

**IDENTIFICACION MOLECULAR DE LA INFECCION GENITAL POR VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES DEL PROGRAMA DE
PROMOCION Y PREVENCION DEL CANCER DE CUELLO UTERINO
DE BOGOTA**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

DIVISIÓN DE POSTGRADOS

PROGRAMA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Bogotá, Noviembre 2018

**IDENTIFICACION MOLECULAR DE LA INFECCION GENITAL POR VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES DEL PROGRAMA DE PROMOCION
Y PREVENCION DEL CANCER DE CUELLO UTERINO DE BOGOTA**

Felipe Enrique Murcia Herrera

Gabriela Rengifo Gutiérrez

Protocolo de grado para el título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Tutor temático

Dr. Hernán Vargas PhD

Profesor de Cátedra Universidad del Rosario

Tutor metodológico

Dra. Sandra Gómez MSc-Epidemióloga

Secretaria Distrital de Salud de Bogotá

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

DIVISIÓN DE POSTGRADOS

PROGRAMA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Bogotá, noviembre 2018

AUTORES

Felipe Enrique Murcia Herrera

Médico Universidad Militar Nueva Granada
Estudiante Especialización en Ginecología y Obstetricia
Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Email: felipemurcia923@gmail.com

Gabriela Rengifo Gutiérrez

Médico Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Estudiante Especialización Ginecología y Obstetricia
Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Email: gabi899@hotmail.com

Instituciones participantes

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Secretaría Distrital de Salud de Bogotá

Gracias a Dios y a mi familia, por el apoyo desde el primer día que inicie este camino para lograr una de mis más grandes metas. Al Dr. Hernán, la Dra. Sandra, y a Dayanne por la ayuda en la construcción de este proyecto y su aporte tanto a nivel personal como académico.

Dedicatoria Felipe

Gracias doy a Dios y a todas las personas que hicieron posible este sueño. Infinitas agradecimientos al Dr. Hernán, la Dra. Sandra, y a Dayanne por toda la dedicación y la ayuda que nos brindaron para construir este gran proyecto.

Dedicatoria Gabriela

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	7
2. JUSTIFICACIÓN	12
3. MARCO TEÓRICO.....	14
3.1 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	14
3.2 REGIONES VIRALES	15
3.3 CLASIFICACIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO	¡Error! Marcador no definido.
3.4 PATOGÉNESIS AL CÁNCER DE CÉRVIX	20
3.5 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO	23
3.6 PROCESO DE COINFECCIÓN ENTRE GENOTIPOS	¡Error! Marcador no definido.
3.8 TAMIZAJE Y ENFOQUE DE LESIONES DE BAJO Y ALTO GRADO ..	¡Error! Marcador no definido.
3.8.1 PRUEBA DE TRIAGE CITOLOGÍA.....	¡Error! Marcador no definido.
3.8.2 COLPOSCOPIA	¡Error! Marcador no definido.
3.9 MODIFICACIÓN EN LA TAMIZACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
4. OBJETIVO	32
4.1 OBJETIVO GENERAL	33
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
5. METODOLOGÍA Y DISEÑO DE ESTUDIO	34
5.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	34
5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	35
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	35
5.4 MÉTODO DE MUESTREO.....	36
5.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	36
5.6 FUENTES Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	36
6. PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	39
6.1 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	39
6.2 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	40
7. RECOLECCIÓN DE DATOS, RECURSOS Y CRONOGRAMA	40
8. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO	40
9. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	41

9.1	RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIADO, PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA POBLACIÓN	41
9.2	DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH	44
9.3	ANÁLISIS BIVARIADO DE LA POSITIVIDAD DE VPH FRENTE A EDAD Y FACTORES DE RIESGO.....	46
9.4	ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO NEGATIVO, LESIONES DE BAJO GRADO, LESIONES DE ALTO GRADO O CÁNCER, EDAD E INFECCIÓN POR VPH	50
10.	DISCUSIÓN	56
11	CONCLUSION	67
12	APORTES ESPERADOS	68
12.1	RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO.....	68
12.2	CONDUCENTES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA NACIONAL	68
12.3	DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO	69
13.	ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	69
14.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	69
15.	CRONOGRAMA.....	70
16.	PRESUPUESTO	71
17.	BIBLIOGRAFÍA.....	73

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Página

Tabla 1 Componente proteico viral.....	17
Tabla 2 Clasificación de las familiares virales.....	18
Tabla 3 Caracterización demográfica y la relación de la positividad de VPH y factores de riesgo.....	42
Tabla 4 Distribución de la infección por VPH.....	45
Tabla 5 Diagnóstico citológico y positividad de VPH según rango de edad.....	anexo
Tabla 6 Asociación entre diagnóstico citológico e histopatológico presentación demográfica y de la infección por VPH en la población general.....	52
Tabla 7 Prevalencia de genotipos de VPH por infección única en mujeres con citología normal.....	55

Gráficos

Gráfico 1 Estructura molecular del VPH.....	16
Gráfico 2 Algoritmo de tamización y seguimiento de lesiones premalignas de cérvix....	32
Gráfico 3 Distribución de VPH y de alto riesgo por quinquenios.....	47
Gráfico 4 Positividad de VPH de alto riesgo y bajo riesgo por diagnóstico histológico...	49

RESUMEN

Introducción: la infección por virus por Papiloma Humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. El VPH es el responsable del cáncer de cuello uterino, el cual ocupa el cuarto lugar de las neoplasias de la población femenina a nivel global y el segundo en frecuencia en Colombia con una incidencia del 20.3 por 100 000 mujeres. A pesar de los programas de prevención y promoción actualmente estipulados y las pruebas de tamización entre ellas la citología cervicovaginal y las pruebas moleculares, la prevalencia del cáncer de cérvix continua significativamente elevada en nuestro país, principalmente en las mujeres de bajos recursos. Por lo tanto, la identificación molecular de la infección genital por VPH en mujeres del programa de promoción y prevención de cáncer de cérvix de Bogotá permite impactar en el desenlace clínico y el desarrollo de políticas de salud pública. **Metodología:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en mujeres del programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino de la ciudad de Bogotá durante los años 2008 a 2016 en búsqueda de la identificación molecular de la infección por VPH con el fin de determinar la distribución de los genotipos por edad, diagnostico citológico y diagnostico histopatológico y correlacionando con factores de riesgo para el cáncer de cérvix. **Resultados:** se incluyó un total de 3056 mujeres pertenecientes al programa de promoción y prevención de Bogotá, atendidas durante los años 2008 al 2016. El 19.6% correspondió a muestras obtenidas por frotis cervical y el 80.4% a muestras por biopsia cervical embebidas en parafina. La positividad global para infección por VPH fue del 37.4% (1145/3056). La positividad para muestras de frotis cervical fue del 93.6% superior a la obtenida por biopsia cervical de 23.7%. Las infecciones únicas por genotipos de alto riesgo fueron las más frecuentes con un 58.9% seguidas las infecciones múltiples de alto riesgo con un 35.3%. La mayor positividad para infección por VPH fue en mujeres menores de 25 años con un 32.5%. Las mujeres mayores de 30 años presentaron la mayor positividad para genotipos de alto riesgo con un 15%. Al comparar los diagnósticos citológicos e histopatológicos se encontró que las mujeres con citología e histopatología positiva para lesiones de alto grado y cáncer presentaron mayor positividad para infección por VPH 16 mientras que las mujeres con citología negativa o lesiones de bajo grado

presentaron mayor positividad para otros genotipos de alto riesgo como VPH 51 y 58, y la presencia de infección por genotipos de bajo riesgo. **Discusión:** se encontró que la infección por VPH es más frecuente en mujeres menores de 30 años correlacionado a la literatura global. Sin embargo, las mujeres mayores de 30 años presentaron mayor positividad para genotipos de alto riesgo principalmente VPH16 y 18, siendo los responsables del 80% del cáncer de cuello uterino. Esto se relaciona a los lineamientos de tamización con pruebas moleculares en mayores de 30 años. Las muestras obtenidas por frotis cervical obtuvieron mayor positividad frente a las obtenidas por biopsia embebida en parafina. Esto se asoció a la pérdida de material genético viral secundario a la fragmentación de este por la conservación y procesamiento de la muestra, lo que concluye mayor sensibilidad a las muestras frescas cervicales. También se observó que las mujeres entre 25 y 30 años presentaron infecciones conjuntas entre VPH 16, 18 con genotipos de alto riesgo incluidos en las vacunas actualmente utilizadas como prevención primaria. Con lo que se podría impactar en la eficacia, detección y desenlace de los esquemas de vacunación y seguimiento a nuestra población.

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) es una de las infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial, esta es la responsable de una gran variedad de lesiones epiteliales anogenitales incluyendo lesiones neoplásicas tanto en hombres como en mujeres, siendo el más representativo el cáncer cervical (1).

Como sucede con otras infecciones virales, el proceso infeccioso por VPH consiste en la colonización, invasión y patogénesis viral que conllevan a la aparición de las lesiones epiteliales, donde el espectro clínico de la enfermedad va desde procesos asintomáticos y transitorios, lesiones epiteliales hipertróficas conocidas como condilomas, lesiones epiteliales de bajo grado que representan procesos displásicos leves, lesiones de alto grado con procesos displásicos moderados o severos y carcinoma (2).

El virus de VPH es uno de los agentes virales más estudiados a nivel mundial por su papel infeccioso y clínico (3). Estos se clasifican en genotipos de alto riesgo y bajo riesgo según la capacidad de generar procesos displásicos que evolucionan a lesiones malignas (4). Dentro de los genotipos de alto riesgo que tienen un gran potencial oncogénico se encuentran los genotipos 16 y 18, quienes son los responsables del 80% de los casos de cáncer cervical (4).

A nivel mundial el VPH 16 y 18 son los responsables del 70% de todos los cánceres de cuello uterino; y entre 41% y 67% en lesiones cervicales de alto grado y el 32% en lesiones cervicales de bajo grado (5). La citología negativa presenta una prevalencia del 10,2% a nivel global y en América del 13% (5). El VPH en América Latina está presente en el 82,5% de las lesiones neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) grado 2 y 3, y el 89% de los cánceres de cuello uterino (5).

El cáncer de cuello uterino continua siendo uno de los más frecuentes a nivel nacional (4). Las estadísticas de Globocan 2018 indican que en Colombia el cáncer de cérvix presenta una incidencia de 20,3% siendo el segundo cáncer más frecuente en población femenina después del cáncer de mama. En cuestión de prevalencia 21,3 % y mortalidad de 5,7 a 9,3% y en las proyecciones al año 2020 la incidencia de casos aumentara en 1078 (6).

Según el observatorio nacional de cáncer, la tasa para el cáncer de cérvix para el 2015 fue de 6,77 por cada 100.000 mujeres con una tasa de mortalidad del 8,6% (7). Y según la cuenta de alto costo para el periodo de 2017 hasta marzo de 2018, el cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar entre los tumores malignos de prioridad y el segundo entre las mujeres con un total de 15159 pacientes afectadas y 2128 casos nuevos en el último año (8). El total de pacientes fallecidas entre los 25-65 años fue de 1002 siendo la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres después del cáncer de mama (8).

Sumando a esto, alrededor del 85% de la carga de la enfermedad se concentra en la población de bajos y medianos ingresos a nivel nacional con una incidencia de 18,7 por cada 100.000 mujeres (8,9).

No todas las pacientes infectadas por VPH van a desarrollar cáncer de cuello uterino, pero todas las pacientes que presentan cáncer de cuello uterino tienen infección por VPH (9). Los factores de riesgo y eventos clínicos asociados a un peor espectro de la enfermedad son: la paridad, la edad de inicio de vida sexual, el número de compañeros sexuales, el tabaquismo y el uso de anticonceptivos orales, que están implicados en el proceso fisiopatológico y evolución de la infección siendo estos los de mayor impacto epidemiológico (10).

Una de las primeras herramientas que se ha implementado para la detección de las lesiones cervicales a nivel epitelial secundarias al proceso infeccioso por VPH es la citología cervical la cual tiene una excelente adaptación en países desarrollados (11). Su aplicación se incluye en programas de tamización a una proporción grande de mujeres de manera oportuna logrando detectar las lesiones con potencial maligno y prestando un enfoque clínico oportuno (12).

Actualmente se implementa como prueba de tamizaje el análisis genético y detección de VPH para mujeres entre 30 y 65 años. La citología cérvico vaginal queda como prueba de triage para definir las conductas posteriores en pacientes con pruebas genéticas positivas para VPH en este grupo de mujeres. Por otro lado, en las mujeres menores de 30 años la citología continua siendo la prueba de tamización como en las mujeres mayores de 65 años con antecedente de cáncer cervical (13).

A pesar de que la citología cervical es uno de los métodos de tamización primaria más usado, esta no se ha logrado implementar de manera adecuada en cuestión a cobertura en países subdesarrollados como es América latina, donde a pesar de la disponibilidad de esta prueba y programas de tamización, los casos de mortalidad continua siendo altos (14).

Estudios recientes, han demostrado que aun con adecuado control de calidad, la citología convencional tiene un promedio una sensibilidad de 53% (95% IC: 48.6-57.4%) en Europa y USA (15,16). Esta observación sugiere que el éxito de algunos de estos programas no reside en la sensibilidad de la prueba, sino en la repetición constante de la misma y el seguimiento sistematizado de mujeres con anormalidades citológicas que aseguran el diagnóstico y el tratamiento definitivo de lesiones detectadas, modelo que requiere de fortalecimiento y cobertura total en regiones de escasos recursos como nuestro país (16).

Existen protocolos de tamización y manejo de los diferentes grados de lesiones epiteliales cervicales secundarias al proceso infeccioso por VPH incluyendo el cáncer cérvico uterino (3,13,14).

La caracterización clínica y molecular de VPH ha permitido el desarrollo de pruebas moleculares y vacunas para la detección y prevención de esta infección (10), generando nuevas perspectivas en la historia natural de la enfermedad.

