejido</b>	52	18.4
<b>Total</b>	282	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Objetivo 3. Establecer la distribución de los serotipos de virus del papiloma humano, de bajo y alto riesgo, encontrados mediante la técnica de amplificación en PCR en citología líquida y bloques de parafina.**

**Tabla 6. Distribución de serotipos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Serotipos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Alto riesgo</b>	220	78
<b>Bajo riesgo</b>	62	22
<b>Total</b>	282	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Objetivo 4. Identificar los serotipos únicos y múltiples del Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo y alto riesgo en las muestras citológicas a las que se les realizo amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa.**

**Tabla 7.1.1 Serotipos de alto riesgo, cepas únicas en citología líquida de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Serotipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>16</b>	13	13.7
<b>66</b>	12	12.6
<b>51</b>	9	9.5
<b>52</b>	9	9.5
<b>39</b>	8	8.4
<b>56</b>	8	8.4
<b>58</b>	8	8.4
<b>31</b>	6	6.3
<b>53</b>	4	4.2
<b>59</b>	4	4.2
<b>68</b>	4	4.2
<b>73</b>	3	3.2
<b>33</b>	2	2.1
<b>35</b>	2	2.1
<b>45</b>	2	2.1
<b>18</b>	1	1.1
<b>TOTAL</b>	95	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 7.1.2. Cruce de variable grupo etario con serotipos de alto riesgo, cepa única en citologías líquida de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

VPH AR	Grupo Etario					Total
	<=19	20-29	30-39	40-49	>=50	
16	1	4	6	2	4	17
66	1	5	5	3	1	15
52	0	6	5	1	1	13
56	0	5	2	2	2	11
58	1	5	4	1	0	11
39	0	3	4	1	1	9
51	1	5	2	0	1	9
59	0	3	2	3	0	8
31	0	4	1	1	1	7
68	0	4	1	1	0	6
35	0	4	1	0	0	5
53	0	1	2	0	1	4
33	0	0	2	1	0	3
45	0	2	0	0	1	3
73	0	1	1	1	0	3
18	0	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	4	53	38	17	13	125

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 7.2.1 Serotipos de alto riesgo, cepas con múltiples en citología líquida de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Cepas múltiples</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>31, 51</b>	3	7.3
<b>16, 45</b>	2	4.9
<b>16, 58</b>	2	4.9
<b>16, 59</b>	2	4.9
<b>18, 52</b>	2	4.9
<b>31, 52</b>	2	4.9
<b>31, 66</b>	2	4.9
<b>53, 58</b>	2	4.9
<b>51, 73</b>	2	4.9
<b>52, 58</b>	2	4.9
<b>16, 18</b>	1	2.4
<b>16, 45, 52</b>	1	2.4
<b>16, 51, 66</b>	1	2.4
<b>18, 58</b>	1	2.4
<b>18, 66</b>	1	2.4
<b>31, 52, 56</b>	1	2.4
<b>31, 53</b>	1	2.4
<b>32, 52</b>	1	2.4
<b>35, 52, 56</b>	1	2.4
<b>45, 51</b>	1	2.4

<b>45, 51, 68</b>	1	2.4
<b>45, 57, 53</b>	1	2.4
<b>45, 66</b>	1	2.4
<b>51, 56</b>	1	2.4
<b>51, 56, 58</b>	1	2.4
<b>51, 58</b>	1	2.4
<b>51, 66</b>	1	2.4
<b>52, 68</b>	1	2.4
<b>59, 66</b>	1	2.4
<b>66, 68</b>	1	2.4
<b>Total</b>	41	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 7.2.2. Cruce de variables de los serotipos de alto riesgo con el grupo etario de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Cepas múltiples VPH-AR</b>	<b>Grupo etario</b>				<b>Total</b>
	<b>&lt;=19</b>	<b>20-29</b>	<b>30-39</b>	<b>40-49</b>	
<b>31, 51</b>	0	2	1	0	3
<b>16, 58</b>	0	0	1	1	2
<b>16, 59</b>	0	1	1	0	2
<b>18, 52</b>	0	1	1	0	2
<b>16, 45</b>	0	2	0	0	2
<b>31, 52</b>	1	1	0	0	2
<b>31, 66</b>	0	1	0	1	2

