



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Relación entre genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016.

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO
CIRUJANO**

AUTOR

POOL JOZSEF GARY SOLANO SILVA

ASESORES:

MC. RUBÉN KENNY BRICEÑO DE LA CRUZ

Mgr. JORGE ANTONIO HUATUCO HERNÁNDEZ

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

CÁNCER GINECOLÓGICO

TRUJILLO – PERÚ

2016

Dr. Alejandro Gonzales Castillo
(Presidente)

Dra. Gavidia Benel Elizabeth
(Secretaria)

Dra. Amalia Vega Fernández
(Vocal)

DEDICATORIA:

Se la dedico a Dios, quien fue mi luz durante estos años de camino que he recorrido, quién supo guiarme por el buen sendero, me brindó paciencia y perseverancia para hacer frente a la adversidad y no desmayar en los problemas que se me presentaron, siempre manteniendo la dignidad y los valores que me inculcaron mis padres.

AGRADECIMIENTO

A mis Padres: Augusto Solano Salinas y Juana Silva Quezada, gracias a ellos soy lo que soy. Gracias por su apoyo incondicional, sus desvelos, enseñanzas, comprensión, por su infinito amor, por ser mi motivación frente a los momentos difíciles, y por sacrificar tanto para que yo pueda llegar a mi meta.

Ustedes son los artífices del profesional que ahora soy, fijaron la base de mis principios, contribuyeron a forjar mi carácter, motivaron mi perseverancia y mi coraje para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos: Jean y Gianella, quienes son mi motivación, inspiración y felicidad, gracias por estar siempre presentes, acompañándome para poder cumplir mis objetivos.

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo, Pool Jozsef Gary Solano Silva, egresado de la Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina de la Universidad César Vallejo, identificado con DNI N° 46141253, con la tesis titulada: “Relación entre genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016.” Declaro bajo ley que: 1) Soy el autor de la tesis presentada. 2) He respetado las normas para las fuentes bibliográficas. 3) La tesis no ha sido plagiada. 4) Los resultados que presento son reales y no son copiados; por tanto, constituyen aportes al tema de investigación teniendo en cuenta nuestra realidad. De identificarse la falsedad de lo expuesto, asumo las consecuencias y sanciones, impuestas según la normatividad vigente de mi universidad.

Trujillo, 05 de diciembre del 2016

PRESENTACIÓN

Honorables señores del jurado: Me es grato presentar la tesis titulada “Relación entre genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016”, con el objetivo de determinar si existe relación significativa entre estas dos variables; la importancia del estudio tiene como base el que los diversos genotipos de virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo son la causa del cáncer de cuello uterino a nivel mundial; y además dado que conocemos que esta neoplasia es una enfermedad prevalente en nuestro medio y que constituye la primera causa de mortalidad en las mujeres de nuestro país, entonces amerita realizar estudios relacionados con esto. El proyecto se llevó a cabo en mujeres con displasia cervical, la cual se identificó mediante citología; y que estaban recibiendo atención en el Hospital Santa Isabel del Porvenir o en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN).

Los resultados presentados servirán para añadir información complementaria importante, relacionada con el cáncer cervical en nuestro medio cómo: el grado de displasia cervical en las mujeres según edad, cuál de estos grados es el más prevalente en nuestra población y conocer la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH de alto riesgo; teniendo con esto un mejor conocimiento de nuestra realidad respecto a este tema y de esta manera desarrollar nuevas medidas preventivas específicas contra la infección de este virus, con el objetivo de ir disminuyendo de manera progresiva la incidencia de casos de displasias cervicales y cáncer de cuello uterino en nuestro medio local y en nuestro país.

En cumplimiento de la normativa de presentación de tesis para la obtención del título de Médico cirujano, presento el trabajo de investigación mencionado, esperando sea de su complacencia y que con los resultados expuestos pueda contribuir al desarrollo de nuevas investigaciones en relación al tema.

POOL SOLANO SILVA

ÍNDICE

| | |
|---|------|
| Jurado | i |
| Dedicatoria: | ii |
| Agradecimiento | iii |
| Declaratoria de autenticidad..... | iv |
| Presentación..... | v |
| Resumen..... | viii |
| abstract..... | ix |
| I. INTRODUCCIÓN | 10 |
| 1.1. Realidad Problemática..... | 10 |
| 1.2. Trabajos previos | 12 |
| 1.3. Teorías relacionadas al tema..... | 16 |
| 1.4. Formulación del problema | 21 |
| 1.5. Justificación | 21 |
| 1.6. Hipótesis..... | 22 |
| 1.7. Objetivos | 23 |
| 1.7.1. General: | 23 |
| 1.7.2. Específicos: | 23 |
| II. MÉTODO..... | 24 |
| 2.1. Diseño de investigación..... | 24 |
| 2.2. Variables y operacionalización | 24 |
| 2.2.1 Variables | 24 |
| 2.2.2. Operacionalización | 25 |
| 2.3. Población y muestra | 26 |
| 2.3.1. Población | 26 |
| 2.3.2. Muestra | 26 |
| 2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad | 26 |
| 2.4.1. La técnica..... | 26 |
| 2.4.2. Procedimiento | 27 |
| 2.4.3. Instrumento..... | 28 |
| 2.4.4. Validación y confiabilidad del instrumento..... | 28 |
| 2.5. Método de análisis de datos | 29 |
| 2.6. Aspectos éticos..... | 29 |
| III. Resultados | 30 |

| | | |
|-------|---|--------------------------------------|
| IV. | Discusión | 35 |
| V. | Conclusiones..... | 39 |
| VI. | Recomendaciones | 40 |
| VII. | Referencias | 41 |
| VIII. | Anexos | 49 |
| | Anexo 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 49 |
| | Anexo 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO..... | 50 |
| | Anexo 3: Informe enviado por la Universidad de Michigan..... | 54 |
| | Anexo 4: MATRIZ DE CONSISTENCIA PARA ELABORACIÓN DE DESARROLLO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN | ¡Error! Marcador no definido. |

RESUMEN

La tesis expuesta a continuación es un estudio observacional, transversal y correlacional, que tuvo como objetivo determinar la existencia de una relación significativa entre los genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y el grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de enfermedades Neoplásicas período 2015-2016. Se trabajó con un total de 200 muestras, obtenidas mediante cepillado de la región cervical de cada una de las mujeres con displasia cervical que aceptaron participar en el estudio, estas muestras fueron almacenadas y transportadas en medio líquido; posteriormente fueron procesadas mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (qPCR) para poder obtener la genotipificación de VPH. Los resultados fueron analizados mediante el uso de SPSS 23.0, la relación existente entre las variables se determinó aplicando la prueba estadística X^2 , se trabajó con el 5 % de nivel de significancia. Se obtuvo que el grado de displasia cervical más prevalente en este estudio fueron las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) con un 67.5 % del total; las edades en las cuales se presentaron los dos grados de displasia cervical estuvieron entre los 30 a 35 años para LIEBG y entre 35 a 40 años para LIEAG.

- . La prevalencia según el grado de displasia cervical fue la siguiente; para LIEAG: VPH 16 (1.6 %), VPH 18 (0.5%), VPH 31 (1.1%), VPH 35 (2.6%), VPH 39 (2.6%), VPH 45 (3.1%), VPH 51 (1.6%), VPH 52 (0.5%) Y VPH 58 (1.1%). Por otro lado, para las LIEBG la prevalencia fue: VPH 16 (1.1%), VPH 31 (0.5%), VPH 59 (1.1%) y VPH 68 (2.1%).

El análisis de correlación se pudo aplicar a los genotipos 16, 31, 39, 51, 58 y 59, en el Hospital Santa Isabel, obteniéndose que ninguno tuvo relación significativa con los grados de displasia cervical; así también se aplicó el mismo análisis a las muestras del IREN: VPH 18,31,35,39,45, 51,52, 58, 59 y VPH 68, obteniéndose el mismo resultado.

Palabras clave: Genotipificación, VPH, qPCR, LIEBG .

ABSTRACT

The thesis presented below is an observational, cross-sectional and correlational study that aimed to determine the existence of a significant relationship between high-risk human papillomavirus genotypes and the degree of cervical dysplasia in women at Santa Isabel Hospital and Instituto Regional Neoplastic diseases period 2015-2016. A total of 200 samples were obtained by brushing the cervical region of each of the women with cervical dysplasia who accepted to participate in the study. These samples were stored and transported in a liquid medium; Were then processed by real-time polymerase chain reaction (qPCR) to obtain HPV genotyping. The results were analyzed using SPSS 23.0, the relationship between the variables was determined by applying the statistical test X², we worked with 5% level of significance. It was obtained that the most prevalent degree of cervical dysplasia in this study were low grade squamous intraepithelial lesions (LIEBG) with 67.5% of the total; The ages at which the two degrees of cervical dysplasia were present were between 30 and 35 years for LIEBG and between 35 and 40 years for LIEAG.

. The prevalence according to the degree of cervical dysplasia was as follows; For LIEAG: HPV (1.6%), HPV 18 (0.5%), HPV 31 (1.1%), HPV 35 (2.6%), HPV 39 (2.6%), HPV 45), HPV 52 (0.5%) and HPV 58 (1.1%). On the other hand, for LIEBG the prevalence was: HPV 16 (1.1%), HPV 31 (0.5%), HPV 59 (1.1%) and HPV 68 (2.1%).

The correlation analysis could be applied to the genotypes 16, 31, 39, 51, 58 and 59, in Santa Isabel Hospital, obtaining that none had a significant relation with the degrees of cervical dysplasia; The same analysis was also applied to the IREN samples: HPV 18,31,35,39,45, 51,52, 58,59 and HPV 68, obtaining the same result.

Key words: Genotyping, HPV, qPCR, LIEBG.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Realidad Problemática

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia más frecuente en todo el mundo y es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en los países en vías de desarrollo; se estima que en el 2012 hubo 445 000 nuevos casos (84% de los nuevos casos mundiales), estos fueron causados por la infección por el VPH, especialmente los genotipos VPH 16 y 18, los cuales son causantes del 70% de los cáncer de cuello uterino y de las displasias de esta misma zona.¹

La Sociedad Americana contra el cáncer estima que al finalizar este año en Estados Unidos el número de casos nuevos diagnosticados de cáncer de cuello uterino será alrededor de 12,990, y alrededor de 4,120 mujeres morirán debido a esta neoplasia. Por otra parte, las displasias cervicales de cuello uterino se diagnostican con mucha más frecuencia que el cáncer cervical invasivo, y el factor de riesgo más importante es la infección por parte del virus del papiloma humano.²

Según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el cáncer de cuello uterino es el tumor maligno más frecuente en el Perú con más de 33,257 casos, además constituye la segunda neoplasia más frecuente en todo el mundo después del cáncer de mama; la mayoría de los casos (80%) ocurren principalmente en los países subdesarrollados, y se calcula que produce aproximadamente 500,000 muertes anuales en todo el mundo.³

Según el Ministerio de Salud (MINSA), en marzo del 2015, afirmó que el cáncer de cérvix, es la primera causa de muerte en las mujeres de nuestro país y es la segunda en frecuencia en la población general, después de las patologías cardiovasculares. Desde el año 2006 hasta el 2011, se registraron un total de 14 115 casos a nivel nacional y representó el 14.6% del total de neoplasia notificadas, siendo la neoplasia más frecuente. Por su parte el IREN Norte en sus estadísticas del 2014, determinó que, del total de neoplasias diagnosticadas durante ese año,

el cáncer de cuello uterino fue la neoplasia más frecuente de todas, con un 14.5%.
4,5

Por su parte, el VPH es considerado según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo; la OMS menciona que más de 290 000 000 de mujeres están infectadas con el VPH a nivel mundial, y al año, la infección provoca 528 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino y 266 000 muertes , además 105 millones de mujeres tienen infección por VPH 16 ó 18, los dos tipos de VPH oncogénicos más frecuentemente asociados al desarrollo de cáncer de cuello uterino ^{6,7,8}

Estudios realizados en Latinoamérica por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), determinaron que la prevalencia del VPH en Latinoamérica y el Caribe está entre 20 a 30 %, en mujeres que se encuentran entre 15 a 24 años, además identificaron que esta prevalencia disminuye con la edad hasta los 50 años, a partir de la cuales nuevamente existe un aumento (20%). La infección persistente por virus de papiloma humano desarrolla displasias cervicales, que con el transcurrir de los años pueden transformarse en cáncer de cuello uterino; estas displasias están vinculadas primordialmente con VPH de alto riesgo, los cuales se conocen como la etiología principal del cáncer cervical. Añadido a lo anterior, en los países de América Latina y el Caribe, las cifras anuales respecto a esta enfermedad se mantienen altas, usualmente por encima de 20 por cada 100.000 mujeres, dentro de nuestra realidad en el año 2014 ya se mencionó que Trujillo es la ciudad que ocupa el segundo lugar con más casos de cáncer de cuello uterino en Latinoamérica, dato que se correlaciona con todo lo anterior. ^{9,10,11}