Este trabajo nace frente a la necesidad de describir la identificación molecular de la infección sexual por virus del papiloma humano en mujeres del programa de promoción y prevención del cáncer de cuello uterino del distrito capital de los regímenes subsidiado y vinculado durante los años 2008-2016. Permitiendo reconocer la distribución de los genotipos de VPH de esta población, puesto que no se cuenta con una homogeneidad a nivel nacional en la detección del virus. Así mismo conocer factores de riesgo asociados al proceso infeccioso con el fin de generar mejoramiento de las estrategias del manejo y control implementadas en las políticas de salud pública.

2. JUSTIFICACIÓN

El virus de papiloma humano (VPH), es uno de los virus más estudiados a nivel mundial considerando su impacto a nivel clínico (5). El VPH se caracteriza por un fácil proceso de transmisión que afecta a la población joven, social y sexualmente activa donde el espectro de la enfermedad puede ir desde lesiones de carácter benigno hasta un potencial de malignidad asociado a un pobre pronóstico implicado en el diagnóstico tardío y avanzado de la enfermedad (17).

La infección por VPH se caracteriza por un proceso evolutivo crónico que inicialmente puede ser asintomático lo que favorece su desarrollo y avance a procesos de lesión epitelial e instauración de cambios displásicos celulares que conllevan a la transformación potencialmente maligna (10). Se estima que entre 8 a 20 años de presentarse el proceso infeccioso se puede detectar lesiones malignas a nivel cervical (13).

El principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de cuello uterino es la infección por VPH siendo el principal factor causal más no esencial (9). Los genotipos de alto riesgo (16/18) se encuentran presentes en más del 80% de los cáncer de cérvix (1).

Adicionalmente las mujeres menores de 30 años son el grupo poblacional con mayor incidencia y prevalencia de lesiones secundarias a VPH y el segundo pico se presenta después de la década de los 40 años (13). En Colombia, la prevalencia de la infección por VPH se distribuye en: tipos 16 y 18 se encuentran en el 4,6% de las mujeres con citología normal, 76,2% de las lesiones de bajo grado (NIC I), 54,3% de las lesiones de alto grado (NIC II - 3) y 62,2% del cáncer invasor (13).

La mayor parte de las infecciones por los genotipos de alto riesgo son transitorias y autolimitadas, con una duración promedio de 8 meses (18). Sin embargo un 20% de las mujeres presentan proceso de latencia viral conservando el potencial patogénico viral y avanzando en los procesos invasivos epiteliales (18). Estas lesiones progresan desde lesiones de bajo grado hasta lesiones de alto grado y posteriormente cáncer cervical (18). Se ha estimado que cerca del 7% de las pacientes con lesiones de bajo grado en un promedio de 10

años sin manejo pueden progresar a cáncer cervical y en el caso de lesiones de alto grado un 15% progresan a malignidad (13,18).

En consecuencia, el cáncer cervical aun presenta tasas de morbimortalidad relevantes en Colombia, como se observa en la incidencia actual de 2017 que oscila entre 32,9 a 36,4 casos en 100 mil mujeres (14,18). Por lo que es necesario conocer el estado clínico la población local teniendo en cuenta que es una enfermedad de carácter prevenible (19).

Sumado a esto, en países en desarrollo la adherencia a programas de tamización y la cobertura de estos aun es limitada, lo que genera un pobre seguimiento, direccionamiento y detección temprana de la enfermedad, favoreciendo el diagnóstico tardío que conlleva a peores desenlaces clínicos (13).

Además, se ha encontrado que los procesos de coinfección entre genotipos de VPH podrían estar implicado en la patogénesis de la infección y potenciar el efecto oncogénico de los genotipos de alto riesgo. Generando un cambio con respecto a variables clínicas como cervicitis que pueden afectar o aumentar la invasión epitelial y procesos de diferenciación displasia – neoplásica (20).

La carga epidemiológica a nivel nacional e encuentra predominantemente en las regiones de bajos recursos como: Meta con una incidencia de 47.1 por cada 100.000 mujeres, Tolima con 40.5 por cada 100.000 mujeres, Arauca 38.1 por cada 100.000 mujeres y Quindío con 37.3 por cada 100.000 mujeres (13,14,18)

Por ende conocer la distribución por genotipificación en un grupo poblacional como son las mujeres de la ciudad de Bogotá otorga un gran potencial investigativo e información clínica y epidemiológica útil para mejorar estrategias de detección y tamización incluidas en programas de promoción y prevención actualmente vigentes. A su vez establece la presencia de genotipos de alto riesgo con factores de riesgo para la progresión de la enfermedad daría una pauta de intervención primaria y secundaria sobre el curso natural de la enfermedad.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH es un virus de tamaño pequeño (55 nm) perteneciente a la familia de virus ADN, sin envoltura lipídica, en donde el material genético está protegido por una estructura icosaédrica por dos proteínas denominadas L1 y L2. El material genético es circular conformado por ADN de doble cadena, de aproximadamente 8000 pares de bases. El genoma se localiza en las células de la capa basal (21).

La naturaleza infecciosa y producción de verrugas tanto en animales como en el humano se describió desde hace más de 70 años, descrito en 1933 por Richard Shope en procesos infecciosos en especies de conejos.

El genoma del VPH se codificó por primera vez en 1970 dando pauta a la gran cantidad de investigaciones implicadas en conocer y analizar su biología molecular, genética e interacción fisiopatológica y procesos de creación de vacunas.

En la década de 1980 se desarrollaron los estudios in vitro donde se logró el análisis de las funciones virales en relación a la inducción y proliferación celular.

Este virus pertenece a la familia de los Papillomaviridae, y están agrupados en 5 géneros diferentes denominados: alfa-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, Mu-papillomavirus y Nu-papillomavirus (5). Existen aproximadamente 150 diferentes tipos de VPH, los cuales presentan tropismo principalmente por el epitelio cutáneo y las mucosas (21).

Son causales de la aparición de lesiones benignas como lo son las verrugas localizadas en cuello uterino, vulva, ano y vaginal en mujeres. Sin embargo, favorecen el desarrollo de lesiones pre malignas y malignas ayudando el desarrollo de neoplasia de cuello uterino, entre otros(22).

3.2 CLASIFICACIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

El VPH hace parte de la familia de los Papillomaviridae. Existen diferentes géneros que se agrupan en alfa-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, Mu-papillomavirus y Nu-papillomavirus (5).

La clasificación está basada en la secuencia de nucleótidos que codifican para la proteína L1 de la cápside(23). Las diferentes especies virales tienen aproximadamente el 60-70% de similitud. En cada género hacen parte diferentes especies y tipos de especies como se evidencia en la siguiente gráfica 1 (24):

a. REGIONES VIRALES

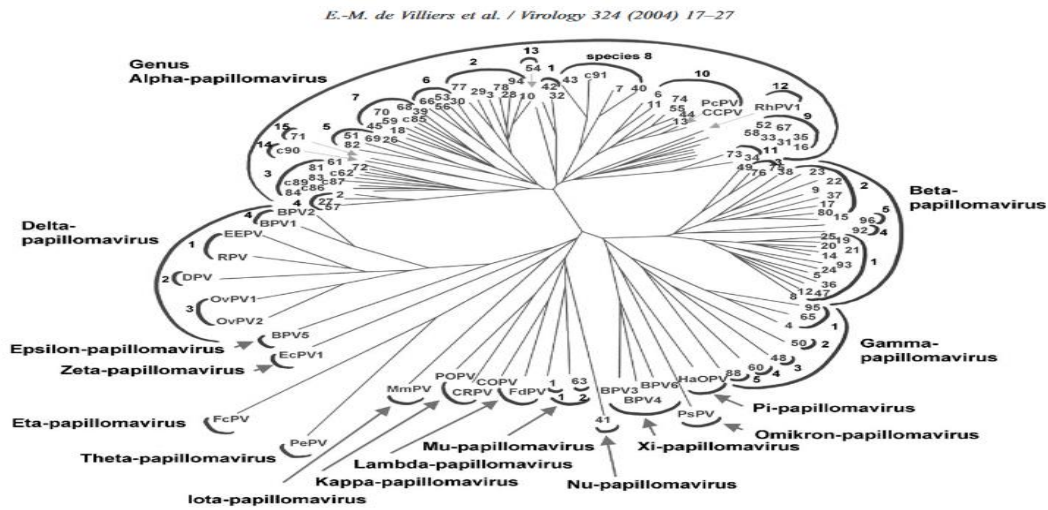
Las regiones virales se dividen en:

1. Región early (E) involucradas en la replicación de DNA viral, la regulación, la transcripción y la transformación celular
2. Regiones late (L) involucradas en la codificación de proteínas de la cápside viral
3. Región control (LCR) ayuda la regulación transcripcional y de la replicación y son las regiones donde se localizan los promotores donde inician la transcripción

Las proteínas E se han descrito siete, dentro de las cuales la E1 Y E2 tiene una acción moduladora sobre la replicación del DNA viral y además codifican otras proteínas que actúan como promotoras en las zonas de LCR (3). Dentro de sus principales funciones se destacan la proteína E6 que induce la síntesis del DNA viral interactuando con el p53, mientras que la E7 favorece la proliferación celular inhibiendo con las células supresoras de tumor como el retinoblastoma (Rb) (21).

En cuanto a las proteínas L1 se destaca la acción sobre la cápside viral puesto que genera la envoltura nuclear en un 80% y adicionalmente es reconocida por anticuerpos específicos que benefician la susceptibilidad a la infección. Mientras que la proteína L2 representa en 20% de la envoltura nuclear y cumple la función para el ensamblaje(21).

Gráfico 1. Estructura molecular del VPH



Recopilado De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., & zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17-27.

Tabla 1. *Componente proteico viral*

Proteína	Función
E1	Necesaria para la replicación de DNA viral Conexiones de sitio de iniciación del replicación de DNA viral Forma un complejo con proteína E2 generando acción de helicasa
E2	Regulador de transcripción de DNA viral Se combina con los LCR para activar o inhibir la transcripción Facilita la unión con la proteína E1 e iniciación de la replicación
E4	Facilita la presentación de partículas del virus y libéralos durante la queratosis se expresa principalmente en la última etapa del ciclo del virus Causa arresto celular en la interfaz del G2 / M en los queratinocitos diferenciados
E5	Induce la proliferación celular no controlada Inhibe la apoptosis Activa receptores de factores de crecimiento
E6	Induce la síntesis de DNA Causa activación de la telomerasa Previene la diferenciación celular Interactúa con: proteínas con activadoras de la transcripción, proteínas asociadas con la polaridad de las célula, proteínas supresoras de tumor (p53) y con proteínas inductoras de apoptosis
E7	Induce la proliferación celular incontrolada Interactúa con células supresores de tumores (Rb)

Recuperado de Villiers E De, Fauquet C, Broker TR, Bernard H. Classification of papillomaviruses. Virology, 2004;324:17–27

Tabla 2. *Clasificación de las familiares virales*

Género	Especie	Tipo de especie	Otros tipos de papillomavirus	
Alpha-papillomavirus	1	VPH 32	VPH 42	Lesiones benignas Mucosa oral y genital
	2	VPH 10	VPH 3-28-29-78-94 ^a	Mayores lesiones en mucosa- bajo riesgo
	3	VPH 61	VPH 72-81-83-84	Lesiones en mucosa bajo riesgo Verrugas en piel, lesiones genitales en niños Alto riesgo y lesiones benignas
	4	VPH 2	VPH 27-57	Lesiones alto riesgo en mucosa Lesiones alto riesgo en mucosa
	5	VPH 26	VPH 51-69-82	Lesiones bajo riesgo en mucosa Asociado a Lesiones bajo riesgo en mucosa
	6	VPH 53	VPH 30-56-66	Lesiones alto riesgo en mucosa
	7	VPH 18	VPH39-45-59-68-70	Lesiones en mucosa genital Lesiones en mucosa genital
	8	VPH 7		
	9	VPH 16	VPH 40-43-91	Lesiones en mucosa genital

Género	Especie	Tipo de especie	Otros tipos de papillomavirus	
	10	VPH 6	VPH31-33-35-52-58-67 VPH11-13-44-74	Lesiones en mucosa genital
	11	VPH34	VPH73	
	12	VPH 1	-	
	13	VPH54	-	
	14	VPH 90	-	
	15	VPH71		
Beta-papillomavirus	1	VPH 5	VPH 8-12-14-19-20-21-25-36-47-93b	Lesiones cutáneas en mucosa, pacientes inmunocomprometidos
	2	VPH 9	VPH 15-17-22-23-37-38-80	Lesiones cutáneas en mucosa, pacientes inmunocomprometidos
	3	VPH 49	VPH 75-76	Lesiones cutáneas benignas
	4	VPH cand 92	-	Lesiones cutáneas pre y malignas
	5	VPH cand 96b	-	Lesiones cutáneas pre y malignas

Género	Especie	Tipo de especie	Otros tipos de papillomavirus	
Gamma-papillomavirus	1	VPH 4	VPH 65-95 c	Lesiones cutáneas
	2	VPH 48	-	Lesiones cutáneas
	3	VPH 50	-	Lesiones cutáneas
	4	VPH 60	-	Lesiones cutáneas
	5	VPH 88	-	Lesiones cutáneasclassification
Mu papillomavirus	1	VPH 1	-	
	2	VPH 63	-	
UN-papillomavirus	1	VOH 41		

Recuperado de: De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., & zur Hausen, H. (2004). *Classification of papillomaviruses*. *Virology*, 324(1), 17-27.

3.4 PATOGÉNESIS AL CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cuello uterino se configura como una de las principales causas de mortalidad en la población femenina. Sin embargo, es una enfermedad prevenible, mediante estrategias de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Se estima que, a nivel mundial, casi 530,000 mujeres desarrollan enfermedad invasiva de cérvix anualmente y más de 265,000 mueren a causa de la enfermedad (25).

