

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**UNIDAD CENTRAL**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA DE MEDICINA**



**“DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE INFECCIONES DE ALTO RIESGO A TRAVÉS DEL MÉTODO DE TAMIZAJE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUJERES DE 30 A 59 AÑOS DE EDAD, DE LA ZONA RURAL DE SAN LORENZO, SAN VICENTE 2015-2016”**

**PRESENTADO POR:**

**MARGARITA NOHEMY ALVARADO RAMIREZ**

**LISSETTE ABIGAIL CABEZAS MÉNDEZ**

**ANDREA YADIRA CALLEJAS COLATO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**DOCTOR EN MEDICINA**

**ASESOR: DR. ADALBERTO COTO SANCHEZ**

**SAN SALVADOR, OCTUBRE DE 2017**

## CONTENIDO

	PÁGINA
Resumen	i
Introducción	ii
1. Objetivos	1
1.1 Objetivo general	1
1.2 Objetivos específicos	1
2. Marco teórico	2
2.1 Generalidades	2
2.2 Cancer cervico uterino	3
2.2.1 Incidencia	3
2.2.2 Factores de riesgo	4
2.2.3 Clasificación	7
2.2.4 Presentación clínica	8
2.2.5 Pruebas de tamizaje	9
2.2.6 Vacunación	9
2.2.7 Tratamiento	12
2.3 Virus de papiloma humano	14
2.3.1 Aspectos virológicos	15
2.3.2 Ciclo de vida	15
2.3.3 Tipos de virus de papiloma humano	16
2.3.4 Transmisión de virus de papiloma humano	17
2.3.5 Infección neoplásica por virus de papiloma humano	18
2.3.6 Evolución natural de la infección	19

2.3.7	Factores de riesgo	20
2.3.8	Patología	20
2.4	Prueba de ADN de VPH	22
2.4.1	Características general	22
2.4.2	Captura hibrida de exploración primaria	24
2.4.3	Diagnostico morfológico	25
2.4.4	Detección de secuencias genómicas	25
2.4.5	Reacción en cadena de polimerasa	26
2.4.6	Captura de híbridos	26
2.4.7	Prueba VPH care	28
3.	Diseño metodológico	32
3.1	Operacionalizacion de variables	35
4.	Resultados	38
5.	Discusión	47
6.	Conclusiones	50
7.	Recomendaciones	52
	Bibliografía	54
	Anexos	57
	Anexo 1-A: Factores de riesgo	57
	Anexo 1-B, C y D: Clasificación del virus de papiloma humano y lesiones asociadas	58
	Anexo 1-E: Tipos de pruebas VPH utilizadas para tamizaje	59

Anexo 1-F: Sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas para VPH	60
Anexo 1-G: Técnica para tomar prueba de tamizaje VPH Care	61
Anexo 2-A: Ficha de vaciamiento de información	62

## **RESUMEN**

La infección por virus de papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes a nivel mundial. La presente investigación tiene como objetivo identificar el proceso diagnóstico y de seguimiento de infecciones de alto riesgo a través del método de tamizaje virus de papiloma humano en mujeres de 30 a 59 años de la zona rural de San Lorenzo, San Vicente en 2015 – 2016. Caracterizando epidemiológicamente a las mujeres con resultados positivos a infecciones de alto riesgo por virus de papiloma humano y describiendo el seguimiento posterior al diagnóstico según directrices de Organización mundial para la salud y Organización Panamericana de la Salud año 2014. Por tal fin se hace uso del método de investigación científica de tipo descriptivo, en una población de 103 mujeres que se sometieron al tamizaje, de las cuales 9 obtuvieron resultados positivos. Para obtener la información se utilizó una ficha de vaciamiento de información, dando como resultado que el total de las mujeres estudiadas presentaba factores de riesgo relacionados a la presencia de VPH y que de la misma manera, el total de las mujeres diagnosticadas fue referida, recibió tratamiento oportuno y posteriormente fue retornada a la UCSF-B Santa Lucia, San Lorenzo, por lo cual se concluye que las mujeres con resultados positivos a la prueba presentan características epidemiológicas altamente relacionadas con el VPH. Por lo tanto se hace énfasis en reforzar la implementación de estilos de vida saludables, promoción de estrategias de participación social que ayuden a prevenir la aparición del cáncer cervico uterino.

**Palabras claves:** Virus de papiloma humano, infecciones de alto riesgo, tratamiento oportuno.

## INTRODUCCIÓN

La infección por virus de papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en la población mundial. Se calcula que un gran porcentaje de la población sexualmente activa está infectada por algún tipo de VPH.

En muchas ocasiones puede encontrarse latente y se mantiene asintomático por períodos largos de tiempo, en la mayoría de personas infectadas se presenta como una infección subclínica, su detección y tratamiento no se dan de forma oportuna y, por lo tanto, el contagio aumenta día con día.

En 1920 el doctor George Nicolás Papanicolaou comenzó estudios citológicos en humanos y fue su esposa su primer sujeto de experimentación a largo plazo; posteriormente, se enfocó en estudios fisiológicos del ovario y del útero mediante estudios citológicos y publicó en 1925 un estudio sobre citologías de pacientes con cáncer, trabajo que presentó en Michigan en 1928 y se publicó en *Proceedings of the Conference* el mismo año.

De manera simultánea, en 1927 el doctor Aurel Babes presentó ante la Sociedad de Ginecología de Bucarest su trabajo sobre el diagnóstico de cáncer del cuello uterino mediante frotis, el cual publicó en 1928. Por otra parte, Hans Peter Hinselmann, profesor de ginecología de la Universidad de Bonn, Alemania, publicó un capítulo sobre la etiología, los síntomas y el diagnóstico del cáncer uterino, en la tercera edición del libro *Handbook and Gynecology*; sin embargo, no quedó satisfecho con los métodos de palpación e inspección visual para realizar el diagnóstico del cáncer cervical y deseaba poder analizar imágenes ampliadas del cérvix con una visión binocular y tridimensional. Esto lo llevó a la construcción del colposcopio, el cual usó por primera vez en diciembre de 1924; el desarrollo y la utilidad del colposcopio como tal lo publicó al año siguiente.

A pesar del poco impacto que hasta entonces tuvieron los trabajos de Papanicolaou, él continuó trabajando y en 1940, en colaboración con Herbert Traut, publicó en el *American Journal Of Obstetrics and Gynecology* la identificación de células cancerosas del cérvix uterino y del endometrio en citologías vaginales con sospecha de cáncer. Su trabajo comenzó a cobrar relevancia en la comunidad ginecológica y numerosos estudios confirmaron la utilidad de la prueba y en algunos hospitales se comenzó a utilizar para la detección de cáncer cervical; entonces se le llamó “Papanicolaou”, como se le conoce hasta el día de ahora.

Por su parte el doctor Harald zur Hausen propuso en 1975, basado en diversas evidencias, que el virus del papiloma humano (VPH) era el agente etiológico del cáncer cervical. En 1972 se iniciaron los estudios para tratar de establecer la relación entre el VPH y el cáncer cervical.

Desde hace muchos años, la citología cervico vaginal ha sido la prueba de tamizaje para la búsqueda de cáncer cervico uterino, asociado a la presencia del VPH sin embargo, con los avances de pruebas de biología molecular como el reconocimiento del ADN del VPH en pacientes infectadas, se ha podido brindar mayor cobertura a la población.

La prueba del VPH es un método de tamizaje relativamente nuevo, aplicado en países en vías de desarrollo. En El Salvador se creó un programa de prevención a través de la prueba VPH care que se inició en el 2012.

La prueba de ADN de VPH detecta los tipos oncogénicos que se alojan en el cuello uterino e indica si una mujer está infectada, es una prueba sencilla que puede ser tomada por personal capacitado e incluso por la paciente.

Está diseñada para países en donde no se cuenta con el fácil acceso de colposcopia y así lograr disminuir la mortalidad en mujeres en edad fértil, a través de la detección precoz y tratamiento oportuno y de esta manera realizar acciones para la prevención de estadios más avanzados ya que una paciente al ser detectada puede ser referida directamente a crioterapia, biopsia u otro procedimiento sin necesidad de someterse a una colposcopia.

La empresa Quiagen proveedora de la prueba VPH a través de la organización Basic Health International envía tamizajes a El Salvador en el año 2012 para la realización de una campaña preventiva de cáncer cervicouterino, en conjunto con el Ministerio de Salud (MINSAL), en la cual se beneficiaron a 2,000 mujeres de los departamentos de la región Paracentral del país. De igual manera se pone en marcha dicha campaña en el año 2013 beneficiando a una población mayor, 8,000 mujeres. Cabe destacar que El Salvador fue el primer país en Latinoamérica y el Caribe en recibir la prueba de VPH y ahora es modelo de prevención de cáncer de cérvix. La prueba ha sido diseñada para países en vías de desarrollo, sin embargo en el mismo año, fue comercializada en China y se ha utilizado en varios países de primer mundo.

La Prueba de VPH, desempeña ya un papel importante, para la prevención del cáncer cervico uterino, para las organizaciones no gubernamentales que impulsan y apoyan dichas campañas e incluso para las instituciones del gobierno las cuales ayudan a desplegar el acceso a la investigación de cáncer de cérvix de alta calidad en regiones con escasos recursos.



## **1. OBJETIVOS**

### **1.1 OBJETIVO GENERAL**

Identificar el proceso diagnóstico y seguimiento de infecciones de alto riesgo a través del método de tamizaje de virus de papiloma humano en mujeres de 30 a 59 años de la zona rural de San Lorenzo, San Vicente en 2015 – 2016.

### **1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Caracterizar epidemiológicamente los casos de mujeres con resultados positivos a lesiones de alto riesgo por virus de papiloma humano.
- Describir el seguimiento de casos posterior al diagnóstico positivo de infecciones de alto riesgo según directrices de Organización Mundial para la Salud y Organización Panamericana de la Salud año 2014.

## **2. MARCO TEORICO**

### **2.1 GENERALIDADES**

La palabra salud proviene del latín *salus-utis*, y que en épocas remotas significaba estar en condiciones de superar una dificultad. Se define como el estado que un organismo presenta al ejercer y desarrollar normalmente todas sus funciones.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y también social, no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia.

Debido a las diferencias biológicas y sociales, el hecho de pertenecer a uno u otro sexo tiene gran impacto en la salud. La salud de la mujer y la niña es especialmente preocupante porque en muchas sociedades se encuentran en una situación de desventaja por la discriminación condicionada por factores socioculturales.

Sin embargo es un derecho de la mujer acceder a los servicios de salud en igualdad de condiciones y oportunidades, a gozar de un medio ambiente sano y con las condiciones sanitarias apropiadas para su desarrollo, recibir información en materia de planificación familiar, salud sexual y reproductiva., recibir la atención oportuna durante el embarazo y el parto, y a la detección y atención de enfermedades como el cáncer mamario y cervicouterino.

Cada año, el cáncer cervicouterino es responsable de la muerte de miles de mujeres en la mayoría de países en desarrollo, es la séptima neoplasia más frecuente en la población mundial y la cuarta causa de muerte más frecuente entre las mujeres.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Cervical Cancer Action/Nuevas opciones para el tamizaje y el tratamiento del cáncer cervicouterino en entornos de escasos recursos/[http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA\\_tamizaje\\_tratamiento.pdf](http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA_tamizaje_tratamiento.pdf)

Es además la segunda neoplasia más común en mujeres de América Latina, y la primera causa de mortalidad en la población femenina de El Salvador.<sup>2</sup> Es inminente recalcar que es un cáncer prevenible mediante tamizaje de en mujeres asintomáticas con el fin de detectar y tratar las lesiones cervicouterinas en etapas tempranas.

## **2.2 CANCER CERVICOUTERINO**

El cáncer cervicouterino es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente. La mayoría de estos cánceres deriva de la infección con el virus del papiloma humano, aunque otros factores del hospedador influyen en la progresión neoplásica después de la infección inicial. En comparación con otros tumores malignos ginecológicos, el cáncer cervicouterino se desarrolla en una población de mujeres más jóvenes.

### **2.2.1 Incidencia**

En general, las incidencias más altas se encuentran en países en vías de desarrollo, y estas naciones contribuyen con 85% a los casos reportados cada año. Los países con ventajas económicas tienen índices mucho menores de cáncer cervicouterino y sólo contribuyen con 3.6% de los casos nuevos. Esta disparidad en la incidencia resalta los éxitos alcanzados con los programas para detección del cáncer cervicouterino en los que se realizan frotis de Papanicolaou en forma regular. En Estados Unidos, dicha neoplasia representa el tercer cáncer ginecológico más frecuente y la onceava neoplasia maligna sólida en las mujeres.<sup>3</sup>

---

2 MINSAL. "Ministerio de Salud oficializa campaña "Prueba que amas tu vida" para la prevención de cáncer cervico uterino y detección temprana de cáncer mamario" [20-October-2010].