La mayor prevalencia del virus de papiloma humano oncogénico se encuentra en Latinoamérica y África, el genotipo 16 es el más frecuente a nivel mundial , excepto en Argelia e Indonesia donde el VPH 18 es el más prevalente, por otra parte el genotipo 45 presenta alta incidencia en la parte occidental de África; así también los genotipos 59, 39 y 33 se distribuyen principalmente en las regiones de Sudamérica y Centroamérica .Respecto a la distribución por genotipos específicos a nivel mundial en mujeres con citología cervical de alto riesgo, la prevalencia de VPH 16 llega hasta un 20% y hasta 8.4% para VPH 18. Para América del Sur las

mujeres con citología de alto riesgo, el VPH 16 también es el más frecuente, cómo segundo genotipo en frecuencia le sigue el VPH 18, sin embargo, en algunos lugares de Sudamérica es desplazado por el genotipo VPH 58, o por otros tipos, por ejemplo en Brasil por el genotipo VPH 52.^{12, 13}

En el Perú son pocos los estudios con respecto a la epidemiología de VPH, a pesar de la alta incidencia de cáncer cervical en nuestro país; de estos pocos estudios se rescata datos importantes, tal es el caso del estudio desarrollado en la Región de San Martín, en el cual se encontró una prevalencia de VPH de 12.6 %; otro estudio que evaluó citología anormal provenientes de diferentes ciudades del Perú determinó que la prevalencia de VPH de alto riesgo es de 33.6% y por último, en un estudio realizado el año 2014 se determinó que la prevalencia de VPH de alto riesgo en el Perú, fue de 34.49%, al final del estudio se mostró una alta prevalencia de VPH de alto riesgo, principalmente en mujeres jóvenes, añadiendo además que Perú es uno de los países de América Latina con mayor prevalencia de VPH de alto riesgo.¹⁴

Enfatizando la alta prevalencia e incidencia de este problema de salud en nuestro medio, el presente trabajo busca genotipificar al VPH y establecer si tiene relación significativa con el grado de displasia cervical, y así tener información actualizada de nuestra realidad local con respecto a este tema, y quizás con estos resultados plantearse nuevos estudios a futuro con visión de establecer estrategias de prevención de cáncer de cuello uterino destinadas de manera específica a nuestra población.

1.2. Trabajos previos

Wang H, et al.¹⁵ (Korea, 2015) realizaron un estudio correlacional, en el cual se determinó la relación entre genotipos oncogénicos de VPH y displasia cervical de alto grado. Participaron 630 mujeres de entre 17 a 90 años, y los resultados fueron los siguientes: la prevalencia global por VPH fue 33.2% (n = 209). Los genotipos de alto riesgo fueron detectados en 126 (89,4%) de 141 mujeres con lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG). Los genotipos de VPH en orden de

prevalencia descendente fueron VPH 16 (29,1%), 33 (14,6%), 58 (12,7%), 35 (10,9%), y 18 (7,3%) para NIC 3 ($r = 0,95$, $p < 0,0001$); además, se detectó VPH de alto riesgo en 73 (36,3%) de 201 mujeres con LIEBG por citología (valor $r = 0,90$ $p < 0,0001$). En este grupo la prevalencia fue: VPH 16 (4,5%), 68 (2,5%), 18 (2%), 56 (2%), 58 (1,5%), y 66 (1%), el estudio concluyó en que la asociación entre las variables fue altamente significativa, además resaltó que la variabilidad respecto a la distribución de los genotipos está influenciada por el uso de las vacunas contra este virus, el análisis estadístico se realizó con SPSS Versión 21.0, se empleó correlación de Pearson y el intervalo de confianza fue de 95% (IC).

Shwe M, et al. ¹⁶ (Japón, 2015) realizaron un estudio correlacional en el cual determinaron la relación entre los genotipos de VPH en relación a los hallazgos patológicos en muestras de mujeres con neoplasia intraepitelial cervical (NIC); participaron 108 mujeres con un rango de edad entre 20 a 78 años. El VPH fue identificado en mujeres con NIC 1 en un 44.4 %, NIC 2 en un 63,2 %, y NIC 3 en un 70.6 %. La mayoría de las pacientes infectadas con el VPH tenían entre 40-49 años de edad. El genotipo más frecuente fue VPH 16 (65.6 %) con la siguiente distribución: 70 % en NIC 1, 41.7 % en NIC 2, 91.7 % en NIC 3. El VPH-31 fue el segundo más frecuente (21.9 %): 30 % en NIC 1, 33.3 % en NIC 2, 8.3 % en NIC 3 y 15 % en SCC. El tercer genotipo más frecuente fue el VPH-18 (7.8 %): 8.3 % en NIC 1. Él estudió concluyó en que la asociación entre NIC y el VPH fue altamente significativa ($p = 0,008$), además aportó la existencia de variabilidad respecto a la distribución de genotipos según edad. El análisis de datos se realizó mediante el (SPSS-16), se utilizó la prueba estadística ($X^2=0.78$, $p=0.37$).

Monsonego J, et al. ¹⁷ (Estados Unidos, 2015) realizaron un estudio en el cual determinaron la prevalencia de genotipos de VPH de alto riesgo, asociada a displasias cervicales. El total de participantes fue de 40,901 mujeres con edad ≥ 25 años. El VPH 16 fue el genotipo más prevalente, con un 1,6% en las mujeres con un solo genotipo infeccioso, para todos los grupos de edad y en el 3,5%, 1,8%, 1,1% y 0,8% en mujeres edad 25-29, 30-39, 40-49 y ≥ 50 años, respectivamente. El segundo tipo más frecuente como una sola infección fue el VPH 52, con un 1,0%. Respecto a la asociación entre VPH y NIC; el VPH 16 se asoció con 45,6% de \geq NIC 3 casos (125 de 274), mientras que VPH 18 se asoció con el 8,4%. VPH 31 fue

responsable de 12,0%, pero el porcentaje de positividad disminuyó con la progresión de NIC 2 a \geq NIC3. Respecto a VPH 16 y su relación con NIC 2 este genotipo representó el 25.48 %, mientras que VPH 18 representó el 3.2 % de estos casos, y por último en relación al NIC 1, el VPH 16 se encontró en el 11.86 % de los casos y el VPH 18 se encontró en el 5 %. El estudio se trabajó con $p=0.05$ y un intervalo de confianza de 95%.

Del Río L, et al. ¹⁸ (Colombia, 2015) en un estudio correlacional, transversal, determinaron la relación entre seis genotipos de VPH de alto riesgo y la presencia de displasias cervicales, en el estudio participaron 180 mujeres, de las cuales en 59 se confirmó NIC por colposcopia. En general, 91,91% ($n = 159$) de la muestra resultaron positivas para la detección de VPH por reacción en cadena de polimerasa (PCR), es decir, 93,22% ($n = 55$) de las mujeres con NIC 92,86% positivas del grupo que tiene NIC 1 y 100% positivas del grupo que tiene NIC 2. La distribución de tipo específico reveló que el genotipo más frecuente fue el VPH-18 (69,49%), seguido por el VPH-16 (57,63%) y el VPH-45 (38,98%) en mujeres con NIC. Respecto a la relación entre genotipo y grado de displasia cervical se obtuvo que el VPH 16 estuvo presente en el 57.89% de los casos de NIC 1, el VPH 18 en el 68.42 % de los casos de NIC 1, mientras que el VPH 16 no se identificó en los casos de NIC 2, en comparación al VPH 18 el cual representó el 100 % de los casos de NIC 2. El estudio concluye en que existe una asociación significativa entre las variables. La prueba de hipótesis implicó una prueba de dos colas ($p: 0,05$); para el análisis estadístico se utilizó STATA 10.

Cabrera J, et al. ¹⁹ (Ecuador 2015) en un estudio observacional, transversal, determinaron la prevalencia de genotipos de VPH de alto riesgo en mujeres que habitaban la Provincia de Azuay, la población fue de 53.102 mujeres de 17 a 50 años, la muestra para el estudio fue de 500 mujeres. La prevalencia de los genotipos de alto riesgo fue de 20.8%. En orden descendente se encontró VPH 66 (3.2%), 68 (2.8%), 16 (2.2%), 59 (2%), 31 (1,8%), 39 (1.6%), 33 (1.4%), 53 y 51 (1.2%) y los demás con 1% o menos. Sólo en el grupo de edad de 20 a 29 años, una significativa prevalencia mayor de los genotipos de alto riesgo 31 y 66 ($p<0.05$). En las conclusiones se menciona que los genotipos de alto riesgo de mayor

prevalencia a nivel mundial son el 16 y el 18; sin embargo, en el estudio la prevalencia del genotipo 16 es de 2.2% y del 18 el 0.6%. Por lo tanto, son otros los genotipos de alto riesgo de mayor prevalencia en nuestro medio, el 66 con el 3.2% y el 68 con 2.8%. Otra conclusión fue que la vacuna, CERVARIX (genotipo 16-18) apenas lograría proteger al 2.8% de la población.

Mazarico E, et al. ²⁰ **(España 2012)**, en un estudio realizado en Barcelona, determinaron la relación entre la infección por los diferentes genotipos del VPH y la presencia de displasias y cáncer de cuello uterino. El 73.2% de las participantes presentaron infección por VPH; de estas el 86.4% tuvieron infección por genotipos de alto riesgo. Los genotipos más prevalentes en orden ascendente fueron el, VPH 66(6.7%), VPH 31 (7.3%), VPH 53 (8.3%), el VPH 51 (8.9%) y el VPH 16 (31.2%). En las pacientes con LIEAG (87%), la prevalencia de pacientes con infección por VPH fue significativamente mayor que en las pacientes con LIEBG (64%). En aquellas pacientes con NIC 1 los genotipos de VPH más frecuentes fueron los siguientes: VPH 42 (5.5%), VPH 66 (8.8%) y VPH 53 (9.4%) VPH 51 (11.9%) y VPH 16 (19.8%). En aquellas con NIC 2-3 los genotipos más prevalentes fueron los siguientes: VPH 58 (8.1%), VPH 53 (9.6%), VPH 51 (9.8%), VPH 31 (10.9%), VPH 16 (45.3%). El VPH 18 se encontró en un 8.3% en cada uno de los grados de NIC. En esta población de estudio el VPH 18 se reportó con una prevalencia del 5.4%, por debajo de otros genotipos que anteriormente eran menos frecuentes. ($p < 0.05$). La asociación entre la patología premaligna y maligna y los genotipos de alto riesgo fue altamente significativa.

Sánchez E, et al. ²¹ **(España 2012)**, en un estudio realizado en Málaga, determinaron la distribución de genotipos de VPH de alto riesgo en mujeres conizadas por LIEAG, encontrándose que en los casos con NIC 2-3 el VPH 16 estuvo presente en el 72,91% de los casos, en el 51% de los casos de forma aislada, asociado al VPH 18 en el 4,2%, a otros VPH de alto riesgo en el 16,7% y en el 1% de los casos se detecta multiinfección por VPH 16, VPH 18 y otros genotipos . En el 9,4% de los casos de CIN 2-3 se detectó infección por VPH 18, ya sea de forma aislada o asociado a otros VPH de alto riesgo . El VPH 33 se identificó en el 6,3% de los casos, en el 4,2% se halló infección por el VPH 45 y en

el 2,1% por el VPH 31. En los casos con NIC 1 no existió infección por VPH en el 33,3% de los casos y en el resto de los casos se detectó infección por VPH 16. En todos los casos se concluyó que hubo relación significativa ($p < 0,05$) entre las variables. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS 17.0.

