

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN – MANAGUA

HOSPITAL BERTHA CALDERON ROQUE



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Correlación entre la Infección por Virus del Papiloma Humano Genotipo 16, 18, 33 y Lesiones Intraepiteliales Cervicales Diagnosticadas por Biopsia en Pacientes Atendidas en el Servicio de Colposcopia del Hospital Bertha Calderón Roque, Noviembre 2015 – Febrero 2016.

Autor:

Dra. Claudia Yesenia Blanco Rocha
Médico Residente IV año
Especialidad Gineco-obstetricia

Tutor: Dr. Camilo Uriel Pravia
Gineco-Obstetra

Asesor metodológico: Dr. Carlos Dinarte
Gineco- Obstetra
Msc. Salud publica

DEDICATORIA

Este trabajo representa muchas emociones, muchas vivencias y experiencias nuevas.

Este trabajo se lo dedico a mis dos grandes amores, mi esposo Mario López Ruiz y Mi hija Ximena Priscilla quienes han estado en todo momento a mi lado siendo fuente de inspiración y lucha en mi diario vivir.

AGRADECIMIENTO

A Dios, a El encomendé mi camino, en El confié y El hizo, infinitamente agradecida por todas sus bendiciones.

A mi Esposo Mario López Ruiz por su amor y apoyo incondicional día a día.

A mis padres Indiana Rocha Talavera y Danilo Blanco C. por sus consejos y apoyo en todo momento.

Agradezco al Dr. Camilo Pravia y Dr. Carlos Dinarte por la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de la misma.

OPINIÓN DEL TUTOR

Estos trabajos nos ayudan a mejorar nuestro servicio al obtener resultados que son propios de nuestra institución es nuestra realidad y en este caso es un primer estudio en nuestro hospital ya que no hay antecedentes que nos reflejen esta patología es un preliminar que servirá de base a futuros estudios ya que en este caso se estudian solamente tres tipos de virus frecuentes de alto riesgo.

En la actualidad ya se están estudiando alrededor de 12 virus y esto nos dará otros resultados y poco a poco se harán otros que complementaran con nuevos resultados.

En la prevención del cáncer cervicouterino el estudio de los virus es un pilar fundamental y una herramienta moderna en la lucha contra esta enfermedad y el estudio del ADN para la determinación de los de alto y bajo riesgo ya está en nuestras manos en nuestra realidad para nuestras pacientes.

Camilo Uriel Pravia Quiroz
Gineco-Obstetra
Hospital Bertha Calderón Roque



Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional

El Pueblo, Presidente!

2017

TIEMPOS DE VICTORIAS! *Por Gracia de Dios!*

Dirección General de Docencia e Investigaciones – MINSa
Hospital Escuela Bertha Calderón Roque

TRIBUNAL EXAMINADOR

ACEPTADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE NICARAGUA Y POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA – LEON.

Dr. (a) Claudia Yesenia Blanco Rocha, Cédula de Identidad No: 001-140485-0023M,
Culminó la **Especialidad de Ginecoobstetricia**, en el año académico -2,017

Realizó Defensa de Tesis: Correlación Entre Infección por Virus del Papiloma Humano Genotipo 16,18,33 y Lesiones Intraepiteliales Cervicales en el Servicio de Colposcopia Hospital Bertha Calderón Roque Noviembre 2015 a Febrero 2016.

En la ciudad de Managua, a los ----días del mes de -----del año 2,017.

_____ Nombre y apellidos	_____ Firma del Presidente
_____ Nombre y apellidos	_____ Firma del Secretario
_____ Nombre y apellidos	_____ Firma del Vocal

Dra. Herminia Ibarra Quiroz

Subdirectora Docente (a.i)

Hospital Bertha Calderón Roque.



**CRISTIANA, SOCIALISTA,
SOLIDARIA!**

MINISTERIO DE SALUD

Hospital Bertha Calderón Roque, Frente al centro cívico
Subdirección Docente: telf.: 2260-1303-2260-1787 ext.:

109

RESUMEN

Se realizó un estudio sobre Correlación entre la Infección por Virus del Papiloma Humano Genotipo 16, 18, 33 y Lesiones Intraepiteliales Cervicales Diagnosticadas por Biopsia en Pacientes Atendidas en el Servicio de Colposcopia, HBCR Noviembre 2015 – Febrero 2016. El tipo de estudio fue descriptivo, retrospectivo, tipo de muestreo probabilístico aleatorio simple y la muestra fue de 50 pacientes encontrando que la mayoría de las pacientes estudiadas se encontraban entre las edades de 20-30 años, de religión católica, en unión de hecho estable, quienes cursaron nivel de primaria y de ocupación ama de casa. En los antecedentes gineco-obstetricos el inicio de vida sexual activa fue a partir de los 15 años de edad con un promedio de 2-3 compañeros sexuales. El Virus del Papiloma Humano estuvo presente en la gran mayoría de las pacientes con lesiones Intraepiteliales de bajo y alto grado, el genotipo más frecuente fue el tipo 16 y menos de la mitad se asociaron al tipo 16 y18. Por lo cual se recomendó al MINSA como primera instancia la incorporación de las vacunas contra los diferentes genotipos de VPH, al esquema de vacunación para disminuir la incidencia de VPH y cáncer cervicouterino.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACION.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS.....	8
MARCO TEORICO.....	9
DISEÑO METODOLOGICO.....	26
RESULTADOS.....	33
ANALISIS Y DISCUSÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	45
RECOMENDACIONES.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	47
ANEXOS.....	49

INTRODUCCION

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes a nivel mundial y está involucrado en la génesis de las enfermedades premalignas y malignas del cérvix. Existen 5.5 millones de nuevos casos de VPH cada año y aproximadamente 20 millones de norteamericanos están infectados por VPH (CDC 2012)

A nivel mundial el cáncer cervicouterino ocupa el cuarto lugar en ocurrencia de cáncer ginecológico en los países en desarrollo. Internacionalmente se reconoce que en los últimos 40 años, la reducción de su incidencia, ha dado lugar a tasas inferiores a 10 casos por cada 100, 000 mujeres.

Se han identificado más de 200 genotipos de VPH, de los cuales 118 han sido estudiados y secuenciados encontrando que 96 afectan la especie humana los cuales tienen tropismo mucoso-cutáneo y 22 genotipos que afectan solamente animales. En relación a su patogenia oncológica, se clasifican en virus de alto y bajo riesgo oncológico. (Catabelle, 2014). Los serotipos VPH 6 y 11 causan comúnmente los condilomas genitales, y los serotipos 16 y 18 causan neoplasia intraepitelial y cáncer invasivo. Generalmente las infecciones por VPH ceden espontáneamente en un plazo máximo de dos años, pero pueden persistir y producir cáncer cervical, vulvar, anal, orofaríngeo. (CDC, 2007).

Los factores de riesgos son múltiples pero sea estudiado que la prevalencia de infección por VPH está asociada a la edad, siendo más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales (entre los 15-25 años de edad) relacionado con el patrón de comportamiento sexual en la comunidad y posteriormente se produce una disminución muy marcada, entre los 25-40 años, haciendo un ligero pico después de los 50 años. (Oakeshott P, Aghaizu A, 2012). Existen otros factores de riesgo relacionados con la promiscuidad sexual, el inicio precoz de las relaciones sexuales, los estados de inmunosupresión, el tabaquismo, la diabetes, las coinfecciones, la desnutrición.(Hernandez L, 2012).

Los estudios sobre la historia natural de la infección por VPH demuestran que un número importante de mujeres jóvenes se infectan en las edades de mayor

actividad sexual, la frecuencia de infección puede llegar hasta un 50 % en mujeres adolescentes y adultas que adquieren la infección en los primeros 5 años de iniciada su vida sexual, de estas mujeres un 25 % desarrollara lesiones escamosas de bajo grado, sin embargo el 90-95%de las mismas van a resolver espontáneamente y una minoría 5-10% van a evolucionar a lesiones intraepiteliales de alto grado que requieran tratamiento oportuno. (Rincon, O, 2007).

ANTECEDENTES

Fontaine. V, Mascaux C, Weyn C, Bernis A, Celio N, et al. En el estudio realizado de pruebas para ADN de VPH, se determinó, junto con citología en el diagnóstico cervicovaginal y cánceres cervicales que la PCR mejora la sensibilidad y el valor predictivo negativo en pacientes con anomalías citológicas, basado en las nuevas directrices del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. En ese sentido, diferentes grupos han utilizado la técnica de reacción de la polimerasa en cadena (PCR) para su detección y tipificación.

Se han descrito diferentes protocolos con iniciadores de consenso dirigidos a los genes L1 y E6/E7, que permiten, por un lado, la detección de VPH y por otro, la tipificación de un gran número de genotipos virales prevalentes en el tracto anogenital. (Husnjak. K., Grace. M., Magdic. L. & Pavelic K., 2000).

“De todos los tipos de tumores registrados por el Ministerio de la Salud de Nicaragua (MINSa), el cáncer cervical uterino es el que más golpea a las mujeres de entre 25 y 64 años, constituyendo la causa principal de deceso. La tasa de mortalidad femenina en Nicaragua registrada 26 por 100 mil habitantes- es la más alta de toda la región centroamericana y se ubica entre las siete más elevadas de América Latina” (UICC, 2009).

La Norma Técnica de Prevención y Detección del Cáncer Cérvico-uterino de la República de Nicaragua publicada en el 2006, indica que la citología cervical brinda un diagnóstico presuntivo de lesiones preinvasoras o invasoras de cérvix como parte del tamizaje; además del diagnóstico definitivo por medio del examen histológico obtenido mediante una biopsia dirigida por colposcopia, establecido en el algoritmo diagnóstico que se lleva a cabo para todos los casos de pacientes según su estado clínico para la prevención de cáncer cérvico uterino.

Bermúdez, J., Cabezas, C., García, K. & Gaitán, S. en el estudio realizado de Pruebas de Detección del Cáncer Cervicouterino Asociado al Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres atendidas en consulta externa del hospital Bertha Calderón Roque en Enero-Julio 2013, reflejó que los métodos diagnósticos utilizados para la detección del cáncer cervicouterino asociados al virus de

Papiloma Humano fueron procedimientos citológicos y biopsia por conización mediante asa diatérmica o por colposcopia realizados al 100% de las pacientes en estudio; observándose la importancia de un diagnóstico en conjunto, donde se incluya la detección del ADN viral como prueba de oro.

La investigación realizada por medio del proyecto START (Screening Technologies to Advance Rapid Testing for Cervical Cancer Preventio, Utility and Program Planning), tuvo como objetivo desarrollar una prueba de VPH para sitios con recursos limitados (HC2 HPV DNA y The careHPV Tests) implementado en Nicaragua en los años 2008 -2012 para generar evidencia al MINSA a fin de decidir sobre métodos apropiados e programas de tamizaje del cáncer cervical.

Lazo, B; en el estudio realizado de tipificación del virus del papiloma humano en pacientes con citología cervical anormal atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense, en los meses Julio – Diciembre del 2014 se obtuvieron datos de genotipo de bajo y alto riesgo sin presentar porcentajes diferenciales de los mismos debido a que se utilizó técnica de hibridación para las muestras procesadas.

Un meta análisis realizados por investigadores de la agencia internacional para la investigación del cáncer (IARC) publicado en el 2014 sobre los tipos virales de VPH en citologías normales y en lesiones de cuello de distinto tipo reportó que en lesiones intraepiteliales de alto grado el espectro de tipos virales es más restringido con predominio de VPH 16 (50%) y VPH 18 (20%), alcanzando juntos el 70% de la etiología de las neoplasias a nivel mundial.

Otro estudio publicado por la IARC, sobre los tipos de VPH en América Latina y el Caribe, incluyó información de más de 5,500 casos de Cáncer Cervicouterino,

identificó los tipos más comunes de VPH. Los VPH 31, 45, 33, 52, 58 y 35 que en conjunto a los VPH 16 y 18 son responsables del 86.5% en la región.