Se espera una reducción en la incidencia de esta patología tumoral con el fortalecimiento de los programas de educación así como de detección temprana y caracterización viral (virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo) en la población objeto en cada uno de los países en vías de desarrollo (26).

Las neoplasias cervicales se dividen principalmente en dos tipos, el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma y otros. Los tumores que se desarrollan a partir de la región de ectocervix se llaman carcinomas de células escamosas y representan del 80% al 90% de

los cánceres de cuello uterino y los tumores que se desarrollan a partir del endocérvix son adenocarcinomas (27).

Existe una fuerte evidencia que la infección con el VPH es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de enfermedad cervical pre-invasiva e invasiva (27). La persistencia de la infección por virus 16 y 18 es el principal factor para el desarrollo de la patología (27).

La infección persistente por VPH puede provocar lesiones precancerosas como: neoplasia intraepitelial cervical (NIC II o NIC III) o adenocarcinoma in situ - AIS. Si las mismas no se tratan, las NIC II y III tienen mayor probabilidad de progresar a cáncer de células escamosas, y el AIS hacia adenocarcinoma. El tiempo entre la infección inicial por VPH y el desarrollo de cáncer cervical entre 8 a 20 años (9,28).

Se ha descrito que la asociación en forma de infecciones múltiples con otros tipos oncogénicos de VPH de alto riesgo son los responsables a conducir a lesiones precancerosas y cáncer cervical (3).

Una de las primeras observaciones mostrada por los diferentes estudios epidemiológicos, fue la alta frecuencia en la detección del ADN del VPH en muestras cervicales (2,3). Cuantos más tipos de VPH se testean, como es lógico, mayor es la frecuencia de detección (2). En la mayoría de los estudios, pero no en todos, la edad influencia las altas tasas asociadas a la prevalencia de la infección por VPH siendo la enfermedad más común en mujeres menores de 30 años con un nuevo pico de incidencia después de los 40 años (2,9).

La vulnerabilidad biológica de las personas jóvenes a la infección viral se deba a la inmadurez del epitelio o a la respuesta inmune propia de esta condición (29). El microbioma que recubre el epitelio cilíndrico en cérvix inmaduro, es diferente al que recubre el epitelio escamoso cervical abundante de mujeres no tan jóvenes (30). De esta manera que en este tipo de población se reportan tasas de positividad del VH del 45% en las sociedades occidentales (2).

El riesgo de una mujer sexualmente activa en contraer el VPH en su vida excede al 80% (9). Con pruebas moleculares disponibles más sensibles muestran que la infección por VPH es una regla común y no la excepción durante las relaciones sexuales (10). Las especies alfa de

papillomavirus son los tipos de VPH comúnmente asociados en el área ano genital con el desarrollo de cáncer y las lesiones intraepiteliales cervicales (4,31). Sin embargo, otras especies de papillomavirus como los beta y gamma los cuales son de predominio en patologías cutáneas, también pueden ser detectados en esta área (31–33).

Las infecciones por VPH al inicio de la vida sexual en etapa adolescente y adulta joven son muy altas. Los métodos de identificación viral han permitido definir que genotipos de VPH de bajo riesgo son los responsables de una gran fracción de estas infecciones (33).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que existen diferentes factores de riesgo están correlacionados con mayor o menor riesgo a desarrollar cáncer cervical (9,33). Los factores más consistentes son: inicio de vida sexual temprana, múltiples compañeros sexuales, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y paridad (33). Otros factores de riesgo asociados son insuficiencia de nutrientes, factores genéticos como oncogenes activos y genes supresores de tumores, infecciones virales previas, el VIH, el virus del herpes simple (VHS) tipo II y las infecciones bacterianas causadas por *Chlamydia trachomatis* (27,33).

Todos ellos tienen una plausibilidad biológica. La nicotina y metabolito carcinogénico puede detectarse en el moco cervical y fumar se han asociado disminución con la respuesta de marcadores inmunes a nivel local (34). Tanto el estrógeno como la progesterona aumentan la proliferación celular y por lo tanto la vulnerabilidad al daño del ADN (35). La alta paridad está asociada con altos niveles de exposiciones hormonales y/o repetidas traumas a nivel cervical (35,36).

Los datos mostrados por diferentes estudios muestran que el tiempo estimado desde la infección por VPH (Entre ellos de alto riesgo) para el desarrollo de enfermedad invasiva del cérvix es de aproximadamente 15 años, aunque puede existir un cambio rápido de progresión en casos particulares (36). La carcinogénesis cervical normalmente tiene una fase precancerosa larga, que ha sido definido a través de diferentes grados de la lesión intraepitelial escamosa, de sus siglas en inglés (SIL), aunque el proceso carcinogénico continuo ha sido cuestionado en algunos casos (37). A pesar de estos importantes avances, la

comprensión actual de la enfermedad, los factores exactos que determina la infección y/o enfermedad que persistirá, o progresará o por el contrario, se resolverá espontáneamente no se conocen completamente (37).

En general, el VPH es una infección no lítica, por lo tanto, la respuesta inflamatoria es mucho más sutil que otras infecciones de la mucosa, como lo sucedido con *C. trachomatis* (33). La respuesta inmune inicial a las infecciones agudas por VPH es mediada por el sistema inmune innato local, activando mecanismos como la activación de los receptores Toll y las células naturales asesinas (33).

Se ha asociado que el desarrollo de infecciones persistentes genere respuestas inmunes adaptativas que son dependientes de las células presentadoras de antígeno (38). Varios autores han propuesto que VPH16 induce a bajas respuestas innatas y adaptativas dentro del modelo cervical, pero esta hipótesis continua en estudio actualmente. Así mismo, datos recientes muestran que la microbiota local juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune a nivel local (1,3).

Las vías finales para el cáncer resultan en la interferencia con la actividad de la telomerasa y la integración viral a la célula aunque se encuentra que un porcentaje de cánceres tiene ADN episomal del VPH (1).

Se ha descrito que regiones oncogénicas del VPH son las encargadas de su papel invasor y neoplásico (39). En VPH, E6 y E7 son conocidas como oncoproteínas que desregulan eventos importantes a nivel celular que incluyen a p53, E6AP, CBP, p300, Bak, hTERT, MAGUK, cIAP, survivin, p107, pRB, p130 genes responsables de la proliferación, senescencia y apoptosis (38,39).

3.5 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

La infección por VPH es la causa principal del cáncer de cérvix en el 100% de los casos (9). A su vez es responsable del 90% de los casos de cáncer anal, 40% de los cáncer de órganos genitales externos (vulva, vagina y pene) y al menos 12% de los orofaríngeos (9,18).

Aproximadamente cada año se estiman 300 millones de infecciones nuevas por VPH sin anomalías clínicas detectables, 30 millones de displasia cervical de bajo grado, 10 millones de displasia cervical de alto grado y 500.000 casos de cáncer de cérvix a nivel mundial (6).

La mayor prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico, tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59, se encuentra en África y América Latina (15,36). El VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto en Indonesia y Argelia, donde el VPH 18 es el más común (19); el VPH 45 presenta alta frecuencia en África Occidental (19). Los tipos 33, 39 y 59 se concentran en Centroamérica y Sudamérica (15).

En el 2012 la OMS reportó 528.000 casos nuevos y 266.000 muertes por cáncer cervical a nivel mundial (4). Siendo el 85% de los casos pertenecientes a países subdesarrollados donde el diagnóstico es tardío y en estadios avanzados, complicando el pronóstico de las pacientes a pesar de las pruebas de tamizaje actuales (4).

Si hablamos de Colombia, la prevalencia de la infección por VPH se distribuye en: tipos 16 y 18 se encuentran en el 4,6% de las mujeres con citología normal, 76,2% de las lesiones de bajo grado (NIC I), 54,3% de las lesiones de alto grado (NIC II - 3) y 62,2% del cáncer invasor (13).

La incidencia de cáncer, en el periodo 2000 – 2006 en Colombia fue de 70.887 casos anuales nuevos de cáncer, 32.316 en hombres y 38.571 en mujeres (9). Para el 2007, la incidencia de cáncer cervical en Colombia es de 21,5 por 100.000 mujeres (9). La incidencia actual en el 2017 para el cáncer cervical oscila entre 32,9 a 36,4 casos en 100 mil mujeres (14,18).

La carga epidemiológica nacional la podemos encontrar predominante en las regiones de bajos recursos del país (13). Si se habla de las variaciones regionales, los departamentos con mayor incidencia de infección son Meta: 47,1 por 100.000 mujeres, Tolima 40,5 por 100.000 mujeres, Arauca 38,1 por 100.000 mujeres, Quindío: 37,3 por 100.000 mujeres (13).

Las incidencias más bajas a nivel nacional se encuentran en Bogotá: 22,9 por 100.000 mujeres, Boyacá: 20,7 por 100.000 mujeres y San Andrés Isla: 16,7 por 100.000 mujeres (13).

En cuestión a mortalidad, el cáncer de cuello uterino ha presentado una tendencia en la última década al descenso en los casos de mortalidad a nivel mundial, sin embargo continua siendo alta en países en desarrollo(14). En Colombia la mortalidad por cáncer cervical se encuentra entre 7,0 por 100.000 en el año (14).

3.6 PROCESO DE COINFECCIÓN ENTRE GENOTIPOS

Se ha descrito que el potencial oncogénico de los genotipos de alto riesgo es el responsable de la mayoría de los casos de neoplasia cervical, sin embargo se ha detectado la presencia de coinfección entre genotipos de alto riesgo con bajo riesgo en paciente con carcinoma cervical lo que impone un dilema investigativo (17).

La familia de alfa papillomaviruses se clasifica filogenéticamente en dos subgrupos (17). El subgrupo $\alpha 9$ posee propiedades patológicas similares que se relacionan con el genotipo HPV16 debido a su origen filogenético (17). $\alpha 9$ incluye los tipos del VPH 16,31, 33, 35, 52, 58 y 67 (17).

Los virus de las especies $\alpha 7$ son similares al VPH 18 estos incluye los tipos del VPH 39, 45, 59, 68, 70 y 85 junto con el VPH 18, por lo que se relacionan filogenéticamente (17). La protección cruzada proporcionada por la vacuna bivalente y tetravalente a genotipos filogenéticamente relacionados ha sido evaluada por pocos estudios y aun no se ha establecido la importancia de estas relaciones filogenéticas en su acción sinérgica a la progresión de la lesión cervical. Pero hay un poco de evidencia al respecto (17).

Las vacunas clásicas Gardasil® y Cervarix® cubren para los genotipos 16 y 18. la última generación de vacuna Gardasil 9 está enfocada para la protección de estos genotipos y adicional para los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 (17). Teóricamente los genotipos no dirigidos por la vacuna podrían estar implicados en potenciar la acción oncogénica de los genotipos de alto riesgo (17).

Aun es confusa la correlación entre infección múltiple y enfermedad cervical (17,20). Todavía no se entiende si el riesgo de cáncer de cuello uterino depende de alguna combinación específica o si es común para todos los genotipos co-infecciones (17,20). Se informa que la susceptibilidad al cáncer de cuello uterino depende de los factores genéticos del huésped, como el polimorfismo HLA, que varía con los diferentes grupos étnicos (17).

3.8 TAMIZAJE Y ENFOQUE DE LESIONES DE BAJO Y ALTO GRADO

La infección por VPH se considera como causa necesaria mas no suficiente para el desarrollo del cáncer de cuello uterino (13). . Entre los 150 tipos de (VPH) descritos y entre los 50 que causan infecciones en el epitelio genital, 14 tienen la capacidad de inducir el desarrollo de una neoplasia maligna por lo que se denominan de alto riesgo (13). El VPH 16 es el tipo viral más frecuente encontrado en cáncer cervical (50% a 70% de los tumores) así como el VPH 18 (7% a 20% de los tumores) (13).

Los programas de tamizaje nacen en la década de los noventa y estos han cambiado dinámicamente al conocer el curso natural de la enfermedad (13). La prevalencia de la infección por VPH es más alta en mujeres jóvenes menores de 30 años siendo del 30% (13). La incidencia disminuye en el grupo etario de 45 – 54 años considerando la menor actividad sexual en esta etapa, sin embargo un pico de incidencia se presenta después de los 40 años por factores como nuevas parejas y estilo de vida (13).

La Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grado 1 (NIC I), e incluso un alto porcentaje de Neoplasia Intraepitelial de Grado II (NIC II), desaparece espontáneamente y se consideran expresiones de la infección transitoria (13). En mujeres mayores de 30 años la regresión del NIC II ocurre entre el 30% y el 50% de las mujeres en un periodo que puede llegar a ser de dos años (13).

En cuanto a la persistencia no existe un consenso en su definición, se considera la persistencia de la infección por VPH en pacientes con lesiones intraepiteliales mayor a 12 meses (13). Los estudios de cohorte realizados, en los que se ha seguido la infección, encuentran que la gran mayoría (90%) desaparecen espontáneamente entre 18 meses y 5 años después de su inicio (13).

Aproximadamente el 30% después de tener el contacto con el virus, presentan alteraciones citológicas en un periodo entre 1 a 5 años por lo que establecer el contacto causal resulta difícil (13). Frecuentemente desarrollan anormalidades citológicas mientras ocurra una replicación activa del VPH. Incluso detectados hasta 2 años pueden volver a infectarse con otro genotipo y a los 4 años la posibilidad de tener citología anormal es igual a la de la población general (13).

Actualmente, es imposible distinguir entre la reactivación de una infección por VPH latente y una infección recientemente adquirida ya que la mayoría de las infecciones por VPH son autolimitadas (13).