3 "Cáncer cervicouterino." Ginecología de Williams, 2e Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham F. Hoffman B.L., Schorge J.O., Schaffer J.I., Halvorson L.M., Bradshaw K.D., Cunningham F Eds. Barbara L. Hoffman, et al. New York, NY: McGraw-Hill, 2014.

En El Salvador el cáncer de cérvix es la primera causa de muerte en mujeres por neoplasias. En la región el país ocupa el tercer lugar tanto en incidencia como en enfermedad.

### **2.2.2 Factores de Riesgo**

Existen factores de riesgo demográficos, médicos y conductuales que pueden potenciar el apareamiento de cáncer cervico uterino. *Ver anexo I-A.*

La mayor parte de los cánceres cervicouterinos se originan de células infectadas con el VPH, que se transmite por contacto sexual. Como sucede con la neoplasia intraepitelial cervical, el primer coito a edad temprana, las múltiples parejas sexuales y la paridad elevada se relacionan con incidencia mucho mayor de esta neoplasia.

El VPH es la principal causa infecciosa del cáncer cervicouterino. Las mujeres infectadas con los subtipos de alto riesgo de VPH tienen un riesgo relativo de 1.89 de padecer carcinoma escamoso y un riesgo relativo de 1.10 de padecer adenocarcinoma cervicouterino frente a las mujeres con un resultado negativo para VPH.<sup>4</sup> Es necesario mencionar otros factores de transmisión sexual, como el virus 2 del herpes simple, que contribuyen a la causa, sin embargo el 99.7% de los cánceres cervicouterinos es causado por un subtipo oncógeno de VPH.<sup>5</sup> En un metanálisis de 243 estudios donde participaron más de 30 000 mujeres en todo el mundo, 90% de las que padecía cáncer cervicouterino invasor tenía alguno de los 12 subtipos de alto riesgo de VPH, en dicho estudio, 57% de los casos de cáncer cervicouterino invasor se atribuyó al serotipo 16 de VPH. El serotipo 18 se vinculó con 16% de los cánceres invasores.<sup>6</sup>

---

4 (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006).

5 (Walboomers, 1999).

6 (Li, 2010).

El VPH 16 se encuentra relacionado mayormente al carcinoma escamoso de cuello uterino y el VPH 18 constituye un factor de riesgo de adenocarcinoma de cuello uterino.<sup>7</sup> Los estudios clínicos más recientes demuestran que las vacunas contra el VPH 16 y el VPH 18 reducen la frecuencia y la infección persistente con una eficacia de 95 y 100%, respectivamente.<sup>8</sup> Sin embargo, se desconoce la duración efectiva de estas vacunas. Además, aún no se llega a la meta final para reducir la frecuencia del cáncer cervicouterino.

### **Factores pronósticos socioeconómicos**

Un nivel educativo bajo, obesidad, tabaquismo, edad avanzada, y residir en zonas de escasos recursos, tienen una relación independiente con menores índices para detección de cáncer cervicouterino. Las mujeres que viven en vecindarios pobres, en especial tienen acceso limitado a la detección y podrían beneficiarse con programas que llegan a las comunidades y aumentan la disponibilidad de la detección mediante Papanicolaou.<sup>9</sup>

### **Tabaquismo**

El tabaquismo activo tanto como el pasivo aumenta el riesgo de cáncer cervicouterino. Entre las mujeres infectadas con VPH, las fumadoras activas y previas tienen una incidencia dos a tres veces mayor de lesión intraepitelial escamosa de alta malignidad o cáncer invasor. El tabaquismo pasivo también se asocia con un mayor riesgo, pero en menor medida.

Entre los tipos de cáncer cervicouterino, el tabaquismo activo se relaciona con un índice mucho más alto de cáncer epidermoide, pero no con adenocarcinoma.

---

7 (Bulk, 2006).

8 (TheGlaxoSmithKline HPV-007 Study Group, 2009).

9 (Datta, 2006).

Aunque el mecanismo subyacente de la relación entre cáncer cervicouterino y tabaquismo aún no está claro, este último podría alterar la infección por VPH en las fumadoras. Por ejemplo, el “nunca ha fumado” se vincula con menor eliminación de VPH de alto riesgo.

### **Comportamiento reproductivo**

La paridad y uso de anticonceptivos orales combinados (ACO) tiene una relación significativa con cáncer de cuello uterino.

En particular, las mujeres con antecedente de siete embarazos de término tienen un riesgo casi cuatro veces más alto, y aquellas con uno o dos tienen un riesgo dos veces mayor que las nulíparas.<sup>10</sup>

Además, el uso prolongado de ACO pudiera ser un cofactor. Existe una relación positiva significativa entre una proporción sérica baja de estradiol/progesterona y la menor supervivencia general con cáncer cervicouterino en mujeres pre menopáusicas.<sup>11</sup>

Los estudios in vitro sugieren que las hormonas podrían tener un efecto permisivo en el crecimiento del cáncer cervicouterino al fomentar la proliferación celular y así permitir que las células sean vulnerables a las mutaciones formando así de esta forma un crecimiento celular fuera de orden el cual puede generar la formación de lesiones y/o tumores a nivel del cérvix, anexos y órganos vecinos a este.

Además, el estrógeno actúa como fármaco antiapoptótico, permitiendo la proliferación de células infectadas con tipos oncógenos de VPH.

---

10 (Muñoz, 2002).

11 (Hellberg, 2005).

## **Actividad sexual**

El aumento en el número de parejas sexuales y la edad temprana al momento de la primera relación sexual incrementan el riesgo de cáncer cervicouterino.

La abstinencia de actividad sexual y la protección con métodos de barrera durante el coito disminuyen la incidencia de dicha neoplasia.

### **2.2.3 Clasificación**

Existen dos sistemas para clasificar los estadios del cáncer cervico uterino, *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Ver Anexo 1-B Y 1-C.

La Organización Mundial para la Salud (OMS) reconoce dos tipos histológicos principales de cáncer invasivo: Carcinoma de células escamosas, que constituye cerca del 75% de todos los casos y el adenocarcinoma que constituye cerca del 15-25% de todos los casos. Otros tipos de carcinoma como el carcinoma adenoescamoso, carcinoma adenoide quístico y carcinoma metastásico constituyen el restante 3-5% de casos.<sup>12</sup>

Las técnicas de detección oportuna han disminuido la mortalidad principalmente debidas al carcinoma de células escamosas; sin embargo, la prevalencia del adenocarcinoma no ha tenido un impacto significativo por la realización de Papanicolaou.

Los carcinomas de células escamosas del cérvix son a su vez clasificados a su vez en queratinizados o no queratinizados. Los carcinomas queratinizados pueden ser bien diferenciados o moderadamente diferenciados y están compuestos de grandes células tumorales. Los carcinomas no queratinizados (carcinomas pobremente diferenciados) pueden ser de tipo de células grandes o de células pequeñas. Los cánceres verrucosos verdaderos del cérvix son raros.

---

<sup>12</sup> Jhingran A. Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology. 4th. Ed. Chap. 91. Cancers of the cervix, vulva, and vagina; 2008.

Los adenocarcinomas cervicales son menos frecuentes y a pesar que cada tipo es diferente histológicamente no es infrecuente que dos o más formas histológicas de adenocarcinoma se encuentren en el mismo tumor. Típicamente surgen del endocérvix, pueden ser más difíciles de detectar por inspección visual del cérvix.

El tipo de adenocarcinoma más frecuentemente encontrado en el cuello uterino es el adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical. Estos tumores pueden infiltrar de manera profunda hacia el estroma del cérvix, algunas veces con extensión parametrial y metástasis a ganglios sin una destrucción importante del exocérvix. Además existen otras variantes histológicas que incluyen el carcinoma endometriode, villoglandular, mesonéfrico seroso, tipo intestinal y en anillo de sello. El adenocarcinoma de células claras del cérvix es asociado con la exposición in utero al dietilelbestrol (DES), diagnosticado en mujeres jóvenes, se ha asociado a células de apariencia benigna, tiende a ser recurrente.

Respecto al carcinoma adenoescamoso, este consiste en un componente glandular maligno y un componente escamoso maligno, ocupando aproximadamente la tercera parte de los carcinomas cervicales con diferenciación glandular, es pobremente diferenciado, algunas veces se asocia a eosinofilia, de crecimiento rápido, con una diseminación regional temprana y un incrementado riesgo de recurrencia después de la terapia quirúrgica o radioterapia.

#### **2.2.4 Presentación Clínica**

En cuanto a la presentación clínica, tanto las neoplasias preinvasivas como las de invasión temprana pueden ser asintomáticas, por lo cual es necesario el tamizaje con evaluación citológica de endocérvix y exocérvix.

Algunos síntomas que se pueden presentar son la molestia postcoital, sangrado intermenstrual o postmenopáusico, descarga vaginal con mal olor, dispareunia, dolor pélvico que puede ser ocasionado por contracciones uterinas causadas por la



acumulación de sangre menstrual en pacientes con oclusión del canal endocervical. El sangrado crónico leve puede ocasionar anemia en algunas pacientes. Un sangrado mayor es raro, pero se puede presentar en estadios avanzados. Se puede presentar dolor pélvico y edema de extremidades inferiores por oclusión de linfáticos o trombosis venosa de la vena iliaca externa, en casos avanzados, así como problemas con la micción y defecación. Se pueden presentar síntomas relacionados con metástasis a distancia y constitucionales en enfermedad muy avanzada.

### **2.2.5 Pruebas de Tamizaje**

Las pruebas de tamizaje habituales que se utilizan ampliamente incluyen las pruebas de detección del VPH, la citología (prueba de Papanicolaou) y la inspección visual con ácido acético (IVAA). Estas pruebas pueden ser utilizadas como una única prueba o en una secuencia. Cuando se utiliza una única prueba, un resultado positivo indica la necesidad de tratamiento. Al usar una secuencia de pruebas, las mujeres con resultados positivos en la primera prueba reciben una segunda prueba, y sólo se trata a las que tienen resultados positivos en la segunda prueba. A las mujeres con una primera prueba de detección positiva y una segunda prueba de detección negativa se les hace seguimiento.

### **2.2.6 Vacunación**

El principio fundamental de estas vacunas es la creación de antígenos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes que impiden la entrada del virus a la célula huésped. En la década de 1990 se logró producir in vitro las «virus-like particles» (VLPs o partículas similares al virus), que son estructural y antigénicamente similares a los viriones nativos

pero que no contienen el genoma del virus y por tanto no tienen la capacidad de replicarse, causar infección y mucho menos cáncer.<sup>13</sup>

Estas partículas son producidas mediante la expresión del gen L1, que codifica para la proteína mayor de la cápside, en sistemas eucarióticos como levaduras, células de insectos y bacterias. Cuando este gen se expresa como proteína recombinante en las células eucarióticas se auto-ensambla en VLPs. Dos vacunas profilácticas se han desarrollado hasta el momento.

La tetravalente (Gardasil, Merck and Co, Inc) contiene VLPs de dos genotipos de alto riesgo, VPH 16 y 18, y dos de bajo riesgo, VPH 6 y 11, de las verrugas genitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente.

La vacuna bivalente (Cervarix, Glaxo Smith Kline Biologicals) que contiene VLPs de VPH 16 y 18 se produce en células de insectos con baculovirus como sistema de expresión. Ambas vacunas se administran en 3 dosis por vía intramuscular con el esquema de 0, 2 y 6 meses (Gardasil) y 0, 1 y 6 meses (Cervarix).

La vacuna Gardasil ha sido aprobada para la prevención del cáncer del cuello uterino, lesiones precancerosas (NIC2/3) y el adenocarcinoma in situ (AIS); lesiones precancerosas de la vulva (NIV2/3) y lesiones pre-cancerosas vaginales (NIVa2/3), causadas por VPH tipos 16 y 18. Gardasil también se aprobó para prevenir las verrugas genitales (condilomas) y lesiones cervicales de bajo grado (NIC 1) causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. En ciertos países la vacuna también se ha aprobado para uso en adolescentes entre los 9 y 17 años, con base en un estudio puente de inmunogenicidad, a pesar de que aún no están disponibles los datos de eficacia.

Los eventos adversos estuvieron relacionados con dolor en el sitio de la inyección y fueron leves o moderados en intensidad. En 95% de los casos de fiebre, ésta fue de moderada intensidad.

---

<sup>13</sup> “La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino” Nubia Muñoz, MD, MPH, DrSc1, Julio César Reina, MD2, Gloria Inés Sánchez, MSc, PhD3; Colombia Médica, Vol 39, No 2 (2008).

Desde una perspectiva social y económica en la introducción de la vacuna, las creencias culturales, religiosas, el impacto de la vacuna en el comportamiento sexual de los adolescentes y el grado de conocimientos acerca de la enfermedad y el VPH son temas de gran importancia con respecto a la aceptación de la vacuna por parte de los entes gubernamentales, los padres de familia y de los mismos adolescentes.