<b>51, 73</b>	0	1	1	0	2
<b>52, 58</b>	0	2	0	0	2
<b>53, 58</b>	0	2	0	0	2
<b>16, 18</b>	0	0	1	0	1
<b>16, 45, 52,</b>	0	1	0	0	1
<b>16, 51, 66</b>	0	1	0	0	1
<b>18, 58</b>	0	1	0	0	1
<b>18, 66</b>	0	0	0	1	1
<b>31, 52, 56</b>	0	0	1	0	1
<b>31, 53</b>	0	1	0	0	1
<b>32, 52</b>	0	0	1	0	1
<b>35, 52, 56,</b>	0	0	1	0	1
<b>45, 51</b>	0	0	0	1	1
<b>45, 51, 68</b>	0	0	1	0	1
<b>45, 57, 53</b>	0	0	1	0	1
<b>45, 66</b>	0	1	0	0	1
<b>51, 56</b>	0	1	0	0	1
<b>51, 56, 58</b>	0	1	0	0	1
<b>51, 58</b>	0	1	0	0	1
<b>51, 66</b>	0	1	0	0	1
<b>52, 68</b>	0	0	1	0	1
<b>59, 66</b>	0	0	1	0	1
<b>66, 68</b>	0	1	0	0	1

<b>Total</b>	1	23	13	4	41
--------------	---	----	----	---	----

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 7.3. Serotipos de alto riesgo obtenidos de los grupos mixtos aislados en citología líquida de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**

<b>Serotipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>66</b>	7	14
<b>52</b>	5	10
<b>16</b>	4	8
<b>31</b>	4	8
<b>39</b>	3	6
<b>56</b>	3	6
<b>59</b>	2	4
<b>16, 59</b>	1	2
<b>16, 66</b>	1	2
<b>18</b>	1	2
<b>18, 52</b>	1	2
<b>18, 56</b>	1	2
<b>18, 58</b>	1	2
<b>31, 39</b>	1	2
<b>31, 45</b>	1	2
<b>31, 45, 52</b>	1	2
<b>31, 51</b>	1	2

<b>33, 39</b>	1	2
<b>35</b>	1	2
<b>39, 56, 73</b>	1	2
<b>45</b>	1	2
<b>51</b>	1	2
<b>51, 58</b>	1	2
<b>51, 73</b>	1	2
<b>52, 56</b>	1	2
<b>53</b>	1	2
<b>56, 66</b>	1	2
<b>58, 68</b>	1	2
<b>68</b>	1	2
<b>TOTAL</b>	50	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 8.1. Serotipos de bajo riesgo, cepa única en citologías líquidas de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Serotipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>43</b>	4	17.5
<b>6</b>	3	13.1
<b>42</b>	3	13.1
<b>70</b>	3	13.1
<b>40</b>	2	8.7
<b>54</b>	2	8.7

<b>11</b>	1	4.3
<b>31</b>	1	4.3
<b>61</b>	1	4.3
<b>71</b>	1	4.3
<b>84</b>	1	4.3
<b>89</b>	1	4.3
<b>Total</b>	23	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 8.2. Serotipo bajo riesgo en cepas múltiples en citología líquida de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Serotipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>62, 81</b>	5	23.7
<b>44, 55</b>	3	14.3
<b>42, 62, 81</b>	2	9.4
<b>6, 62, 81</b>	2	9.4
<b>11, 62, 81</b>	1	4.8
<b>40, 62, 81</b>	1	4.8
<b>40, 89, 84</b>	1	4.8
<b>42, 43, 61, 62</b>	1	4.8
<b>42, 44, 55</b>	1	4.8
<b>6, 40, 54</b>	1	4.8
<b>6, 43</b>	1	4.8
<b>62, 81, 89</b>	1	4.8

<b>69,6</b>	1	4.8
<b>Total</b>	21	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 9. Cantidad de cepas aisladas en citologías líquidas de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Cantidad de cepas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>2</b>	58	75.3
<b>3</b>	18	23.4
<b>&gt;4</b>	1	1.3
<b>Total</b>	77	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Objetivo 5. Reconocer los serotipos únicos y múltiples del Virus del Papiloma Humano de bajo y alto riesgo, en las muestras de biopsias histológicas a las que se les realizó amplificación en Reacción en Cadena de Polimerasa.**