1.3. Teorías relacionadas al tema

Los papilomavirus son ADN virus pequeños, pertenecientes a la familia Papovaviridae, estos infectan a un gran número heterogéneo de vertebrados, incluyendo al ser humano. Tienen un diámetro de 50 nm, carecen de membrana y su cápside o cubierta tiene forma icosaédrica, esta última está conformada por 72 capsómeros. El contenido genético (ADN) de los VPH es circular, conforma una doble cadena, y está estructurado con aproximadamente 8.000 pares de bases. Su genoma se divide en tres regiones: la región temprana (E = early), la región tardía (L = late) y la región larga de control (RLC) ²²

La región larga de control representa el 15% del contenido genético del virus, contiene los promotores y controladores que inician la replicación y la transcripción respectivamente; por su parte la región temprana abarca el 45% del contenido genético y está conformado por 7 genes que al traducirse codifican proteínas funcionales, cuya función es dirigir la replicación del ADN e incitar la transformación maligna de la célula huésped; y por último la región tardía, representa al 40% del contenido genético, esta región lo conforman dos genes que permiten sintetizar proteínas que conformarán la cápside, estos genes mencionados son: L1, que es común entre los diferentes genotipos de VPH, y L2 que es específico para cada genotipo de VPH. ²³

Los VPH tienen afinidad por las células epiteliales, por lo tanto, son agentes etiológicos de infecciones de piel así como también de mucosas. Los que infectan las mucosas se clasifican en genotipos de alto y bajo riesgo, y esta división está en base al potencial que tienen los VPH para inducir o no al desarrollo de cáncer. Los genotipos 6 y 11 producen verrugas genitales benignas, y no son oncogénicos; por otro lado, los genotipos de alto riesgo, ocasionan lesiones menos evidentes, sin

embargo son potencialmente cancerígenos, dado que están asociados con más del 99% de cáncer de cuello uterino. El total de genotipos de alto riesgo oscila entre 13 y 19, pero los tipos VPH 58, 56, 52, 51, 45, 35, 33, 31, 18 y 16, de manera constante son de alto riesgo. De los genotipos mencionados, el VPH 16 se encuentra en el 60% de todos los casos de cáncer de cérvix, por otra parte el genotipo 18 está involucrado en un 10-20%, y por último, los genotipos 73, 68, 59, 58, 56, 52, 51, 45, 39, 35, 33 y 31 juntos están implicados en el 20-30% restante de los Cáncer de cuello uterino.²⁴

Aquellos VPH con tropismo cutáneo pueden tener como presentación clínica la presencia de verrugas comunes, plantares, planas o verrugas vulgares. Por otra parte, los genotipos que tienen tropismo por las membranas mucosas, pueden tener diversas maneras de presentación, sin embargo, los lugares más comunes de infección son: pene, escroto, periné, región perianal, introito vaginal, vulva y cérvix. Entre las manifestaciones principales de la infección anogenital cabe mencionar: condilomas acuminados, enfermedad de Bowen, neoplasia intraepitelial y carcinoma de vulva, cérvix, ano o pene. Existe una importante correlación entre la infección por VPH oncogénico y las lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix, ano, vulva, pene y vagina. Está bien documentado que la infección persistente por VPH a nivel del cérvix es la causa más común de neoplasia maligna de esta zona y que el 15% de las infecciones por dicho virus progresarán a neoplasia o carcinoma cervical intraepitelial en un plazo de 2 a 3 años si no se tratan.²⁵

Las primeras modificaciones neoplásicas en la célula se denominan displasias; de estas el 40 a 70 % en su grado leve, desaparecen espontáneamente. Se piensa que el cáncer de cuello uterino se desarrolla gradualmente a través de una serie de modificaciones celulares, que van desde una neoplasia leve (NIC I), pasando por una neoplasia moderada (NIC II), hasta una neoplasia grave o un carcinoma in situ. Esta secuencia tarda en promedio de 1 a 4 años. Respecto a los métodos diagnósticos que permiten identificar la presencia del VPH se pueden mencionar a los siguientes: Frotis de Papanicolaou, en el cual se puede detectar la infección por VPH por la presencia de células coilocitóticas, las cuales tienen forma redondeada y aparecen agrupadas. Sin embargo, la utilización de segmentos moleculares de ADN y el análisis mediante PCR en muestras cervicales e hísticas, constituyen los

métodos de elección para confirmar el diagnóstico y clasificar la infección por VPH. Los VPH no crecen en cultivos celulares y rara vez se recurre al análisis de anticuerpos frente a VPH, salvo en los trabajos experimentales.²⁶

Hoy en día es posible identificar la presencia de VPH mediante diversos métodos: hibridación in situ, captura de híbridos, secuenciamiento, PCR, qPCR, entre otros. Siendo solamente el secuenciamiento del ADN viral capaz de detectar los genotipos del VPH. Dentro de los métodos principales utilizados para la identificación de VPH podemos mencionar a la PCR de amplio espectro, método que utiliza cebadores generales, dentro de los cuales los más utilizados para este fin son los MY09/11, PGMY, GP5+/6+ y SPF10. Estos se hibridan al ORF L1 del VPH, en regiones conservadas o variables de éste. Luego de haber identificado la presencia del VPH mediante PCR, a continuación se puede determinar el genotipo, y para esto se puede utilizar diversos métodos como: análisis con restriction fragment length polymorphism, reverse line blotting y secuenciamiento del ADN amplificado. Otros métodos para la genotipificación son: PCR específica, la cual se basa en el uso de cebadores diseñados específicamente para tipificar un genotipo determinado. Es un método laborioso, costoso y es usado en investigaciones iniciales.^{27,28}

La infección por el virus de papiloma humano, de manera persistente produce la aparición de displasia cervical, o llamada también lesión precancerosa de cuello uterino o neoplasia intraepitelial cervical, la cual se define como la aparición anormal de células en la superficie del cérvix al examinarlas bajo un microscopio. Aunque la displasia no es considerada cáncer, se considera una afección previa a la aparición de este.²⁹

Displasia leve se refiere al hallazgo patológico en el que las células indiferenciadas ocupan aproximadamente el 1/3 inferior del epitelio cervical. El grado moderado hace alusión al hallazgo en el que estas células reemplazan los 2/3 del espesor del epitelio cervical y finalmente la displasia grave indica que la enfermedad compromete todas las capas celulares del epitelio cervical excepto una o dos de las más superficiales, las cuales están reemplazadas por células indiferenciadas. Así mismo cuando la superficie total del epitelio cervical esta reemplazada por estas células, se determina entonces el diagnóstico de un carcinoma in situ.³⁰

La displasia cervical tiene la característica de ser preinvasora, esto significa que , la membrana basal permanece intacta. En 1970, Richart implantó el término NIC (neoplasia intraepitelial cervical) para catalogar a estos cambios premalignos. Con la clasificación de Richart se remplazaron los términos de carcinoma in situ y displasia por el término NIC , estableciéndose de esta manera tres grados: NIC I, NIC II y NIC III, de estos el menor equivale a displasia leve, el grado II a la displasia moderada y el ultimo grado incluye las dos categorías: displasia grave y carcinoma in situ. En el 88 se introdujo el sistema de clasificación Bethesda, este sistema introdujo los términos: LIEBG (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) y LIEAG (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) ; El primer grado es equiparable a NIC I y displasia leve, mientras que el de alto grado incluye a la displasia moderada (NIC-II) asi como como la displasia grave (NIC III) /carcinoma in situ.^{31,32}

En relación a los métodos diagnósticos para identificar displasias, tenemos al Papanicolaou, el cual consiste en la obtención de una muestra a través de raspado de la zona de transición mediante el uso de una espátula; es un buen método de tamizaje, y su sensibilidad es de 60 a 85 %, lo cual permite identificar la enfermedad en fase temprana. Por otra parte los falsos negativos ocurren por: mala toma de muestra, uso de duchas vaginales, inflamación cervicovaginal. La especificidad de este método es elevada (99%), teniendo como causa de falsos positivos al uso previo de quimioterapia, radioterapia y cervicitis crónica. Las ventajas que ofrece el Papanicolaou son su bajo costo, su facilidad de realizar, y las mínimas molestias en la paciente al realizarle la toma de muestra. Otro método diagnóstico es la colposcopia, que consiste en observar la zona de transición con un microscopio binocular; este método tiene menor sensibilidad y especificidad que el PAP, por lo que no se aconseja aplicarlo en estudios de tamizaje general. Su mayor beneficio es que a través de este método se puede hacer una biopsia dirigida, delimitando la extensión del daño en el cérvix, en pacientes seleccionadas por PAP alterado. De modo complementario se pueden emplear tinciones durante la colposcopia; la prueba de Schiller, la cual se realiza con Lugol, el cual es glucogenofílico , tiñe el epitelio del exocervix porque sus células contiene gran cantidad de glucógeno, en comparación con la región endocervical que no se tiñe. Las células cancerígenas

disminuyen su contenido citoplasmático de glucógeno, por ello no se tiñen. Por otra parte, se puede emplear también el ácido acético, el cual altera las proteínas, las cuales se coagulan pudiéndose observar el epitelio displásico opaco con patrón vascular en punteado o mosaico sugiriendo la existencia de displasia.³³

Adicional a los dos métodos anteriores tenemos a la biopsia como método diagnóstico, esta se realiza siempre y cuando exista citología anormal. Para llevarla a cabo se debe tomar muestra del endocervix y exocervix. Una forma de biopsia es la conización, la cual se realiza en forma de cono, con vértice hacia el canal endocervical y la base distal. Incluye región exocervical, zona de transición y una porción de la región endocervical. Se utiliza como método diagnóstico, dado que sirve para determinar la extensión y el grado de la lesión. Así mismo la toma de biopsia también sirve como procedimiento terapéutico. Para realizar terapéutica mediante la toma de biopsia se pueden emplear dos técnicas: el Cono quirúrgico o Asa de LEEP. El primero consiste en una incisión de la mucosa del ectocervix que incluya con absoluta seguridad todas las áreas anómalas, mientras que con el Asa de LEEP se utilizan equipos electroquirúrgicos que cortan y coagulan el tejido, facilitando la hemostasia en la zona quirúrgica.³⁴

En la última década el tratamiento ha sido dirigido hacia el empleo de métodos ambulatorios y conservadores, probablemente debido factores como: mayor conocimiento sobre la historia natural de la displasia, el uso de la colposcopia; y la evidencia de terapéuticas ambulatorias de bajo costo eficaces, como el LEEP y la criocirugía. Teniendo conocimiento sobre la historia natural de la displasia cervical, asociado al papel etiológico de los virus del papiloma humano, la terapéutica de esta enfermedad debe limitarse a las pacientes con carcinoma in situ, displasia grave y moderada, dado que la mayoría de las displasia leve no progresan o se normalizan espontáneamente, sin necesidad de tratamiento. Sin embargo es necesario vigilar a las mujeres con displasia leve a intervalos adecuados, por lo que el seguimiento de éstas pacientes debe ser continuo.³⁵

En la parte preventiva de esta patología, la vacuna contra el virus del papiloma humano antes del inicio de la vida sexual, disminuye el riesgo de infección por los serotipos de VPH que cubre la vacuna. La Food and Drug Administration ha aprobado tres vacunas para la prevención de esta infección: Gardasil 9, Cervarix, y

Gardasil . Las tres previenen infecciones contra los genotipos 16 y 18 , los dos genotipos que según la literatura mundial producen el 70% de los cánceres de cérvix. ³⁶,

Por su parte Gardasil, adicionalmente a lo anterior, impide la infección por los genotipos 6 y 11, los cuales originan el 90% de las verrugas genitales. Concluyendo entonces que Gardasil protege contra cuatro genotipos de VPH, se dice que es una vacuna cuadrivalente. Así mismo Gardasil 9 protege contra la infección por los mismos cuatro tipos de VPH que Gardasil y además otros cinco genotipos de alto riesgo (58, 52, 45,31 y 33) por lo que es vacuna nonavalente, y finalmente Cervarix solo es bivalente (16 y 18), La forma de administrar las tres vacunas consiste en administrar una serie de tres inyecciones intramuscular en el transcurso de 6 meses. En el 2009 Cervarix y Gardasil fueron recomendadas por la Organización mundial de la salud para usarlas en niñas adolescentes y ya se comercializan en más de cien países, incluyendo el Perú.^{37,38}

1.4. Formulación del problema

¿Existe relación significativa entre los genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y el grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016?

1.5. Justificación

El estudio desarrollado está vinculado directamente con el cáncer de cuello uterino, el cuál actualmente es la primera causa de muerte en las mujeres de nuestro país, las estadísticas muestran la alta incidencia y prevalencia de esta patología , sin embargo no hay estudios sobre la intensidad de la relación existente entre los genotipos de VPH de alto riesgo y el grado de displasia cervical en nuestro medio , lo cual constituye un déficit de información importante, dado que nos permitiría conocer mejor la realidad de este problema de salud en nuestro país.

Al saber los resultados del presente estudio se apertura la oportunidad de conocer de manera específica datos epidemiológicos de nuestra realidad local con respecto

al VPH de alto riesgo y su asociación con el grado de displasia cervical, de tal manera que conoceremos la prevalencia de los distintos VPH de alto riesgo y el grado de displasia cervical más prevalente; contribuyendo así a la actualización del tema en nuestro contexto.