Los análisis de costo efectividad son necesarios para la toma de decisiones y el desarrollo de políticas públicas, y la disponibilidad de vacunas con esta eficacia y de pruebas más sensibles que la citología para la tamización de cáncer de cuello uterino son razones necesarias para dar prioridad en su introducción en países con altas tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino como El Salvador.

En base a lo anteriormente mencionado, el tamizaje y el tratamiento del cáncer cervicouterino siguen siendo una prioridad en la era de las vacunas.

A pesar de que las vacunas profilácticas representan un instrumento para salvar vidas, especialmente en el caso de las niñas que aún no han iniciado su actividad sexual y no han estado expuestas al virus, el tamizaje y el tratamiento de las lesiones precancerosas siguen siendo la mejor esperanza para millones de mujeres que ya están infectadas por serotipos oncogénicos de VPH, ya que la vacuna no es efectiva cuando la infección está presente.

Un método integral de prevención del cáncer cervicouterino que incluya el tamizaje, el tratamiento de las lesiones precancerosas y la vacunación contra el VPH podría reducir las muertes causadas por el cáncer cervicouterino en los países en desarrollo a niveles muy bajos que como los que se observan actualmente en muchos países industrializados.

### **2.2.7 Tratamiento**

La etapa u estadio en que se encuentra el cáncer cervical es el factor más importante al elegir un tratamiento. No obstante, otros factores que influyen en esta decisión son la localización exacta del cáncer en el cuello uterino, el tipo de cáncer, la edad, el estado físico general y el deseo o no de paridad.<sup>14</sup>

#### *Etapa 0 (carcinoma in situ)*

Las opciones de tratamiento para el carcinoma de células escamosas in situ incluyen criocirugía, cirugía con láser, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP/LEETZ) y conización con bisturí frío.

Para conservar fertilidad el tratamiento con una biopsia de cono puede ser una opción. Al tener paridad satisfecha, se recomienda una histerectomía simple.

#### *Etapa IA1*

El tratamiento para esta etapa depende de si la paciente quiere mantener su capacidad de tener hijos (fertilidad) y si el cáncer ha crecido hacia los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos (invasión linfovascular).

Las mujeres que quieren mantener la fertilidad son a menudo tratadas primero con biopsia de cono para extraer el cáncer. Si los bordes del cono no contienen células cancerosas (llamados márgenes negativos), pueden estar bajo observación minuciosa sin tratamiento adicional siempre y cuando el cáncer no regrese, en caso de que no se busque mantener la fertilidad pueden ser tratadas con una histerectomía.

---

<sup>14</sup> Americancancersociation/ Tratamiento por etapa de cáncer cervicouterino//<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/tratamiento/por-etapa.html>

### *Etapa IA2*

Para las mujeres que quieran mantener su fertilidad, el tratamiento principal es la cervicectomía radical con extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos (disección de los ganglios linfáticos de la pelvis). Otra opción consiste en biopsia de cono y disección de los ganglios linfáticos de la pelvis, seguida de observación.

Las mujeres que no quieran mantener la fertilidad pueden tener dos opciones principales:

- Histerectomía radical junto con extirpación de ganglios linfáticos en la pelvis (disección de los ganglios linfáticos de la pelvis).
- Radiación externa a la pelvis y braquiterapia.

### *Etapas IB y IIA*

Las principales opciones de tratamiento son cirugía, radiación, o radiación administrada con quimio terapia (quimio radiación concurrente).

### *Etapa IB1 y IIA1*

El tratamiento convencional es la histerectomía radical junto con extirpación de ganglios linfáticos en la pelvis (disección de los ganglios linfáticos de la pelvis).

Algunos ganglios linfáticos de la parte más superior del abdomen (ganglios linfáticos paraaórticos) también se pueden extirpar para ver si el cáncer se ha propagado.

### *Etapa IB2 y IIA2*

El tratamiento convencional es quimioterapia administrada con la radioterapia. La quimio puede ser cisplatino o cisplatino y fluorouracilo. La radioterapia incluye tanto radiación externa como braquiterapia.

Otra opción es una histerectomía radical con extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos (disección de los ganglios linfáticos de la pelvis).

### *Etapas IIB, III e IVA*

La radioterapia administrada con quimio (quimiorradiación concurrente) es el tratamiento recomendado. La quimio puede ser cisplatino o cisplatino y fluorouracilo (5-FU). La radiación incluye tanto radiación externa como braquiterapia.

### *Etapa IVB*

En esta etapa, el cáncer se ha propagado de la pelvis a otras partes del cuerpo. La etapa IVB del cáncer cervical usualmente no se considera curable. El tratamiento es paliativo mediante radioterapia y quimioterapia.

## **2.3 VIRUS DE PAPILOMA HUMANO**

Los virus del Papiloma Humano, son un grupo de virus de Desoxirribonucleico (DNA) que pertenece a la familia Papovaviridae, no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55nm.

Los VPH son virus que se replican específicamente en el núcleo de células epiteliales escamosas. A diferencia de lo que ocurre en otras familias virales, las proteínas de la cápside de los diversos tipos de VPH son antigénicamente similares, por lo tanto, los VPH no pueden ser clasificados en serotipos, de tal forma su clasificación en genotipos y subtipos se basa en las diferencias a nivel de su secuencia de DNA.

Hasta el momento aproximadamente 100 tipos diferentes de VPH han sido caracterizados, estos pueden clasificarse en dos grupos principales, de acuerdo con el sitio de infección: cutáneos y mucosos. Cada día se ha definido con mayor certeza la intervención causal de dicho virus en la génesis de prácticamente todas las neoplasias cervicouterinas y una porción variable pero importante de neoplasias vulvares, vaginales y anales.

### **2.3.1 Aspectos virológicos**

El VPH es un virus ADN de doble cadena (bicatenario) simple con una cápside proteínica. Infecta predominantemente células del epitelio escamoso o metaplásico de mujeres.

Los tipos y subtipos de VPH se diferencian por el grado de homología genética. Se han identificado en promedio 130 tipos de HPV genéticamente diferentes y de ellos, 30 a 40 son los que infectan de forma predominante la porción inferior del aparato anogenital de la mujer.

### **2.3.2 Ciclo de vida del VPH**

El genoma de VPH bicatenario y circular consiste solamente en 9 marcos de lectura abierta identificados. Además de la región reguladora, los 6 genes “tempranos” (E) regulan las funciones durante las etapas iniciales del ciclo vital del virus, incluida conservación, replicación y transcripción del ADN.

Los genes tempranos se expresan en las capas epiteliales bajas, en tanto que los dos genes “tardíos” codifican las proteínas de cápside mayor (L1) y menor (L2) que son expresadas en las capas más superficiales. Las proteínas recién mencionadas son necesarias en etapas posteriores del ciclo vital del virus para completar el ensamblado en nuevas partículas infectantes.

La expresión del gen de VPH se hace de manera sincrónica con la diferenciación del epitelio escamoso y depende de ella. Por esta razón, completar el ciclo vital de un virus se produce únicamente dentro de epitelio escamoso intacto y totalmente diferenciado. Las partículas víricas ensambladas totalmente se “desprenden” por completo dentro de las escamas superficiales.

El VPH no es un virus lítico y por esta razón su capacidad infectante depende de la descamación normal de las células epiteliales infectadas. Se inicia una nueva infección cuando las proteínas L1 y L2 de la cápside se unen a la membrana basal y al epitelio, a las células basales o a ambos elementos y permiten la entrada de las partículas de VPH en nuevas células del hospedador.

### **2.3.3 Tipos de VPH**

Desde el punto de vista clínico, se clasifican los tipos de VPH de alto riesgo (AR) o bajo riesgo (BR), con base en su carácter oncógeno y la potencia de asociación con el cáncer cervicouterino. Los tipos 6 y 11 de VPH de bajo riesgo ocasionan casi todas las verrugas en genitales y un corto número de infecciones subclínicas por VPH. Las infecciones de VPH de bajo riesgo en contadas ocasiones (si es que así ocurren) son oncógenas.

A diferencia de lo comentado, la infección persistente por VPH de AR es una condición para que aparezca el cáncer cervicouterino. Los tipos de VPH de AR que incluyen 16, 18, 31, 33, 35, 45 y 58 y otros menos frecuentes son los vinculados con casi 95% de los cánceres cervicouterinos a nivel mundial.



El VPH 16 es el más carcinógeno de todos y ello se debe tal vez a su mayor tendencia a persistir en comparación con otros tipos de VPH.

La prevalencia de VPH 18 es mucho menor que la de VPH 16 en la población general. Sin embargo, se le detectó en 13% de los carcinomas de células escamosas y también en una proporción todavía mayor de adenocarcinomas cervicales y en carcinomas adenoescamosos (37%). En conjunto, VPH 16 y 18 son el origen de 70%, aproximadamente de los cánceres cervicouterinos. Los tipos de VPH detectados más a menudo en cáncer cervicouterino (VPH tipos 16, 18, 45 y 31) también son los más prevalentes en la población general.

El VPH 16 suele ser el VPH más común en las lesiones de baja malignidad y en mujeres sin neoplasias. La infección por VPH de tipo AR no causa neoplasia en muchas de las mujeres infectadas; ello indica que algunos factores del hospedador y ambientales que se agregan son los que rigen si dicho virus causará una neoplasia. *Ver Anexo I-D.*

#### **2.3.4 Transmisión de VPH**

La transmisión del VPH genital es consecuencia del contacto directo (por lo común sexual) con la piel, las mucosas o líquidos corporales de un compañero con verrugas o infección subclínica por VPH. Son escasos los conocimientos en cuanto a la infecciosidad por VPH subclínico, pero se cree que son grandes en presencia de un gran número de virus. Suele aceptarse que el VPH penetra en la capa de células basales y la membrana basal por microabrasiones del epitelio genital durante el contacto sexual. Las células basales, una vez infectadas se convierten en “depósito” del virus.

La infección por VPH de genitales es multifocal y abarca más de un sitio en la porción inferior del aparato genital en la mayoría de los casos. Por lo tanto, la neoplasia en un sitio genital incrementa el riesgo de neoplasia en otra localización dentro de la porción inferior del aparato genital femenino, aunque al parecer el más vulnerable es el cuello de

la matriz. También, es frecuente que la infección sea simultánea o seriada con múltiples tipos de VPH.

Casi todas las infecciones de VPH genitales son consecuencia de relaciones sexuales. La infección cervicouterina por VPH de alto riesgo por lo común se centra en mujeres que han tenido contacto sexual penetrante. Las mujeres sin actividad sexual a veces muestran tipos no oncógenos en la vulva o la vagina tal vez por el uso de algún tampón vaginal o la penetración digital. En fechas recientes se ha señalado que las mujeres antes de tener relaciones sexuales pueden infectarse también por tipos de alto riesgo, aunque es una situación poco común.

La transmisión por objetos inanimados (fómites), que supuestamente se produce en el caso de verrugas no genitales no ha sido corroborada pero tal vez explique algunos de tales casos. Existe la posibilidad de transmisiones de VPH boca/genitales y mano/genitales, pero al parecer son mucho menos frecuentes que en el caso de la transmisión genital/genital particularmente el contacto del pene que penetra en la vagina. Las mujeres que tienen sexo con otras a menudo señalaron que en lo pasado tuvieron experiencia sexual con varones; este subgrupo de personas tienen índices de positividad de VPH de alta malignidad similar a la de mujeres heterosexuales, pero se someten con menor frecuencia a métodos de detección inicial (cribado) de cáncer cervicouterino; las mujeres que nunca han tenido contacto con varones al parecer están expuestas a un riesgo similar y ello denota que los contactos digital, bucal y con objetos las coloca dentro de la categoría de riesgo de infección por VPH. En consecuencia, en toda mujer sexualmente activa se practicarán métodos de detección inicial (cribado) de cáncer cervicouterino con arreglo a las recomendaciones actuales sea cual sea su orientación sexual.

### **2.3.5 Infección neoplásica por VPH**

En el caso de NIC 3 y lesiones cancerosas el genoma circular de VPH se abre en segmentos y se integra en forma lineal en sitios aleatorios dentro del cromosoma del hospedador. El siguiente paso es la transcripción irrestricta de los oncogenes E6 y E7. Los productos, que son las oncoproteínas E6 y E7 interfieren en la función y aceleran la degradación de p53 y pRB, que son las proteínas oncosupresoras decisivas para el hospedador y ello deja a la célula infectada, en una situación vulnerable para experimentar la transformación cancerosa por la pérdida del control del ciclo celular, la proliferación de células y la acumulación de mutaciones de ADN con el transcurso del tiempo. En las lesiones preinvasoras se interrumpe la diferenciación epitelial normal. El grado de maduración epitelial normal se utiliza para cuantificar histológicamente la lesión en displasia leve, moderada o grave o NIC. El promedio de edad en la fecha del diagnóstico del trastorno cervicouterino de baja malignidad es menor del que muestran las lesiones de alta malignidad y los cánceres invasores.