No existen estudios en el Hospital Bertha Calderón Roque sobre tipificación del virus del papiloma humano y las lesiones Intraepiteliales cervicales.

JUSTIFICACION

El Virus del Papiloma Humano (VPH) constituye la principal causa asociada al cáncer cervicouterino y está presente aproximadamente en el 99% de los casos. El cáncer cervical es un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro, y es una de las principales causas de morbi-mortalidad en mujeres. Por tanto, crece el interés a nivel mundial y nacional por mejorar las estrategias de control y diagnóstico de la infección; incluyendo técnicas de diagnóstico molecular que identifiquen y determinen tipos virales específicos logrando tener mejor entendimiento de la dinámica del virus en la historia natural de la infección por VPH.

A pesar de la implementación de la citología de cérvix para su prevención brindado por el MINSA, los índices de neoplasias cervicales siguen siendo elevados con una cobertura del 10.7% de la mujeres en riesgo (Plan Nacional de Salud 2004 - 2005).

Nicaragua no cuenta con publicaciones sobre estudios de genotipificación del virus, por lo cual los genotipos más prevalente se desconocen. Por tal razón es de importancia realizar este estudio de investigación, ya que con su elaboración se pretende ver la relación existente entre las lesiones intraepiteliales cervicales y la presencia de los diferentes genotipos del virus del papiloma humano dentro de los cuales se encuentran virus de alto riesgo oncogénicos como son el genotipo 16, 18 y 33. Servirá para fortalecer los conocimientos ya existentes y será de utilidad como base futuros estudios. Así como también nos ayudara asentar las bases para la introducción al MINSA de la vacuna contra el VPH y así disminuir la incidencia de VPH más cáncer cervicouterino.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las lesiones de alto y bajo grado del cérvix conocidas desde hace años como neoplasias intraepiteliales cervicales y el carcinoma del cuello uterino, están íntimamente relacionadas con la infección del virus del papiloma humano. En la mayoría de los casos se ven afectadas mujeres en edades sexualmente activas ocasionando, una morbilidad que se desarrolla producto de la generación de células asociadas al VPH. Nicaragua tiene la tasa general de mortalidad por cáncer cervicouterino más alta de todos los países centroamericanos, producto de una compleja epidemiología del desarrollo, siendo la primera causa de morbimortalidad en la mujer nicaragüense. No hay estudios que demuestren la prevalencia de los diferentes genotipos del virus del papiloma humano.

Por tal razón nos planteamos el siguiente problema:

Conocer en nuestras pacientes la asociación que existe entre la infección por el virus del papiloma humano genotipo 16, 18, 33 y lesiones intraepiteliales cervicales diagnosticadas por biopsia en pacientes atendidas en el servicio de colposcopia del Hospital Bertha Calderón Roque, Noviembre 2015 – Febrero 2016.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la correlación que existe entre la infección por el virus del papiloma humano genotipo 16, 18, 33 y lesiones intraepiteliales cervicales diagnosticadas por biopsia en pacientes atendidas en el servicio de colposcopia del Hospital Bertha Calderón Roque, noviembre 2015 – febrero 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características sociodemográficas de las pacientes a estudio.
2. Identificar los antecedentes gineco-obstetricos asociados a la aparición de la infección del virus del papiloma humano de las pacientes en estudio.
3. Conocer la frecuencia de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado mediante el diagnostico por biopsia.
4. Verificar la relación entre las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado y la infección del virus del papiloma humano genotipos 16, 18 y 33.

MARCO TEORICO

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Anteriormente, los papilomavirus pertenecían junto con los poliomavirus a la familia Papovaviridae; sin embargo, con la posterior secuenciación de los genomas se observó que aunque tienen una organización genética semejante, su transcripción es diferente: unidireccional en los papilomavirus y bidireccional en los poliomavirus, por lo que el Comité Internacional de Taxonomía de los virus decidió que los papilomavirus pertenecieran a la familia Papilomaviridae. El VPH pertenece a cinco de 18 géneros de la familia, estos son capaces de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras en función de la identidad de la célula anfitriona.

El VPH es una partícula viral sin envoltura con genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN), circular de doble cadena, formado por una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros) cada una de estos capsómeros mide alrededor de 52 nanómetros que envuelven el genoma, los cuales facilitan el acoplamiento a proteínas virales de aproximadamente de 8 Kb. Está asociado a proteínas tipo histona que infectan con alta especificidad epitelios planos estratificados queratinizados, produciendo la transformación e inmortalización de sus células blanco asociados con la aparición y persistencias de neoplasias benignas y malignas. (Egea. A., Molina. C, 2004).

A pesar de la gran diversidad de los VPH, su organización genómica es muy conservada. Todos presentan seis genes de expresión en las etapas tempranas de la infección denominadas E (del inglés Early) E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es en realidad un gen tardío) y dos de expresión durante las etapas tardías del ciclo de replicación denominadas L (del inglés Late) L1 y L2, así como una región larga de control no codificadora o RCL.

La primera región, E1, codifica para proteínas que participan en funciones reguladoras a nivel del ciclo celular, replicación del ADN y la activación del ciclo lítico. La E2 codifica para tres proteínas que funcionan como factores de transcripción; éstos son reguladores intragenómicos a través de la formación de dímeros en sitios específicos de unión. E5 participa en las fases tempranas de la infección. E6 y E7 participan en el proceso de transformación viral mediante la unión a las proteínas celulares p53 y Rb, respectivamente, desregulando el crecimiento celular e inhibiendo la apoptosis. En la segunda región la L1 con un peso molecular de 55 kd, es la proteína principal de la cápside y presenta similitudes en los diferentes tipos de VPH a diferencia de la L2, que presenta muchas más variaciones. De acuerdo con el tipo, se presentan variaciones en el tamaño y composición de nucleótidos. Finalmente una región de 1000 pares de bases RCL que no codifica y contiene los elementos reguladores de la replicación y transcripción del ADN viral.

La capacidad oncogénica de cada uno de los VPH reside en dos productos virales: las proteínas E6 y E7, cuya expresión depende de un gran número de factores celulares y la presencia de la proteína viral reguladora E2. Todos sus genes están codificados en una sola cadena y usan un procesamiento diferencial de corte y empalme para la expresión individual de cada uno de sus genes.

Los papilomavirus humanos son relativamente estables debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses. La característica básica de la malignidad es una anormalidad de las células, transmitidas a las células hijas, que se manifiesta por la reducción del control del crecimiento y la función celular, lo cual conduce a una serie de fenómenos adversos en el huésped, a través de un crecimiento masivo, invasión de tejidos vecinos y metástasis. El origen monoclonal del cáncer ha generado una serie de complicaciones que ha dificultado la comprensión del porqué muta una sola célula.

El ciclo de los VPH está estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, micro-heridas y abrasiones del tejido. El virus se une a su célula blanco a través de un receptor de membrana, la molécula $\alpha 6$ -Integrina. Una vez ocurrida la infección el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. El ADN viral permanece en estado episomal (circular) fuera de los cromosomas del hospedero, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular. Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo. El análisis de las moléculas de ARN mensajero viral durante las distintas etapas de diferenciación de las células infectadas, demuestra que la expresión de los genes tempranos ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, sin embargo la expresión de los genes tardíos se observa únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados de los estratos más superficiales, donde también ocurre el ensamblado de las cápsides virales que dan lugar a la formación de viriones que al parecer siguen fases bien definidas pero variables en la infección transitoria y en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino que se han determinado por medio de marcadores celulares.

Los VPH no presentan una fase lítica, por lo tanto se valen de las características propias de las células que los albergan para propagar su progenie, la cual es liberada cuando las células terminales sufren un proceso de descamación. Cuando se estudian las lesiones histológicas y los marcadores moleculares, en un mismo tipo de lesión, puede mostrar diferentes marcadores y dentro de una misma biopsia puede haber diferentes expresiones.

Hasta el momento se han identificado más de 150 tipos del VPH los cuales se han clasificado en función de su potencial oncogénico y desde el punto de vista filogenético.

Un nuevo aislado del VPH es considerado un nuevo genotipo o tipo si su secuencia en la región L1 del genoma difiere en más de un 10% de un tipo de VPH previamente descrito.

Dentro de los tipos de VPH se han descrito subtipos y variantes en base a su variación genética, entre el 2-10% en el primer caso y un 2% en el segundo caso (Smith, et al., 2007).

Los tipos de VPH que infectan las mucosas son aproximadamente cuarenta. Se subdividen en dos grupos con diferente categoría de riesgo de desarrollo de cáncer: los VPH de bajo riesgo (VPH-BR) entre los que se incluyen los VPH tipos 6, 11, 42, 43 y 44, comúnmente presentes en las lesiones benignas con mínimo riesgo de progresión maligna, y los VPH de alto riesgo (VPH-AR) que abarcan los VPH tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, los cuales, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir a la transformación neoplásica. Estos virus son considerados carcinógenos clase I, según lo sugerido por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, 2009).

La clasificación de los papilomavirus humanos, en virus de alto y bajo riesgo para el desarrollo del cáncer, se basó originalmente en que los primeros se detectaron mayoritariamente en muestras de tejido canceroso de cuello uterino y ano en comparación con los de bajo riesgo. Además se observó que los de alto riesgo podían transformar queratinocitos humanos, inducir aberraciones cromosómicas, como consecuencia del efecto de las oncoproteínas virales en el descontrol celular. En la mayoría de los estudios realizados alrededor del mundo se ha observado la persistencia del tipo 16 en casi todas las lesiones neoplásicas. Aproximadamente en el 50-80% de casos se ha encontrado VPH tipo 16 y en el 14-20% el tipo 18; otras de estas lesiones son ocasionadas por otros genotipos de alto riesgo, tales como los 31, 33, 35, 45 y 58 (Consuegra, et

al, 2007). Los de alto riesgo tienen mayor inactivación de p53 y pRb y poseen una diferencia en un aminoácido (ácido aspártico en los de altos grados y glicina en los de bajo grado) que se relaciona con la afinidad por el pRb. La ausencia de VPH en el 5% de los cánceres de cuello es un factor de mal pronóstico.

En el estudio de Bosch, et al (1995) refiere que el 50% de los casos positivos lo eran para VPH 16 que predomina de forma clara en los carcinomas escamosos, 14% para el VPH 18 detectado en adenocarcinomas, 8% para el VPH 45 y el 5% para el VPH 31. Un más reciente estudio elaborado por el mismo grupo, se realizó una clasificación epidemiológica en la que se actualizaron los grupos en relación al riesgo (Muñoz, et al., 2003). La prevalencia del VPH 16/18 combinados en lesiones de cáncer de cuello uterino es levemente mayor en Europa, América del Norte y Australia (74 a 77%) que en África, Asia, América del Sur y América Central (65 a 70%) (Clifford, et al., 2006).

Tipos de VPH de alto riesgo

Son llamados de alto riesgo debido a que pueden causar cáncer. Además, causan cambios de bajo grado y de alto grado en las células del cuello uterino.

Los tipos de alto riesgo de VPH incluyen al 16, 18, 31, 33, 35, 45 y 58 y representan cerca de 95% de los casos de cáncer cervicouterino en todo el mundo otros tipos de alto riesgo de VPH relacionados menos a menudo con neoplasias incluyen al 39, 51, 52, 56 y 58 (Carreras Collado Ramon, 2007)

El Virus tipo 16 es de tipo viral detectado universalmente con la mayor frecuencia de la neoplasia intraepitelial de alto grado y cáncer invasor.

El virus tipo 18 muestra una distribución bimodal estando presente el aproximadamente en un 5% de los canceres cervicales invasores especialmente adenocarcinoma agresivos en mujeres jóvenes en alrededor de 5% de las lesiones de bajo grado.