Las infecciones persistentes son mayores en mujeres de más edad que en mujeres jóvenes, se considera que cerca del 10% pueden persistir por más de 3 años, esto se asocia a infecciones por genotipos de alto riesgo y aumentar el riesgo de evolución a neoplasia cervical (13). Se necesita hasta una década para que lesiones NIC II-III evolucionen a cáncer cervical (13). Aún no está establecida la definición de lo que constituye la importancia clínica de la persistencia, pero la mayoría de los protocolos de manejo consideran que la persistencia por 12 meses sea clínicamente significativa y amerita un estudio colposcópico (13).

Se ha generado un cambio en el proceso de tamizaje y manejo de las lesiones por VPH con el fin de obtener una mayor sensibilidad frente a la citología (sensibilidad del 30-80%). Por ende se desarrollaron las pruebas moleculares de detección de DNA-VPH como la prueba de tamizaje con la que se busca disminuir la mortalidad, mejorar la sensibilidad dirigida a mujeres entre 30 a 65 años, por la alta tasa de infecciones permanentes y por genotipos de alto riesgo en este grupo poblacional. considerando que las mujeres menores de 30 años aunque presentan mayor incidencia de positividad para infección por VPH, tienen mayor capacidad de depuración y eliminación del virus cerca del 98%, además la incidencia de cáncer de cuello uterino se centra en mujeres mayores de 30 años por lo que las pruebas de tamización molecular con DNA estipuladas a partir de estas edades (13). Con un intervalo de cada 5 años si el test es negativo siendo costo-efectivo y enfocado a la historia natural enfermedad (13).

La citología actualmente es considerada la prueba de Triage en las mujeres entre 30 y 65 años. Este cambio se presenta por los resultados de múltiples estudios donde el seguimiento

de mujeres a largo plazo evidenciaba que 20,7% en mujeres mayores de 30 años eran VPH 16 positivo con la prueba de DNA mientras que la citología era negativa, con lo que se impactó en mayor sensibilidad para la detección de mujeres positivas para infección por VPH (13,40).

Cabe resaltar que la citología continua siendo la prueba de tamizaje en mujeres menores de 30 años y en mujeres mayores de 65 años con antecedente de cáncer cervical en quienes las pruebas moleculares no tendrían costo-efectividad considerando la historia natural de la enfermedad.

Si comparamos la sensibilidad y especificidad de la citología convencional con las pruebas de detección de DNA, la citología tiene una sensibilidad del 30-80% y especificidad de 98,6%, mientras que las pruebas de DNA tienen una sensibilidad de 87-98% con una especificidad de 86-95% (13,37)

3.8.1 CITOLOGÍA

El propósito de la citología es detectar anormalidades morfológicas de las células examinadas que provienen de la descamación de superficies epiteliales principalmente de la unión escamo celular dando reporte en dos categorías: citología negativa y presencia de lesiones intraepiteliales, las cuales se subdividen en lesiones de bajo grado (NIC 1) correspondiente a displasia epitelial leve y lesiones de alto grado con displasia moderada y severa, grado 2 y 3 respectivamente (13).

Los resultados se interpretan en:

1) Negativo para lesión intraepitelial y/o maligno dado por Infecciones, cambios celulares reactivos asociados a inflamación, Cambios celulares reactivos asociados a radioterapia, cambios celulares reactivos asociados a DIU (13).

2) Anormalidades en el epitelio escamoso clasificación de Bethesda 2014

- Atipia en el epitelio escamoso de significado incierto (**ASC-US**).
- Atipia en el epitelio escamoso, no se puede descartar lesión intraepitelial de alto grado (**ASC-H**).
- Lesión intraepitelial de **bajo grado** (VPH, displasia leve, NICI).

- Lesión intraepitelial de **alto grado** (displasia moderada, displasia grave, Ca. in situ, NIC 2, NIC 3).
- Carcinoma epidermoide

Se considera la continuidad del esquema de citología convencional 1-1-3 en las pacientes menores de 30 años y mayores de 65 años con antecedente de cáncer de cérvix donde aún sigue siendo la prueba de tamizaje. Se debe iniciar citología después de los 25 años o al año de inicio de relaciones sexuales, si el reporte inicial es normal, se repite al año, si este es normal, se realiza cada 3 años, si es anormal se tomaran las conductas adicionales que por lo general es llevar a colposcopia (13,14).

3.82 COLPOSCOPIA

La colposcopia se define como la técnica mediante la cual bajo visión directa se evalúan las características de la región vulvar, vaginal y cérvix especialmente al epitelio superficial y los vasos del estroma adyacente, con el fin de detectar lesiones epiteliales visibles bajo tinciones específicas sospechosas de cambios secundarios a lesiones pre invasivas o invasivas y dirigir la toma de biopsia para concluir el diagnóstico definitivo (41,42).

La colposcopia permite identificar características colposcópicas específicas que distinguen los hallazgos normales de los anormales y definir la presencia de hallazgos benignos o una enfermedad pre invasiva o invasiva (37,42).

Durante el examen colposcópico, se evalúan las características del epitelio escamoso celular, unión escamo celular y zona de transformación siendo el sitio principal de invasión y cambios displásicos secundarios a la infección por VPH (42).

Por la tinción del ácido acético se identifican las lesiones y epitelio acetoblanco el cual se produce por efecto de la coagulación y mayor carga de proteínas a nivel intracelular sugestivo de lesiones intraepiteliales donde aumentan la cantidad proteica celular. En condiciones normales no se evidencia tinción acetoblanca sobre la superficie epitelial. Estos cambios pueden ser tenues o densos, significando mayor compromiso por lesiones epiteliales de alto grado (41,42).

Con la tinción de Lugol (tinción de yodo) se realiza el test de Schiller el cual se considera la segunda prueba de tinción después del ácido acético. Por esta prueba se idéntica la carga de glucógeno intracelular, siendo un hallazgo normal la captación positiva del Lugol con lo que se interpreta una carga intracelular de glucógeno normal, como hallazgo anormal no se da la captación del Lugol por menor concentración de glucógeno secundario a procesos invasores y lesiones celulares.

Se definen como hallazgos menores en colposcopia a la evidencia de: epitelio acetoblanco tenue, bordes irregulares, mosaico vascular fino, puntillado fino y orificios glandulares. Mientras que los hallazgos mayores sugestivos de displasia cervical moderada o severa son: epitelio acetoblanco denso, aparición rápida de este, orificios glandulares abiertos y bordes engrosados, mosaico vascular grueso, puntillado vascular grueso, bordes delimitados, signo de sobrelevación o cresta, vasos atípicos, irregulares, lesión exofítica con necrosis, ulceración y tumoración nodular (41,42).

3.9 MODIFICACIÓN EN LA TAMIZACIÓN

La tamización actual en mujeres entre 30 a 65 años se debe realizar con pruebas de DNA considerando que superan a las demás en términos de balance clínico, sensibilidad y mayor intervalos de tomas (13).

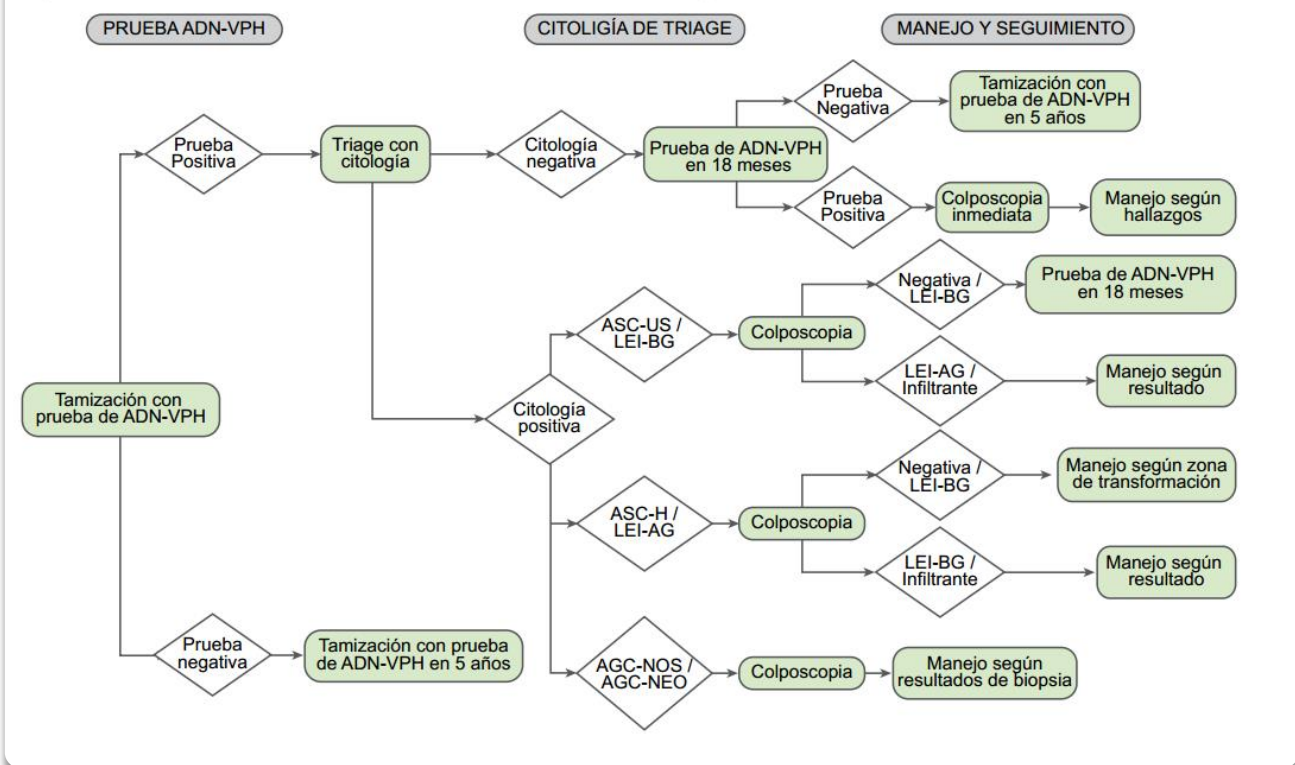
La evaluación económica encontró que la alternativa más costo-efectiva para la tamización del cáncer de cuello uterino en Colombia fue la prueba ADN-VPV y triage con citología cada 5 años iniciando a los 30 años, siendo el pico de mayor incidencia a nivel poblacional (13,14). El principal argumento a favor de establecer la edad de inicio a los 30 años fue la alta prevalencia de infecciones transitorias respecto a la baja incidencia de cáncer de cuello en las mujeres menores de 30 años lo que indicaría un sobrediagnóstico (13,14).

La reducción de las visitas a partir de la ampliación del intervalo facilita su implementación, disminuye los costos, mejora la cobertura y brinda mayor comodidad a las mujeres (13,14). Es aceptable el uso de citología convencional para la tamización entre los 25 y 30 años (13,14).

Los algoritmos actuales de manejo indican que al iniciar el tamizaje con pruebas de DNA si esta es negativa se debe continuar tamización con prueba de DNA cada 5 años, si esta es positiva se realiza citología convencional como prueba de triage (13,14).

Gráfico 2. *Algoritmo de tamización y seguimiento de lesiones premalignas de cérvix*

Algoritmo 2. Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH



Tomado de: Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para profesionales. Colombia 2014.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar por estrategias moleculares la infección genital por virus del papiloma humano en mujeres del programa de promoción y prevención del cáncer de cuello uterino de Bogotá durante el 2008 y el 2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer el perfil epidemiológico de las mujeres incluidas en este estudio quienes fueron atendidas en el programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino durante 2008 a 2016.
2. Explorar la relación entre la infección por VPH con factores de exposición y riesgo como mayor paridad, número de compañeros sexuales, hábitos de fumar, el uso de condón.
3. Estimar la prevalencia y distribución de los genotipos del virus de papiloma humano en un grupo de mujeres con diagnóstico citológico e histopatológico según criterios de Bethesda 2014.
4. Determinar el perfil de la infección genital por VPH en un grupo de mujeres con citologías negativas del programa durante el 2008 al 2016.

5. METODOLOGÍA Y DISEÑO DE ESTUDIO

5.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Este es un estudio descriptivo de análisis retrospectivo que corresponde a la fase inicial del proyecto “*Análisis de la microbiota cervical en un grupo de mujeres positiva para la infección genital por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo con diagnóstico de lesiones intraepiteliales y cáncer cervical del distrito capital*”. Previamente aprobado por el comité de ética e investigación de la Secretaria Distrital de salud el 01 de marzo de 2018 y financiado por esta misma entidad.

Este estudio inicia con la información contenida en la base de datos del programa de promoción y prevención del cáncer de cuello uterino de la Secretaria, la cual se encuentra organizada y almacenada en el Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública. Esta base de datos recompila información de mujeres atendidas en el programa desde el 2008 al 2016.

La población incluida en el estudio está conformada por mujeres, pertenecientes al programa de prevención y promoción de la ciudad de Bogotá, con muestra de frotis cervicales y/o biopsias de cérvix embebidas en parafina. Las muestras fueron remitidas de los centros de atención pertenecientes al programa donde se atiende mujeres del régimen subsidiado y vinculado.

Las muestras de biopsia cervical embebidas en parafina se recopilaban de mujeres que fueron atendidas del programa desde el 2008 a 2016, cuyo análisis histopatológico se realizó en Patolab y laboratorio centralizado de cito patología del Distrito. Tanto las muestras de frotis cervical como las de biopsia en parafina se remitieron al laboratorio de salud pública para su posterior análisis molecular a través de las técnicas Cobas 4800, Linear Arra HPV, Abbott/real time y MY09/MI11, de las que se obtuvieron la genotificación para el VPH.

5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Universo: las mujeres sexualmente activas pertenecientes al programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino de la Secretaria de Salud de Bogotá de los regímenes subsidiado y vinculado.

Población accesible: mujeres del régimen subsidiado y vinculado del programa atendidas en las diferentes instituciones de las subredes de la Secretaria durante los años 2008-2016.