De este modo, desde hace mucho, se ha supuesto que existe un continuo de enfermedad con evolución que va de las lesiones leves a las de mayor grado, con el paso del tiempo. Otra teoría propone que las lesiones de baja malignidad por lo regular son transitorias y no oncógenas, en tanto que las de alta malignidad y los cánceres son monoclonales, surgen de novo sin que antes hubiera un trastorno de baja malignidad; ello pudiera explicar el hecho de que algunos cánceres se diagnostican poco después de que el estudio citológico de detección inicial arrojó resultados negativos.

### **2.3.6. Evolución natural de la infección por VPH**

La infección por VPH y predominantemente por los tipos AR es muy frecuente poco después de que la persona comienza su actividad sexual. Collins et al. (2002) realizaron un estudio longitudinal de 242 mujeres reclutadas en un plazo de 6 meses de haber tenido su primera relación sexual y que permanecían monógamas es decir tenían un solo

compañero sexual. Durante 3 años de vigilancia, 46% de ellas tuvieron una infección cervicouterina por VPH. La mediana de lapso hasta la infección fue menos de 3 meses; de este modo, la infección por VPH es marcador del inicio de actividad sexual y no necesariamente signo de promiscuidad. Casi todas las lesiones por VPH, clínicas o subclínicas, muestran regresión espontánea, en particular en adolescentes y mujeres jóvenes.

El riesgo de que la lesión evolucione y llegue a ser una neoplasia de alta malignidad se intensifica con la edad, y por ello la infección por VPH en mujeres de mayor edad y en ancianas, muy probablemente sea una infección persistente.

### **2.3.7 Factores de riesgo de adquirir la infección por VPH**

Los factores más importantes de riesgo de contagiarse de una infección en genitales por HPV incluyen el número de compañeros sexuales de toda la vida y recientes y la edad temprana en que ocurrió el primer coito.

### **2.3.8 Patología**

Los VPH son los agentes causales de infección por transmisión sexual, de origen viral, más frecuentes a nivel mundial. Inducen la formación de papilomas, que en su mayoría son crecimientos benignos, fácilmente controlables. Sin embargo, los VPH de alto riesgo que infectan el tracto genital están asociados con el desarrollo del cáncer cervical, que es el tipo de cáncer que con mayor frecuencia afecta a la población femenina del país. Dada su importancia la presente sección estará esencialmente enfocada a la descripción del proceso patológico involucrado con el desarrollo del cáncer cervical asociado al VPH.

Los VPH genitales infectan el epitelio del tracto genital bajo, produciendo verrugas y papilomas. El proceso neoplásico asociado con el VPH no se limita al epitelio escamoso, sino que también está involucrado con el desarrollo de lesiones de células columnares.

La infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular, por ejemplo, se observa la formación de una amplia vacuola perinuclear, el núcleo agrandado, irregular e hipercrómico, además de ser posible encontrar binucleaciones. Las células que han sufrido esta serie de cambios se conocidas como coilocitos y son consideradas como la "huella digital" del VPH.

La manifestación morfológica más común de la infección por VPH es la verruga genital (*condyloma acuminatum*). Las verrugas genitales son comúnmente múltiples y ocurren con frecuencia en la vulva, extendiéndose hacia el portio vaginalis y el cérvix, produciendo lesiones filiformes pedunculadas que pueden coalescer produciendo masas similares a tumores. La verruga es esencialmente una hiperplasia epitelial benigna con acantosis y papilomatosis considerables. Sin embargo, la infección por VPH no siempre produce la formación de la lesión papilar típica, también puede producir lesiones conocidas como condiloma plano, que comparten las mismas características citológicas del condiloma acuminado, pero no se alzan sobre la superficie adyacente, por lo que no son visibles a simple vista.

La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen después de algunos meses posteriores al diagnóstico. Las lesiones cervicales de bajo grado también tienden a regresar a la normalidad, sin embargo, éstas también pueden progresar hacia lesiones de alto grado con un riesgo absoluto del 15-25% en el transcurso de 2 a 4 años, mientras que las lesiones de alto grado tienen una probabilidad del 50% de progresar a cáncer.

En la mayoría de los casos la progresión no es un fenómeno abrupto, sino que transcurre lentamente a través del desarrollo de lesiones pre-malignas y pre-invasivas. Las características histológicas esenciales de la NIC incluyen la presencia de koilocitos, ausencia de diferenciación citoplásmica o estratificación ordenada y presencia de células multinucleadas. Cuando estas modificaciones abarcan menos del tercio bajo del epitelio cervical se considera una NIC1; cuando las células afectadas se extienden más allá del tercio bajo del epitelio, pero no abarcan el tercio alto se considera NIC2; mientras que

NIC3 es la condición en la cual las células indiferenciadas, no estratificadas y basaloides ocupan más de dos tercios, o incluso todo el espesor del epitelio cervical.

El carcinoma micro-invasor es el estado inicial del cáncer cervical, en él las células neoplásicas han invadido la membrana basal del epitelio.

Cuando las células malignas infiltran el endocérnix y se asocian para formar tumores exofíticos que pueden manifestar una ulceración superficial, se considera que se ha desarrollado un cáncer invasor, mismo que posee la capacidad de extenderse hacia los tejidos vaginales, paracervical y parametrial adyacentes, para generar metástasis lejanas eventualmente.

## **2.4 PRUEBA DE ADN DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO**

### **2.4.1 Características generales de las pruebas de VPH**

Uno de los elementos críticos en los programas de tamizaje de cáncer es el conocimiento de las características técnicas y operativas de las pruebas disponibles. En la actualidad, se encuentran en el mercado cerca de cien pruebas comerciales para la detección de VPH y, a pesar que se trata de técnicas estandarizadas, aquellas que no son reproducibles, que no han sido validadas o que carecen de pruebas de fiabilidad y precisión, no se deben utilizar en la gestión clínica ni en programas poblacionales. Por lo tanto, es importante que las pruebas de VPH tengan la máxima sensibilidad clínica sin comprometer la especificidad.

En los programas de tamizaje de cáncer de cuello uterino, la detección de VPH puede realizarse mediante pruebas directas que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR), de amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación, o mediante la detección de ARNm. Las primeras identifican de manera directa el ADN de algunos de los 13 tipos de VPH que son considerados carcinogénicos

sin realizar amplificación previa del ADN. Las segundas amplifican un fragmento del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener millones de copias del mismo tanto de manera convencional como en tiempo real.

Las pruebas de genotipificación permiten identificar los tipos virales de manera específica (usualmente el VPH 16 y 18) y las de ARNm identifican la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH. *Ver anexo 1-E Tipo de pruebas de VPH utilizadas para tamizaje.*

La prueba de detección de ADN o ARN viral del VPH se usa para detectar secuencias del ADN (ácido desoxirribonucleico) o el ARN (ácido ribonucleico) de los subtipos de virus papiloma de alto riesgo en las células del cuello uterino.

El ácido desoxirribonucleico es una macromolécula que codifica los genes de las células, bacterias y algunos virus. Esta información genética del ADN se usa para fabricar las proteínas necesarias para el desarrollo y funcionamiento del organismo.

Está formado por una larga secuencia de nucleótidos. Cada nucleótido contiene una de las 4 bases nitrogenadas propias del ADN: adenina, timina, citosina y guanina. En los seres vivos el ADN forma una cadena de dos hebras enlazadas en doble hélice. Lo cual permite un código genético único para cada organismo.

A pesar que la prueba de Papanicolau ha probado ser una herramienta valiosa en la prevención del cáncer de cuello uterino, el análisis de los frotis cervicales es un proceso dispendioso con un alto costo por la mano de obra que puede ser llevado a cabo únicamente por citotecnólogos altamente calificados. Más aun, la interpretación de los frotis es un proceso subjetivo y sujeto a error diagnóstico.

Una prueba objetiva basada en la detección del ADN del VPH de alto riesgo parecería ser una alternativa práctica.

Tres escenarios para la prueba de ADN del VPH han sido evaluados: primero como una prueba de screening o tamizaje, luego como un elemento adjunto a la citología y posteriormente como seguimiento después del tratamiento o como un marcador para "probar la curación"

#### **2.4.2 Captura híbrida para la exploración primaria**

La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual común. Los estudios de prevalencia de VPH en mujeres sexualmente activas usando Captura Híbrida 2 (HC2) o métodos basados en PCR han mostrado que las mujeres tienen un 70% de riesgo de infección durante la vida.<sup>15</sup> La mayoría de las mujeres contraen la enfermedad antes de los 30 años y muchas infecciones son transitorias y es improbable que estén asociadas con el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Solo una minoría de mujeres desarrolla infección persistente que conlleva un alto riesgo de cambios malignos en el cuello uterino. Así, la exploración primaria para el ADN del VPH es dirigida a las mujeres mayores que tienen más riesgo de tener infección persistente que se conoce, está asociada con el alto riesgo de enfermedad maligna.

Varios estudios han comparado la sensibilidad y la especificidad de la exploración de ADN del VPH con la citología cervical y la colposcopia en mujeres con riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino.<sup>16</sup>

Un amplio estudio en el Reino Unido mostro que las pruebas de ADN del VPH eran más sensibles pero menos específicas que la citología en detectar mujeres de alto riesgo de

---

15 Eurocitology/Pruebas de ADN para VPH en la práctica clínica La asociación de los virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino/ (Franco EL, 2003, J Nat Cancer Inst monograph 31) (Lancet 2003; 362; 1871-1876) <http://www.eurocytology.eu/es/course/480>

16 Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer

Marie-Hélène Mayrand, M.D., Eliane Duarte-Franco, M.D., Isabel Rodrigues, M.D., Stephen D. Walter, Ph.D., James Hanley, Ph.D., Alex Ferenczy, M.D., Sam Ratnam, Ph.D., François Coutlée, M.D., and Eduardo L. Franco, Dr.P.H., for the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group \*N Engl J Med 2007; 357:1579-1588 October 18, 2007 DOI: 10.1056/NEJMoa071430



desarrollar cáncer cervical. Una prueba negativa de ADN del VPH demostró tener un alto valor predictivo negativo, del 97 al 100% (esto es, la probabilidad de la mujer de tener cáncer era en realidad muy baja).

Como resultado de estos dos estudios, se han recomendado dos diferentes enfoques al screening del cáncer de cuello uterino usando ADN del VPH como prueba primaria.

### **Detección - captura híbrida**

La detección de la infección por HPV puede realizarse mediante distintos métodos. Podemos clasificar básicamente estos métodos en dos grupos:

- Diagnóstico morfológico (Papanicolau – Biopsias)
- Detección de secuencias genómicas del HPV (técnicas de biología molecular)

#### **2.4.3 Diagnóstico morfológico**

Consiste en la identificación morfológica de las alteraciones producidas por dichos virus en las células escamosas, las cuales pueden observarse tanto en el examen citológico (Papanicolau) como en el estudio histológico (Biopsias). Clásicamente se ha considerado la coilocitosis o atipia coilocítica como el signo morfológico característico de la infección por HPV.

Los cambios coilocíticos pueden detectarse en las lesiones premalignas del cuello uterino pero son mucho más frecuentes en las lesiones de bajo grado que en las de alto grado. Sin embargo, aunque la presencia inequívoca de coilocitos indica infección vírica productiva con una gran especificidad, es un método muy poco sensible puesto que la mayoría de las lesiones escamosas de alto grado y los carcinomas invasores no contienen habitualmente coilocitos, mientras que técnicas más sofisticadas de biología molecular demuestran la infección en prácticamente el 100% de los casos.

#### **2.4.4 Detección de secuencias genómicas del VPH**

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

#### **2.4.5 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

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

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

Las técnicas basadas en la PCR tampoco permiten cuantificar adecuadamente el DNA viral presente en la muestra. Por otro lado, debe contarse con sondas complementarias para cada uno de los tipos de VPH que se desee identificar. Otro de sus problemas es la elevada probabilidad de contaminaciones y falsos positivos.

#### **2.4.6 Captura de híbridos**

En esta técnica se utilizan sondas de RNA capaces de detectar varios tipos de VPH. Cuando la muestra presenta infección vírica se produce un híbrido RNA-DNA que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA por quimioluminiscencia y que proporciona incluso información

sobre la cantidad de DNA viral presente en la muestra, que parece tener relación con la presencia de lesiones de alto grado. La técnica dispone de dos sondas, una para virus de bajo riesgo y otra para virus de alto riesgo.

El test Captura Híbrida II en microplaca ( realizado actualmente en nuestro laboratorio) permite detectar 5 virus de bajo riesgo (6,11,42,43,44) y 13 tipos de riesgo alto o intermedio (16,18,31,33,35,39,45, 51,52,56,58,59,68), involucrados estos últimos en el 90% de casos de cáncer de cuello.

La detección de VPH mediante Captura Híbrida II es de mucha utilidad en la evaluación de pacientes referidas por lesiones citológicas, puesto que esta técnica tiene un alto valor predictivo negativo, por lo tanto su negatividad permite excluir con un elevado grado de certeza la existencia de una lesión premaligna de alto grado y remitir de nuevo estas mujeres a los controles de rutina.