Las infecciones son muy comunes poco tiempo después que una mujer comienza a tener relaciones sexuales con una o más parejas.

Tipos de VPH de bajo riesgo

Algunos tipos de VPH genitales pueden causar verrugas en forma de coliflor en el área de los genitales, ano, y también pueden aparecer en el cuello uterino y la vagina. El tipo de “verruga genital” se llama condiloma acuminado y es causado con más frecuencia por el VPH 6 o el VPH 11. Debido a que estas verrugas genitales muy rara vez se convierten en cáncer. (Muñoz N 2003)

GRUPO 1 Son 14 genotipos conocidos como VPH de alto riesgo. El VPH 16 es el más carcinogénico en 55% casos. El VPH 18 en un 12% en población Europea. Así también el 31, 33, 45, 30, 50, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59-

GRUPO 2ª probablemente carcinogénicos: 68

GRUPO 2B posiblemente carcinogénico: 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82.

GRUPO 3: bajo riesgo, no carcinógenos: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 71, 72, 81 responsables de lesiones benignas; pero VPH 6-11 produce 10% de lesiones intraepiteliales de bajo grado.

Transmisibilidad y contagio

La transmisión mediante contacto genital sin penetración (sin coito) no es común, pero puede ocurrir. Por otro lado, la transmisión de algunos tipos de VPH genitales a otras áreas corporales es posible y sea reportado mediante el contacto oral-genital y al tocar los genitales con las manos.

El virus penetra en la célula del estrato basal expuesto a una serie de microtraumatismo, los viriones pierden su involucro proteico y el genoma viral llega al núcleo de la célula donde se establece de forma episómica. El periodo de incubación varía entre 3 semanas y 8 meses para condilomas, alrededor del 70 % de compañeros sexuales con HPV y neoplasia intraepitelial son

diagnosticadas como subclínicas. El semen y la uretra actúan como reservorio del virus. La inmunidad celular desempeña un papel fundamental en la defensa contra la infección por HPV. El primer encuentro entre el virus y el sistema inmunológico se produce en el epitelio. La primera línea de defensa entre el huésped son las células de Langerhans quienes desempeñan un papel en la activación de los linfocitos T. (Ramon Carreras Collado 2007)

La persistencia de la infección o aclaramiento viral es el tiempo de exposición del cuello al virus, es fundamentalmente en el desarrollo, la persistencia, la progresión y la regresión de las lesiones. El VPH 16 tiene una duración mediana de 16 meses, los otros tipos virales de alto riesgo tiene una duración mediana de unos 8 a 12 meses, los VPH de bajo riesgos están presentes entre 4 y 5 meses.

En más del 80% de los casos hay regresión espontanea, el sistema inmunitario elimina el virus y la infección ya no aparece. Un 3 a 10% de las mujeres no pueden eliminar el ADN viral, la carga persistente del ADN viral de los VPH con alto riesgo por más de un año produce una infección persistente, lo que representa un factor de riesgo de progresión displasica siendo observado más frecuentemente después de los 30 años- (Rinco O 2007)

La progresión displasica hacia el cáncer cervicouterino se hace durante un periodo promedio de 10 a 20 años, pero 7% tendrán un cáncer de evolución rápida 1-2 años por inmadurez del sistema inmunitario en mujeres muy jóvenes.

No más de 3% de mujeres portadoras de VPH de alto riesgo desarrollan un cáncer. Esa débil proporción se explica por el hecho que 80 a 90 % de las infecciones son transitorias, con una duración de 8 a 16 meses y se curan. El sistema inmunológico elimina el virus, favorecido por la buena maduración de los tejidos y la infección, generalmente ya no aparece más allá de los 30-35 años, una edad de menos de 30 años es un factor de buen pronóstico hacia la regresión espontanea.

Las Lesiones intraepiteliales de bajo grado tienen una elevada tasa de regresión espontanea (90% a los 3 años en mujeres jóvenes y 60% en mujeres en edad reproductiva). FASGO

Hasta un 25 a 40 % de las lesiones intraepiteliales de alto grado sufren regresión a los 3 años.

FACTORES DE RIESGOS RELACIONADAS CON EL VPH

El primer factor de riesgo está relacionado con la edad de la primera relación sexual y el número de parejas. El 80% de las parejas sexualmente activas tendrán el VPH-alto riesgo en los primeros 5 años de su vida sexual. Entre el 15 y 20% de las mujeres estarán infectadas de manera latente por VPH de alto riesgo.

Factores de riesgos más frecuentes:

- Precocidad de la primera relación sexual: RR= 2 si la primer relación es antes de los 16 años.
- Cantidad de parejas sexuales: RR=3 si son más de 10 parejas diferentes.
- La edad sobre riesgo de infecciones oncógenas en mujeres > 30 años, adolescente.
- Las coinfecciones genitales: chlamydia trachomatis, el herpes, VIH etc.
- Inmunodeficiencias: trasplantes, diálisis, VIH, enfermedades autoinmunes, largos periodos de estrés y depresión.
- El déficit inmunológico relacionado con la edad (adolescentes).
- Entre los factores ambientales se puede mencionar tabaco (inmunodepresión local y favorece las recidivas). La mal nutrición y las carencias alimenticias, monóxido de carbono, hidrocarburos por la combustión de leña. (Catabelli 2014)

INICIO DE UNA VIDA SEXUAL A EDADES TEMPRANAS: constituye uno de los principales riesgos, ante la motivación de pertenecer a un grupo social o a las mismas presiones de la sociedad juvenil, derivadas de mensajes de los

medios masivos de comunicación, que generalmente expresan modelos de convivencia inadecuados que generan necesidades ficticias, pues responden a un ambiente de competencia en todos los ambientes, originando conductas riesgosas, conjugado con la falta de protección y la posibilidad de que la pareja pudiera estar infectado que aumenta el riesgo de infecciones de transmisión sexual. Al empezar una vida sexual activa antes de los 20 años tienen mayor actividad sexual y por consiguiente más tiempo de exposición y probabilidad de estar en contacto con diferentes tipos de virus del papiloma o bien tener mayor cantidad de inóculo.

PROMISCUIDAD: la promiscuidad sexual simplemente se refiere a la persona que tiene múltiples parejas sexuales sea simultanea o progresivamente. Naturalmente esta sobre exposición a múltiples parejas sexuales expone al ser humano a la adquisición de numerosas enfermedades de transmisión sexual.

La infección por el virus del papiloma humano es más común en individuos con varios compañeros sexuales. Una mujer con una pareja sexual tiene un riesgo entre el 17-21 %, mientras que una mujer que ha tenido 5 o más compañeros sexuales el riesgo asciende del 69-83%. Se estima que en las trabajadoras del sexo el riesgo aumenta hasta 14 veces más en comparación con la población general (ops, 2001).

La promiscuidad del hombre, puesto que es generalmente asintomático, la falta de conocimiento del padecimiento de esta infección hace que este no se diagnostique, no se trate y menos se prevenga la propagación del virus a sus compañeras sexuales presentes o futuras.

FALTA O USO INADECUADO DE PRESERVATIVO El uso incorrecto del preservativo o la ausencia del mismo en todas las relaciones sexuales predisponen al contagio de VPH y otras ITS, se sabe que existe la posibilidad de la transmisión a través de manos infectadas por VPH o de juguetes sexuales, que aun sin medir penetración alguna, puede ser vía de transmisión de la infección en la piel no cubierta. (Hernandez L 2012)

HIGIENE: la falta de higiene es otro factor de riesgo para la prevalencia de toda clase de infecciones a causa de acúmulos de bacterias y virus en condiciones de irritación crónica, que fácilmente puede albergar a un agente patógeno e incrustarse por medio de una lesión de abrasión. La higiene en general y de los genitales en particular ayuda aminorar la proliferación de bacterias y virus en el área genital.

ALCOHOLISMO, TABAQUISMO, DROGADICCIÓN Y ABUSO DE MEDICAMENTOS

En el ámbito científico está comprobado que el hábito de fumar o tomar bebidas alcohólicas, tienen un efecto que favorece la infección de VPH, ejemplo de ello es el efecto nocivo del abuso en el consumo de alcohol que produce determinadas sustancias que actúan como oxidantes, elementos cuya acción constituye un mecanismo importante en la inducción de transformaciones malignas celulares y además fomenta a la promiscuidad.

El hábito de fumar tiene un efecto nocivo en las secreciones vaginales, sobre todo en el epitelio del canal endocervical en donde es el reservorio del virus del papiloma, generando la inoculación con mayor facilidad en un ambiente óptimo para su propagación.

También el uso de medicamentos o consumo de drogas que provocan la depresión del sistema inmunológico predisponen al desarrollo del cáncer anogenital y del cuello uterino, otros factores que juegan un papel en la progresión de la infección en la susceptibilidad individual,

INMUNIDAD

Existen factores genéticos o efectos colaterales de coinfecciones simultaneas como de otras enfermedades de transmisión sexual, que sirven de agentes aceleradores de los efectos de VPH tales como el virus de inmunodeficiencia humana, virus del herpes simple tipo 2 y chlamydia trachomatis, entre otros.

Otro riesgo es provocado por el uso prolongado de anticonceptivos orales, el cual se vincula con la persistencia de infecciones provocadas por el virus, lo mismo sucede con una alteración hormonal. Algunos estudios estiman que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales por más de cinco años duplican el riesgo de contraer cáncer cervicouterino por el exceso de hormonas.

ALIMENTACION

Una dieta baja en antioxidantes, ácido fólico y vitamina C, favorece la persistencia de la infección y la evolución de las lesiones intraepiteliales cervicales de primero, segundo y tercer grado, inclusive del cáncer cervicouterino “investigaciones de nutriólogos del Hospital General de México revelaron que las mujeres mal alimentadas tienen niveles bajos de antioxidantes y mayor riesgo a contraer el VPH precursor del cáncer cervicouterino”.

Existen circunstancias que aceleran el proceso de oxidación, entre ellas fumar, la contaminación ambiental, los rayos ultravioletas y los alimentos con alto contenido de grasas, sales y conservadores.

EDUCACIÓN

La falta de una cultura centrada en la sexualidad ha mermado la salud de hombres y mujeres. Factores culturales tales como algunas costumbres y tradiciones nos enseñan que es un tabú hablar de sexualidad y pocas son las familias que conversan sobre este asunto con sus hijos, por miedo a incitarlos o inducirlos a las prácticas sexuales.

Se considera que una baja economía impide la asistencia de los jóvenes a los centro de salud para una orientación sexual, una consulta en la utilización de los métodos anticonceptivos y para realizarse un estudio preventivo como el papanicolau, lo que provoca la existencia de una brecha entre las campañas de prevención y la sensibilización de los jóvenes que aun cuando quieran actuar en beneficio a su propia salud, no cuentan o no tienen el acceso a los servicios de salud adecuados.(Hernandez L. 2012)

ASPECTOS GINECO-OBSTETRICOS

La paridad y la mala atención obstétrica contribuyen a las alteraciones morfológicas del cérvix uterino. Durante el parto ocurren lesiones en las comisuras cervicales. Estas lesiones se exponen a múltiples factores tales como la eversión de la mucosa endocervical exponiéndose a un medio ácido como es el de la vagina, a infecciones causadas por virus, hongos, bacterias y posiblemente a la oncogenicidad del esperma.

Esto dará origen a un proceso de cervicitis crónica; dicho epitelio expuesto a un medio ácido y séptico tiene que defenderse transformando el epitelio cilíndrico en estratificado por el fenómeno de la metaplasia; el epitelio cilíndrico cuando se encuentra en actividad metaplasica en mujeres jóvenes tiene mayor susceptibilidad y sensibilidad a las agresiones, las membranas de esas células son más permeables a los agentes mutagénicos, transformando una metaplasia típica en atípica, esta metaplasia atípica originada de las células de reserva y frecuentemente agredida por mutágenos oncogénicos dan inicio a un proceso de carcinogénesis, cuya etapa inicial sería una lesión de bajo grado la cual puede ser tratada si es detectada a tiempo con la citología cervico uterina.