Conocer de manera más específica la información relacionada al cáncer de cérvix en nuestro medio es de suma importancia dado que se trata de una neoplasia altamente curable si se detecta a tiempo. Con los resultados del presente estudio se sientan las bases para iniciar nuevas investigaciones, las cuales serían complementarias respecto al tema y por sobretodo serían sobre nuestra realidad, esto permitiría que en un futuro mediante el incremento de nuevos hallazgos fundamentados en esta nueva investigación y extensión del estudio a nivel regional y luego nacional, toda la información obtenida sirva para fines preventivos como por ejemplo: poder adquirir o producir futuras vacunas destinadas a los genotipos más prevalentes en nuestro medio, así también a largo plazo se podría realizar el estudio de manera comparativa para poder determinar y evaluar de alguna manera si la aplicación de las vacunas disponibles actualmente en Perú contra este virus realmente están cubriendo los genotipos establecidos dentro de su espectro, y si no fuese así ,identificar cuáles serían aquellos genotipos prevalentes en nuestro medio que no cubre la vacuna, y son los verdaderos causantes del desarrollo de estas lesiones premalignas en nuestra población, y en base a esto desarrollar nuevas medidas preventivas específicas contra este virus, con el objetivo de ir disminuyendo de manera progresiva la incidencia de casos de displasias cervicales y cáncer de cuello uterino.

1.6. Hipótesis

H1. Existe relación significativa entre los genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y el grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016

H0. No existe relación significativa entre los genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y el grado de displasia cervical en mujeres del Hospital

Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016.

1.7. Objetivos

1.7.1. General:

Determinar si existe relación significativa entre los genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo y el grado de displasia cervical en mujeres del Hospital Santa Isabel e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016.

1.7.2. Específicos:

Determinar el grado más prevalente de displasia cervical en las mujeres del Hospital Santa Isabel y del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016

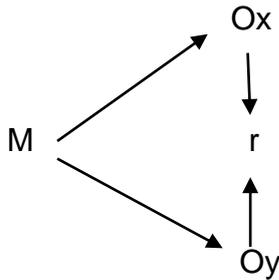
Determinar el grado de displasia cervical según edad, en las mujeres del Hospital Santa Isabel y del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas respectivamente, período 2015-2016.

Determinar la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH de alto riesgo según grado de displasia cervical en las mujeres del Hospital Santa Isabel y del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas período 2015-2016.

II. MÉTODO

2.1. Diseño de investigación

Observacional, Transversal y correlacional.



Donde:

M : Muestra

Ox: Observación de genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo.

Oy: Observación del grado de displasia cervical

r : Relación entre las dos variables

2.2. Variables y operacionalización

2.2.1 Variables

V1: Genotipo de VPH de alto riesgo.

V2: Grado de Displasia cervical.

2.2.2. Operacionalización

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADORES | ESCALA DE MEDICIÓN |
|--|--|---|---|---------------------|
| Genotipo de Virus de papiloma humano de alto riesgo. | Conjunto de genes de VPH con alta probabilidad de producir cáncer. ³⁹ | En el presente estudio se clasificará al VPH teniendo en cuenta el genotipo de alto riesgo que es capaz de ser detectado por la qPCR. | <p>VPH 16</p> <p>VPH 18</p> <p>VPH 31</p> <p>VPH 33</p> <p>VPH 35</p> <p>VPH 39</p> <p>VPH 45</p> <p>VPH 51</p> <p>VPH 52</p> <p>VPH 56</p> <p>VPH 58</p> <p>VPH 59</p> <p>VPH 68</p> | Cualitativo Nominal |
| Grado de displasia cervical | Grado que determina una aparición anormal de células en la superficie del cuello uterino al examinarlas bajo un microscopio. ⁴⁰ | Se clasificará a la displasia cervical según los hallazgos citológicos usando el sistema Bethesda del año 2001 ²⁹ | <p>- LIE DE BAJO GRADO:</p> <p>- LIE DE ALTO GRADO</p> | Cualitativo ordinal |

2.3. Población y muestra

2.3.1. Población

Estuvo constituida por el conjunto de todas las mujeres con displasia cervical observada por citología, a quienes se les tomó muestras.

2.3.2. Muestra

Unidad de análisis : Cada una de las mujeres con displasia cervical.

Unidad de muestreo: Cada una de las mujeres con displasia cervical.

Tamaño muestral:

$$n = \frac{z^2 p q}{e^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.70) (0.30)}{(0.07)^2}$$

$$n = 165$$

Donde:

p: Proporción de casos a favor, se obtuvo a partir de uno de los estudios utilizados como antecedente. ⁽¹⁶⁾

2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad

2.4.1. La técnica

De manera general las técnicas que se utilizaron fueron la observación y la recolección de información a través de una ficha de recolección de datos, en donde

se registró el código de la muestra, la edad de la participante, el grado de displasia cervical, los resultados de la genotipificación del VPH, y otros hallazgos que se encontraron durante el examen cervical.

De manera específica para la parte la parte práctica del proyecto se emplearon las siguientes técnicas: citología en medio líquido para la toma, conservación y transporte de la muestra (PreservCyt® Solution) ⁽⁴¹⁾; y para la genotipificación se empleó la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (The PapillomaFinder® SMART 20).

2.4.2. Procedimiento

Se realizaron 2 campañas para las tomas de muestras; 1 en el Hospital Santa Isabel del Porvenir y otra en el IREN, allí se identificaron a las mujeres con displasia cervical por citología (el grado de displasia se verificó a través de la historia clínica), luego se realizó la captación de aquellas que querían ser partícipes del estudio. A estas, tras la explicación del proyecto de investigación, y tras haber aceptado participar, se les hizo firmar un consentimiento informado para establecer de ésta manera su voluntariedad; a continuación, se procedió a registrar su edad, el código de la muestra y el grado de displasia cervical en la ficha de recolección de datos.

Se prosiguió con la toma de una muestra cervical: se colocó a la paciente en posición de litotomía, se introdujo un espéculo estéril, se identificó el cérvix, tras retirar el exceso de mucosidad u otras secreciones, a través de un dispositivo con forma de escobilla se introdujo las cerdas centrales de este en el canal endocervical con la suficiente profundidad para que las cerdas más cortas puedan estar totalmente en contacto con el exocérvix, luego se empujó ligeramente la escobilla y se la hizo girar cinco veces en sentido horario. A continuación, se enjuagó la escobilla lo más rápido posible en un vial con 20 ml de solución de PreservCyt® Solution, oprimiéndola contra el fondo del vial 10 veces para que las cerdas se separen, finalmente se giró vigorosamente la escobilla para liberar más material. Consiguiente a esto se desechó el dispositivo de recogida de la muestra y a continuación se cerró herméticamente el vial. Este último se rotuló con un código, se introdujo en un dispositivo graduado para mantener una temperatura entre 4°C a 25°C; una vez almacenadas todas las muestras; estas fueron enviadas al

laboratorio de la Michigan State University College of Osteopathic Medicine (USA), para su genotipificación.⁴¹

En el laboratorio se genotipificaron las muestras a través de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (The PapillomaFinder® SMART 20).⁽⁴²⁾ Posterior a ello, la Michigan State University College of Osteopathic Medicine (USA) envió los resultados a través de correo electrónico. Una vez obtenida la genotipificación y conociendo el grado de displasia cervical de cada una de las participantes, se procedió a completar el llenado de la ficha de recolección de datos, a continuación con toda la información recolectada se ejecutó el análisis correlacional entre las variables de estudio a través de la prueba estadística X^2 para demostrar así la hipótesis con la tabla de contingencia.

2.4.3. Instrumento

El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos, en la cual se registró el código de la muestra, la edad de la participante, el grado de displasia cervical, los resultados de la genotipificación del VPH, y otros hallazgos que se encontraron durante el examen cervical. (Ver anexo 1)

2.4.4. Validación y confiabilidad del instrumento

La validación fue llevada a cabo por 3 expertos, los cuales eran especialistas en el área de ginecología, quienes tras una revisión del instrumento otorgaron el visto bueno de este a través de su rúbrica y sello, para poder ser aplicada al estudio de investigación.

Respecto a la confiabilidad del instrumento, cada uno de los datos llenados en la ficha de recolección de datos se verificaron a través de documentos legales, tales como el caso de la historia clínica para determinar el grado de displasia cervical, el DNI para identificar la identidad de la paciente y por último un documento enviado por la Facultad de Medicina Osteopática, Michigan State University en donde se constataron los resultados de la genotipificación del VPH de alto riesgo.

2.5. Método de análisis de datos

Se elaboró cuadros de frecuencia de doble entrada en mujeres con displasia cervical infectadas con genotipos de VPH de alto riesgo según edad y según grado de displasia cervical. Con ayuda del SPSS 23.0 se construyeron gráficos estadísticos para la variable cualitativa.

La relación existente se evaluó con la prueba estadística X^2 para demostrar la hipótesis con la tabla de contingencia. Se trabajó con el 5 % de nivel de significancia.

2.6. Aspectos éticos

Todas las mujeres firmaron un consentimiento informado por escrito, en el cuál se constata legalmente la condición de voluntaria para participar en el estudio de investigación, y así de esta manera formal con fines de investigación poder utilizar algunos datos de ella además de consentir la obtención y procesamiento de una muestra cervical.

En dicho consentimiento también figuran los datos y números telefónicos de los representantes tanto de la Universidad César Vallejo, así como también de la Facultad de Medicina Osteopática, Michigan State University, para fines de aspecto legal. (ver anexo 2)

III. RESULTADO

TABLA 1: RELACIÓN ENTRE GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO Y GRADO DE DISPLASIA CERVICAL EN MUJERES DEL HOSPITAL SANTA ISABEL PERÍODO 2015-2016.

| INSTITUCIÓN | Genotipo de VPH de Alto Riesgo | | GRADO DE DISPLASIA | | Pruebas de chi-cuadrado de Pearson | | |
|--------------|--------------------------------|-----------|--------------------|----------------|------------------------------------|----|-------|
| | Tipo | Resultado | LIE Bajo Grado | LIE Alto Grado | Chi cuadrado | gl | Sig. |
| SANTA ISABEL | HPV 16 | - | 53 | 13 | 4.325 | 1 | 0.038 |
| | | + | 2 | 3 | | | |
| | HPV 18 | - | 55 | 16 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 31 | - | 54 | 15 | 0.889 | 1 | 0.346 |
| | | + | 1 | 1 | | | |
| | HPV 33 | - | 55 | 16 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 35 | - | 55 | 16 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 39 | - | 54 | 16 | 0.295 | 1 | 0.587 |
| | | + | 1 | 0 | | | |
| | HPV 45 | - | 55 | 16 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 51 | - | 55 | 15 | 3.487 | 1 | 0.062 |
| | | + | 0 | 1 | | | |
| | HPV 52 | - | 55 | 16 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 56 | - | 55 | 16 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 58 | - | 55 | 15 | 3.487 | 1 | 0.062 |
| | | + | 0 | 1 | | | |
| | HPV 59 | - | 54 | 16 | 0.295 | 1 | 0.587 |
| | | + | 1 | 0 | | | |
| HPV 68 | - | 55 | 16 | . | . | . | |
| | + | 0 | 0 | | | | |