Otra ventaja es la orientación clínica de las pacientes con citología de ASCUS. En nuestra experiencia, la negatividad del estudio prácticamente descarta la existencia de lesión cervical causada por VPH.

Por último, la Captura híbrida proporciona una cuantificación de VPH. En líneas generales existe un incremento progresivo de carga viral evaluada en unidades lumínicas relativas (RLU), paralelo a la gravedad de la lesión. La presencia de niveles superiores a 100 RLU se asocian a lesión cervical en más del 90% de los casos y esta asociación fue prácticamente constante para niveles superiores a 1000 RLU. Por el contrario, un elevado porcentaje de casos con determinaciones inferiores a las 10 RLU, no presentan lesión cervical.

Valores de las relaciones RLU menores de 5, indican pequeño número de copias virales por célula, pudiendo significar infección viral latente o en fase de remisión espontánea, en estos casos, a criterio clínico se sugiere antes de cualquier tratamiento confirmar la presencia de infección activa con nueva muestra luego de un intervalo de 3 meses. Para evaluar la eficacia de los tratamientos, está indicado realizar nueva muestra después de 3

meses del término del mismo. El hallazgo de elevadas tasas de relaciones RLU luego de tratamientos y ante ausencia de manifestaciones cito/colposcópicas, indican alta probabilidad de recidiva.

#### **2.4.7 Prueba VPH Care**

Esta prueba tiene el mismo principio que la técnica CH2 producida por QIAGEN y detecta 14 tipos de VPH-AR en un formato automático y más rápido, que ha sido validado clínicamente. La toma de la muestra se hace de la misma forma que en la técnica CH2, descrita anteriormente. Se realiza la desnaturalización del ADN, su hibridación con una sonda de ARN, la captura y detección del híbrido, y la amplificación de la señal. VPH care es una prueba rápida y accesible, fácil de entender, tolera variaciones de temperatura y no requiere refrigeración para su almacenamiento. Las limitaciones de esta técnica son similares a las de CH2. A diferencia de la prueba de CH2, VPH care es una prueba rápida que requiere de 2.5 horas para procesar 90 muestras cervicales (1 montaje). Está disponible comercialmente en China e India y se está utilizando actualmente en varios proyectos de estudio de implementación en América Latina y otros países. *Ver anexo I-F.*

#### **Toma de las muestras para la prueba de VPH Care**

Para la toma de la muestra se utiliza un cepillo especialmente diseñado, y un pequeño tubo colector que contiene un medio líquido. La toma de la muestra es similar a la del PAP, la mujer se recuesta en una camilla, y un profesional de la salud extrae con el cepillo una muestra de células del cuello del útero. Esa muestra se coloca en el tubo, y es enviada al laboratorio de VPH donde es analizada por un procesador automático que establece la presencia o ausencia de ADN de 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico.

## **Autotoma de la prueba de VPH**

Una de las ventajas de la prueba para la detección del VPH es que es la única prueba de tamizaje que puede realizarse con una muestra vaginal tomada por la propia mujer. Diversos reportes han mostrado que la sensibilidad y especificidad de la prueba de VPH usando una muestra vaginal tomada por la paciente son habitualmente menores que las obtenidas usando una muestra cervical tomada por un proveedor de salud, pero aún son buenas.<sup>17</sup>

## **Almacenamiento y transporte de las muestras**

Conservación de los tubos de toma de muestras: Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C). No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la bolsa.

Conservación de los tubos de toma de muestras: Se pueden conservar y transportar las muestras hasta 2 semanas a temperatura ambiente. El transporte al laboratorio NO requiere refrigeración. En el laboratorio se pueden conservar hasta 1 semana más a 4°C, y hasta 3 meses a -20 °C. *Ver Anexo I- G.*

## **Resultados de la prueba de VPH-Care**

Si la muestra se tomó en el centro de salud, se le puede pedir a la mujer que retorne en una fecha próxima para el resultado del mismo. Si la muestra fue obtenida en la comunidad o en la casa de la mujer, se puede hacer uso de algunos recursos como la promotora de salud o las líderes comunitarias; pero siempre considerando que los resultados son privados y solo se deben compartir con las personas que la mujer autorice.

---

<sup>17</sup> Lazcano-Ponce E *et al.* 2011.

La protección de la privacidad es importante ya que es posible que la promotora de salud y la líder comunitaria tengan una relación cercana con la paciente y su familia.

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

Para concluir este apartado es importante mencionar las recomendaciones de la OPS/OMS respecto al tamizaje del cáncer cervicouterino: <sup>18</sup> Se dispone de tres tipos diferentes de pruebas de tamizaje:

- Citología convencional (Papanicolaou) y en medio líquido (LBC)
- Inspección visual con ácido acético (IVAA)
- Prueba de detección del VPH.

La evidencia muestra que las pruebas de VPH tienen una mayor sensibilidad y son más efectivas para detectar las lesiones precancerosas. Como mínimo, se recomienda someter a tamizaje a toda mujer de 30 a 49 años de edad al menos una vez en la vida.

El tamizaje puede extenderse tanto a mujeres más jóvenes como de más edad, según su riesgo inicial de presentar lesiones precancerosas. La frecuencia entre las pruebas de tamizaje debe ser de 3 a 5 años.

En las mujeres que obtienen un resultado negativo en una prueba de detección de VPH, el nuevo tamizaje debe hacerse después de un intervalo mínimo de 5 años. Independientemente de la prueba de tamizaje, se requiere un programa organizado que

---

18 ( OPS/OMS, 2014)

incluya los siguientes elementos: cobertura alta en el grupo de mujeres de alto riesgo (30 – 49 años) y seguimiento para tratamiento a todas aquellas mujeres que presenten resultados anormales.

### **3. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **Tipo de investigación**

La investigación que se llevó a cabo fue de tipo descriptivo, de corte transversal.

De carácter descriptivo porque busco identificar el proceso diagnóstico a través de la prueba de VPH con la finalidad de prevenir desarrollo de cáncer cervicouterino y el proceso posterior al resultado positivo de la prueba.

De corte transversal, ya que se estudiaron las variables en un periodo determinado de tiempo, siendo este en los meses de Abril a Julio de 2017.

#### **Periodo de investigación**

La presente investigación se llevó a cabo en diferentes etapas:

Etapas de investigación y recopilación de datos comprendido entre los meses de Abril a Junio de 2017.

Etapas de ejecución y vaciamiento de información realizada en el mes de Junio de 2017.

Presentación de resultados comprendido entre los meses de Junio y Julio de 2017.

#### **Universo**

103 mujeres de 30 a 59 años de edad que viven en la zona rural de San Lorenzo, San Vicente, las cuales fueron sometidas a la prueba de VPH en los años 2015 y 2016.



## Población

9 mujeres de 30 a 59 años de edad que viven en la zona rural de San Lorenzo, San Vicente y que a través de la UCSF-B Santa Lucia, San Lorenzo se realizaron la prueba de VPH y obtuvieron resultados positivos.

### AÑO 2015

Lugar	Cantón Santa Lucia		Cantón San Francisco		Cantón Las Animas	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Resultados de VPH care	5	16	0	17	0	10

### AÑO 2016

Lugar	Cantón Santa Lucia		Cantón San Francisco		Cantón Las Animas	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Resultados de VPH care	0	6	1	15	3	30

**TOTAL:** 103 pruebas, de las cuales se realizaron 48 pruebas en el año 2015; en donde 5 pruebas fueron positivas y en 2016 se realizaron 55 pruebas de las cuales 4 presentaron resultados positivos, haciendo un total de 9 pruebas positivas en los dos años.

### **Criterios de inclusión**

- Mujeres de 30 a 59 años de edad las cuales fueron sometidas a la prueba de tamizaje VPH en la zona rural de San Lorenzo, San Vicente en el año 2015-2016.
- Mujeres con prueba VPH positiva a las cuales se les dio tratamiento y haya completado al menos el 80% de este.

### **Criterios de exclusión**

- Expedientes con datos incompletos
- Mujeres de 30 a 59 años de edad que se realizaron prueba de papanicolaou en la zona rural de San Lorenzo en el año 2015 – 2016.
- Mujeres con antecedentes de lesiones pre malignas previo a toma de VPH care.

### **Variables**

- Prueba de virus de papiloma humano positivo
- Infecciones de alto riesgo
- Características epidemiológico
- Proceso de atención post diagnóstico de infecciones de alto riesgo

### 3.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Identificar el proceso diagnóstico y de seguimiento de infecciones de alto riesgo a través del método de tamizaje de virus de papiloma humano en mujeres de 30 a 59 años de la zona rural de San Lorenzo, San Vicente en 2015 – 2016.

OBJETIVOS	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	VALORES	TECNICA	INSTRUMENTO
Caracterizar epidemiológicamente los casos de mujeres con resultados positivos a lesiones de alto riesgo por virus de papiloma humano.	Características o determinantes relacionados con el estado de salud.	Condiciones que pueden modificar el estado de salud de un individuo.	Edad  Parejas sexuales  IMC  Tabaquismo  ITS	30 - 59 años  Una o más  Normal, sobrepeso, obesidad  Si o No  Si o No	Fuentes secundarias de información.	Ficha de vaciamiento de datos
Describir el seguimiento de casos posterior al diagnóstico positivo de infecciones de alto riesgo según lineamientos de OMS/OPS 2014.	Observación minuciosa de la evolución y desarrollo de la condición de salud.	Proceso posterior al diagnóstico basado en lineamientos de incorporación de prueba de VPH en programas preventivos.	Referencia  Tratamiento  Retorno  Tiempo entre referencia y retorno.	Si o No  Si o No  Si o No  < 1 mes > 1 mes	Fuentes secundarias de información.	Expedientes clínicos

## **Fuentes de información**

**Secundarias:** A través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes que se realizaron la prueba de tamizaje VPH a través de la UCSF-B ubicada en la zona rural de San Lorenzo.

## **Técnicas de obtención de la información**

**Revisión documental:** Revisión de libro de control de tamizaje y seguimiento para detección temprana del cáncer cervico uterino de la UCSF-B Santa Lucia, revisión de expedientes clínicos de pacientes con resultados positivos, revisión de libro de referencia, retorno e interconsulta.

**Ficha de vaciamiento de información:** Donde se recopilaron características epidemiológicas de las pacientes que se realizaron la prueba de tamizaje y obtuvieron resultados positivos.

## **Análisis de la información**

Para la interpretación de la información obtenida según objetivos de investigación, se presentan los resultados en una matriz a través del software Microsoft Office Excel 2010 con sus respectivos gráficos de barra o pastel según conveniencia.

Se presentan los resultados agrupados según el objetivo específico al que dan respuesta.

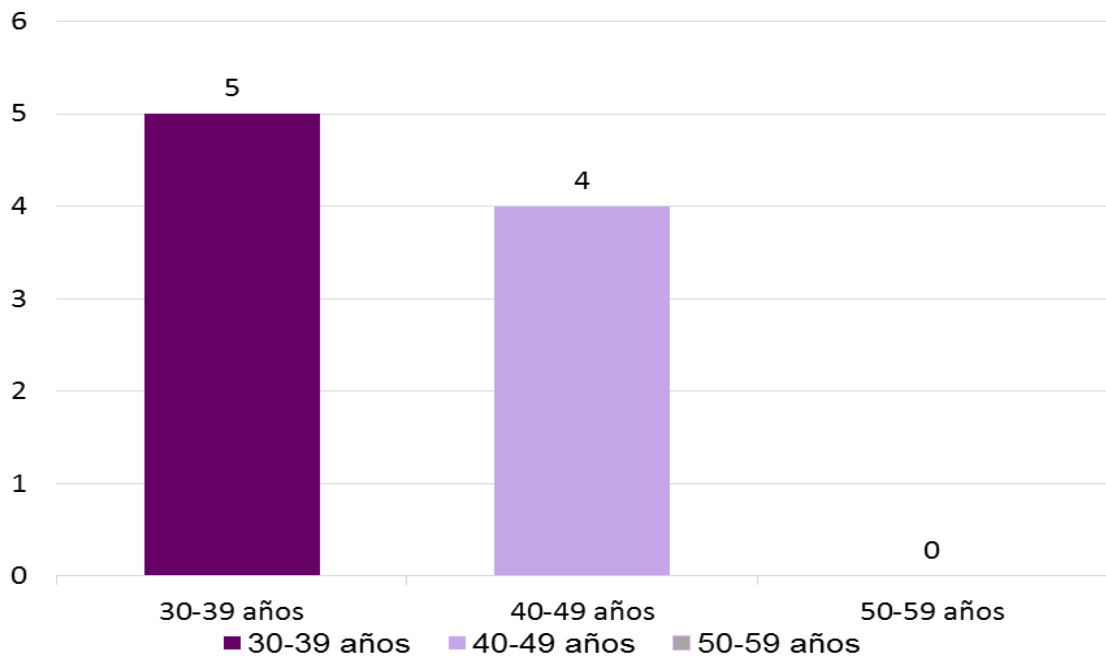
### **Criterios éticos**

Se solicitó previa autorización de médico coordinador de UCSF-B Santa Lucia, San Lorenzo, para la revisión de expedientes de las pacientes que se realizaron la prueba de VPH, se protegerá la identidad de las personas las cuales se tenga acceso a la información de su estado actual de salud y antecedentes clínicos, no se brindara información particular, los datos serán manejados solo por los investigadores y almacenados por un periodo de dos años, posterior al cual serán destruidos.