Alto número de embarazos debido a los cambios hormonales que se presentan en esta etapa de la mujer predisponen el desarrollo de infecciones virales de este tipo.

METODOS DE DETECCION DE LA INFECCION DE VPH

Métodos moleculares

La mayor parte de los métodos de identificación directa de infección por VPH están basados en la detección del genoma del virus. De manera ideal, un método para la detección de ADN de VPH debe de ser capaz de detectar, identificar y cuantificar la presencia de múltiples tipos de VPH. Debe además de ser un método que pueda realizarse con facilidad, alta reproducibilidad y elevada especificidad y sensibilidad. (Lorincz AT 2003)

Actualmente, la tecnología disponible para la detección molecular de ADN viral, consiste en sistemas de hibridación directa en soporte sólido (hibridación in situ, Southern blotting), hibridación en soporte líquido (captura de híbridos) y los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando oligonucleótidos sintéticos específicos y/o consenso para su aplicación en métodos “in house” y comerciales.

El método de captura de híbridos, comercializado por la empresa Digene Corporation, utiliza la metodología Hybrid Capture (hc) que está disponible en dos formatos. El formato hc2 HPV DNA Test incluye dos mezclas de sondas, una para la detección de 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y otra para la detección de 5 tipos de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44). El ensayo puede realizarse con la sonda de bajo riesgo y/o alto riesgo. Por otro lado, el formato hc2 High Risk DNA Test incluye solo la mezcla de sondas para la detección de los 13 tipos de VPH de alto riesgo. Este método ha sido aprobado por la FDA en 2003. (Muñoz N, 2003)

Los sistemas de PCR se diferencian según el diseño del sistema de amplificación, en función de que detecten tipos específicos, o bien aquellos capaces de identificar un amplio número de tipos, denominados de amplio espectro. Las PCR específicas de tipo, utilizan cebadores que han sido diseñados para detectar un tipo determinado de VPH, por consiguiente, la detección de los diferentes tipos implica la realización de múltiples reacciones de PCR. Los diseños de PCR múltiple (múltiples cebadores específicos de tipo en una única reacción) simplifican la realización de la técnica, pero la estandarización del método suele ser complejo. Los sistemas de PCR de amplio espectro, son los más utilizados en la detección de VPH y la mayoría están diseñados en la región L1, dado que es una de las regiones más conservadas dentro del genoma de los VPHs.

La determinación de la **carga viral** se ha convertido en una necesidad debido a que los diferentes estudios realizados indican que un alto número de copias de ADN viral, o al menos de VPH del tipo 16, está relacionado con el incremento en el riesgo del desarrollo de una lesión cervical asociada a VPH. (Lorincz AT, 2003)

Actualmente, no existe un consenso sobre cuál de los métodos disponibles es el más exacto para la cuantificación de ADN viral en una muestra, pero la metodología que se desarrolla con mayor rapidez y tiene importantes ventajas frente al resto es el método de PCR en tiempo real.

DETECCION DE ANTICUERPOS

Los métodos serológicos de VPH no se utilizan en el diagnóstico habitual. Hasta el momento no hay ningún método comercial validado. Las limitaciones de los métodos serológicos en el estudio de la infección por VPH, desde el punto de vista clínico, están asociadas con la gran variedad de tipos, con las reacciones cruzadas que existen entre diversos tipos y la respuesta inmunológica variable (la ausencia de anticuerpos no implica, como en otras infecciones víricas, la ausencia de infección). Hasta el momento, todos los métodos serológicos descritos son de diseño “in house” y se realizan en un número limitado de laboratorios.

Algunos de estos ensayos se basa en la actualización de “virus-like particles” (VLPs), partículas originadas por el auto ensamblaje de la proteína L1 o L1/L2, que sirven como antígeno unidos a soportes sólidos para detectar los anticuerpos presentes en el suero frente a las proteínas estructurales. Otra estrategia establece el uso de proteínas recombinantes y péptidos sintéticos de VPH, como antígenos. La técnica ELISA con antígenos VLP es específica de tipo y la más frecuente utilizada. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica varía en función del antígeno y el protocolo utilizado. (Randall JK, 2013)

El desarrollo de nuevos métodos en formato múltiple (Luminex), es una tecnología que permitirá la detección de anticuerpos frente a diferentes tipos de VPH simultáneamente. Asimismo, se han desarrollado sistemas de detección de anticuerpos neutralizantes, basados en técnicas de cultivos celulares y biología molecular.

VACUNAS

Actualmente se ha desarrollado la primera generación de vacunas profilácticas contra VPH, que incluye a la vacuna bivalente (contra VPH 16 Y 18) y la tetravalente (contra VPH 16, 18, 6 y 11). Estas vacunas han mostrado una reducción significativa en el desarrollo de lesiones de cérvix, vagina, vulva y región anogenital. Sin embargo para determinar su eficacia en la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino, se requiere de un seguimiento a largo plazo. (Randall JK, 2013)

GARDASIL

Es una nueva vacuna cuadrivalente, protege contra cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18) que son responsables del 70% de los cánceres de cuello uterino y del 90% de las verrugas genitales. Esta vacuna profiláctica está hecha a base de partículas no infecciosas similares al VPH y no contiene timerosal ni mercurio.

La vacuna se administra mediante una serie de tres inyecciones intramusculares durante un periodo de seis meses (a los 0, 2 y 6 meses). El 8 de Junio de 2006, esta vacuna fue autorizada por la administración de Drogas y Alimentos (FDA) convirtiéndose en la primera vacuna autorizada que haya sido desarrollada para prevenir en las mujeres el cáncer de cuello uterino y otras enfermedades causadas por una infección genital por el VPH.(FDA, 2012)

El 9 de Junio de 2006, el comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomendó el uso de la vacuna cuadrivalente en las mujeres entre 9 y 26 años de edad. Idealmente la vacuna debe administrarse antes del inicio de la actividad sexual. Sin embargo, las mujeres sexualmente activas también pueden beneficiarse con la vacuna. Las mujeres infectadas por uno o más tipos de VPH recibirán protección únicamente para el tipo o los tipos en la vacuna que no tienen. (FDA, 2012)

Aunque esta vacuna ofrece un enfoque nuevo prometedor para la prevención del VPH y las condiciones asociadas con el virus, esta vacuna no sustituirá a las otras estrategias de prevención, como las pruebas de detección del cáncer de

cuello uterino o la conducta sexual sin riesgo, porque la vacuna no protegerá contra todos los tipos de infección genital por el VPH. Las recomendaciones para las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino no han cambiado para las mujeres que reciben la vacuna contra el VPH.

Cada dosis tiene un volumen de 0.5 ml y contiene 20 µg, 40µg de las proteínas L1 de los tipos de VPH 6, 11 y 18 respectivamente. La vacuna tiene un periodo de validez de 3 años almacenada entre 2-8 C. La administración de la vacuna es intramuscular. El esquema de vacunación consta de tres dosis administradas de acuerdo a la siguiente posología: 0, 2 y 6 meses. (FDA, 2012)

La vacuna no debe administrarse a niños menores de 9 años ni tampoco a sujetos con la respuesta inmune alterada. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres. La vacuna no está indicada para el tratamiento de cáncer cervical, ni para el tratamiento de las displasias CIN 2/3, VIN 2/3 o verrugas genitales puesto que no tiene efectividad terapéutica.

CERVARIX

Cervarix ha sido desarrollada para prevenir la enfermedad causadas por los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH). Esta producida por la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Es una vacuna recombinante compuesta por partículas VLP tipo L1 de la cápside de los papilomas virus humanos de tipo VPH 16 y VPH 18. La vacuna ha sido formulada con un número de sistema adyuvante, el ASO₄, que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A 3-desacilado (MPL) con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria más potente y duradera. Al igual que la anterior vacuna, al no contener material genético, no puede causar infección en el huésped. (Randall, JK 2013)

Cada dosis tiene un volumen de 0.5 ml y contiene 20 µg de la proteína L1 de cada uno los tipos de VPH vacúnales (VPH 16 y VPH 18). Su periodo de validez es de 3 años almacenada entre 2-8^o C. La administración de la vacuna es intramuscular. El esquema de vacunación son de 3 dosis administradas de acuerdo a la siguiente posología: 0, 1, y 6 meses.

De acuerdo con la indicación propuesta; cervarix previene el cáncer cervical en las mujeres mayores de 10 años de edad, protegiendo frente a la incidencia y persistencia de infecciones, frente a las anormalidades celulares (incluyendo ASCUS), frente a la neoplasia intraepitelial cervical y frente a las lesiones precancerosas (CIN 2) causadas por los papilomavirus del tipo VPH 16 y 18.

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de Estudio: Estudio descriptivo, de tipo retrospectivo.

Área de estudio: Servicio de Colposcopia de la consulta externa de ginecología del Hospital Bertha Calderón Roque, ubicado en la ciudad de Managua, frente al centro cívico. En el periodo comprendido de Noviembre 2015 – febrero 2016.

Universo: El universo estuvo conformado por 250 pacientes con citología cervical positiva para alteraciones de bajo (LEIBG) y alto grado (LEIAG), atendidas en el servicio de colposcopia de la consulta externa de ginecología del HBRC durante, Noviembre 2015-Febrero 2016.

Muestra: La muestra en estudio fue de 50 pacientes (representa el 20%); 27 pacientes con diagnóstico histopatológico de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LIEBG), 23 pacientes con lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIEAG), que se les realizó la técnica de PCR para la genotipificación de los virus del papiloma humano 16, 18 y 33.

Tipo de Muestreo: Probabilístico aleatorio simple. Se seleccionaron 1 de cada 5 expedientes que cumplieron con los criterios del estudio.

Unidad de análisis: Expediente clínico de las pacientes del servicio de colposcopia de la consulta externa de ginecología del HBCR, con resultados histopatológicos de lesión escamosa intraepitelial de bajo y alto grado a quienes se les realizó la prueba de PCR para genotipificación del virus del papiloma humano 16, 18 y 33, en el periodo de noviembre 2015 febrero 2016.

Criterios de inclusión:

- 1- Expediente de las pacientes que acuden al servicio de colposcopia de la consulta externa de ginecología del HBCR con resultado histopatológico de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LIEBG) y lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIEAG).

- 2- Expediente de las pacientes a quienes se les realizó la técnica de PCR para la genotipificación de los virus del papiloma humano 16, 18 y 33.

Fuente de Información:

Secundaria Expediente clínico

Método de recolección de la información:

Previo consentimiento de las autoridades del Hospital Bertha Calderón, se coordinó con el departamento de estadística, se seleccionaron los expedientes que cumplieron con los criterios para el estudio elaborándose fichas de recolección de datos que responde a cada uno de los objetivos específicos de la investigación.

Se seleccionaron las pacientes con resultados histopatológicos para lesiones Intraepiteliales de bajo y alto grado donde se escogió 1 de cada 5 pacientes, se procedió a obtener la muestra cervical con citocepillo, para ser enviadas y procesadas en el laboratorio de biología molecular de la UNAN-MANAGUA, donde se realizó la extracción, purificación y genotipificación del ADN viral mediante la prueba de Reacción de cadena de polimerasa (PCR), los resultados fueron entregados al responsable del servicio de colposcopia para dar información posteriormente a cada paciente.

Procesamiento y análisis de la información:

Una vez llenado el instrumento de recolección de datos, se procedió a codificar e ingresar los datos obtenidos a una base de datos con la ayuda de un software estadístico conocido como SPSS, Versión 23.0 de Windows. Se ingresó códigos válidos para cada variable con el fin de disminuir los posibles errores, luego se realizó un monitoreo de calidad del proceso a través de un muestreo aleatorio y una posterior revisión con el objetivo de detectar errores de transcripción, cuyo límite de error aceptado fue de 0.5-1%.