Muestra: 3056 mujeres incluidas en la base de datos del proyecto “*Análisis de la microbiota cervical en un grupo de mujeres positiva para la infección genital por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo con diagnóstico de lesiones intraepiteliales y cáncer cervical del distrito capital*”. Durante los años 2008-2016 atendidas en las instituciones pertenecientes al programa.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

1. Mujeres participantes del programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino del régimen subsidiado y vinculado de la ciudad de Bogotá durante los años 2008-2016.
2. Sexualmente activas

Criterios de exclusión

1. Mujeres no pertenecientes al programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino de Bogotá
2. Mujeres no sexualmente activas
3. Mujeres del régimen contributivo
4. Mujeres menos de 14 años y mayores de 75 años

5.4 MÉTODO DE MUESTREO

No se realizó muestreo dado que se incluyeron la totalidad de las mujeres pertenecían a la base de datos de la secretaria de salud del programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino.

5.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra corresponde a la totalidad de las mujeres incluidas en la base de datos recopilada y conformada por pacientes pertenecientes al programa de promoción y prevención del cáncer de cuello uterino atendidas en las diferentes localidades y subredes del distrito, en donde se tomaron muestra en frotis cervical o embebidas en parafina durante los años 2008 al 2016.

5.6 FUENTES Y RECOLECCIÓN DE DATOS

La información se recopiló en su totalidad de la base de datos encontrada en el SILAP, de la cual se evidenció un total de 3056 mujeres atendidas en el programa durante el 2014 a 2016.

Se realizó la organización la codificación y limpieza de los datos para su posterior análisis estadístico univariado y bivariado,

5.7 DEFINICIÓN Y OPERACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo y naturaleza	Operacionalización	Fuente	Plan de análisis
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa, continua	Numérica	Historia clínica	Media, moda, porcentaje
Gestación y partos	Número de embarazos actuales	Cuantitativa, discreta	Número de embarazos a la fecha	Historia clínica	Media, moda, porcentaje

	hasta la fecha y número de partos				
Número de abortos	Cantidad de abortos hasta la fecha de los datos	Cuantitativa, discreta	Número de embarazos a la fecha	Historia clínica	Media, moda, porcentaje
Menarquia	Edad de primera menstruación	Cuantitativa, discreta	Edad de primera menstruación	Historia clínica	Medida, moda, porcentaje
Inicio de relaciones sexuales	Edad de inicio de vida sexual activa	Cuantitativa, discreta	Edad de inicio de vida sexual	Historia clínica	Media, moda, porcentaje
Número de parejas sexuales	Número de parejas sexuales a la fecha del examen	Cuantitativa, discreta	Número de parejas sexuales a la fecha del examen	Historia clínica	Media, moda, porcentaje
Consumo de cigarrillo	Consumo de cigarrillo	Cualitativa, nominal	Si 1 No 2	Historia clínica	Porcentaje Frecuencia
Uso de preservativo	Uso de preservativo en relaciones sexuales	Cualitativa Nominal	Si 1 No 2	Historia clínica	Porcentaje s y frecuencias

Métodos de anticoncepción	Métodos diferentes al condón para anticoncepción	Cuantitativa Discreta	1 ninguno 2 D 3 anticoncepción oral 4 hormonal 5 ligadura 6 sin 7 otros	Historia clínica	Media, moda, porcentaje
Infección por VPH	Pruebas moleculares positivas para VPH	Cualitativa Nominal	Si 1 No 2	Historia clínica	Porcentaje frecuencia
Tipo de infección	Presencia de uno o más genotipos de VPH	Cualitativa Nominal	Única 1 Múltiple 2	Historia clínica	Porcentaje Frecuencia
Presencia coinfección	Presencia de genotipos en coinfección	Cualitativa Nominal	AR: única alto riesgo BR: única bajo riesgo MAR: Múltiple alto riesgo MBR: Múltiple bajo riesgo MARBR: Múltiple alto riesgo y bajo riesgo	Historia clínica	Media moda desviaciones estándares

Genotipificación de VPH	Clasificación por potencial oncogénico	Cualitativa Nominal	1: Alto riesgo 2: Probabilidad de alto riesgo 3: bajo riesgo 4: sin riesgo determinado	Historia clínica	Media moda desviaciones estándares
Genotipos	Presencia de genotipos de VPH	Cuantitativa Discreta	Presencia de genotipos aislados	Historia clínica	Media moda desviaciones estándares

6 PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

6.1 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis descriptivo de los datos y variables donde se estima frecuencias absolutas y relativas, porcentajes, medias, tanto para las variables cualitativas como las variables cuantitativas durante el análisis univariable de los datos.

Para las variables cuantitativas se estableció su distribución, media, valores de probabilidad (valor de p), desviación estándar y se calcularon los estimadores para las medidas de tendencia central.

Se realizó un análisis bivariado determinado la relación entre variables dependientes con las independientes, relación entre variables cualitativas y cuantitativas por medio de la elaboración de tablas y gráficos y valor de p, a partir de X^2 e intervalos de confianza con un 95%.

La tabulación y cálculos estadísticos se realizó mediante los programas SPSS versión 25 y EPIINFO versión 7.1.4, obteniendo los resultados de interés epidemiológico y clínico reportado en el análisis de resultados.

6.2 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados se presentaron en tablas de relación y gráficos de barras mostrando los valores con significado clínico y epidemiológico.

7 RECOLECCIÓN DE DATOS, RECURSOS Y CRONOGRAMA

Se depuró, codificó y posterior se analizó las diferentes variables y su resultado pertenecientes a la base de datos generada en la Secretaría de Salud de Bogotá integrada en el SILAP.

Se invirtió 5 horas semanales entre dos residentes de ginecología y obstetricia en las tardes de los viernes desde enero de 2018 hasta noviembre de 2018.

8 LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO

Una limitación evidenciada en el estudio es que una proporción de mujeres diligenció de manera incompleta la información del estudio obtenida en los formatos previamente predeterminados. Adicionalmente, se encontró que el manejo y el procesamiento inicial de las muestras de biopsia de cérvix embebidas en parafina no cumplían con las condiciones técnicas para el análisis molecular y no generaron los resultados esperados.

9 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

9.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIADO, PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA POBLACIÓN

La muestra de participantes fue de 3056 mujeres. Ellas pertenecían al Programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino del Distrito Capital, y estaban siendo atendidas en las diferentes subredes.

El rango de edad que se encontró fue entre los 14 y 72 años, con una media de 33.7 años. Dentro de esta muestra, el 24,3% (749/3046) de las mujeres eran menores de 25 años (IC 95%, 22.81-25.86, 95%) mientras que el 20.5% de ellas (226/3046) tenían entre 25 y 29 años (IC 95%, 19.1-22.03), tal como lo muestra la Tabla 3.

Los factores relacionados con la infección por VPH fueron: antecedentes gineco-obstétricos, edad de la menarquia, el número de gestaciones y la presencia de un aborto. La edad de las mujeres con menarquia estuvo entre los 9 y 14 años y representó un 85.6% del total de muestra (DE 11.6). Adicionalmente, el 42.2% de estas mujeres presentó entre 1 a 2 embarazos (DE 1.8), y el 21.4% refirió haber sufrido un aborto. De manera paralela, el 71.3% de las mujeres del estudio no refirieron presentar embarazos, mientras que el consumo de tabaco se presentó en un 16% de las mujeres participantes.

El inicio de relaciones sexuales se presentó en un 31.6% en las mujeres entre los 14 y 15 años (DE 2.7). El 66.9% correspondió a mujeres que tuvieron entre 2 a 4 parejas sexuales (DE 3.8). De las 3056 mujeres, el 21% manifestó haber utilizado algún tipo de planificación. Dentro de éstas, un 4% refirió el uso de preservativo como método anticonceptivo.

Del total de la muestra, un 80.4% (2457/3056) de las mujeres correspondieron a muestras obtenidas por biopsias embebidas en parafina y el 19.6% (599/3056) correspondieron a muestras de frotis cervical.

Por otro lado, dentro de las 3056 mujeres, solo 1593 mujeres tuvieron reporte de la citología. Dentro de éstas, el reporte de citología negativa correspondió a un 45.3% (722/2593), ASCUS a un 22.2% (354/1593), LIE-BG a un 17.6% (281/1593) y LIE-AG a un 14.5% (231/1593), mientras que el diagnóstico para carcinoma a un 0.31% (5/1593).

La caracterización demográfica de la población general incluida en el estudio se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Caracterización demográfica y la relación de la positividad de VPH y factores de riesgo

<i>Edad años (n=3045)</i>	<i>n (%)</i>	<i>VPH + n(1142)</i>	<i>VPH n(1903)*</i>	<i>- p</i>
		<i>Media 35.07</i>	<i>Media 32.91</i>	<i>0.000</i>
		n(%)	n(%)	
< 25	740 (24.3)	239 (32.3)	501 (67.7)	
25-29	626 (20.56)	226 (36.10)	400 (63.90)	
30-34	432 (14.19)	169 (39.12)	263 (60.88)	
35-39	368 (12.08)	137 (37.23)	231 (62.77)	
40-44	316 (10.38)	120 (37.97)	196 (62.03)	
45-49	229 (7.52)	91 (39.74)	138 (60.26)	
50-54	165 (5.42)	76 (46.06)	89 (53.94)	
> 55	169 (5.55)	84 (49.93)	85 (50.3)	
<i>Edad de la menarquia (años)</i>	<i>(n=1018)</i>	<i>VPH + n (754)</i>	<i>VPH - n (264)</i>	<i>p</i>
		<i>Media 13,06</i>	<i>Media 12,09</i>	<i>0.10</i>
≤9	18 (1.7)	9 (50)	9 (50)	
10 a 14	872 (85.6)	638 (73.16)	234 (26.83)	
15 a 18	128 (12.5)	107 (83.59)	21 (16.40)	
<i>Antecedentes Ginecoobstétricos</i>		<i>VPH + n (%)</i>	<i>VPH - n (%)</i>	<i>P</i>
		<i>Media</i>	<i>Media</i>	
<i>Número de gestaciones</i>		<i>2.5</i>	<i>2.1</i>	<i>0.000</i>
	<i>(n=2333)</i>	<i>n (875)</i>	<i>n (1458)</i>	
0	375 (16)	103 (27.4)	272 (72.5)	
1 a 2	986 (42.2)	360 (36.5)	626 (63.4)	
3 a 4	710 (30.4)	293 (41.2)	417 (58.7)	
≥5	262 (11.2)	119 (45.4)	143 (54.5)	
<i>Número de abortos</i>				
	<i>(n=2279)</i>	<i>n (831)</i>	<i>n (1448)</i>	<i>p</i>
0	1626 (71.3)	559 (34.3)	1067 (65.2)	

1	488 (21.4)	198 (40.5)	290 (59.4)	0.58
2	124 (5.4)	55 (44.3)	69 (55.6)	
≥3	41 (1.7)	19 (46.3)	22 (53.6)	
Antecedentes médicos		VPH + n (%)	VPH - n (%)	p
Consumo de tabaco	(n=2000)	n (816)	n (1184)	0.000
Sin dato	118 (5.9)	49 (41.5)	69 (58.4)	
Si	320 (16)	199 (62.1)	121 (37.8)	
No	1562 (78.1)	568 (36.3)	994 (63.6)	
Actividad sexual		VPH + n (%)	VPH - n (%)	P
Edad de inicio de relaciones sexuales (años)		Media	Media	
		16.7	16.8	0.47
	(n=1534)	n (313)	n (1221)	
≤ 13	466 (30.3)	20 (4.2)	446 (95.7)	
14-15	485 (31.6)	93 (19.1)	392 (80.2)	
16-20	468 (30.5)	177 (37.8)	291 (62.1)	
21-36	115 (7.4)	23 (20)	92 (80)	
Numero de compañeros sexuales		Media	Media	p
		3.3	3.0	0.03
	(n=1981)	n (451)	n (1530)	
<2	326 (16.4)	115 (35.2)	211 (64.7)	
2 a 4	1326 (66.9)	551 (41.5)	775 (58.4)	
5 a 8	251 (12.6)	108 (43.0)	143 (56.9)	
9 a 10	36 (1.8)	17 (47.2)	19 (52.7)	
≥ 11	42 (2.1)	17 (40.4)	25 (59.5)	
Planificación				
	(n=3056)	n (1145)	n (1911)	p
Si	2412 (78.9)	980 (40.6)	1432 (59.3)	0.00
No	644 (21)	165 (25.6)	479 (74.3)	
Uso de preservativo	(n=3056)	n (1145)	n (1911)	p
Si	123 (4.02)	38 (30.8)	85 (69.1)	0.18
No	2933 (95.9)	1107 (37.7)	1826 (62.2)	

* Once mujeres no cuenta con dato de edad

Datos obtenidos del Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública 2018

9.2 DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

De las 3056 mujeres, el 37.46% (1145/3056) tuvo resultado positivo para infección por VPH, mientras que el 62.53% (1911/3056) de ellas, obtuvo un resultado negativo para la infección. La positividad de la infección por VPH en muestras de frotis cervical correspondió al 93.6% (n=561), mientras que el 23.7 % (n=584) hizo referencia a las mujeres con muestras de biopsias embebidas en parafina.

Los genotipos de alto riesgo obtuvieron un porcentaje del 94.3%. Las infecciones únicas alcanzaron un porcentaje del 63.2% (724/1145) y las infecciones múltiples obtuvieron un porcentaje del 36.7% (421/1145).

El 58.9% de las infecciones por VPH correspondieron a los genotipos únicos de alto riesgo; asimismo los genotipos de alto riesgo estuvieron presentes en un 35.3% en mujeres con infecciones múltiples.