**Tabla 10.1. Serotipos de alto riesgo, cepas únicas en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Serotipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>16</b>	4	13.3
<b>52</b>	4	13.3
<b>59</b>	4	13.3
<b>35</b>	3	10

56	3	10
58	3	10
66	3	10
68	2	6.8
31	1	3.3
33	1	3.3
39	1	3.3
45	1	3.3
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 10.2. Serotipos de Alto riesgo obtenidos de los grupos mixtos en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

Serotipo	Frecuencia	Porcentaje
59	2	50
45	1	25
66, 68	1	25
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 11.1 Serotipos de bajo riesgo, cepas únicas en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

Serotipo	Frecuencia	Porcentaje
11	3	18.8

6	3	18.8
69	2	12.5
43	2	12.5
54	2	12.5
61	2	12.5
67	1	6.2
42	1	6.2
Total	16	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 11.2. Serotipos múltiples de bajo riesgo en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

Serotipos	Frecuencia	Porcentaje
61, 72	2	100
Total	2	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 12. Cepas múltiples en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

Cantidad de cepas	Frecuencia	Porcentaje
2	2	100
Total	2	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 13. Cruce de Variable. Distribución de los serotipos del virus del papiloma humano de Bajo Riesgo en relación a los grupos etarios tanto en citologías como en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

VPH de Bajo Riesgo Único y Múltiple	Grupo etario					Total
	<=19	20-29	30-39	40-49	>=50	
6	2	3	1	0	0	6
43	0	3	2	1	0	6
62, 81	0	1	3	1	0	5
11	1	3	0	0	0	4
42	0	3	1	0	0	4
54	0	1	2	1	0	4
61	0	0	2	1	0	3
70	0	2	0	0	1	3
44, 55	0	1	0	1	1	3
40	0	1	1	0	0	2
6, 62, 81	1	1	0	0	0	2
61, 72	0	0	2	0	0	2
42, 62, 81	0	1	0	1	0	2
69	0	0	0	2	0	2
11, 62, 81	0	0	0	0	1	1
31	0	0	0	1	0	1
40, 62, 81	0	0	1	0	0	1

<b>40, 89, 84</b>	0	0	1	0	0	1
<b>42, 43, 61, 62,</b>	0	0	0	1	0	1
<b>42, 44, 55</b>	0	1	0	0	0	1
<b>6, 40, 54</b>	0	1	0	0	0	1
<b>6, 43</b>	0	1	0	0	0	1
<b>62, 81, 89</b>	0	0	1	0	0	1
<b>67</b>	0	1	0	0	0	1
<b>69,6</b>	0	1	0	0	0	1
<b>71</b>	0	0	1	0	0	1
<b>84</b>	0	0	1	0	0	1
<b>89</b>	0	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	4	26	19	10	3	62

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 14.1. Cruce de Variable de serotipos de alto riesgo en relación con el sitio anatómico de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

<b>Serotipos de Alto Riesgo</b>	<b>Sitio Anatómico</b>			<b>Total</b>
	<b>Cuerda Vocal</b>	<b>Amígdala</b>	<b>Prepucio</b>	
<b>59</b>	0	1	0	1
<b>39</b>	1	0	0	1
<b>66</b>	0	0	1	1
<b>Total</b>	1	1	1	3

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

**Tabla 14.2. Cruce de Variable de serotipo de alto riesgo con bajo riesgo (Mixto) en relación con el sitio anatómico de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**

Serotipo BR/AR (mixto)	Sitio Anatómico		Total
	Cuerda Vocal		
6, 59	1		1
<b>Total</b>	<b>1</b>		<b>1</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

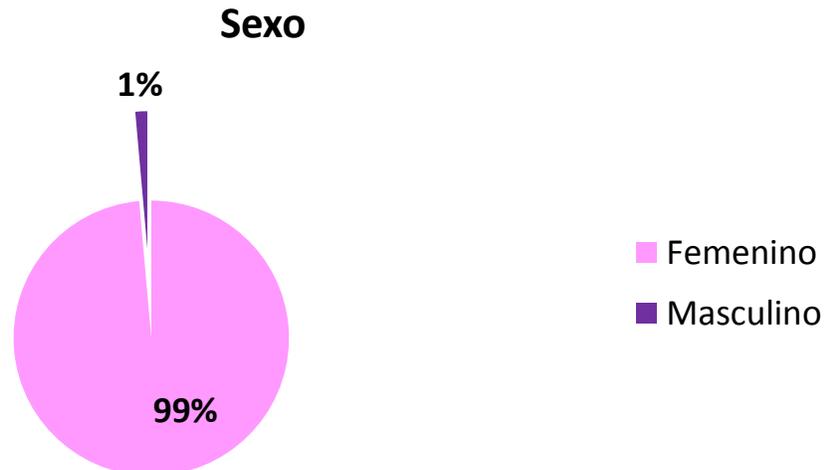
**Tabla 14.3. Cruce de Variable de serotipos de bajo riesgo en relación con el sitio anatómico de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