Finalmente se revisó la base de datos ya terminada en busca de posibles errores de incongruencia.

Una vez lista la base de datos, se procedió analizar las variables cualitativas y cuantitativas, para luego ser analizadas mediante estadísticas descriptivas (frecuencia y porcentaje) posteriormente se diseñó tablas y gráficos para mostrar el comportamiento de las variables y así, dar salida a los objetivos. Así mismo se realizaron cruces de variables con el fin de plasmar de una manera más clara el objetivo que se perseguía.

LISTADO DE VARIABLES.

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas de las pacientes a estudio.

- ✓ Edad
- ✓ Procedencia
- ✓ Estado civil
- ✓ Escolaridad
- ✓ Ocupación
- ✓ Religión

2. identificar los antecedentes gineco-obstetricos asociados a la aparición de la infección del virus del papiloma humano de las pacientes en estudio.

- ✓ Menarca
- ✓ Inicio de vida sexual activa
- ✓ N compañeros sexuales
- ✓ Paridad
- ✓ Uso de condón

3.conocer la frecuencia de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado

- ✓ Casos de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG)
- ✓ Casos de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG)

4.verificar la relación entre las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado y la infección del virus del papiloma humano genotipos 16, 18 y 33.

- ✓ Virus del papiloma humano genotipo 16
- ✓ Virus del papiloma humano genotipo 18
- ✓ Virus del papiloma humano genotipo 33

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas de las pacientes a estudio.

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo de vida de una persona, desde el momento de su nacimiento hasta la fecha del estudio	Años	< 15 15-19 20-35 >35
Procedencia	Se refiere al sitio donde vive la persona y el nivel de accesibilidad que tiene a los servicios públicos.	Área	Urbano Rural
Estado civil	Situación de la persona, determinado por su relación de familia proveniente del matrimonio o parentesco, que establece ciertos deberes y derechos	Condición	Soltera Casada Acompañada Viuda
Escolaridad	Nivel de enseñanza máximo alcanzado	Condición	Analfabeto Alfabeto Primaria Secundaria Técnica Universitaria
Ocupación	Acción o función que se desempeña para ganarse el sustento de cada día	Labor	Ama de casa Asistente del hogar Estudiante Comerciante Profesional
Religión	Conjunto de creencias y dogmas relacionadas a la divinidad	Doctrina	Católica Evangélica Testigo de Jehová Ninguna

2. Identificar los antecedentes gineco-obstetricos asociados a la aparición de la infección del virus del papiloma humano de las pacientes en estudio.

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
Menarca	Edad en que aparece la primera menstruación	Años	11-13 14-16
Inicio de vida sexual	Edad en que la paciente tuvo su primera relación sexual	Años	<15 15-20 >20
Compañeros sexuales	Numero de compañeros que han convivido sexualmente con la paciente hasta el momento de la última consulta medica	Numero	1 2-3 >4
Paridad	Número de partos hasta el momento de inicio del diagnostico	Total de partos	Nulípara Multípara
Uso de condón	Método anticonceptivo de barrera de uso temporal que interfiere en la fecundación y en la infección de transmisión sexual.	Condición	SI NO

3.conocer la frecuencia de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
Casos de lesión intraepitelial de bajo grado	Término usado por la nomenclatura del sistema Bethesda, para designar las alteraciones del epitelio que incluye el VPH y la displasia leve.	Condición	Si No
Casos de lesión intraepitelial de alto grado	Término usado por la nomenclatura del sistema Bethesda para designar las alteraciones del epitelio que incluye la displasia moderada, severa y carcinoma in situ.	Condición	Si No

4.verificar la relación entre las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado y la infección del virus del papiloma humano genotipos 16, 18 y 33.

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
VPH genotipo 16	Virus del papiloma humano de alto riesgo para cáncer cervicouterino	Condición	Si No
VPH genotipo 18		Condición	Si No
VPH genotipo 33		Condición	Si No

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Bertha Calderón donde se incluyeron 50 pacientes las cuales tenían diagnóstico previo de LIEBG-LIEAG y se les realizó genotipificación para VPH 16,18 y 33

- **Objetivo 1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN**

Tabla 1 Edad / Procedencia de la paciente

Área/ Edad	Menor de 15 años		15-19 años		20-30 años		30- 40 años		Mayor de 40 años		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Urbano	2	4	5	10	14	28	14	28	3	6	38	76
Rural	-		2	4	7	14	2	4	1	2	12	24
Total	2	4	7	14	21	42	16	32	4	8	50	100

Fuente: Expediente clínico

Una vez procesada la información se encontró que en relación a la edad el 18% (9) corresponden a menores de 20 años, el 42% (21) se encontraban entre los 20-30 años de edad, así como 40% (20) son mayores de 30 años de edad. En cuanto a la procedencia de las pacientes, se observó que 76% (38) proceden de áreas urbanas y 24% (12) de zonas rurales.

Tabla 2. Edad de las pacientes con genotipo de VPH

Genotipos	< 15 años	15-19 años	20-30 años	30-40 años	>40 años	Total
16	-	3	6	7		16
18	-	2	1	-		3
33	-	-	1	1		2
16/18	-	1	8	3	2	14
16/33	-	-	-	3		3
16/18/33	-	-	1	2		3
Negativo	2	1	4	-	2	9
Total	2	6	17	16	2	50

Fuente: Expediente clínico

Los genotipos encontrados según la edad de las pacientes fue el VPH 16 el más frecuente en todos los estratos de la población estudiada. En las edades de más de 30 años arrojó un 14% para este genotipo, seguido de un 12% para las edades de 20 a 30 años mencionando los datos más relevantes. Se presentó un 4% en los menores de 19 años para el VPH 18 y finalmente la infección mixta predominó entre las edades de 20 a más de 40 años con un 34% y 36% respectivamente.

Tabla 3 Estado civil de las pacientes

Estado civil	Frecuencia	Porcentaje
Soltera	9	18
Casada	15	30
Acompañada	25	50
Viuda	1	2
Total	50	100

Fuente: Expediente clínico

El estado civil de las pacientes en estudio encontrado corresponden a un 18% (9) son solteras, 30% (15) son casadas, 50% (25) acompañadas y un 2% (1) se encuentran dentro de otros.

TABLA 4 Escolaridad de las pacientes

Nivel escolar	Frecuencia	Porcentaje
Alfabeta	6	12
Primaria	24	48
Secundaria	15	30
Universitaria	5	10
Total	50	100

Fuente: Expediente clínico

El nivel de escolaridad que se presentó con mayor frecuencia fue el de primaria con 24 pacientes para un 48%, seguido por el nivel de preparación secundaria con 15 pacientes para un 30%, el porcentaje de alfabetas fue de 6 pacientes para un 12% y por último el nivel universitario estuvo representado por 5 pacientes para un 10%.

Tabla 5 Ocupación de las pacientes

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Ama de casa	38	76
Estudiante	3	6
Comerciante	6	12
Profesional	2	4
Asistente del Hogar	1	2
Total	50	100

Fuente: Expediente clínico

La ocupación de las pacientes fue: ama de casa 38 (76%), estudiantes 3 (6%), comerciantes 6 (12%), profesionales 2 (4%), otros 1 (2%).

Tabla 6. Religión de las pacientes

Tipo de religión	Frecuencia	Porcentaje
Católica	23	46
Evangélica	20	40
Testigo de Jehová	1	2
Ninguna	6	12
Total	50	100

Fuente: Expediente clínico

En relación a la religión la más predominante fue la católica con 23 pacientes (46%), seguida de la evangélica con un total de 20 (40%), 6 pacientes q corresponden a un 12% indicaron no pertenecer a ninguna religión y 1(2%) eran otras religiones.

- **Objetivo 2.** ANTECEDENTES GINEC-OBSTETRICOS DE LAS PACIENTES A ESTUDIO.

Tabla 7. Menarca de las pacientes

Edad de menarca		Frecuencia	Porcentaje
	Menor de 10 años	5	10
	10-13 años	39	78
	14-16 años	6	12
	Total	50	100

Fuente: Expediente clínico.

Entre los resultados de los antecedentes gineco-obstetricos estudiados encontramos que 5 mujeres (10%) presentaron su menarca antes de los 10 años, 38 (76%) lo presentaron entre los 10-13 años y un 6 (12%) lo presento entre los 14 y 16 años.

Tabla 8. Inicio de vida sexual/ Lesión intraepitelial

Edad de inicio	LIEAG		LIEBG		Total	
	N	%	N	%	N	%
Menor de 15 años	7	14	8	16	15	30
15-20 años	12	24	18	36	30	60
Mayor de 20 años	3	6	2	4	5	10
Total	22	44	28	56	50	100

Fuente: Expediente clínico

El inicio de la vida sexual activa se dio más frecuentemente en el intervalo de edad de 15 a 20 años con 30 pacientes (60%), seguido por el intervalo de edad de las menores de 15 años con 15 pacientes (30%) y por ultimo las mayores de

20 años con 5 pacientes (10%). Las edades más afectadas por las lesiones Intraepiteliales fueron de 15 a 20 años, respectivamente 24% para lesiones intraepiteliales de alto grado y 36% para lesiones Intraepiteliales de bajo grado.

Tabla 9. Numero de compañeros sexuales/Lesión intraepitelial cervical

Numero de compañeros sexuales	LIEAG		LIEBG		Total	
	N	%	N	%	N	%
1	5	10	8	16	13	26
2-3	17	34	16	32	33	66
más de 4	1	2	3	6	4	8
Total	23	46	27	54	50	100

Fuente: Expediente clínico

En lo que respecta al número de compañeros sexuales de las pacientes en estudio 33 mujeres (66%) tuvieron 2-3 compañeros sexuales y 13 mujeres (26%) tuvieron solamente un compañero el otro restante que corresponde a 4 mujeres (8%) habían tenido 4 o más compañeros sexuales.

Tabla 10. Paridad de las pacientes

Paridad	Frecuencia	Porcentaje
Nulípara	9	18%
Múltipara	41	82%
Total	50	100 %

Fuente: Expediente clínico

En relación a la paridad, un total de 41 pacientes (82%) estaba representado por múltiparas, mientras que por otro lado 9 pacientes (18%) son nulíparas.

Tabla 11. Uso de preservativo

Tipo de método	SI		NO		Total	
	N	%	N	%	N	%
Uso de condón	6	12	44	88	50	100

Fuente: Expediente clínico

En relación al uso de condón se encontró que de las 50 pacientes del estudio solo 6 pacientes 12% respectivamente usaban condón.

Tabla 12. Relación tipo de lesión intraepitelial y genotipo de VPH

Genotipo	LIEAG		LIEBG		Total	
	N	%	N	%	N	%
16	9	18	7	14	16	32
18	1	2	2	4	3	6
33	-	-	2	4	2	4
16/18	8	16	6	12	14	28
16/33	1	2	2	4	3	6
16/18/33	2	4	1	2	3	6
Negativo	2	4	7	14	9	18
Total	23	46	27	54	50	100

Fuente: Expediente clínico

Los genotipos de VPH estudiados según la lesión diagnosticada por biopsia. El 82% (41 pacientes) resultaron positivas para cualquiera de los genotipos de VPH en estudio y 9 (18%) resultaron negativas para los genotipos en estudio. De las 50 pacientes de estas el 52% (n: 27/50) con lesión intraepitelial de bajo grado y el 46% (n: 23/50) con lesión intraepitelial de alto grado.

Del 46% de las LIEAG, el 18% está relacionado con el tipo 16 y el 16% causado por la infección mixta 16 y 18. Al igual que las LIEBG representaron 54% de esto el 14% se relacionó con el genotipo 16 , seguido por la presencia de infección mixta genotipos 16 y 18 que represento un 12% respectivamente.