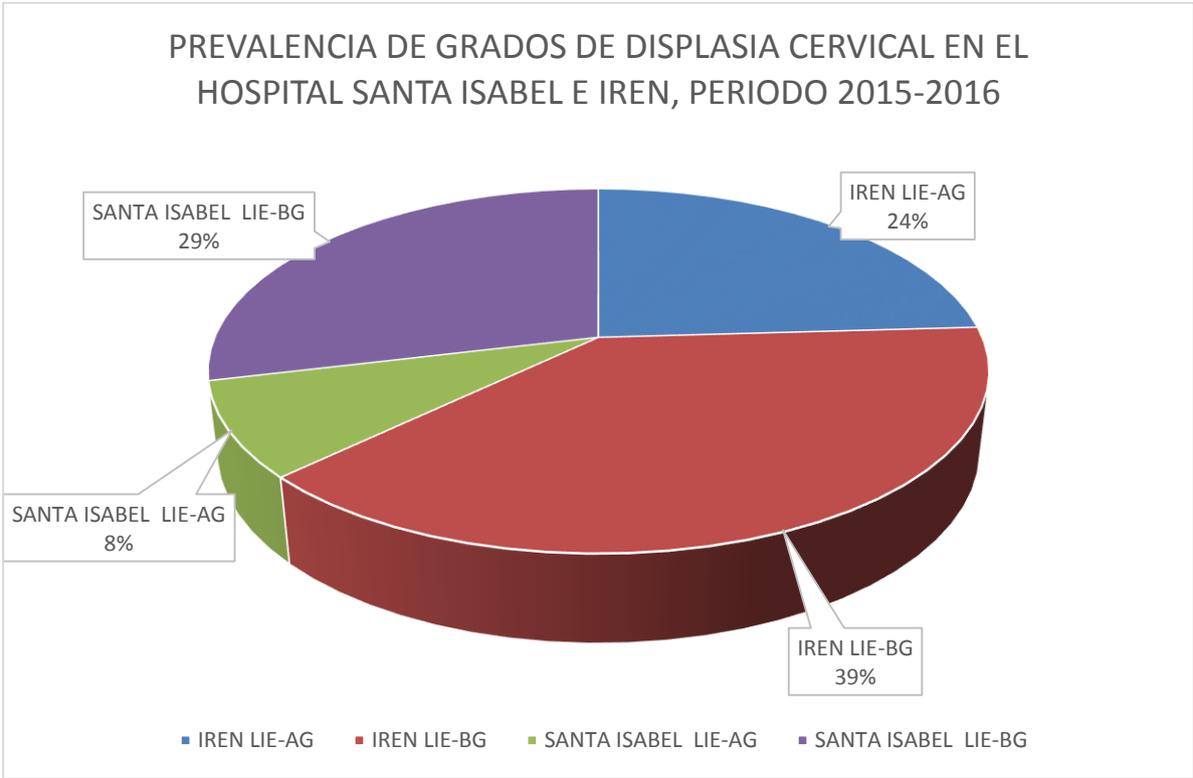
Se aplicó el análisis de correlación mediante la prueba de chi cuadrado a los genotipos VPH 16, VPH 31, VPH 39, VPH 51, VPH 58 y VPH 59, para los resultados pertenecientes a las mujeres con displasia cervical del Hospital Santa Isabel, se obtuvo que ningún genotipo de los mencionados guardaba suficiente correlación con los distintos grados de displasia cervical. (Las pruebas fueron no significativas).

TABLA 2: RELACIÓN ENTRE GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO Y GRADO DE DISPLASIA CERVICAL EN MUJERES DEL IREN PERÍODO 2015-2016.

| INSTITUCIÓN | Genotipo de VPH de Alto Riesgo | | GRADO DE DISPLASIA | | Pruebas de chi-cuadrado de Pearson | | |
|-------------|--------------------------------|-----------|--------------------|----------------|------------------------------------|-------|-------|
| | Tipo | Resultado | LIE Bajo Grado | LIE Alto Grado | Chi cuadrado | gl | Sig. |
| IREN | HPV 16 | - | 74 | 46 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 18 | - | 74 | 45 | 1.622 | 1 | 0.203 |
| | | + | 0 | 1 | | | |
| | HPV 31 | - | 74 | 45 | 1.622 | 1 | 0.203 |
| | | + | 0 | 1 | | | |
| | HPV 33 | - | 74 | 46 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 35 | - | 74 | 41 | 8.393 | 1 | 0.004 |
| | | + | 0 | 5 | | | |
| | HPV 39 | - | 74 | 42 | 6.657 | 1 | 0.010 |
| | | + | 0 | 4 | | | |
| | HPV 45 | - | 74 | 40 | 10.160 | 1 | 0.001 |
| | | + | 0 | 6 | | | |
| | HPV 51 | - | 74 | 44 | 3.272 | 1 | 0.070 |
| | | + | 0 | 2 | | | |
| | HPV 52 | - | 74 | 45 | 1.622 | 1 | 0.203 |
| | | + | 0 | 1 | | | |
| | HPV 56 | - | 74 | 46 | . | . | . |
| | | + | 0 | 0 | | | |
| | HPV 58 | - | 74 | 45 | 1.622 | 1 | 0.203 |
| | | + | 0 | 1 | | | |
| | HPV 59 | - | 73 | 46 | 0.627 | 1 | 0.429 |
| | | + | 1 | 0 | | | |
| HPV 68 | - | 74 | 42 | 6.657 | 1 | 0.010 | |
| | + | 0 | 4 | | | | |

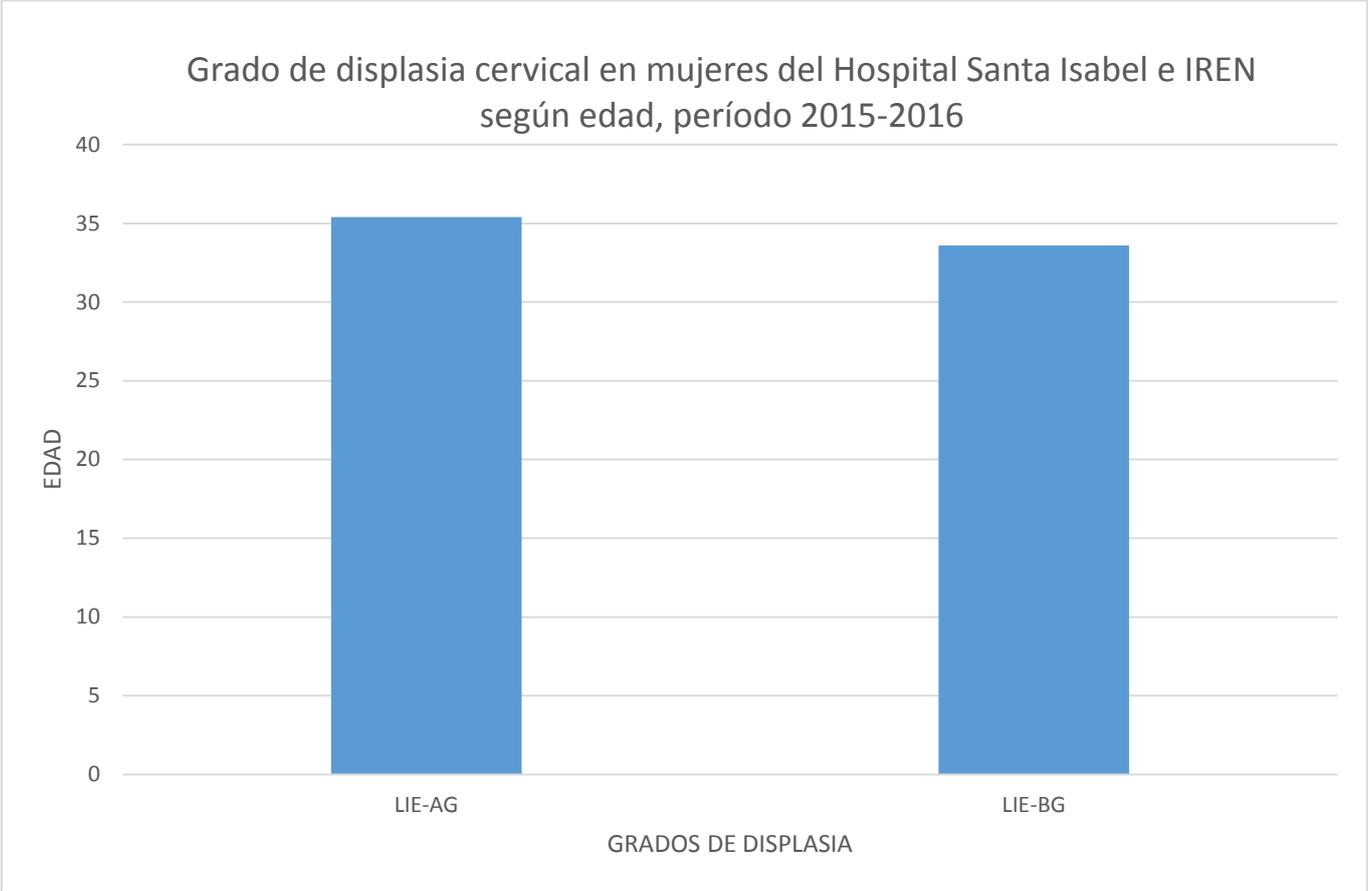
Se aplicó el análisis de correlación mediante la prueba de chi cuadrado a los genotipos VPH 18, VPH 31, VPH 35, VPH 39, VPH 45, VPH 51, VPH 52, VPH 58, VPH 59 y VPH 68, para los resultados pertenecientes a las mujeres con displasia cervical del IREN , se obtuvo como resultados que ningún genotipo de los mencionados guardaba suficiente correlación con los distintos grados de displasia cervical. (Las pruebas fueron no significativas).

Gráfico 1



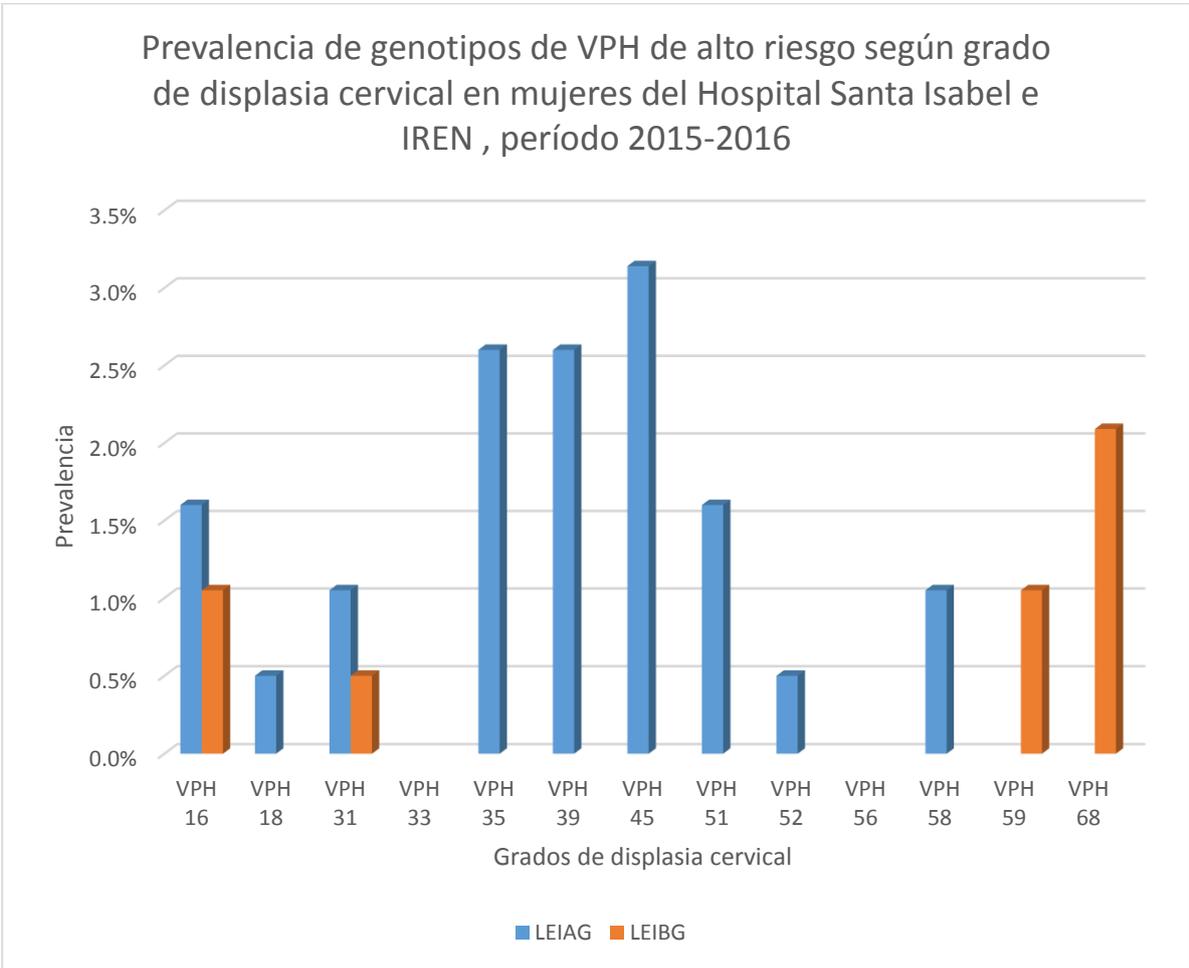
El grado más prevalente de displasia cervical del presente estudio fueron las LIE-BG con un 68%, de este porcentaje la distribución fue del 29 % en el Hospital Santa Isabel, mientras que el 39 % se encontró en el IREN. Por otra parte las LIE-AG se encontraron en menor proporción, especialmente en el Hospital Santa Isabel donde representaron el 8.4 % del total de la población estudiada.

Gráfico 2



En el presente estudio las edades en las cuales se presentaron los dos grados de displasia cervical estuvieron entre los 30 a 35 años para LIEBG y entre 35 a 40 años para LIEAG.