Serotipos de Bajo Riesgo	Sitio Anatómico		Total
	Cuerda Vocal	Región Anal	
6	2	0	2
11	1	1	2
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos y Base de datos SPSS.

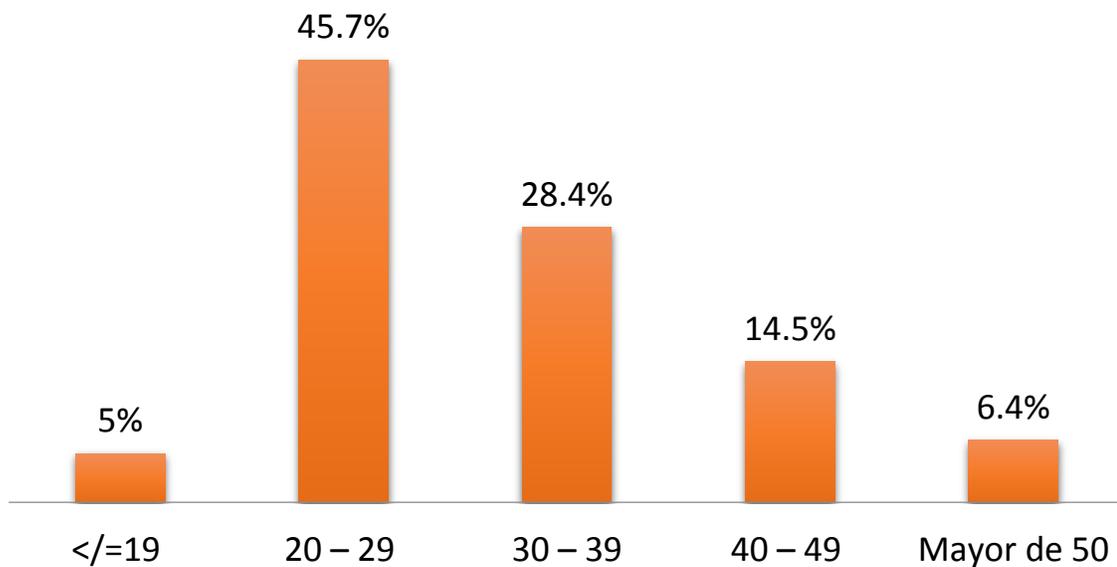
### ANEXO 3: GRÁFICOS

**Gráfico #1: Distribución por género de los resultados de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



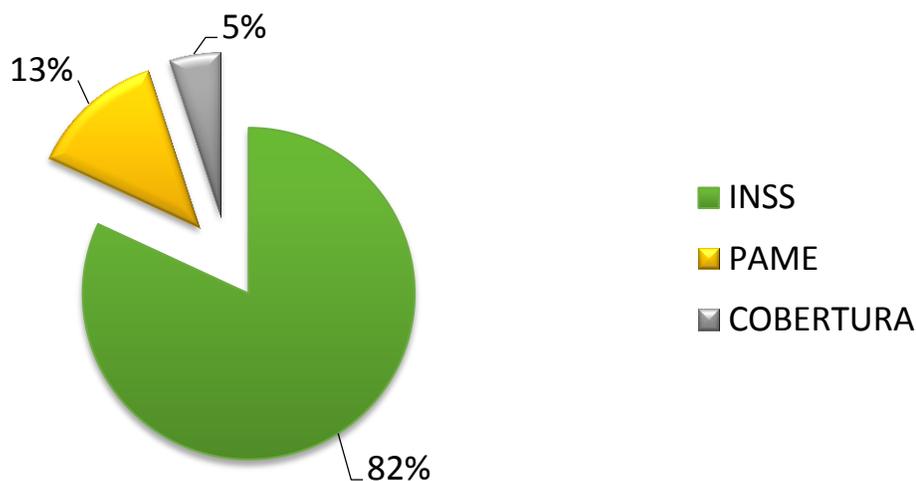
Fuente: Tabla 1.