Estas características se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de la infección por VPH

<i>Tipo de muestra</i>	<i>n (%)</i>		
Frotis cervical	599 (19.6)		
Biopsia	2457 (80.4)		
<i>Detección de VPH</i>			
Positivo	1145 (37.4)		
Negativo	1911 (62.5)		
	<i>Frotis</i>	<i>Biopsia</i>	
<i>VPH</i>	<i>(n=599)</i>	<i>(n=2457)</i>	
Positivo	561 (93.6)*	584 (23.7)*	
Negativo	38 (6.3)	1873 (76.2)	
<i>Tipo de infección</i>	<i>(n=1145)</i>		
Única	724 (63.2)		
Múltiple	421 (36.7)		
<i>Distribución Genotipificación</i>	<i>(n=1145)</i>		
Única alto riesgo	675 (58.9)		
Única bajo riesgo	49 (4.2)		
Múltiple alto riesgo	405 (35.3)		
Múltiple bajo riesgo	16 (1.3)		
<i>Genotipificación</i>	<i>(n=1145)</i>		
Alto riesgo	1080 (94.3)		
Bajo riesgo	65 (5.6)		

*Discriminación de positividad de VPH entre frotis y biopsia cervical

Datos obtenidos del Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública 2018

9.3 ANÁLISIS BIVARIADO DE LA POSITIVIDAD DE VPH FRENTE A EDAD Y FACTORES DE RIESGO

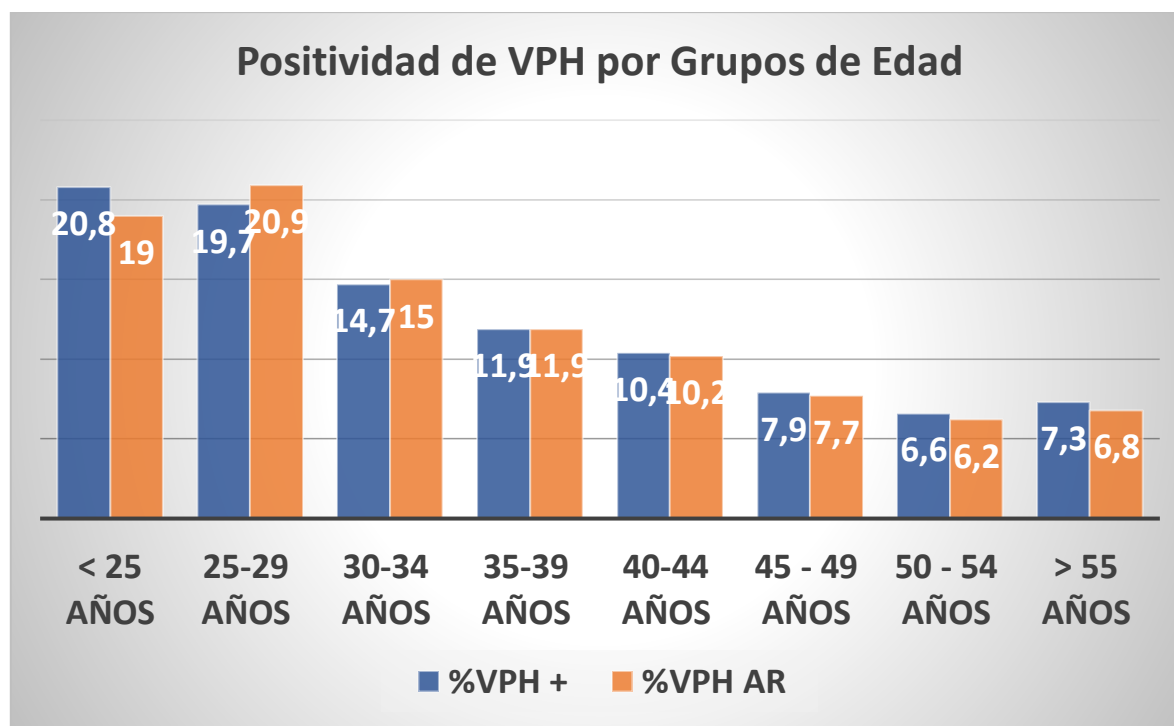
La edad promedio de las mujeres que fueron positivas para la infección por VPH correspondió a los 35 años. Un 49.9% (n=84) de las mujeres positivas para VPH fueron mayores de 55 años, mientras que el 32.5% (n=239) correspondió a las mujeres con edades menores de 25 años.

Sin embargo, cuando se evaluó la positividad global entre los quinquenios de edad se demostró que la mayor positividad fue de un 20.8% en las mujeres menores de 25 años y de 19.7% en las edades entre 25-29 años ($p=0.00$).

Se encontró que la positividad de VPH fue mayor en las mujeres menores de 30 años con un 20.8% para las mejores de 25 años y un 19.7% para las mujeres entre 25 y 29 años, con un descenso en la positividad con el aumento de la edad. Sin embargo cuando se evaluó la positividad por infección por genotipo de alto riesgo se encontró que las mujeres mayores de 30 años presentaron mayor positividad para VPH oncogénicos con un 15% en mujeres entre 30 y 35 años y un 11.9% en las edades de 35 a 39 años.

La caracterización completa entre edad e infección por VPH se describe en la Tabla 3 y en el gráfico 3.

Gráfico 3. Distribución de VPH y de alto riesgo por quinquenios



Datos obtenidos del Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública 2018

Se encontró que las mujeres con mayor número de gestaciones presentaron mayor positividad para VPH con un 41.2% para mujeres que tuvieron de 3-4 gestaciones ($n=293$) $p < 0.01$. A mayor número de abortos se presentó mayor positividad para VPH con un 46.3% ($n=19$) para mujeres con más de 3 abortos, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.58$). Las mujeres que refirieron consumo de tabaco presentaron mayor positividad para infección por VPH con un 62,1% ($n= 199$) p significativa de 0.00. También se observó que a mayor número de compañeros sexuales mayor positividad por la infección con un 47.2% en mujeres que refirieron entre 9-10 compañeros sexuales ($n=17$) $p=0.03$. Las mujeres que no planificaban presentaron mayor positividad para VPH en un 40.6% ($n=980$) con una p significativa de 0.00. No obstante, el uso de preservativo no presentó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.18$).

Se observó que las mujeres mayores de 30 años presentaron mayor positividad para VPH 16 y 18 en los diferentes diagnósticos histopatológicos y con una menor frecuencia de los genotipos de bajo riesgo como el VPH 6 (ver gráfico 3).

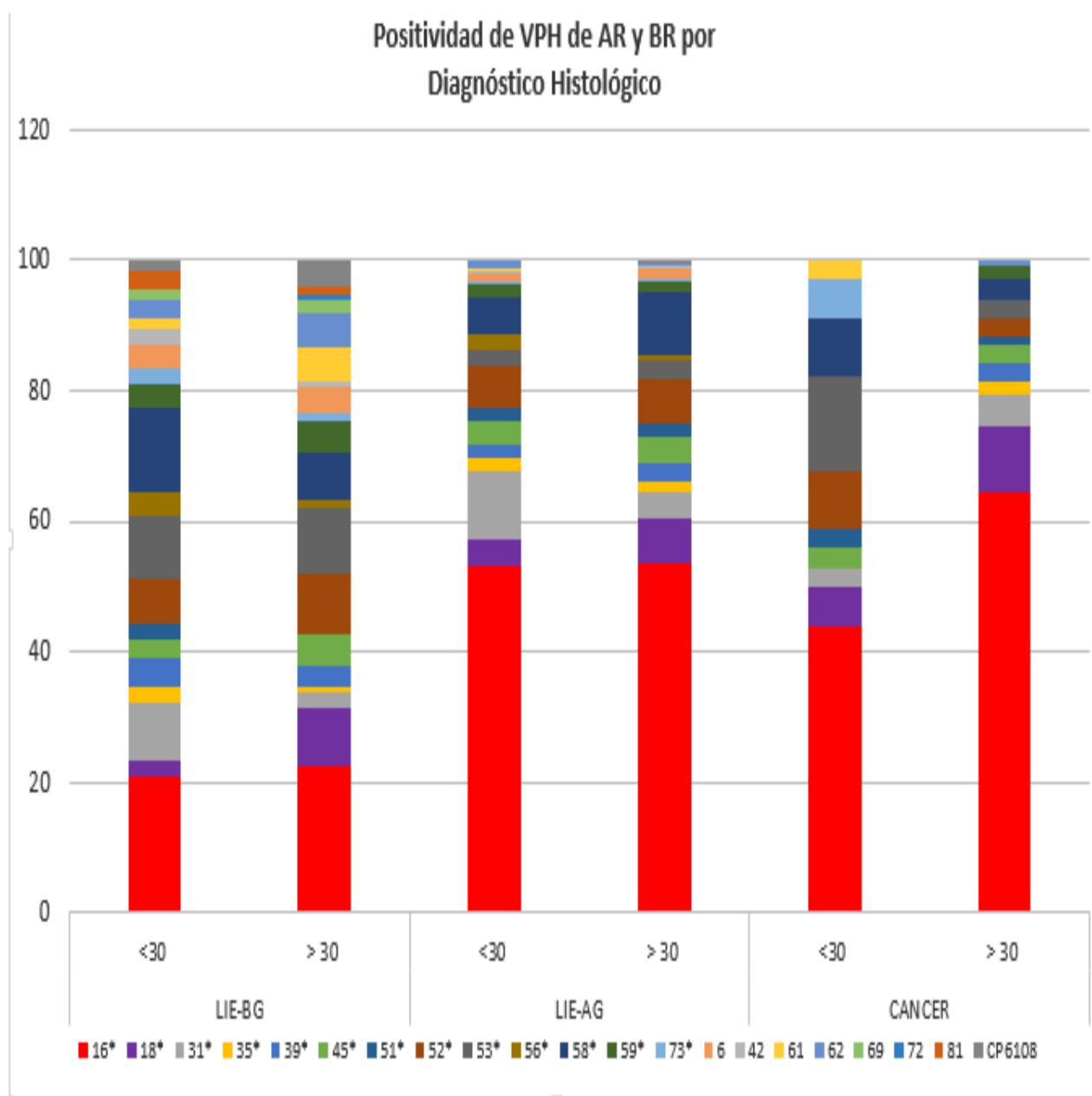
En la histopatología con LIE BG en las mujeres menores de 30 años los genotipos más frecuentes fueron el VPH 16 (20.9%) y VPH 58 (13%), comparado con las mayores de 30 años donde los genotipos más prevalentes fueron VPH 16 (22.4%) Y VPH 53 (10.2%) respectivamente. En cuanto a la positividad de VPH 18 se presentó en mayor proporción en las pacientes mayores de 30 años con histopatología reportada como LIE BG con un 9.2%.

En la histopatología con LIE AG en las mujeres menores de 30 años los genotipos más frecuentes fueron el VPH 16 (53%), VPH 31 (10.6%), y VPH 52 (6.6%) comparado con las mayores de 30 años donde los genotipos más prevalentes fueron VPH 16 (53.7%), VPH 58 (9.9%), VPH 18 (7%) respectivamente.

En la histopatología con carcinoma en las menores de 30 años los genotipos más frecuentes fueron el VPH 16 (44.1%), VPH 53 (14.7%), y VPH 58 (8.8%) comparado con las mayores de 30 años donde los genotipos más prevalentes fueron VPH 16 (64.7%), VPH 18 (9.8%), VPH 31 (4.9%) respectivamente.

Las demás resultados se describen en el gráfico 4.

Gráfico 4. Positividad de VPH de alto riesgo y bajo riesgo por diagnóstico histológico



Datos obtenidos del Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública 2018

9.4 ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO NEGATIVO, LESIONES DE BAJO GRADO, LESIONES DE ALTO GRADO O CÁNCER, EDAD E INFECCIÓN POR VPH

Un total de 630 mujeres tuvieron algún diagnóstico citológico. Dentro de estas el 27% fueron positivas para la infección por VPH con citología negativa. Los genotipos de alto riesgo 16 y 18 se encontraron en un 62.5% de estas mujeres. Los genotipos más frecuentes en las mujeres con citología negativa fueron VPH16 (44.4%) y VPH31, VPH53, VPH58 con un 8.5% respectivamente. Las mujeres menores de 25 años presentaron infección por genotipos de bajo riesgo (6 y 11) en un 1.8%.

El 28.3% del total de mujeres fueron positivas para VPH y presentaron en la citología ASCUS. Además el 53% de ellas fueron positivos para genotipos de alto riesgo 16 y 18. El 22.9% de estas mujeres se encontraban entre los 25 a 30 años. Los genotipos más frecuentes en las mujeres con citología ASCUS fueron VPH16, VPH18, VPH58 con un 42,8%, 10.2% y 12.2% respectivamente. Las menores de 25 años con citología ASCUS presentaron infección por genotipos de bajo riesgo (6 y 11) en un 2 %.

El 24.4% de las mujeres con positividad para VPH presentaron una citología con LIE-BG, con un 50.6% de hallazgos de los genotipos de alto riesgo VPH 16 y VPH 18. Dentro de este grupo, las mujeres menores de 25 años fueron un 27.9%, mientras que un 80% de las mujeres entre los 31 y 35 años presentaron infección por VPH16 y VPH18. Los genotipos más frecuentes en este grupo de mujeres fueron VPH 16 con un 35.8%, VPH 58 con un 8.9%, VPH 56 con un 8.9% y VPH 18 con un 5.1% respectivamente. Se presentó en las mujeres menores de 30 años la infección por genotipos de bajo riesgo VPH 6 en un 1.2%

El 19.4% de las mujeres con citología LIE-AG presentaron infección por VPH. Dentro de éstas, los genotipos de alto riesgo VPH 16 y VPH 18 se presentaron en un 69.1%, en donde un 77.7% correspondió a las mujeres con edades entre los 41 y 45 años. Los genotipos más frecuentes que se presentaron fueron VPH 16 con un 70.6%, VPH 58 con un 10.6% y VPH 52 con un 5.6% respectivamente.