Gráfico 3:



La prevalencia según el grado de displasia cervical fue la siguiente; para LIEAG: VPH 16 (1.6 %), VPH 18 (0.5%), VPH 31 (1.1%), VPH 35 (2.6%), VPH 39 (2.6%), VPH 45 (3.1%), VPH 51 (1.6%), VPH 52 (0.5%) Y VPH 58 (1.1%). Por otro lado para las LIEBG la prevalencia fue: VPH 16 (1.1%), VPH 31 (0.5%), VPH 59 (1.1%) y VPH 68 (2.1%).

IV. DISCUSIÓN

El cáncer de cérvix es la enfermedad oncológica que en frecuencia ocupa el segundo lugar a nivel mundial; es la primera causa de muerte en mujeres en nuestro país y segunda en frecuencia en la población general, después de las patologías cardiovasculares. La presente tesis tomó como punto de partida estos datos tan importantes, es así que buscó determinar si había relación significativa entre genotipos de VPH de alto riesgo y el grado de displasia considerando esta última como una lesión preinvasora que antecede al cáncer de cérvix.

En la presente tesis toda la población tuvo displasia cervical identificada por citología; y dentro de estas las más prevalentes fueron las LIEBG abarcando el 68 % de la población total.

En el presente estudio se encontraron genotipos de alto riesgo en el 50 % de las LIEAG, mientras que en las LIE de bajo grado se encontraron genotipos de alto riesgo solo en el 4.6 % lo cual marca una gran diferencia y evidencia de que hubo más asociación entre las LIEAG y la presencia de VPH de alto riesgo, y que probablemente las LIEBG estén siendo influenciadas además por otro tipo de factores. Estudios realizados en el continente Asiático demuestran esta gran asociación entre las LIEAG y la presencia de VPH de alto riesgo tal como se evidencia en Korea en donde se identificaron genotipos de alto riesgo en el 89,4% de una población de mujeres con LIEAG a diferencia de solo 36.3% del grupo que tuvo LIEBG (Wang H, et al., 2015)⁽¹⁵⁾, así también, en Japón en donde se identificaron genotipos de alto riesgo en el 70.6% de mujeres con NIC 3 y en el 63.2 de quienes tenían NIC 2; en comparación de solo 44.4 % en aquellas que presentaron NIC I (Shwe M, et al., 2015).⁽¹⁶⁾

Hay una considerable heterogeneidad respecto a la distribución de los diferentes genotipos de VPH a nivel mundial; sin embargo de manera constante se ha demostrado que el VPH 16 es el más frecuente, por otra parte, está documentado que los otros genotipos muestra una mayor diversidad respecto a su distribución.

(12,13)

Conocer esta distribución de los diferentes genotipos de Virus de Papiloma Humano permite un enfoque más adecuado respecto a las medidas de prevención, diagnóstico y terapéutica. En el presente estudio el genotipo más prevalente fue el VPH 45 (3%), seguido de VPH 16 (2.5%), VPH 35 (2.5%), VPH 39 (2%), VPH 31 (1.5%), VPH 51 (1.5%), VPH 58 (1%), VPH 59 (1%), VPH 18 (0.5%), VPH 52 (0.5%). La prevalencia según el grado de displasia cervical fue la siguiente; para LIEAG: VPH 16 (1.6 %), VPH 18 (0.5%), VPH 31 (1.1%), VPH 35 (2.6%), VPH 39 (2.6%), VPH 45 (3.1%), VPH 51 (1.6%), VPH 52 (0.5%) Y VPH 58 (1.1%). Así mismo para las LIEBG la prevalencia fue: VPH 16 (1.1%), VPH 31 (0.5%), VPH 59 (1.1%) y VPH 68 (2.1%).

De lo anterior se puede decir que no se cumple con la distribución predominante del VPH 16 según se menciona en la literatura mundial ; en la presente tesis sobresale el VPH 45 por encima de otros que según la literatura deberían ser más frecuentes que este , sin embargo el VPH 16 sigue manteniendo su prevalencia frente a otros genotipos de alto riesgo; esta variaciones respecto a la distribución genotípica se han demostrado encontrándose datos interesantes en donde por ejemplo en continentes como Asia el VPH 16 sigue siendo el genotipo más prevalente, tal como se demostró en Korea en donde en un grupo de mujeres con displasia cervical de alto grado la prevalencia de genotipos de alto riesgo fue : VPH 16 (29,1%), 33 (14,6%), 58 (12,7%), 35 (10,9%), y 18 (7,3%) para NIC 3 ($r = 0,95$, $p < 0,0001$); además, en este mismo estudio en el grupo de mujeres con LIEBG la prevalencia fue: HPV 16 (4,5%), 68 (2,5%), 18 (2%), 56 (2%), 58 (1,5%), y 66 (1%). (Wang H, et al., 2015) ⁽¹⁵⁾ ; contemporáneamente en Japón durante el mismo año se determinó que el genotipo más frecuente fue el VPH 16 (65.6 %) con la siguiente distribución: 70 % en NIC 1, 41.7 % en NIC 2, 91.7 % en NIC 3. El VPH-31 fue el segundo más frecuente (21.9 %): 30 % en NIC 1, 33.3 % en NIC 2, 8.3 % en NIC 3 y 15 % en SCC. El tercer genotipo más frecuente fue el VPH-18 (7.8 %): 8.3 % en NIC 1. (Shwe M, et al., 2015). ⁽¹⁶⁾ Esta misma regla de prevalencia del genotipo 16 parece también aplicarse en Estados Unidos en donde se demostró que el VPH 16 fue el genotipo más prevalente, con un 1,6% en las mujeres con un solo genotipo infeccioso, para todos los grupos de edad y en el 3,5%, 1,8%, 1,1% y 0,8% en mujeres edad 25-29, 30-39, 40-49 y ≥ 50 años, respectivamente. El segundo tipo

más frecuente como una sola infección fue el VPH 52, con un 1,0%. (Monsonego J, et al., 2015).⁽¹⁷⁾

Distintamente a lo mencionado en el párrafo anterior la supremacía de la prevalencia del genotipo VPH 16 y de otros que además lo son en el continente Europeo y Norteamérica; parece no cumplirse en Latinoamérica, en donde ya se han venido describiendo estudios en donde hay variabilidad respecto a la distribución de estos , tal es el caso de Ecuador, en donde se demostró que en una población durante el año 2015 se tuvo una prevalencia de genotipos de alto riesgo 20.8%, de los cuales en orden descendente se encontró la siguiente distribución : VPH 66 (3.2%), 68 (2.8%), 16 (2.2%), 59 (2%), 31 (1,8%), 39 (1.6%), 33 (1.4%), 53 y 51 (1.2%) y los demás con 1% o menos. (Cabrera J, et al., 2015).⁽¹⁹⁾ Así también en Colombia en donde la distribución de tipo específico reveló que el genotipo más frecuente fue el VPH-18 (69%), seguido por el VPH-16 (57%) y el VPH-45 (38%) en mujeres con NIC. (Del Río L, et al., 2015).⁽¹⁸⁾

Por lo tanto, ante los datos comentados, se puede afirmar con evidencia de que existen variaciones respecto a la prevalencia de los genotipos de VPH de alto riesgo según la población que estudiemos y estas deberían ser tomadas en cuenta dado que constituyen un factor importante a considerar, especialmente dado que son de alto riesgo, así de esta manera permitirían establecer medidas de cribado y de prevención para el cáncer de cuello uterino según la zona geográfica.

Respecto a la edad en la cual hay mayor prevalencia de displasia cervical, no existe una edad estándar, estudios realizados en Latinoamérica por la OPS mencionan que la prevalencia del Virus del papiloma humano en Latinoamérica y el Caribe se encuentran entre los 15 a 24 años, además que esta prevalencia disminuye con la edad hasta los 50 años, a partir de la cuales nuevamente existe un nuevo pico (20%).(OPS-CDC, 2008).⁽⁹⁾ En el presente estudio se logró identificar que en las dos subpoblaciones con las que se trabajó, los rangos etarios en los cuales se encontró la mayor prevalencia tanto de LIEBG así como LIEAG oscilaron entre los 30 a 35 años y entre los 35 a 40 años, respectivamente.

Por último, si bien es cierto que en estudios Europeos y Americanos la correlación establecida entre los genotipos de VPH de alto riesgo y los grados de displasia cervical son significativas, se observa que estos estudios se centran en paciente que solo presentan LIEAG , por lo que esto podría ser una explicación al hecho de que en el presente estudio no se haya encontrado nivel significativo en la correlación de las variables, dado que se incluyó a aquellas pacientes con LIEBG en el análisis y además estas fueron la gran mayoría en el estudio.

V. CONCLUSIONES

- 1) Se aplicó el análisis de correlación mediante la prueba de chi cuadrado a los genotipos de VPH de alto riesgo en ambas poblaciones, obteniéndose que ninguno de los genotipos guardaba suficiente correlación significativa con los distintos grados de displasia cervical. (Las pruebas fueron no significativas).
- 2) El grado más prevalente de displasia cervical del presente estudio fueron las LIEBG con un 68%, de este porcentaje la distribución fue del 29 % en el Hospital Santa Isabel, mientras que el 39 % se encontró en el IREN.
- 3) En el presente estudio se logró identificar que en las dos subpoblaciones con las que se trabajó, los rangos etarios en los cuales se encontró la mayor prevalencia tanto de LIEBG, así como LIEAG oscilaron entre los 30 a 35 años y entre los 35 a 40 años respectivamente.
- 4) La prevalencia según el grado de displasia cervical fue la siguiente; para LIEAG: VPH 16 (1.6 %), VPH 18 (0.5%), VPH 31 (1.1%), VPH 35 (2.6%), VPH 39 (2.6%), VPH 45 (3.1%), VPH 51 (1.6%), VPH 52 (0.5%) Y VPH 58 (1.1%). Por otro lado, para las LIEBG la prevalencia fue: VPH 16 (1.1%), VPH 31 (0.5%), VPH 59 (1.1%) y VPH 68 (2.1%).

VI. RECOMENDACIONES

- 1) Dado que la correlación de las variables no fue significativa , para un estudio a futuro sería adecuado analizar las posibles causas que pudieron influenciar de manera negativa en los resultados, tales como la distancia hacia el lugar donde se genotipificaron los VPH, la técnica de toma de muestra con citología en medio líquido, mejor vigilancia para conservación de las muestras. Por lo que sería recomendable realizar un estudio ejecutando la genotipificación en nuestro propio país, evitando así condiciones externas que puedan alterar las muestras, así también se podría capacitar adecuadamente al personal de toma de muestras para una correcta toma de estas aplicando citología líquida.
- 2) Dado que en el estudio hubo mayor prevalencia de LIEBG, sería recomendable que en un estudio futuro nos enfoquemos en tener solo como población de estudio a aquellas pacientes con LIEAG, dado que como se expuso antes, existe mayor asociación de estas con la presencia de VPH de alto riesgo, lo que arrojaría mejores resultados respecto a la correlación de estas variables, tal como lo demuestran estudios extranjeros con correlación significativa de estas.
- 3) Con los resultados de la presente tesis ya contamos con un dato importante que es el del rango de edad en el cual encontramos mayor prevalencia de displasias cervicales, por lo cual sería recomendable promocionar el diagnóstico precoz de las displasias cervicales y cáncer de cuello uterino través del Papanicolaou, especialmente en este rango etario.
- 4) Seguir actualizando periódicamente el estudio para vigilar variaciones o persistencia de la prevalencia de los genotipos de VPH de alto riesgo en nuestro medio, estableciendo así un mejor conocimiento de la distribución según nuestras zonas geográficas, para así implementar a futuro el desarrollo de nuevas medidas preventivas específicas contra este virus enmarcadas en nuestro contexto, con el objetivo de ir disminuyendo de manera progresiva la incidencia de casos de displasias cervicales y cáncer de cuello uterino.