#### 4. RESULTADOS

**Objetivo específico N°1:** Caracterizar epidemiológicamente los casos de mujeres con resultados positivos a lesiones de alto riesgo por virus de papiloma humano.

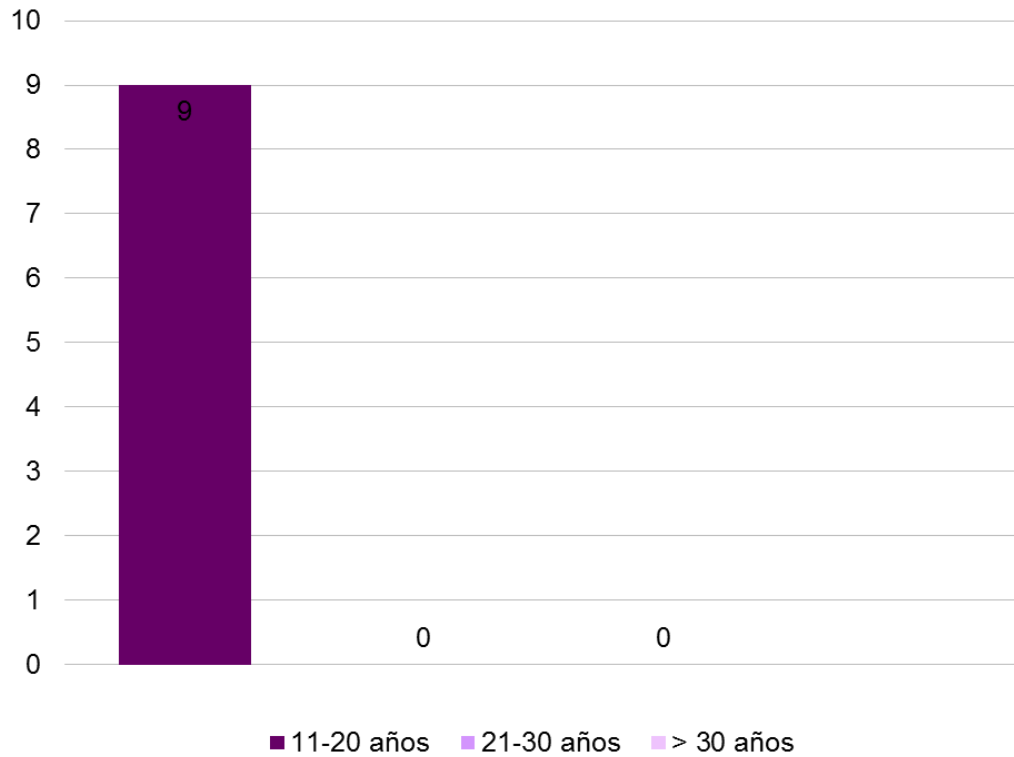
**Gráfico N° 1: Edad de mujeres con prueba VPH positiva**



Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

La grafica representa que se logró identificar que 5 de las mujeres con prueba VPH positivo se encontraban entre los 30 – 39 años de edad, 4 de ellas entre los 40 – 49 años y ninguna en el rango de 50 a 59 años.

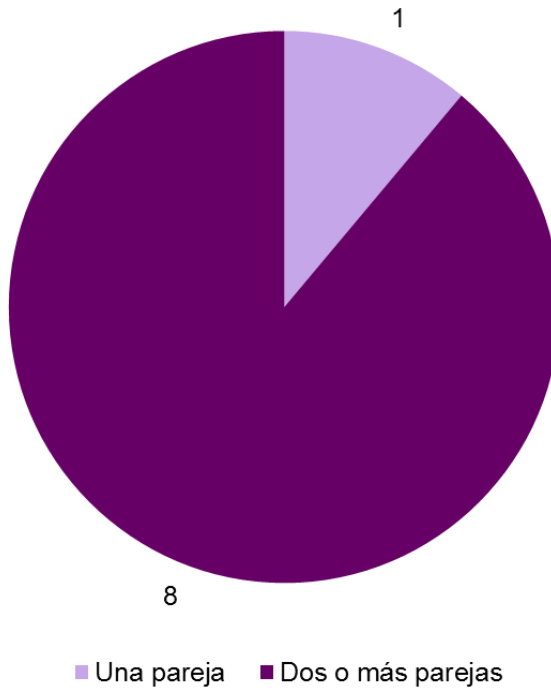
**Grafico N° 2: Edad de inicio de relaciones sexuales de mujeres con prueba VPH positiva**



Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

En la grafica se observa que las 9 mujeres con VPH positivo iniciaron relaciones sexuales antes de los 20 años.

**Grafico N° 3: Número de parejas sexuales de mujeres con prueba VPH positiva**

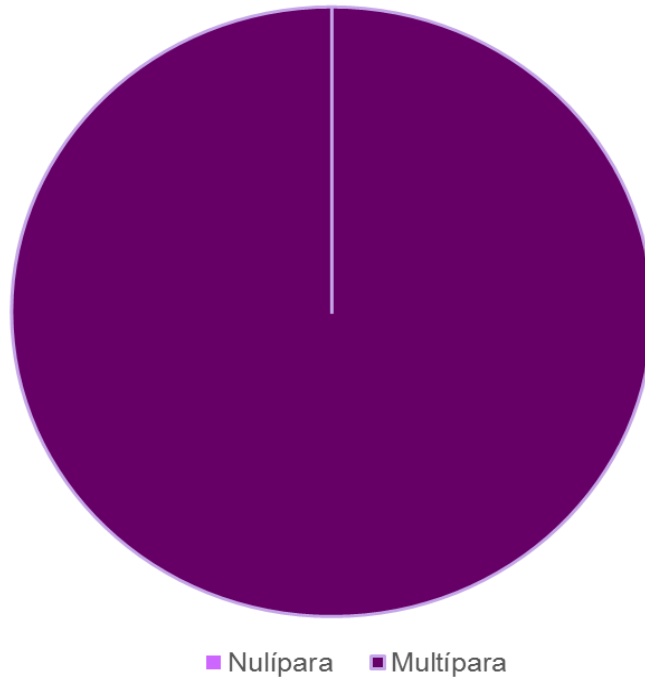


Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

La grafica representa que de las pacientes con VPH positivo, 1 mujer ha tenido una pareja sexual y 8 de ellas ha tenido más de una pareja sexual.



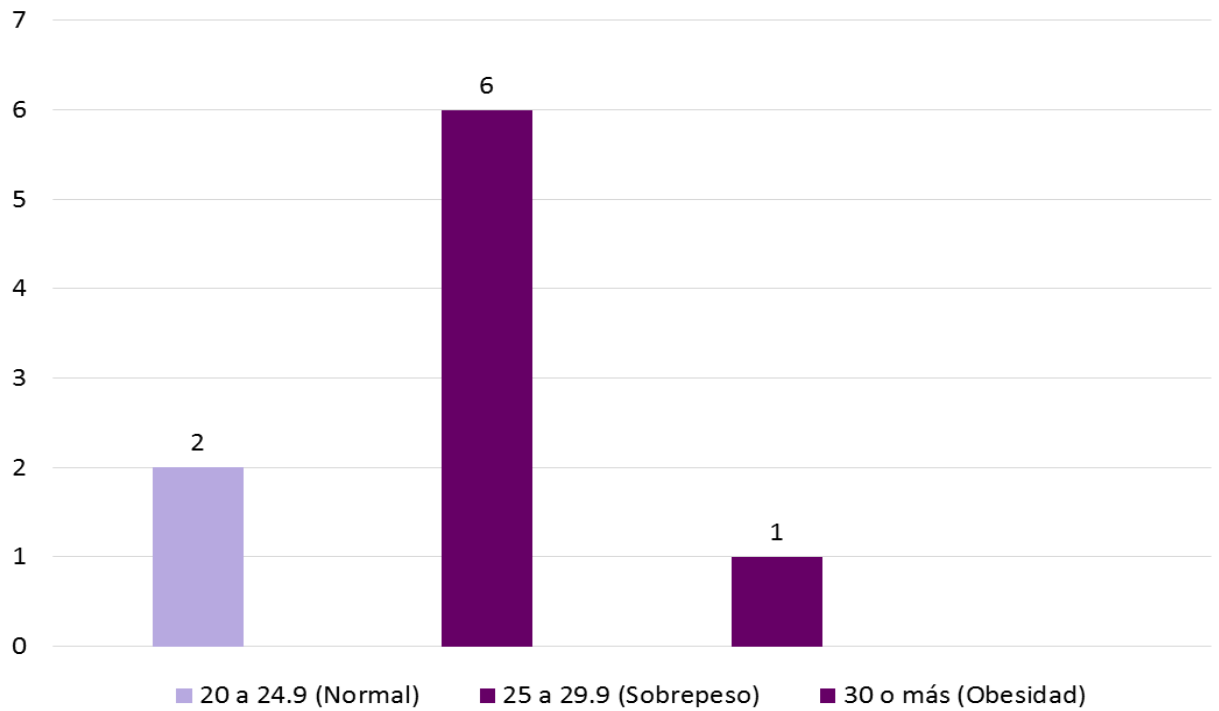
**Grafico N° 4: Paridad de mujeres con prueba VPH positiva**



Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

En la gráfica se observa que al indagar sobre antecedentes obstétricos de las mujeres con VPH positivo 9 eran múltiparas.

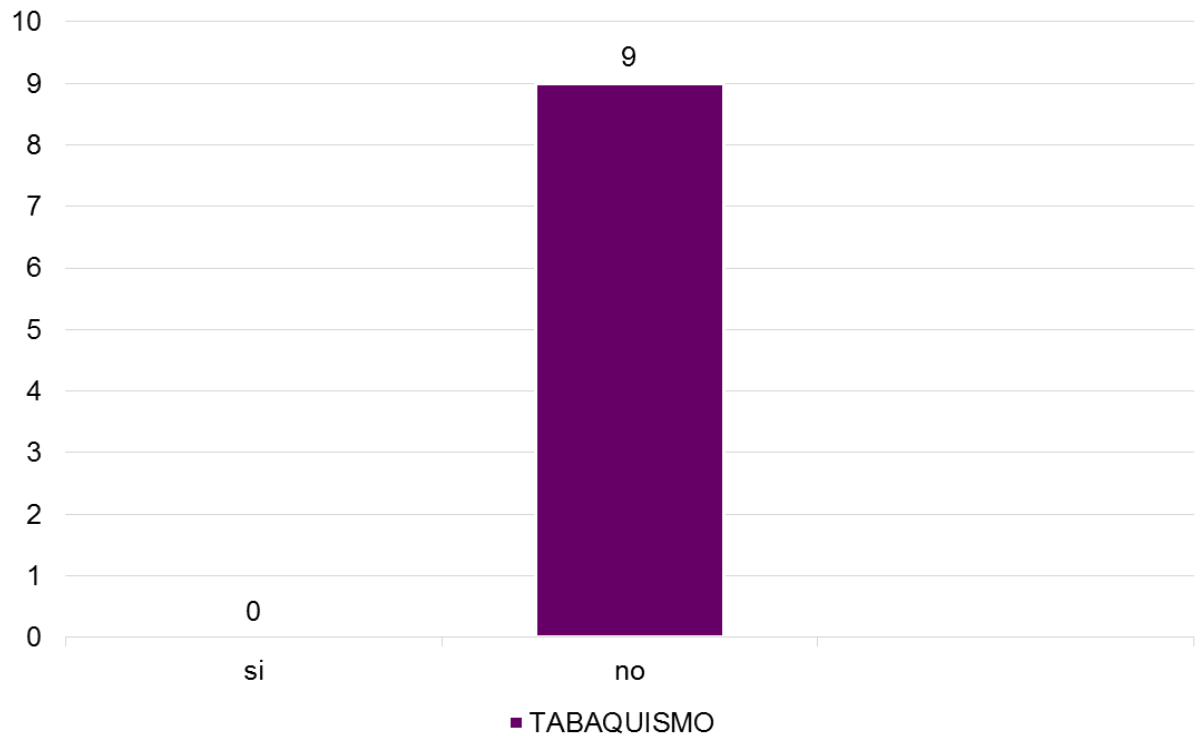
**Grafico N° 5: Índice de masa corporal de mujeres con prueba VPH positiva.**



Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

En la gráfica se visualiza que 2 mujeres con VPH positivo presentan IMC dentro del rango normal, 6 mujeres con sobrepeso y 1 con obesidad.