El 0.79% de la muestra fueron mujeres con citología con carcinoma, donde en un 80% estuvieron presentes los genotipos de alto riesgo VPH 16 y 18., El 100% de las mujeres con

reporte de carcinoma en la citología fue positivo para la infección por VPH. Las infecciones únicas en este grupo de mujeres fueron positivas para VPH 16. Dentro de éstas, el 60% fueron mujeres mayores de 56 años.

La información de las relaciones entre la positividad de VPH y el diagnóstico citológico se describe en la tabla 5.

Tabla 5. *Diagnóstico citológico y positividad de VPH según rango de edad*

Ver anexo 1

9.5 RELACIÓN ENTRE DIAGNOSTICO CITOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO EN LA INFECCIÓN POR VPH

De las 630 mujeres con citología negativa, el 80 % presentó un diagnóstico histopatológico. El 42.3% de las mujeres obtuvo reporte para LIE AG, el 19.7% tuvo un reporte para histopatología negativa y el 11.6% tuvo un reporte de histopatología para carcinoma.

El 83.3% de las mujeres con citología negativa e histopatología para cáncer fueron positivas para VPH 16. Solo el 8.3% de estas mujeres fue positiva para VPH 18.

El 50% de las mujeres con citología negativa fueron positivas para LIE-AG y para el genotipo de alto riesgo VPH 16. Dentro de este grupo de pacientes, las infecciones múltiples representaron un 50% con infección concomitante para 16 y 18.

El 91.6% de las mujeres con citología ASCUS presentó algún diagnóstico histopatológico. El 38.4% de ellas presentó diagnóstico de LIE-BG, y un 34.4% lo obtuvo para LIE-AG. Dentro de este grupo de mujeres, el 100% presentó infección por VPH 16 con reporte de citología ASCUS y reporte de biopsia para carcinoma fueron positiva para VPH 16.

El 95.4% de las mujeres con citología LIE-BG presentó algún diagnóstico histopatológico. Dentro de estos, el 38.7% se obtuvo para LIE-AG y tuvo un 54.2% de positividad para VPH 16.

El 34.6% de las mujeres con citología LIE-BG presencié el mismo diagnóstico por medio del estudio histopatológico. Dentro de éstas, el 8.8% fueron positivas para VPH 16.

El 95.9% de las mujeres con citología para LIE-AG presentaron algún diagnóstico histopatológico. Dentro de estos, el 62.7% fue para LIE-AG y tuvo un 58.8% de positividad para VPH 16.

El 100% de las mujeres con citología para cáncer presentó un diagnóstico histopatológico. De éste, el 80% fue positivo para cáncer, con un 100% de positividad para infección por VPH 16. El 20% tuvo histopatología para LIE-BG con positividad para 16 y otros genotipos de alto riesgo.

Tabla 6 Asociación entre diagnóstico citológico e histopatológico presentación demográfica y de la infección por VPH en la población general

DX CITOLOGICO	DX HISTOPATOLOGICO	n(%)	VPH +	Positividad global	UNICAS	VPH 16	VPH 18	OTROS AR	OTROS BR
NEGATIVA									
722	NEGATIVO	66(9.6)	27 (40.9)	19.7%	19 (70.3)	4 (21)	0	13 (68.4)	2 (10.5)
	L-SIL	402(58.7)	36 (8.9)	26.2%	29 (80.5)	7 (24.1)	2 (6.8)	19 (65.5)	1 (3.4)
	H-SIL	186(27.1)	58 (31.1)	42.3%	44 (75.8)	22 (50)	0	18 (40.9)	4 (9)
	CARCINOMA	30 (4.3)	16 (53.3)	11.6%	12 (75))	10 (83.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0
	TOTAL	684	137						
ASCUS									
354	NEGATIVO	49 (14.4)	41 (83.6)	25%	25 (60.9)	11 (44)	2 (8)	9 (36)	3 (12)
	L-SIL	161(47.6)	56 (34.7)	34.1%	32 (57.1)	6 (18.7)	4 (12.5)	17 (53.1)	5 (15.6)
	H-SIL	118(34.9)	63 (53.3)	38.4%	43 (68.2)	21 (48.8)	3 (6.9)	19 (44.1)	0
	CARCINOMA	10 (2.9)	4 (40)	2.4%	1 (25)	1 (100)	0	0	0
	TOTAL	338	164						

L-SIL									
281	NEGATIVO	43 (15.7)	33 (76.6)	22.4%	20 (60.6)	3 (15)	0	13 (65)	4 (20)
	L-SIL	131(47.9)	51 (38.9)	34.6%	34 (66.6)	3 (8.8)	2 (5.8)	28 (82.3)	1 (7.6)
	H-SIL	90 (32.9)	57 (63.3)	38.7%	35 (61.4)	19 (54.2)	2 (5.7)	14 (40)	0
	CARCINOMA	9 (3.2)	6 (66.6)	4%	5 (83.3)	3 (60)	0	2 (40)	0
	TOTAL	273	147						
H-SIL									
231	NEGATIVO	5 (2.2)	3 (60)	2.5%	1 (33.3)	0	0	1 (100)	0
	L-SIL	18 (8)	9 (50)	7.6%	4 (44.4)	2 (50)	0	2 (50)	0
	H-SIL	141(62.6)	74 (52.4)	62.7%	51 (68.9)	30 (58.8)	0	20 (39.2)	1 (1.9)
	CARCINOMA	61 (27.1)	32 (52.4)	27.1%	28 (87.5)	21 (75)	1 (3.5)	6 (21.4)	0
	TOTAL	225	118						
CANCER									
5	NEGATIVO	0	0		0	0	0	0	0
	L-SIL	1 (20)	1 (100)	20%	0	0	0	0	0
	H-SIL	0	0		0	0	0	0	0
	CARCINOMA	4 (80)	4 (100)	80%	2 (50)	2 (100)	0	0	0
	TOTAL	5	5						

Datos obtenidos del Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública 2018

Dx CITOLOGICO	Dx HISTOPATOLOGICO	n(%)	VPH +	Positividad global	MÚLTIPLES	VPH 16+18	VPH 16 + AR	VPH 16 + BR	VPH 18 + AR	VPH 18 + BR	MAR
NEGATIVA											
722	NEGATIVO	66(9.6)	27(40.9)	19.7%	8 (29.6)	0	2 (25)	1(12.5)	0	0	5(62.5)
	L-SIL	402(58.7)	36 (8.9)	26.2%	7 (19.4)	1(14.2)	2(28.5)	3(42.8)	1(14.2)	1(14.2)	1(14.2)
	H-SIL	186(27.1)	58(31.1)	42.3%	14 (24.1)	5(35.7)	11(78.5)	1 (7.1)	6(42.8)	1 (7.1)	2(14.2)
	CARCINOMA	30 (4.3)	16(53.3)	11.6%	4 (25)	2 (50)	4 (100)	0	2 (50)	0	0
	TOTAL	684	137								
ASCUS											
354	NEGATIVO (49)	49 (14.4)	41(83.6)	25%	16 (39)	0	6 (37.5)	4 (25)	0	0	5(31.2)
	L-SIL (161)	161(47.6)	56(34.7)	34.1%	24 (42.8)	0	2 (8.3)	4(16.6)	1 (4.1)	0	10(41.6)
	H-SIL (118)	118(34.9)	63(53.3)	38.4%	20 (31.7)	3 (15)	13 (65)	1 (5)	1 (5)	0	3 (15)
	CARCINOMA (10)	10 (2.9)	4 (40)	2.4%	3 (75)	1(33.3)	2 (66.6)	0	2(66.6)	0	0
	TOTAL	338	164								
L-SIL											
281	NEGATIVO (43)	43 (15.7)	33(76.6)	22.4%	13 (39.3)	1 (7.6)	3 (23)	4(30.7)	2(15.3)	2(15.3)	5 (38.4)
	L-SIL (131)	131(47.9)	51(38.9)	34.6%	17 (33.3)	0	3 (17.6)	6(35.2)	0	0	3 (17.6)
	H-SIL (90)	90 (32.9)	57(63.3)	38.7%	22 (38.5)	3(13.6)	10(45.4)	2 (9)	1 (4.5)	0	6 (27.2)
	CARCINOMA (9)	9 (3.2)	6 (66.6)	4%	1 (16.6)	0	1 (100)	0	0	0	0
	TOTAL	273	147								
H-SIL											
231	NEGATIVO (5)	5 (2.2)	3 (60)	2.5%	2 (66.6)	0	1 (50)	0	0	0	1 (50)
	L-SIL (18)	18 (8)	9 (50)	7.6%	5 (55.5)	0	1 (20)	0	1 (20)	1 (20)	2 (40)
	H-SIL (141)	141(62.6)	74(52.4)	62.7%	23 (31)	3 (13)	9 (39.1)	6 (26)	2 (8.6)	0	3 (13)
	CARCINOMA (61)	61 (27.1)	32(52.4)	27.1%	4 (12.5)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	1 (25)	0	0
	TOTAL	225	118								
CANCER											
5	NEGATIVO	0	0		0	0	0	0	0	0	0
	L-SIL (1)	1 (20)	1 (100)	20%	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0	0
	H-SIL	0	0		0	0	0	0	0	0	0

CARCINOMA (4)	4 (80)	4 (100)	80%	2 (50)	1 (50)	0	0	0	0	1 (50)
TOTAL	5	5								

Datos obtenidos del Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública 2018

Tabla 7. Prevalencia de genotipos de VPH por infección única en mujeres con citología normal

Genotipo	VPH	N Menores iguales a 30	% Menores iguales a 30	N Mayores a 30	% Mayores a 30
	16*	16	31,4	35	52,7
	18*	1	33,	2	5,7
	31*	5	50	5	9,1
	35*	0	0	3	100,0
	39*	1	20	4	16,7
	45*	0	0	2	100,0
	51*	3	100	0	0,0
	52*	2	50	2	3,8
	53*	4	40	6	13,0
	56*	3	60	2	3,2
	58*	5	50	5	9,1
	59*	0	0	1	100,0
	73*	0	0	1	100,0
	6	1	100	0	0,0
	42	0	0	1	100,0
	61	1	50	1	2,0
	62	0	0	1	100,0
	69	0	0	1	100,0
	72	1	100	0	0,0
	81	0	0	1	100,0
	CP6108	0	0	1	100,0

**Genotipos de alto riesgo*

Datos obtenidos del Sistema de Información del Laboratorio de Salud Pública

En las mujeres menores de 30 años las infección por único genotipo fueron VPH 16 en un 31.4%, VPH 31 en un 50%, VPH 52 en un 50% y VPH 18 33% respectivamente. Las infecciones por genotipos VPH 51, VPH 6 y VPH 72 se presentaron en un 100% en este grupo etario.

Mientras que en las mujeres mayores de 30 años los genotipos más frecuentes fueron VPH 16 en un 52.7%, VPH 39 en un 16.7% y VPH 53 con un 13. Los genotipos VPH 35, VPH 45, VPH 59, VPH 73 se presentaron en un 100% en este grupo de pacientes.

10 DISCUSIÓN

El virus de VPH es uno de los agentes virales más estudiados mundialmente por su papel infeccioso y clínico (3). A nivel mundial el VPH 16 y 18 son los responsables del 99% de todos los cánceres de cuello uterino; y entre 41% y 67% de las lesiones cervicales de alto grado y el 32% en lesiones cervicales de bajo grado (5). El VPH en américa latina está presente en el 82,5% de las lesiones neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) grado 2 y 3, y el 89% de los cánceres de cuello uterino (5).

El cáncer de cuello uterino continúa presentando una incidencia del 12.7 por cada 100 000 mujeres en Colombia, ocupando el 4° lugar en incidencia en la población femenina del país. Con una tasa de mortalidad según Globocan 2018 de 5.7 por cada 100. 000 mujeres.

A pesar de los programas de promoción y prevención aun en el país no se cumple la meta de una mortalidad menor de 5 por cada 100 000 mujeres y la carga de la enfermedad se concentra en personas de bajos recursos por la falta de servicios de salud o la mala calidad del proceso de promoción y prevención que aun generan grandes pérdidas en mujeres en edad fértil y productiva.

El objetivo general del estudio fue identificar por estrategias moleculares la infección genital por virus del papiloma humano en mujeres del programa de promoción y prevención del cáncer de cuello uterino de Bogotá (2008-2016).

En el estudio se encontró que la mayor población pertenecía a mujeres menores de 30 años y menores de 25 años (24.3% y 20.5% respectivamente) lo que es semejante a los resultados de la literatura mundial donde la mayor prevalencia de infección por cualquier tipo de VPH se presenta en estos grupos de edades en el 80% (43). Analizando la positividad para VPH por quinquenios, en nuestro estudio la mayor positividad para VPH la obtuvo la población menor de 25 años (20.8%) y esta disminuyó progresivamente a medida que aumentaba la edad como se detalló en los resultados.

En el estudio de Akarolo et al (2014), se presenta unos resultados similares con mayor prevalencia de la infección en mujeres menores de 30 años (32%), mientras que en las paciente mayores de 45 años la positividad fue del 8% (44). Irving J et al (2017), también presentó una mayor positividad de la infección por VPH en mujeres menores de 25 años en un 44.4% y las pacientes entre 25 y 34 años con un porcentaje del 9.3% (45)

Al comparar nuestros resultado con los estudios mencionados se puede concluir que las mujeres menores de 25 años tienen mayor prevalencia por la infección de VPH, sin embargo las mujeres mayores de 30 años presenta mayor positividad para los genotipos de alto riesgo, lo que las hace más susceptibles a procesos neoplásicos.

En nuestro estudio se evidencio que las mujeres que presentaron menarquia entre los 10 y los 14 años obtuvieron el mayor porcentaje de positividad para infección por VPH. Esto se ve también relacionado en el estudio de en el estudio de Sulaiya Husaiyin et al.(2018) donde mujeres con edad de menarquia menor de 15 años presentaron más riesgo de adquirir VPH y del desarrollo de lesiones premalignas o malignas en un 70%, resultados muy similares al de nuestro trabajo (46).