VII. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humanos y cáncer cervicouterino. Estados Unidos: Organización Mundial de la Salud [Internet]; 2015. [citado el 06 de Septiembre del 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>
2. American Cancer Society. Cáncer de cuello uterino. Estados Unidos: American cancer society [Internet]; 2015. [citado el 06 de Septiembre del 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002288.pdf>
3. Inppares. Estadísticas sobre el Virus del Papiloma Humano en el Perú y el Mundo. Lima: Inppares-INEN [Internet]; 2015. [citado el 06 de Septiembre del 2015]. Disponible en : <http://www.inppares.org/estadisticasvph>
4. Ministerio de salud. Vacunación contra el virus del papiloma humano. Perú: MINSA [Internet]; 2015. [citado el 06 de Septiembre del 2015]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/?op=51¬a=16252>
5. Instituto Regional de enfermedades neoplásicas. Indicadores Hospitalarios. Trujillo: IREN NORTE [Internet]; 2014. [citado el 06 de Septiembre del 2015]. Disponible en: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/estadistica/IGHIS2014.pdf>
6. Centros para el control y la prevención de enfermedades. Enfermedades de transmisión sexual. Estados Unidos: CDC [Internet];2014. [citado el 15 de Septiembre del 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm>.
7. Organización Mundial de la Salud. Infecciones de Transmisión sexual. Estados Unidos: OMS[Internet]; 2013. [citado el 16 de Septiembre del 2015]. Disponible en : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/es/>

8. Celis M, Aldas J, Toro F. Estudio de cohorte sobre el impacto del diagnóstico de displasia cervical e infección por virus del papiloma humano en la función sexual de mujeres en un hospital de segundo nivel en Bogotá, Colombia. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. [serie en internet].2010. [Citado el 25 de Agosto del 2015]. Vol 61 (4):303-309. Disponible en: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Pk8Ndb9JqlwJ:www.scielo.org.co/pdf/rcog/v61n4/v61n4a03+&cd=6&hl=es&ct=clnk&gl=pe>
9. OPS – CDC, Albert Sabin institute, Harvard school of public health, Boston, ma, USA institute catalá d'oncología. Burden of Human Papillomavirus (HPV) Infection and HPV Related Disease in Latin America and the Caribbean, and Health and Economic Outcomes of HPV Vaccination in Selected Countries in Latin America [Internet]. 2008. [citado el 25 de Agosto del 2015]. Disponible en : [http://www.docsalud.com/articulo/1737/virus-del-papiloma-humano-\(vph\)-muy--frecuente-en-latinoam%C3%A9rica](http://www.docsalud.com/articulo/1737/virus-del-papiloma-humano-(vph)-muy--frecuente-en-latinoam%C3%A9rica)
10. Organización Panamericana de la Salud. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington: OPS [Internet]; 2004 [citado el 25 de Agosto del 2015].Disponible en <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/762/92%2075%2032531%206.pdf?sequence=1>.
11. Flint E. Cáncer de cuello uterino. Salud en RPP. Perú : RPP diario virtual [internet] 28 de Mayo 2014 [Citado el 25 de Agosto del 2015].Disponible en <http://rpp.pe/peru/actualidad/trujillo-es-la-segunda-ciudad-con-mas-casos-de-cancer-al-cuello-uterino-noticia-695630>.
12. Rivera R, Aguilera J, Larraín A. Epidemiología del virus del papiloma humano. REV CHIL OBSTET GINECOL [Revista en internet]. 2002 [citado el 25 de Agosto del 2015]; 67(6): 501-506. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013

13. Ministerio de Salud. Frecuencia de infección por virus de papiloma humano no asociados a cáncer y distribución de genotipos en población general. Perú: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública [Internet]; 2013. [citado el 25 de Agosto del 2015]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/2013/notas/08.%20Frecuencia%20de%20infecci%C3%B3n%20por%20virus%20de%20papiloma%20humano%20no%20asociados%20a%20c%C3%A1ncer%20y%20distribuci%C3%B3n%20de%20genotipos%20en%20poblaci%C3%B3n%20general..pdf>.
14. Iwasaki R, Arias J. Prevalencia del virus del papiloma humano de alto riesgo en el Perú. Perú, [Internet]. 2014 [citado el 25 de Agosto del 2015]; 53(1): 5-8. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v53n1/a2.pdf>.
15. Wang H, Park S, Lee D, Kim S, Kim G, Park K, et al. Prevalence of type-specific oncogenic human papillomavirus infection assessed by HPV E6/E7 mRNA among women with high-grade cervical lesions. Int. J. Infect. Dis [serie en internet]. Korea 2015. [citado el 25 de Agosto del 2015]; 37: 135-142. Disponible en: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(15\)00154-X/abstract](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(15)00154-X/abstract).
16. Shwe M, Nyuntb K, Okadac S, Haranod T, Thua H, Mo H, et al. Trend of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Neoplasia Observed in a Newly Developing Township in Yangon, Myanmar, Acta Med [Internet]. Japón 2015. [citado el 25 de Agosto del 2015]; 69 (1): 51-58. Disponible en: http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/69_1_51.pdf.
17. Monsonego J, Cox J, Behrens C, Sandri M, Franco E, Yap P, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: Data from the ATHENA trial. Gynecol Oncol [serie en internet]. Estados Unidos 2015. [Citado el 25 de Agosto del 2015]; 137(1):47-54. Disponible

en:[http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(15\)00603-4/pdf](http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(15)00603-4/pdf).

18. Del Río L, Soto S, Camargo M, Moreno D, Sánchez R, Pérez A, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. BMC Cancer [serie en internet]. Brasil, 2015. [citado el 25 de Agosto del 2015]; 15:100. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/s12885-015-1126-z.pdf>.
19. Cabrera J, José A, Oswaldo J, Cárdena H, Manuel A. Campoverde C, et al. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. MASKANA [Internet]. Ecuador 2015. [citado el 25 de Agosto del 2015]. 6 (1): 84-88. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22281/1/MASKANA%206107.pdf>
20. Mazarico E. Relación existente entre la infección por los diferentes genotipos del virus del Papiloma Humano y la presencia de patología premaligna y maligna del cuello uterino. [Tesis doctoral en internet]. Barcelona 2012.[citado el 25 de Agosto del 2015].Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/36571/2/EMG_TESIS.pdf
21. Sánchez E. Distribución de genotipos en mujeres conizadas por lesión escamosa intraepitelial de alto grado (NIC 2-3) y análisis de los cofactores de cáncer de cérvix en Málaga. [Tesis doctoral en internet]. España 2012. [citado el 25 de Agosto del 2015].Disponible en : <http://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/5013/Tesis%20Doctoral%20de%20Eva%20Maria%20Sánchez%20Sánchez.pdf;jsessionid=BF62920355891362A22FC821D33E0FC0?sequence=1>
22. Menéndez A. Virus del papiloma humano, aspectos virológicos e inmunitarios. [Internet]. España: Instituto de Estudios Celulares y Moleculares; 2007. [citado

- el 28 de Septiembre del 2015]. Disponible en : http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13190826&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=40&ty=57&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=40v33nSupl.2a13190826pdf001.pdf
23. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. La infección por papilomavirus. España: SEGO [Internet]; 2002. [citado el 29 de Septiembre del 2015]. Disponible en: http://www.analisisclinarotger.es/uploaded_files/Document_48_20140313194501_es.pdf
24. Lelo G, Molina F, Sosa C, Ávila J, Lloret M, Román M, et al. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. REV CHIL OBSTET GINECOL [Revista en internet]. Chile 2012. [citado el 29 de Septiembre del 2015]; 77(4): 315-321. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v77n4/art14.pdf>
25. Pareja A, Méndez C. La infección por el virus del papiloma humano. España: Unidad de epidemiología y control de infecciones [Internet]; 2006. [citado el 29 de Septiembre del 2015]; 13 (6): 271-278. Disponible en: <http://docplayer.es/20967590-Las-infecciones-por-el-virus-del-papiloma-humano-vph-la-infeccion-por-el-virus-del-papiloma-humano-epidemiologia-puntos-clave.html>.
26. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. 7ma ed. España: Elsevier; 2014. p. 448-449. [Citado el 29 de Septiembre del 2015].
27. Zheng B, Gharizadeh B, Wallin K. Human Papillomaviruses Genotyping by Pyrosequencing Method. Appl Microbiol [Internet]. China 2007. [citado el 03 de Octubre del 2015];1(650):547–556. Disponible en: <http://www.formatex.org/microbio/pdf/pages547-556.pdf>

28. Molijn A, Kleter B, Quint W, Van D. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol.]. España 2005. [citado el 03 de Octubre del 2015];32 (1):1–24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2708533/pdf/0402-09.pdf>.
29. Diane S, Diane D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Presa M, et al. El Sistema Bethesda 2001, terminología para informar los resultados de la citología cervical. JAMA[Internet] .USA 2002. [citado el 08 de Diciembre del 2016]; 287:2114-2119 . Disponible en: <http://www.ladipap.com/docs/El-Sistema-Bethesda-2001.pdf>.
30. Hempling R. Lesiones preinvasoras del cérvix: diagnóstico y tratamiento. 2da ed. España: Edit. Marban Oncología ginecológica; 2000. Cap 6:85-109. [citado el 03 de Octubre del 2015].
31. De palo G, Dexeus S, Chanen W. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. 2da ed. España: Edit. Elsevier; 2007. pp 322. [citado el 03 de Octubre del 2015].
32. La Cruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001). Rev. Esp. Patol. España, 2003. [citado el 03 de Octubre del 2015]; 36 (1): 5-10.
33. International Agency For Research On Cancer. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes [Internet]. Francia, 2003. [citado el 03 de Octubre del 2015]. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>
34. James T. Mosby Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio. 8º ed. España: Edit. Elsevier; 2007. pp: 1095. [citado el 03 de Octubre del 2015].

35. Cabezas E. Conducta frente a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Rev. Cubana obst. Ginecol.[serie en internet]. Cuba 1998. [citado el 03 de Octubre del 2015]; 24 (3):156-160. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=15341&id_seccion=716&id_ejemplar=1578&id_revista=72
36. Gillison M, Chaturvedi A, Lowy D. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. [Internet]. U.S.A, 2008. [citado el 03 de Octubre del 2015] 113(10):3036-3046. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23764/pdf>.
37. Koutsky L, Ault K, Wheeler C. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N. Engl. J. Med. [serie en internet]. 2002. [citado el 03 de Octubre del 2015]; 347(21):1645-1651. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.462.8121&rep=rep1&type=pdf>
38. World Health Organization. Strengthening cervical cancer prevention and control. Report of the GAVI–UNFPA–WHO meeting1 [Internet]. Geneva, Switzerland, 2009. [citado el 03 de Octubre del 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70394/1/WHO_RHR_10.13_eng.pdf
39. National Human Genome Research Institute. Advancing human health through genomic research. Términos genéticos. [página de internet]. U.S.A, 2015. [citado el 03 de Octubre del 2015]. Disponible en: <http://www.genome.gov/GlossaryS/index.cfm?id=93>.
40. Hernández P, Torres E, Rodríguez K. Neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) tratadas con cono Leep en la modalidad de ver y tratar en el instituto Regional de Enfermedades neoplásicas [Internet]. Trujillo: IREN Norte, 2010.

[citado el 03 de Octubre del 2015]. Disponible en:
<http://www.irennorte.gob.pe/pdf/investigacion/investiga0012010.pdf>.

41. Ministerio de Salud de Argentina. Sistema de detección de cáncer cervical y sistemas de preparación de muestras monocapa para frotis vaginales. Buenos Aires: Administración Nacional de medicamentes, alimentos y Tecnología médica.[Internet]; 2014.[citado el 03 de Octubre del 2015]. Disponible en:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2014/Dispo_7906-14.pdf
42. Ossel J, Litjens R, Reijans M, Brink A, Ummelen M, Ramaekers F, et al. Human papillomavirus typing by single tube multiplex amplification in real time (SMART). J Clin Virol [serie en internet]. U.S.A, 2014. [citado el 03 de Octubre del 2015];61(4):540-7. Disponible en
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25453331>.

VIII. ANEXOS

Anexo 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título: RELACIÓN ENTRE GENOTIPOS DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO Y GRADO DE DISPLASIA CERVICAL EN MUJERES DEL HOSPITAL SANTA ISABEL E INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDEDADES NEOPLÁSICAS PERÍODO 2015-2016.

I. Datos generales:

| | |
|--------------------------------|--|
| Código de la muestra cervical: | |
| Edad: | |

II. Variable dependiente: Grado de displasia cervical

| Grado de Displasia cervical | Marcar con un aspa |
|---------------------------------------|--------------------|
| LIE DE BAJO GRADO | |
| LIE DE ALTO GRADO | |
| Hallazgos durante el examen cervical. | |

III. Variable independiente: GENOTIPO DE VPH DE ALTO RIESGO.

| Genotipo de alto riesgo. | Marcar con un aspa |
|--------------------------|--------------------|
| VPH 16 | |
| VPH 18 | |
| VPH 31 | |
| VPH 33 | |
| VPH 35 | |
| VPH 39 | |
| VPH 45 | |
| VPH 51 | |
| VPH 52 | |
| VPH 56 | |
| VPH 58 | |
| VPH 59 | |
| VPH 68 | |

Anexo 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido escogida para participar en un proyecto de investigación. Los Investigadores tienen la obligación de informarle que su participación es voluntaria, de explicarle los riesgos y beneficios de su participación, y de llegar a una decisión informada. Debe sentirse libre de preguntarles a los investigadores cualquier pregunta que se le pueda ocurrir.