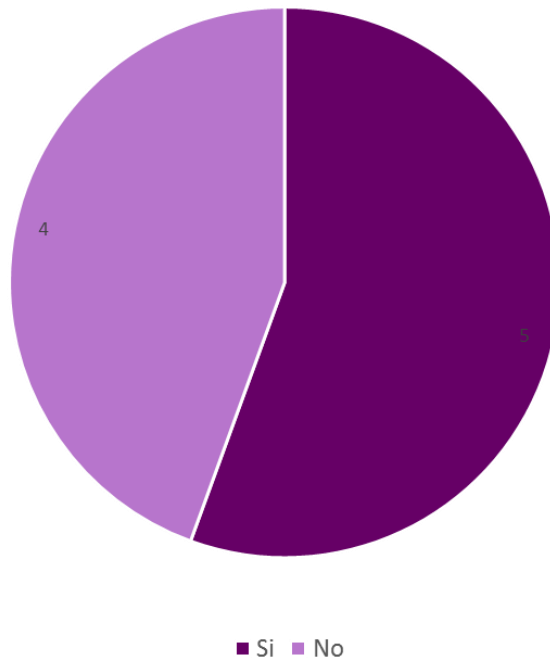
**Grafico N° 6: Tabaquismo en mujeres con prueba VPH positiva.**



Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

La grafica representa que de las 9 mujeres con prueba VPH positiva, ninguna presentaba hábitos tabaquistas.

**Grafico N° 7: Antecedentes de Infecciones de transmisión sexual (ITS) en mujeres con prueba VPH positiva.**

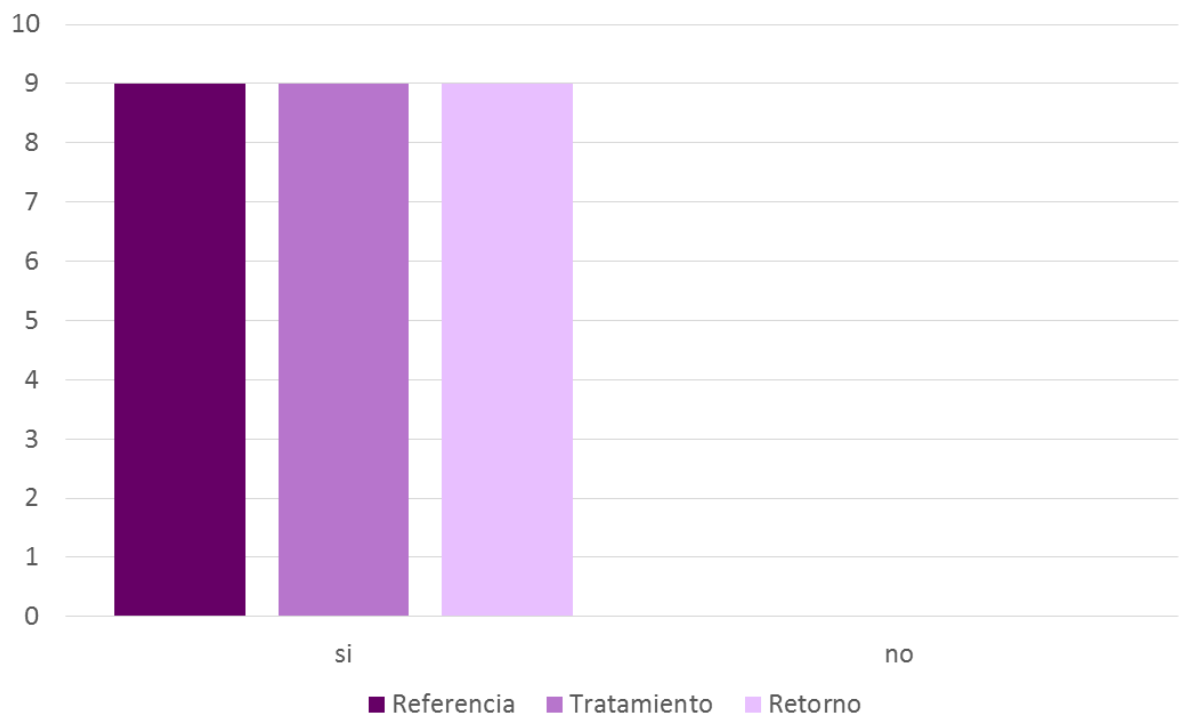


Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

En la gráfica se representa que de las 9 mujeres con resultados positivos 5 presentaron antecedentes de ITS y que 4 no han presentado.

**Objetivo específico N° 2:** Describir el seguimiento de casos posterior al diagnóstico positivo de infecciones de alto riesgo según directrices de Organización Mundial para la Salud y Organización Panamericana de la Salud año 2014.

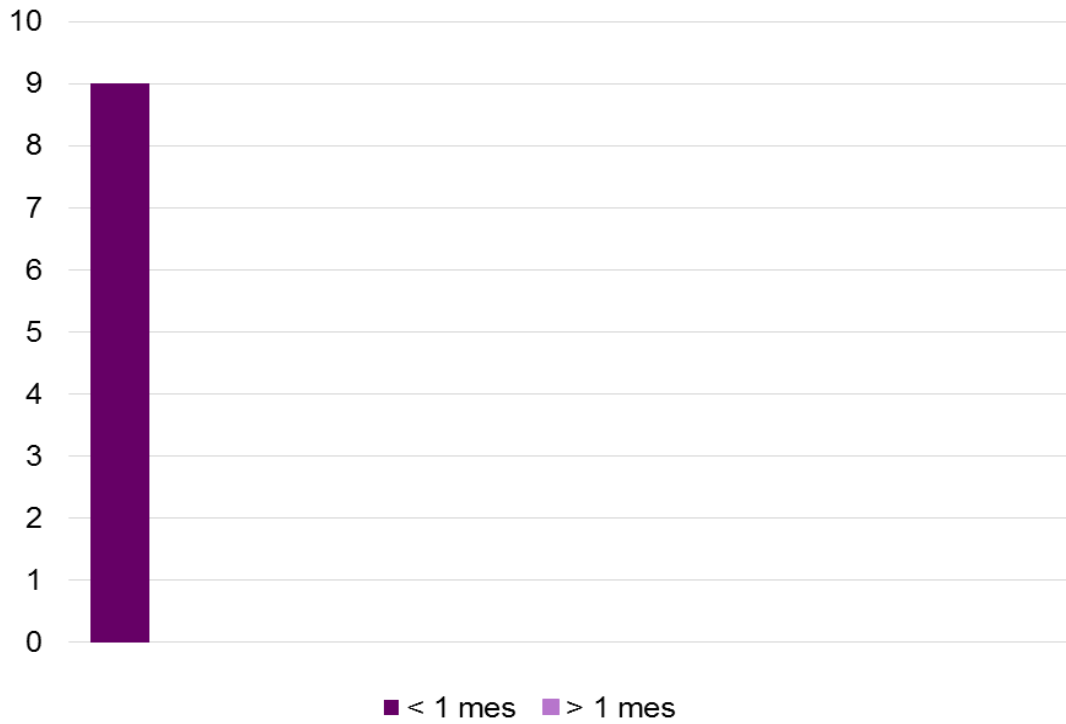
**Gráfico N° 8: Mujeres con prueba VPH positiva que fueron referidas a especialista, recibieron tratamiento y retornaron posteriormente a UCSF-B Santa Lucia.**



Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

En la gráfica se observa que en base al manejo que se le dio a cada paciente con prueba VPH positiva, que en total se identificaron 9 mujeres, todas fueron referidas a la especialidad de ginecología en la UCSF de Apastepeque y Hospital Nacional Santa Gertrudis (HNSG), en donde se les asignó una cita para ser evaluadas por especialista, donde también se complementó tamizaje con Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA), posteriormente todas recibieron tratamiento con crioterapia y todas retornaron a la UCSF-B Santa Lucia, San Lorenzo con indicación de VPH control en 1 año.

**Grafico N° 9: Intervalo de tiempo entre la referencia y retorno de mujeres con prueba VPH positiva.**



Fuente: Ficha de vaciamiento de información de mujeres con prueba VPH positiva.

En la gráfica se muestra que de las 9 mujeres con prueba VPH positiva que fueron referidas a especialidad para tratamiento, 9 tuvieron un intervalo de tiempo menor a 1 mes entre la referencia y el retorno a la UCSF-B Santa Lucia.

## **5. DISCUSIÓN**

En El Salvador se han implementado poco a poco nuevas estrategias en el área de la salud sexual y reproductiva, sin embargo aún hay muchos cambios por hacer, en años anteriores ha existido notorio enfoque en lo que respecta a reproducción y fecundidad, sin embargo es hasta en los últimos años en los que gracias a la reforma de salud se ha incluido la prevención de infecciones de transmisión sexual, los derechos sexuales y reproductivos, equidad de género y determinantes socioculturales en salud, aunque el efecto actualmente es escasamente notorio debido a las dificultades socioeconómicas en el país, es necesario difundir y realizar estas estrategias a fin de poder ofrecer a la población una atención necesaria y oportuna.

Una de las principales enfermedades que afectan a la población salvadoreña, específicamente a la población femenina, es el Cáncer Cervicouterino. El tamizaje por medio de la citología cervicovaginal ha sido la principal herramienta de detección de esta enfermedad, sin embargo la mortalidad que causa es aún muy notoria. Por lo anteriormente mencionado, es necesario abordar el cáncer cervicouterino por medio de métodos de tamizaje más prácticos, que permitan romper la barrera sociocultural que muchas veces impide la participación de la población en métodos de tamizaje como la citología, métodos que incluso pueden complementarse con la citología, y uno de ellos es la prueba VPH Care.

Gracias al programa de prevención por parte de la ONG Basic Health Internacional en cooperación con el MINSAL, el cual inicio en el 2012, durante los años 2015 y 2016 se realizó la prueba de tamizaje VPH Care a mujeres de la región paracentral, específicamente en la zona rural de San Lorenzo, San Vicente, con el fin de promover dicha prueba y a la vez beneficiar a las mujeres salvadoreñas participantes por medio de la identificación oportuna del Virus del Papiloma Humano.

Previo a discutir cada uno de los resultados, es importante mencionar que la notoria brecha entre el número de resultados positivos y negativos en la prueba de tamizaje VPH Care podría estar relacionado con el rango de edad de las mujeres en quienes se realizó la prueba, probablemente debido a los factores socioculturales la actividad sexual y el número de parejas puede variar ampliamente en una mujer de 20 años en comparación con una de 30 años.

En base a los resultados positivos a la prueba de VPH Care obtenidos en las mujeres que se realizaron la prueba durante el periodo anteriormente descrito, se puede observar que las características epidemiológicas de las mujeres con prueba VPH positiva coinciden con los descritos en la base teórica, destacándose el inicio de relaciones sexuales a edad temprana, el número de parejas sexuales y la multiparidad, ya que todas presentaron inicio de actividad sexual antes de los 20 años, 8 de las 9 mujeres cuentan con antecedente de dos o más parejas sexuales, es importante recalcar que ambos factores, inicio de relaciones sexuales a edad temprana y el número de parejas sexuales se asocian a mayor riesgo de infección de VPH y todas eran multíparas, factor que representa un riesgo dos veces mayor que el de la nulíparas. El hecho de que el tabaquismo no es una actividad común en la mujer salvadoreña podría explicar la ausencia de tabaquismo en las 9 mujeres. Otras características menos resaltables son que más de la mitad presentaron antecedentes de enfermedades de transmisión sexual. Con respecto al estado nutricional 6 de 9 pacientes presentaban sobrepeso, lo cual se puede asociar con hábitos poco saludables, y por ultimo pero definitivamente no menos importante, todas las mujeres con diagnostico positivo a infecciones de alto riesgo fueron referidas de forma oportuna a la especialidad de ginecología en la UCSF de Apastepeque o al Hospital Nacional Santa Gertrudis, en donde fueron evaluadas por la especialidad de ginecología, complementando el tamizaje con otras pruebas como la inspección visual con ácido acético y posteriormente recibieron tratamiento con crioterapia sin previa colposcopia y fueron retornadas a la UCSF-B Santa Lucia para seguimiento con tamizaje anual, lo cual demuestra un adecuado manejo en base a las directrices de la OPS/OMS del año 2014.



Es probable que debido a la escasez de recursos en algunos centros de salud, la realización de la colposcopia posterior al diagnóstico positivo no es accesible, lo cual podría explicar el hecho que las pacientes con prueba VPH Care positiva fueron tratadas directamente con crioterapia sin previa colposcopia, por otro lado, este manejo permite optimizar un tratamiento oportuno, debido a que la alta demanda en centros de salud que si poseen recursos para colposcopia puede incluso llegar a retrasar el manejo tomando en cuenta factores como el tiempo de cita, o incluso la inasistencia de pacientes a citas para colposcopia previa a tratamiento.