**Gráfico #2: Grupo etario de los resultados de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



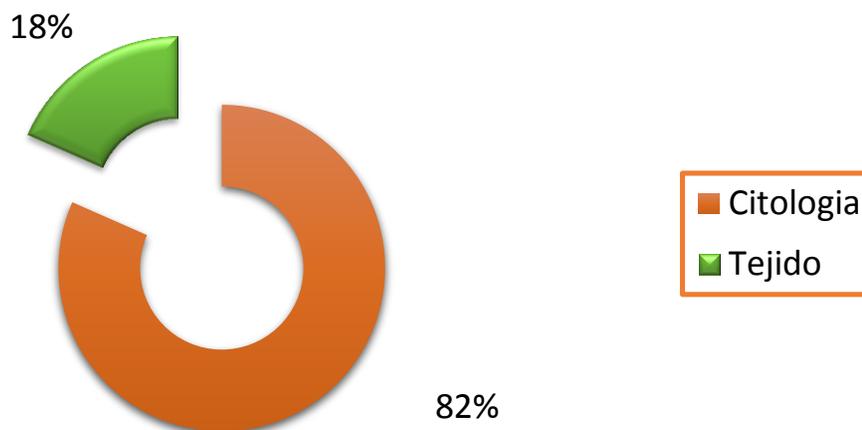
Fuente: Tabla 2.

**Gráfico #3: Tipo de seguro de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



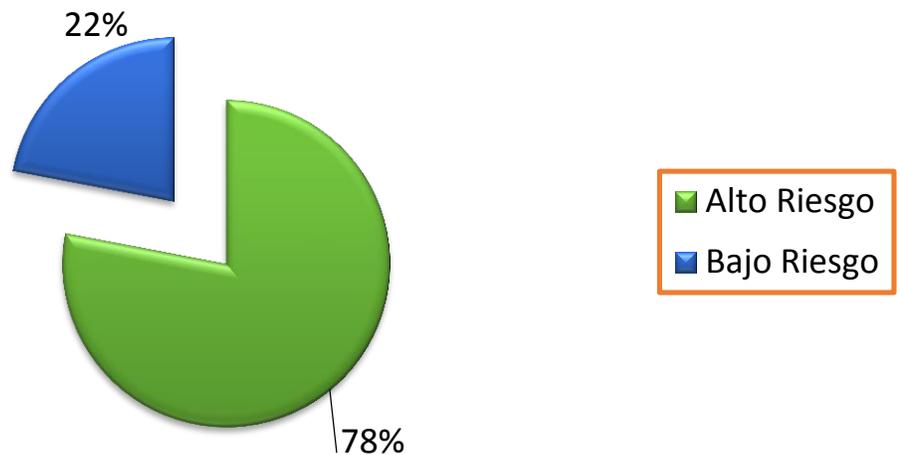
Fuente: Tabla 3.

**Gráfico #4: Tipo de muestra que se incluyeron en las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



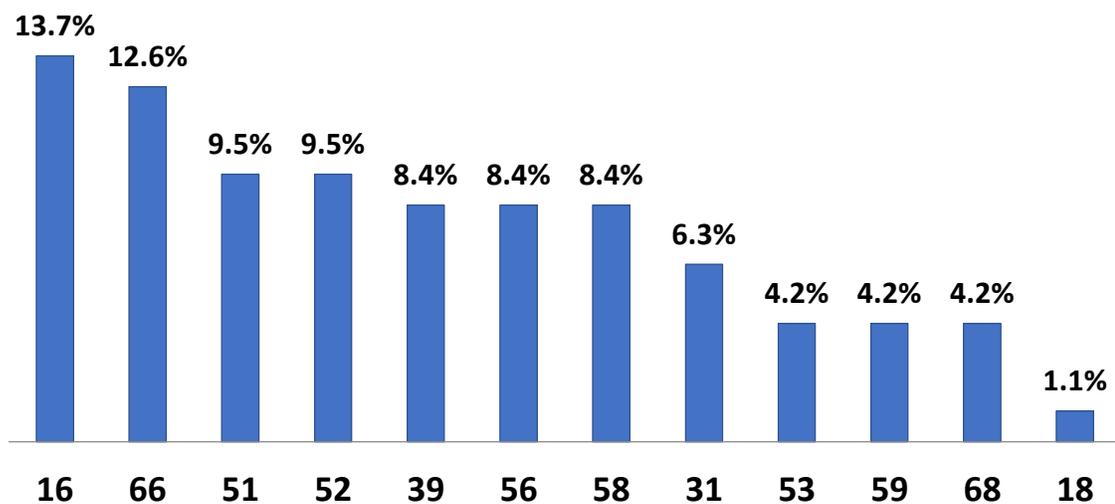
Fuente: Tabla 5.