Título Del Estudio: RELACIÓN ENTRE GENOTIPOS DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO Y GRADO DE DISPLASIA CERVICAL EN MUJERES DEL HOSPITAL SANTA ISABEL E INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS PERÍODO 2015-2016.

Departamento e Institución Patrocinadora:

Facultad de Medicina Osteopática, Michigan State University MSUCOM
4707 St. Antoine

Sponsor: – Box 402
MSUCOM Detroit, MI 48201

1. Fines de la investigación:

Usted ha sido convocada a participar en un estudio de investigación acerca de la salud de la mujer. La Universidad César Vallejo y la Michigan State University College of Osteopathic Medicine están conduciendo esta investigación. Usted ha sido seleccionada como una posible participante de este estudio, debido a su edad, sexo y su condición de paciente del Hospital Santa Isabel o IREN. Su participación en este estudio tomará aproximadamente treinta minutos. El propósito de este estudio es descubrir cuál de los genotipos del virus de Papiloma Humano es el más riesgoso y está infectando a las mujeres del Perú. Este estudio proveerá información necesaria para maximizar la prevención de cáncer cervical gracias a la vacunación específica del genotipo de HPV. Más adelante, la información obtenida contribuirá a mejorar la comprensión a nivel nacional de la carga del HPV, lo que contribuirá a un mejor control de esta enfermedad en nuestro País.

2. Lo que se espera de su participación:

Su participación incluirá un examen ginecológico con el uso de un espéculo y será realizado por un médico calificado, se le tomará una muestra de las células de su cuello uterino utilizando unos dispositivos de cepillo, similares a los que se utilizan cuando le realizan el Papanicolaou. Esta muestra será recogida, almacenada, codificada y enviada a Estados Unidos para ser procesada y realizar así la genotipificación del virus del Papiloma Humano. Su participación en este estudio no tendrá ningún costo para usted. Los resultados de genotipado del VPH se utilizarán para fines de investigación. Su disposición a participar en este estudio no tendrá efecto en su capacidad para ser evaluada y tratada por un médico

3. Posibles beneficios:

- 1) Podría no haber ningún beneficio para usted por su participación en este estudio.
- 2) Esta investigación puede conducir al descubrimiento de los genotipos de HPV más comunes que infectan a las mujeres peruanas, lo que permite la prevención del cáncer de cuello de útero maximizado a través de la vacunación contra el HPV y su genotipo específico.
- 3) Esta investigación contribuirá a una comprensión global de la prevalencia de genotipos de alto riesgo en nuestra Localidad, pudiéndose ampliar el estudio a nivel Nacional para maximizar medidas contra este virus en todo el Perú.

4. Posibles riesgos:

El raspado de células del cuello uterino es un procedimiento mínimamente invasivo. Puede estar asociado con un sangrado vaginal después del procedimiento. Al igual que con cualquier estudio de investigación, puede haber riesgos adicionales para el participante que actualmente son imprevisibles.

5. Privacidad y su confianza:

Los datos de nuestro proyecto tendrán protección a través de un código secreto, cuya clave se mantendrá separada a todas horas. La información estará en la

posesión del investigador principal en un lugar seguro hasta empezar el tratamiento de las muestras, las muestras de células del cuello uterino y sus datos estarán marcados por este código con el fin de proteger su identidad. Los códigos serán guardados con el propósito de comunicarle posteriormente los resultados a usted. Después de aplicar aquel código numérico, los documentos oficiales se guardarán por un periodo de por lo menos tres años; al final de este periodo, los documentos serán destruidos para proteger la identidad de los pacientes. Los Investigadores, la Junta Directiva de Revisión Institucional (la IRB), y los trabajadores asociados con la investigación tendrán acceso a los datos por razones científicas. Los resultados del estudio podrían ser publicados y compartidos en reuniones con otros médicos y científicos, pero la identidad de todo participante se mantendrá totalmente anónima.

6. Su derecho de participar, decir que no, o salirse del estudio

La participación en este proyecto es totalmente voluntaria. Usted tiene el derecho de decir que no a cualquier medida o negar la habilidad de utilizar los datos obtenidos. También tendrá el derecho de cambiar de idea en cualquier momento y salirse del estudio. Escoger no participar o salirse del estudio no tendrá ningún efecto sobre la calidad e integridad del tratamiento que recibirá, ni será negado tratamiento o cualquier otro beneficio al cual tiene derecho de recibir como parte de nuestra misión médica.

7. Costos y compensación por estar en el estudio:

Los procedimientos solamente serán completados por razones de investigación científica, y serán obsequiados por MSU-COM a través de sus voluntarios médicos, quienes eligen participar por voluntad propia. No recibirá dinero u alguna otra forma de compensación por participar en nuestro estudio.

8. El derecho de recibir ayuda en el caso de ser lesionada

En el caso de que sea lesionado como parte de nuestra investigación médica, la Universidad Estatal de Michigan le asistirá lo máximo posible para obtener atención medica de urgencias para sus lesiones asociadas con nuestra investigación. La póliza de la Universidad es la de no reemplazar salario perdido, limitación física, dolor o desafío con restitución financiera, a no ser obligados hacerlo por ley. Esto no

indica que usted está permitiendo la pérdida de derechos legales. Usted puede hablar con el Dr. Rubén Kenny Briceño al número 011 (51) 44 435751 o el Dr. Willyerd al número +1-517-884-9600 si tiene alguna pregunta o quiere reportar una lesión debida a tratamiento o procedimientos investigativos.

9. Información para contacto en caso de tener preguntas o problemas

Si tiene algún problema o tiene preguntas sobre el estudio, como dudas científicas, como ser parte del estudio, o para reportar una lesión durante el estudio, favor de comunicarse con el Dr. Rubén Kenny Briceño - Universidad Cesar Vallejo Av. Larco 1771 Trujillo, Perú o al Dr. Gary Willyerd, MSU-COM – Box 402, 4707 St. Antoine, Detroit, MI 48201, USA.

Si tiene otras preguntas o problemas como su rol o sus derechos como participante en la investigación, o le gustaría obtener más información o compartir alguna idea, o le gustaría hacer una queja oficial debida al estudio, lo puede hacer de manera anónima, si lo quiere, a través del Programa de Protección para Sujetos de Investigaciones Humanas, el cual, es dirigido por el Departamento de Recursos Humanos de la Universidad Estatal de Michigan: (517) 355-2180, Fax (517) 432-4503, o Correo Electrónico: irb@msu.edu, o por correo tradicional: 408 W. Circle Drive, Room 207 Olds Hall, MSU, East Lansing, MI 48824, USA.

10. DOCUMENTACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Su firma abajo indica que usted ha aceptado libremente ser participante en este estudio científico.

| | |
|------------------------------------|-------|
| _____ | _____ |
| Firma (Participante o tutor legal) | Fecha |
| _____ | _____ |
| Firma del médico | Fecha |

Anexo 3: Informe enviado por la Universidad de Michigan.

HOSPITAL SANTA ISABEL

| CÓDIGO | EDAD | HALLAZGOS | GRADO DE DISPLASIA | HPV |
|--------|------|-----------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | 39 | 18 | 59 | 35 | 45 | 68 | 51 | 52 | 33 | 16 | 58 | 56 | 31 |
| IQ001 | 30 | ectropion | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ002 | 35 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ003 | 36 | | ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ004 | 42 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ005 | 39 | ectropion | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ006 | 32 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ007 | 25 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ008 | 35 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ009 | 35 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ010 | 46 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ011 | 39 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ012 | 49 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ013 | 37 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ014 | 40 | ectropion | ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ015 | 36 | | ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ016 | 22 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ017 | 29 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ018 | 30 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ019 | 34 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ020 | 48 | ectropion | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|---------------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IQ021 | 33 | ectropion | ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| IQ022 | 33 | | ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ023 | 59 | ectropion | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ024 | 25 | ectropion | ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ025 | 23 | ectropion | LIE-BG | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| IQ026 | 23 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ027 | 25 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ028 | 42 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ029 | 50 | | ASCUS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ030 | 23 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| IQ031 | 50 | polipo- quiste de nabot | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ032 | 33 | cervix con signos inflamatorios | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ033 | 25 | | CEASI | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ034 | 37 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| IQ035 | 25 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ036 | 55 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ037 | 42 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ038 | 26 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ039 | 31 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ040 | 59 | cervix con signos inflamatorios | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ041 | 27 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ042 | 46 | cervix con signos inflamatorios | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ043 | 32 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ044 | 50 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|---------------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IQ045 | 35 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ046 | 34 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ047 | 43 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| IQ048 | 30 | condiloma plano | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ049 | 45 | cervix con signos inflamatorios | LIE-BG | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ050 | 27 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| IQ051 | 41 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ052 | 33 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ053 | 39 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ054 | 52 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ055 | 41 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ056 | 39 | ectropion | CEASI | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ057 | 41 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ058 | 59 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ059 | 44 | ectropion | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ060 | 45 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ061 | 42 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ062 | 43 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ063 | 35 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ064 | 38 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ065 | 25 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ066 | 30 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + |
| IQ067 | 42 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ068 | 42 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ069 | 26 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ070 | 27 | | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - |
| IQ071 | 36 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ072 | 44 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|--|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IQ073 | 26 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ074 | 33 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ075 | 42 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ076 | 43 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ077 | 25 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ078 | 29 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ079 | 31 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IQ080 | 39 | | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

IREN

| CÓDIGO | EDAD | HALLAZGOS | GRADO DE DISPLASIA | HPV 39 | HPV 18 | HPV 59 | HPV 35 | HPV 45 | HPV 68 | HPV 51 | HPV 52 | HPV 33 | HPV 16 | HPV 58 | HPV 56 | HPV 31 |
|--------|------|----------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| IR001 | 38 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR002 | 33 | MOSAICO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR003 | 29 | EROSION | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR004 | 47 | PÓLIPO 3:00 | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR005 | 21 | DESIDUOSIS | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR006 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIEBG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR007 | 35 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| IR008 | 56 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR009 | 24 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|--|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IR010 | 39 | EROSION + VASCULARIZACIÓN +EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR011 | 47 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - |
| IR012 | 16 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR013 | 32 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR014 | 29 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR015 | 34 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR016 | 46 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR017 | 47 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| IR018 | 17 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR019 | 39 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR020 | 37 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR021 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR022 | 49 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| IR023 | 48 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR024 | 23 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|----------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IR025 | 20 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR026 | 42 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR027 | 54 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR028 | 22 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR029 | 32 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR030 | 36 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR031 | 41 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR032 | 27 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR033 | 45 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR034 | 21 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR035 | 18 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR036 | 37 | VASCULARIZACIÓN ANORMAL | LIE-AG | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR037 | 35 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR038 | 46 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR039 | 41 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR040 | 25 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IR041 | 51 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR042 | 32 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR043 | 42 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR044 | 20 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR045 | 23 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR046 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR047 | 29 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR048 | 22 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR049 | 41 | CONDILOMAS | LIE-AG | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR050 | 50 | PROLAPSO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR051 | 15 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR052 | 17 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | + | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - |
| IR053 | 41 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR054 | 30 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR055 | 22 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR056 | 40 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR057 | 31 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IR058 | 23 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR059 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR060 | 24 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR061 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR062 | 29 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR063 | 33 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR064 | 22 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR065 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| IR066 | 27 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR067 | 26 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR068 | 54 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR069 | 23 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR070 | 16 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR071 | 21 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR072 | 17 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR073 | 19 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IR074 | 52 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR075 | 44 | EROSION | LIE-AG | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR076 | 32 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR077 | 18 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR078 | 26 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR079 | 26 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR080 | 29 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR081 | 22 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR082 | 21 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR083 | 50 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR084 | 25 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR085 | 17 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR086 | 29 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - |
| IR087 | 50 | PROLAPSO | LIE-AG | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR088 | 32 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR089 | 52 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR090 | 49 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IR091 | 43 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR092 | 40 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR093 | 26 | EROSION | LIE-AG | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| IR094 | 54 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR095 | 45 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR096 | 33 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR097 | 36 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR098 | 35 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR099 | 26 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR100 | 23 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR101 | 41 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR102 | 36 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR103 | 18 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR104 | 46 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR105 | 40 | CERVICITIS | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR106 | 37 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR107 | 22 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IR108 | 50 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR109 | 24 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR110 | 27 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR111 | 41 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR112 | 30 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR113 | 22 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR114 | 40 | MENS--- | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR115 | 31 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR116 | 23 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR117 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR118 | 24 | CERVICITIS | LIE-BG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR119 | 28 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IR120 | 29 | EPITELIO ACETOBLANCO | LIE-AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