Para el año 2016 se crea un manual para gerentes de salud para la incorporación de la prueba de VPH en programas de prevención de cáncer cervicouterino frente a los resultados benéficos del tamizaje en años anteriores, pero la introducción de la prueba del VPH debe ser parte de una decisión y estrategia de salud pública para la reducción del cáncer cervicouterino. Al mismo tiempo se debe contar con el compromiso político de las autoridades de salud el cual es una condición esencial, para que pueda traducirse en acciones para asegurar la cobertura y al mismo tiempo introducir la prueba de VPH y así potenciar el impacto de las actividades de prevención. Siempre habrán factores que pudiesen afectar el proceso diagnóstico y de seguimiento con esta prueba, pero es posible lograr la alta adherencia de los profesionales, respecto a la edad de tamizaje, referencia oportuna y seguimiento posterior a tratamiento, pero solo se logrará con las acciones coordinadas de todos los efectores y la capacitación e información de los profesionales de la salud para asegurar que todos conozcan la prueba, su fundamento científico, y que se aplique en el contexto de un programa organizado con un enfoque de salud pública.

## 6. CONCLUSIONES

- Todas las pacientes presentaron factores de riesgo para infección de VPH, como edad temprana de inicio de relaciones sexuales, más de dos parejas sexuales, y multiparidad, estos 3 factores mencionados representan un riesgo elevado de contraer Cáncer Cervicouterino, por lo cual se concluye que las mujeres con resultados positivos a la prueba presentan características epidemiológicas altamente relacionadas con el VPH.
- Los antecedentes de infecciones de transmisión sexual pese a estar relacionados con el riesgo de presentar cáncer cervicouterino, no representan una característica epidemiológica predominante en las mujeres con resultados positivos a la prueba VPH Care.
- Las pacientes con resultado positivo a la prueba VPH Care se encontraban entre los 30 a 49 años de vida, predominando el grupo entre los 30 y 39 años, y ninguna se encontró entre los 50 y 59 años, por lo que una característica epidemiológica de la población estudiada es la menor edad.
- El sobrepeso presente en las mujeres con resultado positivo a la prueba VPH Care de la población estudiada, representa una característica epidemiológica predominante.
- Ninguna de las pacientes con resultado positivo a la prueba de VPH Care presento antecedente de tabaquismo, por lo cual este hábito no se considera una característica epidemiológica importante en la población estudiada.

- Dado que la totalidad de las mujeres con diagnóstico positivo a infecciones de alto riesgo fueron referidas de forma oportuna a la especialidad de ginecología en la UCSF de Apastepeque y Hospital Nacional Santa Gertrudis, en donde recibieron tratamiento con crioterapia sin previa colposcopia y fueron retornadas a la UCSF Santa Lucía para seguimiento con tamizaje anual en un rango de tiempo menor a un mes, se concluye que el seguimiento de casos posterior al diagnóstico no cumple en su totalidad las directrices descritas por la OPS/OMS del año 2014 debido a la falta de realización de colposcopia previo a tratamiento con crioterapia.

## **7. RECOMENDACIONES**

### **A la Unidad de Comunitaria de Salud Familiar:**

- Reforzar la implementación de charlas informativas a la población sobre los estilos de vidas saludables, los derechos sexuales y reproductivos y las infecciones de transmisión sexual, los métodos de prevención y la importancia del adecuado tratamiento de estas enfermedades.
- Promover estrategias de participación social que involucren a la comunidad con el fin de disponer de una población más consciente y comprometida con su salud.
- Promocionar la realización de la prueba de tamizaje VPH Care en otros establecimientos de salud por medio de su experiencia utilizando este método.

### **A la ONG Basic Health International:**

- Dar continuidad a la realización de tamizajes, colaborando en la implementación y promoción de esta prueba en El Salvador y realizar las coordinaciones pertinentes con entidades gubernamentales y no gubernamentales para mejorar cobertura.

### **A futuros profesionales de salud:**

- Educar a la población sobre la prevención de enfermedades de transmisión sexual, pruebas de tamizaje y diagnóstico, tratamiento oportuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cervical cancer action/nuevas opciones para el tamizaje y el tratamiento del cáncer cervicouterino en entornos de escasos recursos/[http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA\\_tamizaje\\_tratamiento.pdf](http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA_tamizaje_tratamiento.pdf)
2. MINSAL “ministerio de salud oficializa campaña “prueba que amas tu vida” para la prevención de cancer cervicouterino y detección temprana de cáncer mamario” 20 de octubre-2010
3. “cáncer cervicouterino “ginecología de Williams, 2e Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer Ji, Halvorson LM, Bradshaw KD, L. Hoffman, et. Al NY:McGraw-Hill, 2014
4. International collaboration of epidemiological studies of cervical cancer, 2006
5. Walboomers, 1999
6. Li, 2010
7. Bulk, 2006
8. Theglaxo Smith Kline HPV-007 Study Group, 2009
9. Datta, 2006
10. Muñoz, 2002
11. Hellberg, 2005
12. Americancancerassociation/tratamiento por etapa del cáncer cervicouterino/<https://www.cancer.org/es/cáncer-de-cuello-uterino/tratamiento/por-etapa.html>
13. Eurocitology/pruebas de ADN para VPH, en la practica clínica la asociación del virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino/(franco EL, 2003, J nat cáncer inst monograp 31) lancet 2003: 362; 1871-1876. <http://www.eurocitology.eu/es/course/480>
14. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolau screening test for cervical cancer

15. Marie-helene mayrand, M.D, sam Ratnam, Ph D, for the Canadian cervical cáncer screening trial study group, j med 2007/NEJmoa71430

16. OPS/OMS, 2014.

- Jonathan S.Berek, ginecología de Novak, 2014, 14a edición.
- Extranet. Who, prevención del Cancer cervicouterino, Argentina:2007. (Acceso 3 de mayo de 2017) Disponible en <http://extranet.who>
- Luciani, Swinkler jo, cervical prevention in Perú: lesson learned from the TATI, Washington DC, organización panamericana de la salud, 2006
- OPS/OMS El Salvador, campaña de Cancer de cervix y mama busca la prevención y detección temprana, San Salvador, 2 octubre, 2012. Disponible en <http://www.paho.org/Els>.
- Ministerio de Salud, Lineamientos técnicos para la provisión de servicios de anticoncepción, San Salvador, El Salvador 2016.
- Ministerio de Salud, Lineamientos técnicos para la prevención y control del Cancer cervicouterino y de mama, primera edición, marzo del 2015.
- Organización Panamericana de la salud, incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de Cancer cervicouterino, 2016

- HOFFMAN, HORSAGER, ROBERTS, ROGERS, SANTIAGO-Muñoz, WORLEY, Williams's obstetricia, 23a edición, Mc Grawhill.
- Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lecciones precancerosas, para la prevención del cancer cervicouterino, world health, organization,impreso en Washington DC, 2013

## ANEXOS

### Anexo 1-A: Factores de riesgo de cáncer cervicouterino

<b>CUADRO 29-2. Factores de riesgo de neoplasia cervicouterina</b>
<b>Factores demográficos de riesgo</b>
Etnia (países latinoamericanos, minorías de Estados Unidos)
Estado socioeconómico bajo
Edad cada vez mayor (senectud)
<b>Factores conductuales de riesgo</b>
Comienzo temprano de relaciones sexuales
Múltiples compañeros sexuales
Varón cónyuge o compañero que ha tenido múltiples compañeras sexuales
Tabaquismo
Deficiencias alimentarias
<b>Factores médicos de riesgo</b>
Infección cervicouterina por virus de papiloma humano de alto riesgo
Hormonas exógenas (anticonceptivos orales combinados)
Paridad
Inmunodepresión
Cribado inadecuado



**Anexo 1-B, C y D: Clasificación del Virus del papiloma humano y sus lesiones asociadas.**

TIPO DE VPH	LESIÓN ASOCIADA
<u>Cutáneos</u> 1,4 2,4 3,10 5,8,14,17,20 7 9,12,15,19,21-25,36,46,47 41	Verruga plantaris Verruga vulgaris Verruga plana Epidermodisplasia verruciformis Verrugas del carnicero Epidermodisplasia verruciformis Carcinoma de células escamosas cutáneas
<u>Mucosos</u> 6 11 13,32 16,18,31,33,35,45,51,52,56 30 39 34,58 40 42 43 44 54 55 57 59	Condiloma acuminado Papiloma laríngeo Hiperplasia epitelial focal NIC, Carcinoma de cérvix NIC, Carcinoma laríngeo NIC, Carcinoma de cérvix y pene NIC NIC, NIP NIC, papiloma vulvar NIC, hiperplasia vulvar NIC, condiloma vulvar Condiloma acuminado Papulosis Bowenoide NIC NIV
Cuadro 1. Lesiones asociadas a diferentes tipos de VHP. <i>NIC</i> = Neoplasia intraepitelial del cérvix <i>NIP</i> = Neoplasia intraepitelial del pene <i>NIV</i> = Neoplasia intraepitelial de la vulva	

## Anexo 1-E: Tipos de pruebas VPH utilizadas para tamizaje.

### *Tipo de pruebas de VPH utilizadas para tamizaje*

PRUEBAS	TIPO DE TÉCNICA	NOMBRE
ADN	Directas-Detección del genoma	Hybrid Capture 2
		CareHPV test
	Amplificación	GP5+/GP6+ bio PCR-EIA
		Cervista HPV HR
	Amplificación y genotipificación de VPH 16 y VPH-18	Cervista HPV 16/18
		Cobas HPV test
		Xpert HPV
		Real Time High- Risk HPV
		PapilloCheck
ARN	Amplificación de proteínas E6/E7	Aptima HPV
		PreTect HPV-Proofer HV
	Anticuerpos monoclonales	AVantage HPV E6 Test




## Anexo 1-F: Sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas para VPH

### *Rendimiento de las pruebas de VPH utilizadas para tamizaje primario*

PRUEBA	SENSIBILIDAD NIC3	ESPECIFICIDAD
Captura de Híbridos 2	97,5	84,3
CareHPV	90,0	84,2
Cervista HPV 16/18	100	
Cobas 4800 HPV	97,3	84,5
RealTime	95,0	87,2
Aptima HPV	97,6	90,2
Xpert HPV	100	81,5

*Fuente: Cuzick J et al. 2013.*

## Anexo 1-G: Técnica para toma de prueba de tamizaje VPH Care.

	<p><b>*Preparación:</b> Retire el exceso de mucosidad el orificio externo del cuello uterino y de los alrededores del exocérnix con una torunda de algodón.</p>
	<p><b>*Paso 1:</b> Introduzca el cepillo entre 1 y 1,5 cm en el orificio externo del cuello uterino hasta que las cerdas exteriores del cepillo toquen el exocérnix. Hágalo girar tres veces por completo en sentido contrario a las agujas del reloj. No introduzca completamente el cepillo en el canal cervical. Retire el cepillo del canal. Evite que las cerdas toquen la parte exterior del tubo o cualquier otro objeto.</p>
	<p><b>*Paso 2:</b> Introduzca la punta del cepillo en el fondo del tubo de transporte. Parta el bastoncillo en la marca del borde, dejando la punta del cepillo dentro del tubo</p>
	<p><b>*Paso 3:</b> Vuelva a colocar la tapa en el tubo, ajustándola hasta que oiga un chasquido. Consulte el prospecto del envase para conocer las instrucciones sobre almacenamiento y transporte.</p>

Fuente: Información proporcionada por Qiagen

**Anexo 2-A: Ficha de vaciamiento de información**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA**



**MATRIZ PARA VACIAMIENTO DE INFORMACIÓN  
“DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE INFECCIONES DE ALTO RIESGO A  
TRAVÉS DEL MÉTODO DE TAMIZAJE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN  
MUJERES DE 30 A 59 AÑOS DE EDAD, DE LA ZONA RURAL DE SAN  
LORENZO, SAN VICENTE 2015-2016”**

Expediente N°: \_\_\_\_\_

Año de realización de prueba: \_\_\_\_\_

1. Edad a la que se realizó a la prueba de tamizaje del virus del papiloma humano care.

30-39 años	40-49 años	50-59 años

2. Edad de inicio de relaciones sexuales

11 -20 años	21-30 años	> 30 años

3. Número de parejas sexuales.

Una pareja	Dos o más parejas

4. Paridad

Nulípara	Multípara

5. Índice de masa corporal

20 a 24.9 (Normal)	25 a 29.9 (Sobrepeso)	30 o más (Obesidad)

6. Tabaquismo

Si	No

7. Antecedentes de infecciones de transmisión sexual

Si	No

8. Resultado de prueba de VPH

Negativo	Positivo

9. De ser positivo el resultado de la prueba VPH se dio referencia a paciente

Si	No	No aplica

10. De ser positivo el resultado de la prueba VPH paciente recibió tratamiento

Si	No	No aplica

11. De ser positivo el resultado de la prueba VPH, intervalo de tiempo entre la referencia y el retorno de la paciente.

< 1 mes	> 1 mes	No recibió tratamiento	No aplica