En relación con la frecuencia de virus por genotipos se encontró que el de mayor frecuencia corresponde al genotipo 16 con un 39% (n: 16/41), seguido del genotipo 18 con un 7% (n: 3/41) y el genotipo 33 con un 7% (n: 2/41). Se presentaron de igual forma infecciones mixtas predominando con un 32% (n: 13/41) infección por VPH 16 y 18, un 10% (n: 4/41) para la infección ocasionada por VPH 16 y 33 y finalmente un 7% (n: 3/41) para la infección mixta de VPH 16, 18 y 33.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En el presente estudio se evidencio que las mujeres que se encontraban en edades de 20-30 años presentaron mayor afectación, con un porcentaje bajo de las edades menores de 19 años (18%), esto puede estar relacionado que en más del 80% de los casos hay regresión espontanea, el sistema inmunitario elimina el virus y la infección ya no aparece. Un 3 a 10 % de las pacientes no pueden eliminar el ADN viral, la carga persiste por más de un año produciendo una infección persistente, lo que representa un factor de riesgo de progresión siendo observado más frecuentemente después de los 30 años. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Miguel Sarduy, Ysis M. y Col. en su estudio de “Lesiones Intraepiteliales de bajo grado, regresión, persistencia y progresión”, publicado en la revista cubana de Ginecología en el año 2009. (15)

Con lo que se refiere al origen geográfico de las pacientes y la religión que profesan, se encontró que el 76% de las pacientes procedían de área Urbana y 46% eran Católicas, mientras que el 24% de estas procedían de área Rural y 40% eran Evangélicas. Esto se debe en parte a que el estudio se realizó en un hospital de referencia nacional en un área urbana; y por otro lado al fácil acceso que presta esta unidad para la población urbana en comparación a la población rural en donde su acceso a las unidades de salud es menos frecuente por su situación geográfica así como por su nivel sociocultural. Estos resultados guardan relación con los encontrados por Zeledón Contreras es su estudio realizado en año 2007 en el Hospital Fernando Vélez Paiz. (16) En relación a la religión de los pacientes, aunque no está completamente documentada como un factor de riesgo para patología cervical, juega un papel importante en el desarrollo de las sociedades y la concepción de la sexualidad

En relación al nivel de escolaridad y ocupación, se encontró que el 48% de las pacientes tenían una preparación académica hasta el nivel de primaria y el 30% nivel de secundaria; sin embargo el 76% de estas pacientes eran amas de casa y solo el 4% tenían nivel académico superior (profesionales); estando en su mayoría en unión de hecho estable 50% de las pacientes. Es bien conocido que

un bajo nivel socioeconómico (bajo nivel de escolaridad) es un factor de riesgo para patología cervical ya que están propensas a la promiscuidad y a un inicio temprano de relaciones sexuales. Estos resultados guardan relación con los encontrados por Zeledón Contreras en su estudio realizado en año 2007 en el Hospital Fernando Vélez Paiz y por Omier, D. y Taylor, E. en el año 1992 realizado en Corn Island y Laguna de Perlas. (16,17)

En relación a la edad de la primera menstruación y el inicio de la vida sexual activa se encontró que el 78% de los pacientes tuvieron su primer episodio menstrual en el intervalo de edad de 11-13^a y el 60% de las pacientes iniciaron su vida sexual de los 15^a -20. Estos dos datos son de suma importancia para el desarrollo de patología cervical ya que como es bien sabido el riesgo de NIC aumenta 26 veces en las mujeres que iniciaron vida sexual en los dos primeros años posterior a la menarca ya que la exposición a los mutágenos se sabe que es más fácil que desvíen hacia la vía neoplásica las células si éstas se encuentran en una metaplasia activa. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Miguel Sarduy, Ysis M. y Col. en el año 2009. y por Montero, Bosque y Col. en su estudio "Tratamiento y Seguimiento de las lesiones Pre-malignas del cuello uterino" en diciembre 2008. (15,18)

Con lo que se refiere al uso del preservativo (condón), el 12% de las pacientes si los usaban. Ya está descrito en la literatura internacional la relación del no uso del condón y las infecciones de transmisión sexual que favorecerán la aparición de lesiones premalignas de cérvix. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Miguel Sarduy, Ysis M. y Col. en su estudio publicado en el año 2009 y están descritos en el libro de Ginecología Oncológica 4 Edición año 2006 por Berek Jonathan. (15,19)

En relación al Número de compañeros sexuales se encontró que el 66% de los pacientes tenían 2 a 3 compañeros sexuales. Como bien sabemos a mayor número de compañeros sexuales mayor será el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual como es el VPH y así mismo de desarrollar

una lesión pre-maligna de cérvix. Estos resultados guardan relación con los encontrados por Zeledón Contreras en su estudio realizado en año 2007 y por Ruiz, Silva y Col. en el año 1999. (6, 16)

Con respecto a la paridad de las pacientes en estudio, se encontró que el 82% de las pacientes eran multíparas. Aún no se han determinado las razones fisiológicas de esta relación; sin embargo, se ha considerado que los cambios hormonales relacionados con el embarazo, como el estado de inmunosupresión fisiológica que este induce y los traumatismos cervicales en el momento del parto pudiesen tener alguna función. Estos resultados guardan relación con los encontrados Omier, D. y Taylor, E. en el año 1992 realizado en Corn Island y Laguna de Perlas y Zeledón Contreras en su estudio realizado en año 2007 en el Hospital Fernando Véllez Paiz. (6, 16, 17)

Este estudio reveló que la presencia de genotipo 16 fue el más frecuente en toda la población de estudio, este se presentó en las pacientes de 35 años con un 18%. Seguido del genotipo 18 y por último el genotipo 33 esto coincide con lo reportado en la literatura y estudios realizados. El papilomavirus tipo 16 siendo el más frecuente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad de los tumores, mientras que el papilomavirus tipo 18 está involucrado en el 20% de los mismos. (Reimers, Anderson, Rosemberg, Henson & Castle, 2009). Un estudio realizado en Chile en muestras de adenocarcinoma para detectar y tipificar el VPH en biopsias utilizando metodologías combinadas de PCR y enzimas de restricción (PCR-RFLP) (2009), demostraron, VPH 16 (81%) fue altamente predominante sobre los otros tipos virales, existiendo una baja frecuencia de VPH 18 (13%). Resultados similares se han observado en otras series de casos latinoamericanos donde la frecuencia de VPH 16 fue de 82.6% y 13% para VPH 18 (Santos C, Muños N, Klug S, Almonte M, Guerreiro I, Álvarez M, et al., 2001). La distribución de subtipos de VPH entre las muestras positivas señalan al VPH 16 como el más frecuente (20.7%), según en la investigación aleatoria de población en general de Barcelona en el año 2003. El VPH 33 refleja

menores porcentajes de prevalencia, en donde las variaciones geográficas juegan un papel importante en el predominio de uno u otro tipo de VPH.

Las infecciones mixtas se definen como dos o más tipos de virus en espécimen cervical de la paciente. El presente estudio se encontró que la coinfección más frecuente fue el genotipo 16/18 representada por un 32%, con mayor frecuencia de afectación en las edades mayor de 20 años. Como sabemos a mayor edad mayor riesgo de presentar una o más infecciones por los diferentes genotipos. Estos resultados guardan relación con un estudio en el cual se observó que, existen virus coinfectantes en las muestras analizadas en el estudio de detección y tipificación del virus del papiloma humano en mujeres con alteraciones ginecológicas compatibles en Argentina (Deluca et.al 2001). Otra investigación realizada en México (Tamayo 2002) sobre la asociación y predilección de riesgo de lesión intraepitelial escamosa y cáncer cervicouterino en función de factores: Virus del papiloma humano (...), arrojó un 26.1% con dos tipos de virus y 19.8 % con tres tipos de virus.

En relación a la frecuencia de genotipos de VPH encontrados según las lesiones Intraepiteliales de alto y bajo grado los genotipos más frecuentes encontrados para ambos fueron 16 con un 18% y 14% , la coinfección de VPH 16/18 representado por 16% y 12% , para VPH 16/18/33 4% y 2% respectivamente. Ya está descrito en la literatura que el virus oncogénico más frecuente encontrado es el VPH 16. Estos hallazgos tienen una relación con la investigación detección y tipificación del virus de papiloma humano en mujeres con alteraciones ginecológicas compatibles en Argentina (Deluca et al 2001).

CONCLUSIONES

- La población estudiada se encontraba entre los 20 a 35 años de edad, de religión católica, en unión de hecho estable, quienes cursaron algún nivel de primaria y de ocupación ama de casa.

- En los antecedentes Gineco.obstetricos, con un inicio de vida sexual activa a partir de los 15 años de edad, con un promedio de 2-3 compañeros sexuales, siendo la mayoría multíparas.

- El Virus del Papiloma Humano estuvo presente en la gran mayoría de las pacientes con lesiones Intraepiteliales de bajo y alto grado, el genotipo más frecuente fue el tipo 16 y menos de la mitad se asociaron al tipo 16 y 18. El genotipo 33 fue el menos representativo con un 4%

- Los resultados más relevantes de las pacientes en estudio fueron: 8 de cada 10 pacientes presentaron infección por VPH (82%), el genotipo más frecuente fue el 16 con un 32%, seguido del genotipo 18 con un 6%, el 26% de las pacientes presentaron infecciones mixtas con los genotipos 16/18 y 6% de las pacientes presentaron asociación con los 3 virus.

RECOMENDACIONES

- ✓ Realizar programas de concientización o consejería a pacientes diagnosticadas con LEIAG Y LEIBG en el cumplimiento de las orientaciones del personal y la importancia del uso de preservativo como disciplina apropiada para la prevención de las ITS.

- ✓ Al Ministerio de Salud (MINSa). Promover la incorporación y uso de pruebas de detección viral sensibles y específicas dirigidas para la investigación del Virus del Papiloma Humano.

Así mismo, orientar al seguimiento de las pacientes afectadas con el VPH para obtener datos epidemiológicos con fines investigativos para genotipificar el papilomavirus predominantes en Nicaragua así como la vigilancia médica de estas pacientes para futuras investigaciones.

Establecer estrategias de prevención tales como la incorporación de las vacunas contra los diferentes genotipos de VPH, al esquema de vacunación para disminuir la incidencia de VPH y cáncer cervicouterino.

BIBLIOGRAFIA

1. Center for disease control and prevention. Frequently asked questions about HPV vaccine safety. HPV Today N° 6. Madrid: comunicación en salud. March, 2012.
2. García Tamayo Jorge, Molina Julia. El VPH y el cáncer cervical. septiembre 2012. UNAM México.
3. Khan MJ, Castle P E, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR y cols. The elevated 10-years risk of cervical precancer and cáncer in woman with human papilomavirus (HPV) type 16 or 18 and the posible utility of typespecific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Institute. 2005; 97: 1072-9.
4. Muñoz N, Bosch F X, Herrero R, Castellsague, Shah KV y cols. Epidemiologic classification of human papilomavirus types associated with cervical cáncer. N England J Med. 2003; 348(6): 518-27.
5. The heath professional´s HPV: Human Papilomavirus and cervical cáncer. The European Consortium for cervical cáncer education. Taylor & Francis Group 2004.
6. Chávez Avilés Roger. Comportamiento de las lesiones premalignas del cérvix en pacientes que acuden al servicio de consulta externa de ginecología del hospital Bertha Calderón Roque. UNAN MANAGUA. 2010
7. Serman Felipe. Cáncer cervicouterino: epidemiologia, historia natural y rol del virus del papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. Revista chilena de Ginecología y Obstetricia. Septiembre 2002.
8. O. Angélica Melo A, Sonia Montenegro H, Terry Hooper. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX Región-Chile. Rev Méd Chile 2003; 131: 1382-1390.
9. Curiel Valdes Jose de Jesus. Virus de Papiloma Humana, una versión para todos. Elsevier Masson Doyma Mexico SA. 2006
10. García – Carrancá. Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano y perspectivas para la prevención y el control del cáncer cervicouterino. Salud Pública Mex 2003;45 supl 3:S437-S442.
11. Wermo B A, Levine AJ, Howley P M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science 1990; 248:76-79.

12. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA. Human papillomavirus a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:2-9.
13. Bosch XJ. Epidemiología de las infecciones por el papilomavirus humano: nuevas opciones para la prevención del cáncer cervical. Salud publica Mex 2003; 45 supl 3: s326-s339.
14. Franco L.E. primary screening of cervical cancer with human papillomavirus Test. JNCI 2003; 31: 89-96.
15. Miguel Sarduy Nápoles; Ysis M. Martínez Chang; Raúl Vasallo Prieto. Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. Regresión, persistencia y progresión a los dos años de evolución. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2009; 35(3)
16. Dr. Zeledón Contreras. Correlación Citológica, Colposcópica e Histológica de las Lesiones Premalignas de Cérvix en Pacientes atendidas en el Hospital Fernando Vélez Paiz. Publicada 2007, Managua, Nicaragua.
17. Omier, D. y Taylor, E. Corn Island y Laguna de Perlas. Relación de las enfermedades de transmisión sexual con neoplasia cervical. Publicada en 1992. Managua, Nicaragua.
18. Jorge Felipe Montero León, Omar de Jesús Bosques Diego, Rodolfo Delgado Almanza, Israel Díaz Ortega. Tratamiento y seguimiento de las lesiones premalignas del cuello uterino. Rev Cubana Cir v.47 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2008.
19. Ginecología Oncológica por Berek Jonathan 4ta Edición año 2006.
20. Lazo, E. (2015). *Tipificación del Virus del Papiloma Humano en pacientes con citología cervical anormal, atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense, en los meses de Julio a Diciembre del 2014* (Tesis de maestría). Hospital Alemán Nicaragüense, Managua, Nicaragua.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Correlación entre la infección por virus del papiloma humano genotipo 16, 18, 33 y lesiones intraepiteliales cervicales diagnosticadas por biopsia en pacientes atendidas en el servicio de colposcopia del Hospital Bertha Calderón Roque, noviembre 2015 – febrero 2016.

N. expediente _____

1. Características sociodemográficas de las pacientes a estudio.

Edad < 15 _____

15-19 _____

20-30 _____

30-40 _____

>40 _____

Procedencia

Urbano _____

Rural _____

Estado civil

Soltera _____

Casada _____

Acompañada _____

Viuda _____

Escolaridad

Analfabeta _____

Alfabeta _____

Primaria _____

Secundaria _____

Técnica _____

Universitaria _____

Ocupación

Ama de casa_____

Estudiante_____

Comerciante_____

Profesional_____

Domestica_____

Religión

Católica_____

Evangélica_____

Testigo de Jehová_____

Ninguna_____

2. Antecedentes Gineco-Obstetricos

Menarca

11-13_____

14-16_____

Inicio de vida sexual

<15_____

15-20_____

>20_____

Compañeros sexuales

1_____

2-3_____

>4_____

Paridad

Nulípara_____

Multípara_____

Preservativo

Uso de condón SI_____

NO_____

3. Frecuencia de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.

Casos de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado_____

Casos de lesión intraepitelial escamosa de alto grado_____

4. Relación entre las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado y la infección del virus del papiloma humano genotipos 16, 18 y 33.