**Gráfico #5: Distribución de serotipos en los resultados de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



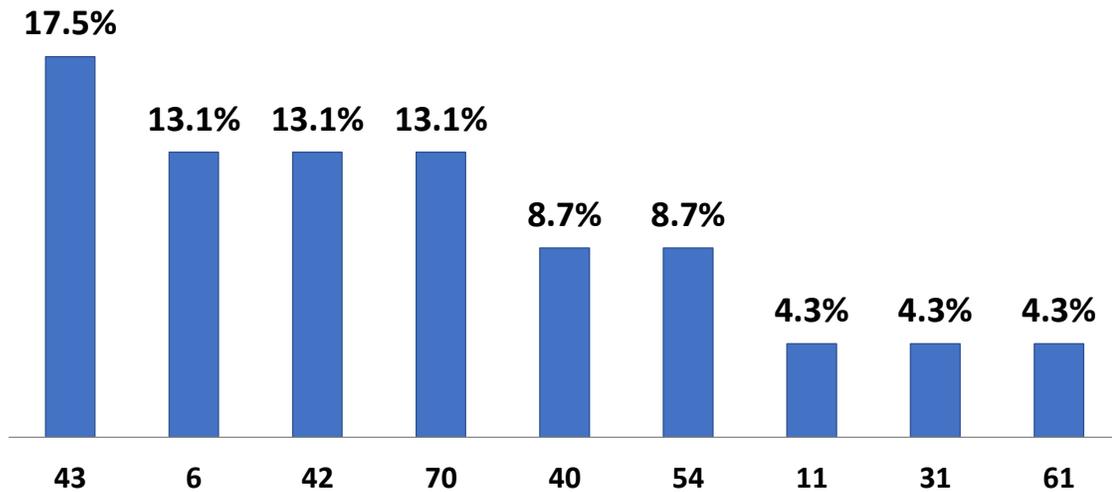
Fuente: Tabla 6.

**Gráfico #6: Serotipos de alto riesgo, cepas únicas en citología de los resultados de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



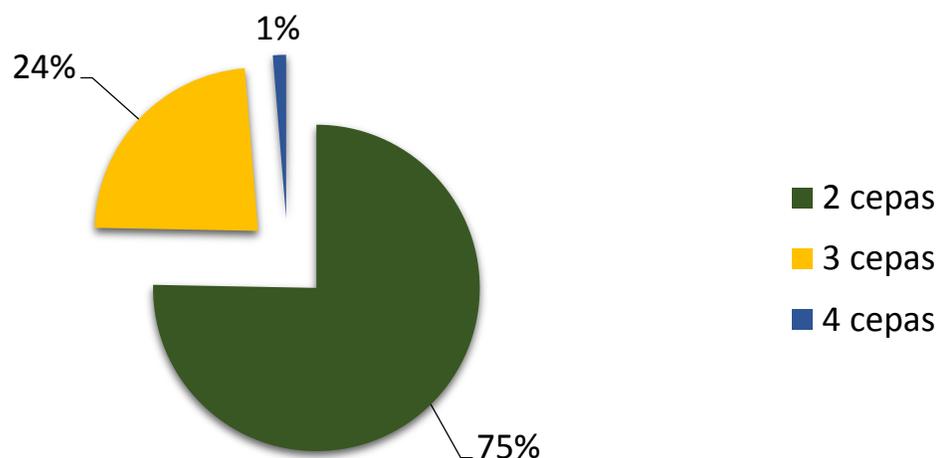
Fuente: Tabla 7.1.1

**Gráfico #7: Serotipos de bajo riesgo, cepa única en citologías de los resultados de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