VPH genotipo 16_____

VPH genotipo 18_____

VPH genotipo 33_____

Negativo_____

GRAFICO 1

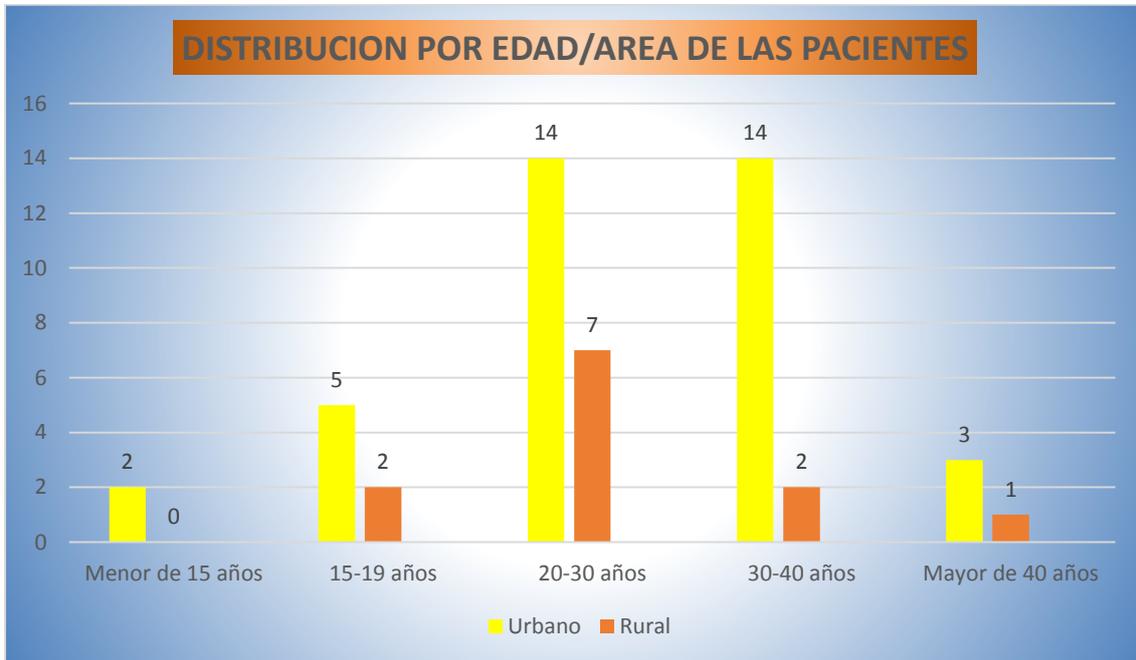


GRAFICO 2

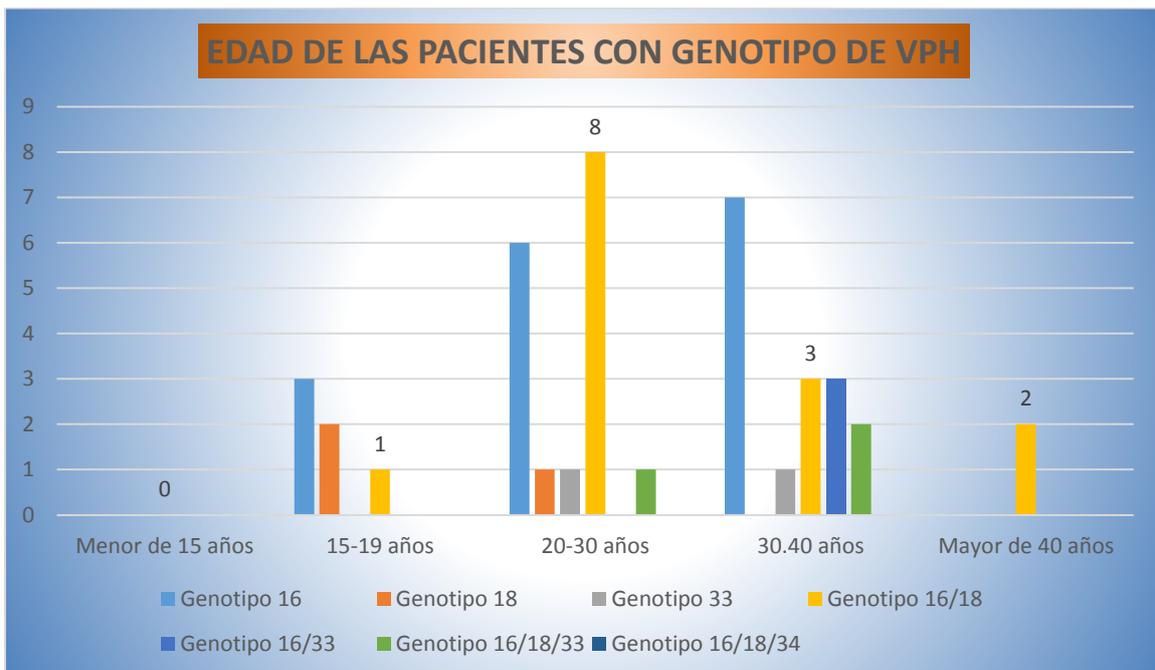


GRAFICO 3

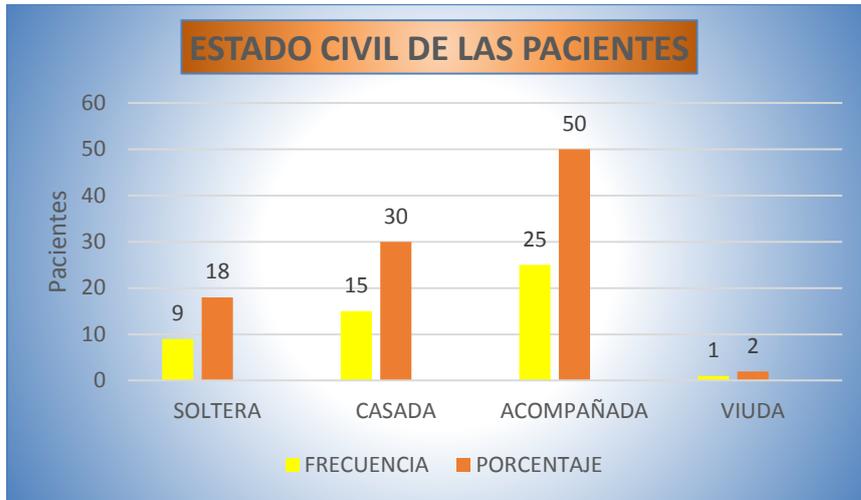


GRAFICO 4

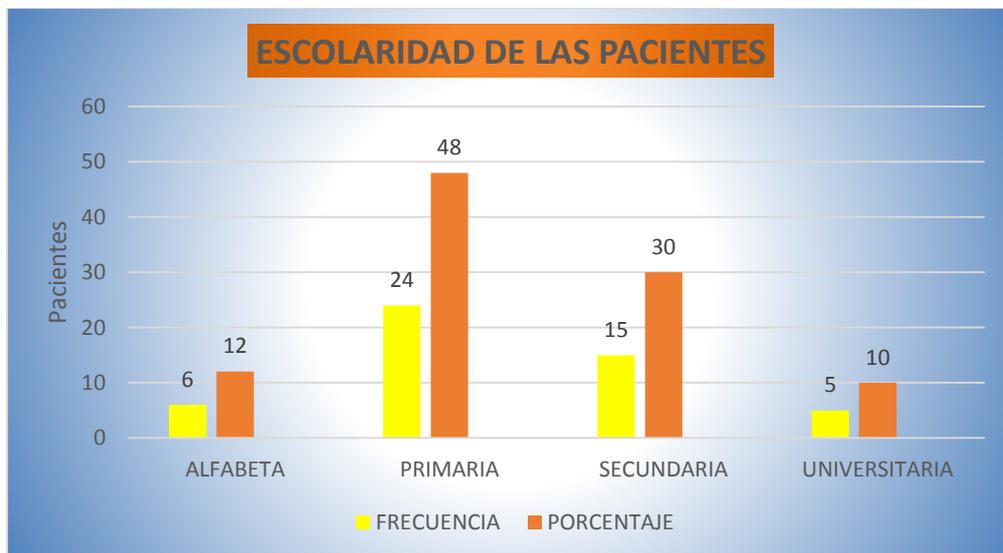


GRAFICO 5

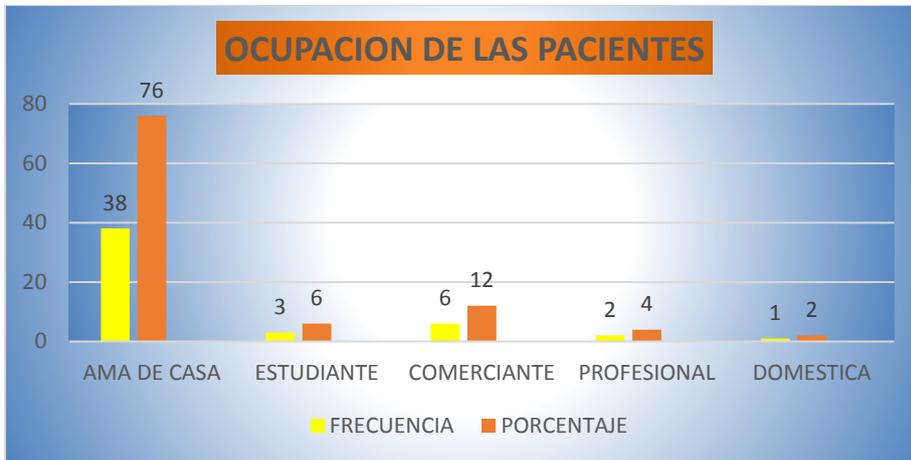


GRAFICO 6

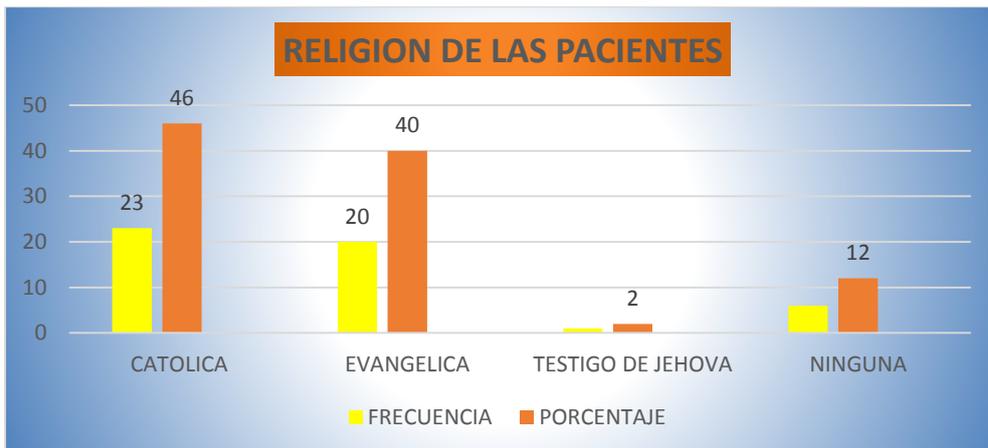


GRAFICO 7

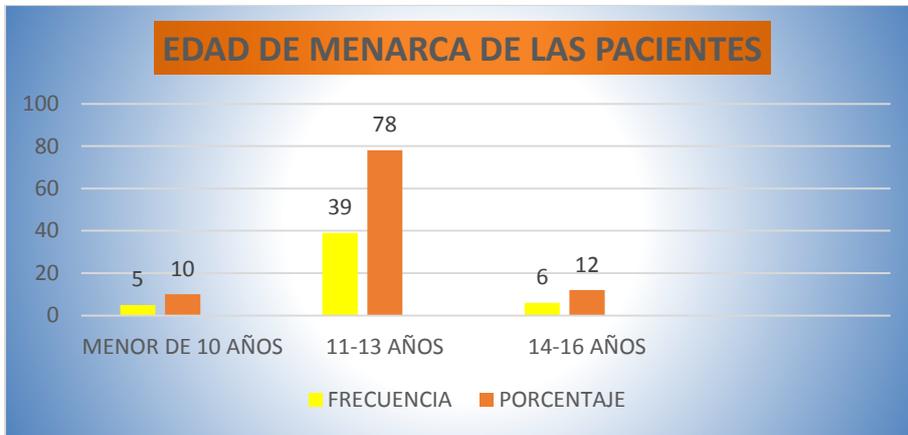


GRAFICO 8

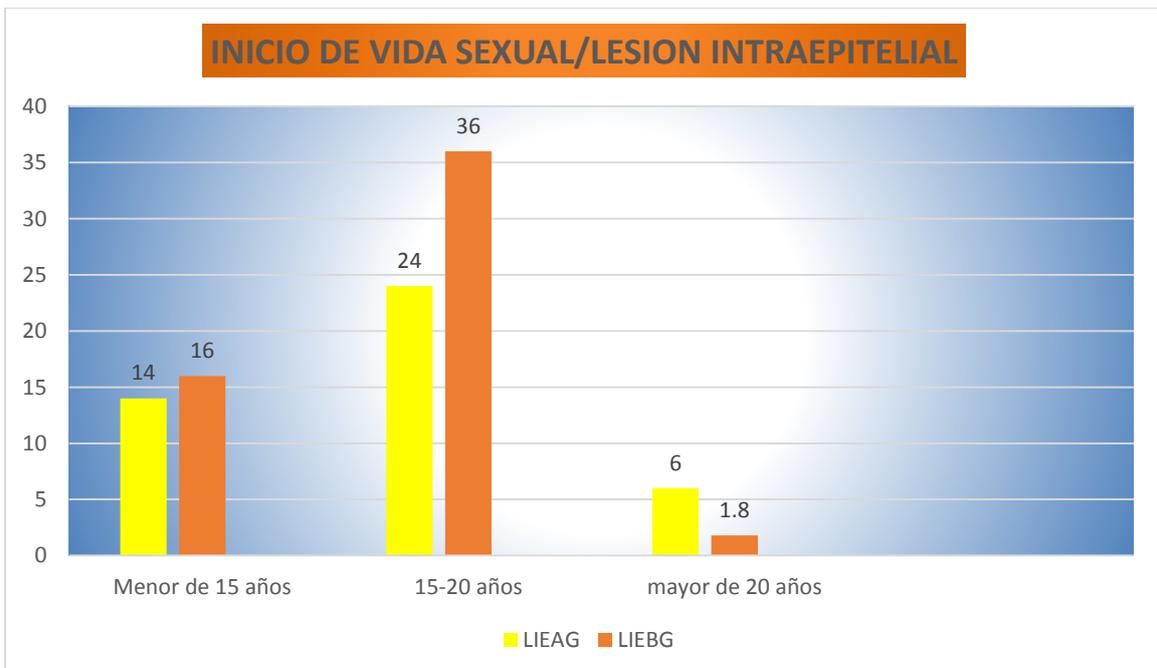


GRAFICO 9

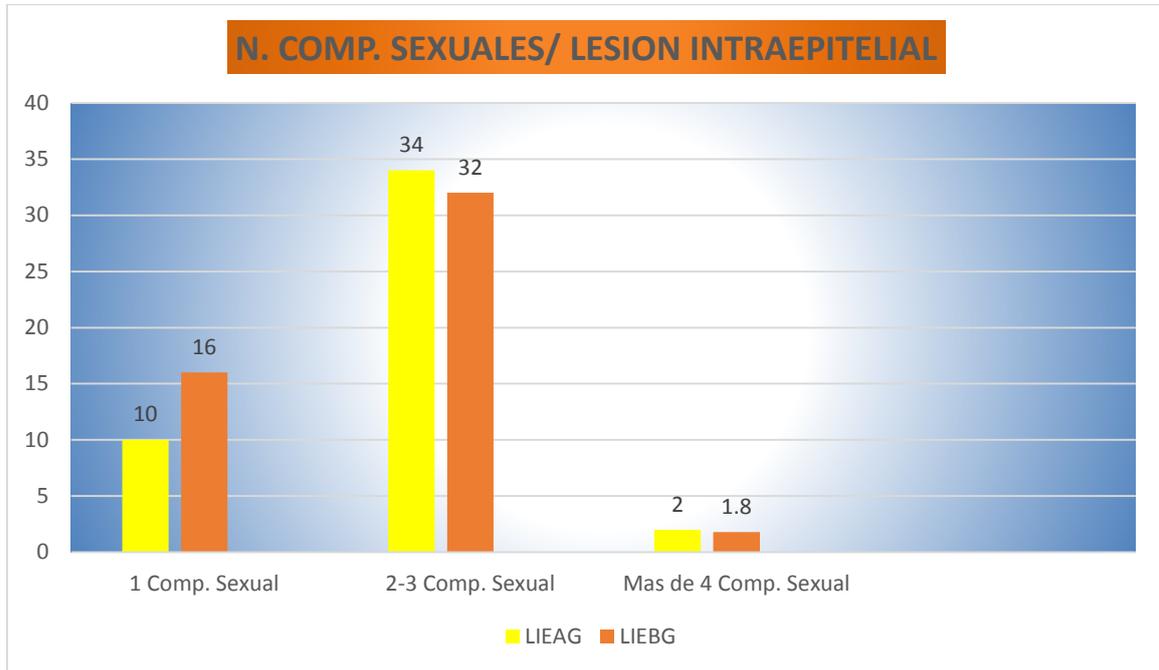


GRAFICO 10

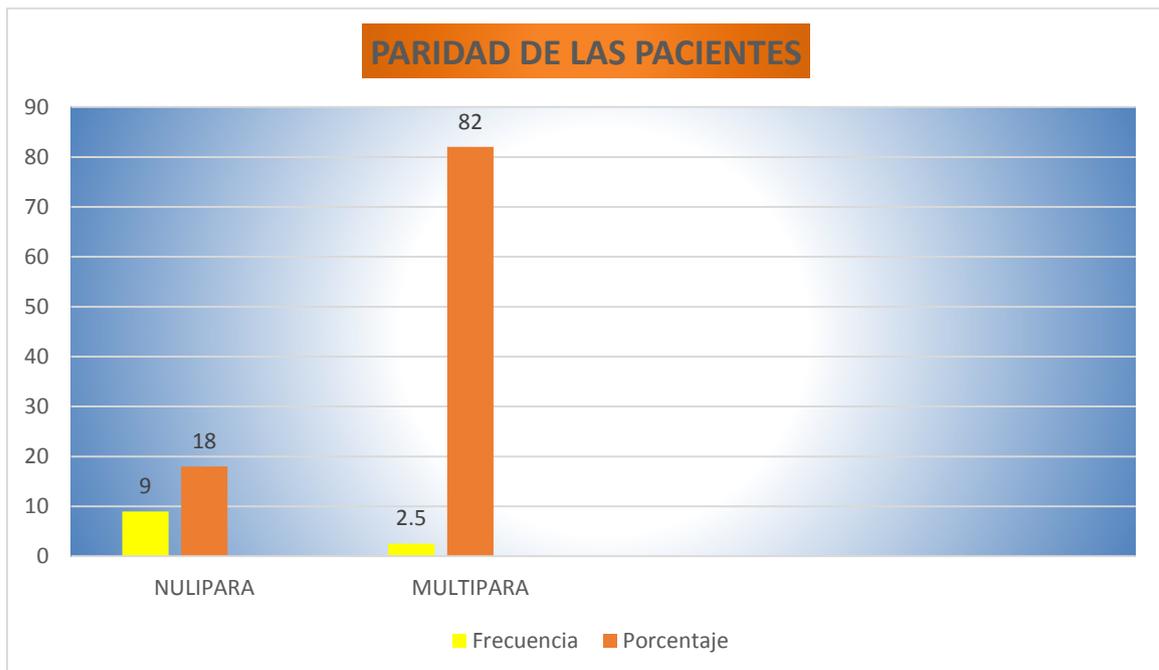


GRAFICO 11



GRAFICO 12