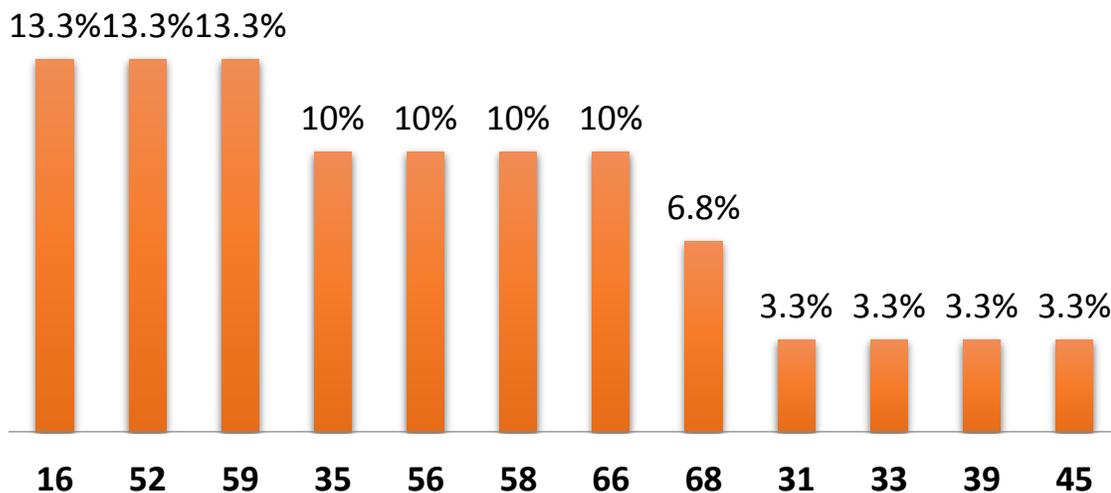
Fuente: Tabla 8.1.

**Gráfico #8: Cantidad de cepas aisladas en citologías líquidas y tejidos histológicos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



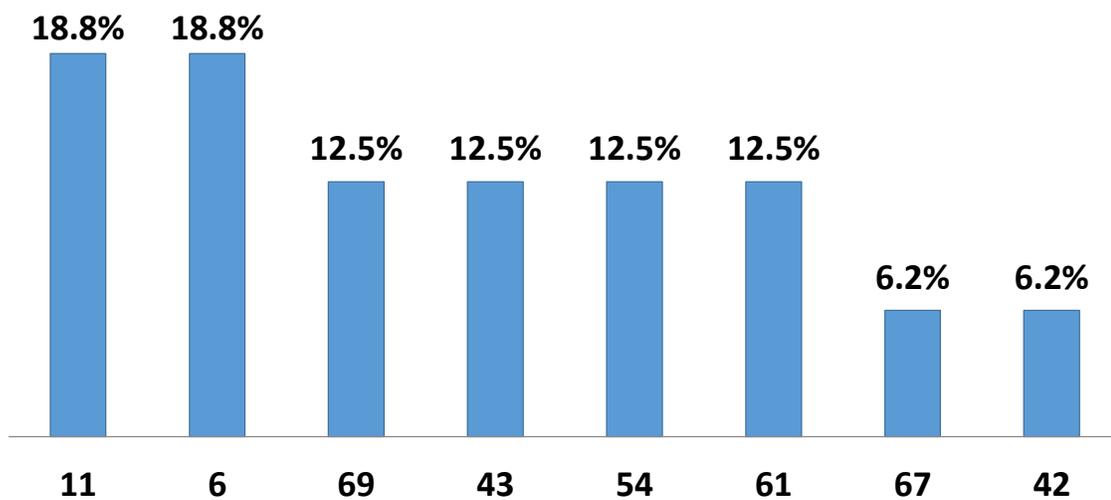
Fuente: Tabla 9 y 12.

**Gráfico #9: Serotipos de alto riesgo, cepas únicas en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



Fuente: Tabla 10.1

**Gráfico #10: Serotipos de bajo riesgo, cepas únicas en tejidos de las muestras evaluadas para la tipificación del virus del papiloma humano en el servicio de patología, Hospital militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.**



Fuente: Tabla 11.1.