Considerando los antecedentes gineco-obstétricos; a mayor número de embarazos aumentaba directamente el porcentaje de positividad para infección por VPH. Siendo del 41.2% en mujeres con 3 a 4 embarazos y del 45.4% en mujeres con más de 5 embarazos. La positividad para mujeres con 3 a 5 embarazos en el estudio de Sulaiya Husaiyin et al fue del 43% (46),

cercana a la presentada en este trabajo. También a mayor número de abortos se aumentó la positividad para VPH siendo del 46.3% en las mujeres que refirieron más de 3 abortos.

El consumo de tabaco se asoció a mayor positividad para VPH alcanzando un 62.1% en los datos del estudio siendo estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Este resultado fue similar al reportado por Rupesh et al (2015) donde la positividad de VPH para las paciente fumadoras fue del 60.6% (47), con lo que se puede demostrar que el tabaquismo es un factor predisponente para mayor positividad en la infección por VPH.

La edad de inicio de relaciones sexuales en los resultados del estudio evidencio que no se asoció de manera estadísticamente significativa con mayor positividad para VPH ($p = 0.47$). Esto es secundario al mayor número de mujeres con muestra en biopsia embebida en parafina quienes la gran mayoría fueron negativas para VPH. Sin embargo, cuando se analizó la edad de inicio de vida sexual con positividad para VPH de alto riesgo se encontró que mujeres que iniciaron vida sexual a los 13 años presentaron una positividad para VPH de alto riesgo del 95% y mujeres con inicio de vida sexual entre los 14 y 15 años del 94.6%.

En cuanto al número de compañeros sexuales en el estudio se encontró que la media fue de 3.3 compañeros sexual, con mayor positividad del 47.2% en mujeres que refirieron tener entre 9-10. También, se observó que la positividad de la infección aumenta con el mayor número de compañeros sexuales con una $p = 0.39$. Resultados similares se reportan en el estudio de Sharon Ma et al, donde mujeres con más de 6 compañeros sexuales presentaron una positividad para VPH del 32% (48).

Las mujeres del estudio que refirieron planificar presentaron una positividad para la infección del 40.6%, con una p estadísticamente significativa ($p = 0.00$). Comparado con el estudio de Spurgeon et al (2017), se evidenció que mujeres que planificaban con métodos hormonales presentaron mayor positividad en un 28.2%, esta aumento al no asociarse al uso de preservativo(35).

De la misma manera las mujeres de nuestro estudio que no usaban preservativo presentaron mayor positividad en un 37.7%, lo que los establece como factores de riesgo para la adquisición de la infección.

En el estudio se encontró que la positividad para infección por VPH fue del 37.4% de la población global del estudio (1145/3056). Comparado con el estudio de Trujillo et al (2015) quienes obtuvieron una positividad del 76% (413/543) realizado en mujeres en citología alterada por ASCUS, LIE BG y LIE AG (49).

Al analizar la positividad discriminando por tipo de muestras, en nuestro estudio encontramos que las mujeres con muestra de frotis cervical obtuvieron una positividad del 93.% (561/599). Considerando que la calidad de la muestra del DNA se altera por procesos de fragmentación en las muestras embebidas en parafina, al analizar la positividad de frotis cervical y comparándola con Trujillo et al (2015) en poblaciones similares y de la misma ciudad, podemos concluir que las nuestras de frotis cervical proporcionarían una mayor detección del DNA viral y por ende mayor tasa de positividad.

En el estudio de Kyeong A So¹ et al de Korea (2018) la positividad para VPH fue del 92.5% con una población de 148 mujeres (50). Comparada con la demostrada en nuestro estudio, obtuvimos mayor positividad en cuestión a las mujeres con muestra de frotis cervical (93.6%) incluyendo mayor número de población (561). Con esto demostramos que el tipo de muestra favorecería a la detección molecular del DNA viral y mejoraría las tasas de diagnósticos y de falsos negativos.

Las infecciones únicas en el estudio de Trujillo et al (2015) fueron del 41.4% y las infecciones múltiples fueron del 34.6% (49). Frente a las obtenidas en nuestro estudio un 63.2%. en las infecciones únicas y en las múltiples fue del 36.7%. Por lo que se observa una correlación en los datos obtenidos en una población homogénea de la misma ciudad. De la misma manera, en el estudio de Akarolo et al (2014) presenta que las infecciones múltiples fueron del 12.7% (44). Mucho menor al porcentaje obtenido por nuestra población, esto difiere según el tipo regional y las condiciones socioeconómicas de cada país.

En el estudio de Trujillo et al (2015), se obtuvo una positividad para genotipos de alto riesgo

de un 83.8% (49). Comparando con nuestro estudio, la positividad para infecciones por genotipos de alto riesgo fue del 94.3%, de estos el 58.9% fue para los genotipos únicos de alto riesgo. Las infecciones múltiples de alto riesgo fueron las segundas en proporción con un porcentaje del 35.3%. Lo que se relaciona a una mayor carga de la enfermedad concentrada en los genotipos con alto potencial oncogénico.

Comparando con el estudio de Yung-Taek Ouh et al, la positividad obtenida por este grupo de trabajo para genotipos de alto riesgo solo llevo a un 12,4% (50). Podemos inferir en que en la población de nuestro estudio y la obtenida por Trujillo y colaboradores fueron cercanas por la homogeneidad Regional de la población, lo que genera una alerta ante la alta carga de positividad para infecciones por genotipos de alto riesgo principalmente en mujeres mayores de 30 años quienes son el principal foco de tamización actual con pruebas moleculares.

La positividad por rangos de edad fue mayor en el grupo de mujeres mayores de 55 años con una positividad del 46% y en menores de 25 años del 32%. Sin embargo, cuando se evaluó la positividad global entre los quinquenios de edad se demostró que la mayor positividad fue de un 20.8% en las mujeres menores de 25 años y de 19.7% en las edades entre 25-29 años. esto se demostró también en el estudio de Irvin (2017), quienes evidenciaron en un 44% mayor positividad en las mujeres menores de 25 años (45) . lo que se asemeja a lo obtenido en nuestros resultados. Concluyendo que a pesar de la alta positividad en este grupo de mujeres menores de 25 años cerca del 80% logran auto limitar la infección y erradicar el virus y solo el 20% persisten hasta generar procesos neoplásicos.

Entre las mujeres entre 25-29 años se presentó un 20.9% de las infecciones por genotipos de alto riesgo, seguido por las menores de 25 años con un 19%. Resultados cercanos encontrados en el estudio de Yung-Taek Ouh et al donde la positividad para genotipos de alto riesgo en menores de 25 años fue del 32% y al igual que en nuestro estudio esta disminuye exponencialmente al aumento de la edad (50). Teniendo en cuenta las políticas de tamización actual en nuestro país con pruebas moleculares de ADN viral en mujeres de 30 a 65 años, de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio y en los estudios similares un porcentaje de las mujeres entre 25 y 29 años quedarían fuera del seguimiento a pesar de tener un alto porcentaje por genotipos con potencial oncogénico, lo que daría pie a evaluar la tamización en estos rangos de edad.

Las mujeres con citología negativa presentaron un 27% de la positividad global de VPH y fueron positivas en un 62.5% para los genotipos de alto riesgo 16 y 18, principalmente en las mujeres menores de 25 años con un 22.2% de positividad para VPH 16 y 18.

Si comparamos con Molano et al (2002) quienes presentaron una positividad para VPH en mujeres con citología negativa del 14.9% (51). El 9% fueron positivas para infecciones únicas por genotipos de alto riesgo y el 3.2% infecciones únicas por genotipos de bajo riesgo y el 2% presentaron infecciones múltiples, la prevalencia de genotipos de alto riesgo 16 y 18 fue del 11.4%, la mayor positividad fueron las mujeres menores de 20 años. mujeres mayores de 55 años presentaron una positividad del 13.2% (51).

Al comparar los resultados obtenidos en el estudio de Molano et al de 2002, en nuestro estudio la positividad para VPH y la carga de genotipos de alto riesgo fueron superiores lo que indica que existe aun un subdiagnostico basado solo en el reporte citológico, además una alta carga de positividad para VPH en mujeres menores de 25 años y cercanas a los 30 años quienes estarían sin seguimiento por la normativa actual del tamizaje molecular en mayores de 30 años.

Si comparamos con el estudio de Rebecca Kemunto et al, donde la positividad para genotipos de alto riesgo en mujeres con citología negativa fue del 42% (43). En nuestros resultados con solo la carga de infección para VPH 16 y 18 se obtuvo un porcentaje superior del 50%.

Los genotipos más frecuentes en las mujeres con citología negativa fueron VPH16 representando en 44.4%, VPH31, VPH53, VPH58 representando el 8.5% respectivamente. Las menores de 25 años presentaron infección por genotipos de bajo riesgo (6 y 11) en un 1.8%. en el estudio de Rebecca Kemunto los genotipos más frecuentes en mujeres con citología negativa fueron VPH 16, VPH 52 Y VPH 35 (43). Mientras que en estudio de Yung-Taek Ouh et al., los genotipos más frecuentes fueron VPH 53, VPH 52 y VPH 58 (50). Además, en el estudio de Aimagambetova (2018), la prevalencia de la infección por genotipo de VPH 16 en pacientes con citología negativa fue del 3.2%, seguido por VPH 18 en un 1.4%, VPH 52 en un 0.9% y VPH 31 en un 0.8%. (19). Esto nos concluye que en mujeres con citología negativa se presenta una alta positividad para los genotipos VPH 51 y VPH58 que podrían tener un significado clínico a futuro considerando su potencial oncogénico.

Si se discrimina por rango de edades, en mujeres menores de 30 años el genotipo VPH 16 fue detectado en un 31.4%, mientras que en las mayores de 30 años la prevalencia fue del 52.7% esto en el grupo de mujeres con citología negativa. . Este dato se puede correlacional con el estudio de M. Molano (2002), en donde no solo el genotipo VPH 16 es prevalente sino también los VPH 56, VPH58 y otros de bajo riesgo como el VPH 81 (51). Esto se correlaciona con el hecho de que las mujeres mayores de 30 años al tener mayor positividad para VPH 16 son la población objeto de la tamización con pruebas moleculares además del seguimiento de vacunación que podría tener un gran impacto en la prevención del desarrollo de procesos malignos a futuro y entra en papel el potencial de seguimiento de otros genotipos de alto riesgo prevalentes en esta población como son el VPH 58.

Las mujeres con citología reportada como ASCUS presentaron un 28.3% de la positividad global de VPH de las cuales el 53% fueron positivas para los genotipos de alto riesgo 16 y 18. La mayor población con positividad para VPH fue en las mujeres entre 25 y 30 años con un 22.9%. Comparando con el estudio de Vargas H et al (2016) las mujeres con citología con ASCUS presentaron 70% de positividad para infección por VPH, con un 46.4% para genotipos de alto riesgo principalmente en mujeres menores de 24 años (52). En el estudio de Rebecca Kemunto et al la positividad para genotipos de alto riesgo en mujeres con citología positiva para ASCUS fue del 40,4% (43). Con esto podemos concluir que una proporción cercana del 40% de mujeres con citología anormal por ASCUS tendrían infección por genotipos de alto riesgo generando una alerta para el seguimiento de estas mujeres a largo plazo.

Los genotipos más frecuentes en las mujeres con citología ASCUS fueron VPH16, VPH18, VPH58 con un 42,8%, 10.2% y 12.2% respectivamente principalmente en mujeres entre 25 y 30 años y un pico entre los 45-50 años. En el estudio de Vargas H. et al, los genotipos más prevalentes en mujeres con citología con ASCUS fueron VPH 16, VPH 53 y VPH 52 con un 26.4%, 16.4% y 13.6% respectivamente en mujeres de 24 a 34 años (52). Es de resaltar que en nuestro estudio se obtuvo mayores porcentajes con respecto a la infección por VPH 16 y VPH 18 con edad de poblacional similar, lo que nos alertaría ante el seguimiento de pacientes con citología anormal para ASCUS cercanas a los 30 años

quienes no tienen seguimiento ni tamización por pruebas moleculares y sin embargo presentan un alto porcentaje de infección por VPH de alto riesgo.

Cabe resaltar que en nuestro estudio tanto mujeres con citología normal como con ASCUS presentaron un porcentaje relevante de infección por genotipos no oncogénicos, principalmente en mujeres menores de 25 años en un 2 % para VPH 6. Si se compara con una población más homogénea, en el estudio de Trujillo et al (2015), la mayor frecuencia de genotipos de bajo riesgo también se presentó en mujeres menores de 25 años (49). Y en el estudio de Vargas H (2016) se presentó en un 5% infecciones por VPH 6 y 17% por otros genotipos de bajo riesgo principalmente en mujeres menores de 24 años (52). . Con lo que se podría evidenciar que la coinfección entre genotipos de bajo y alto riesgo podrían servir para conocer el impacto que podría tener la vacunación y su principio preventivo ante eventos neoplásicos a nivel cervical, anal u oro faríngeo y la eficacia de esta en la población adulto joven.

Las mujeres con L-SIL tuvieron una positividad global para VPH del 24.4%, donde el 50.6% fueron positivas para los genotipos 16 y 18. La mayor positividad la tuvieron las mujeres menores de 25 años con un 27.9%, mientras que las mujeres entre 30 y 35 años tuvieron una positividad para VPH 16 y 18 del 80%. En el estudio de Rebecca Kemunto et al, la positividad global de las pacientes con L-SIL fue del 54.1%, con una mayor prevalencia en menores de 24 años con un 32% muy cercana a la obtenida en nuestro estudio (43). Yung -Taek Ouh et al en su estudio obtuvo una positividad para mujeres con L-SIL del 77% superior a la reportada en nuestro estudio.

Los genotipos más frecuentes en las mujeres con citología L-SIL fueron VPH 16, 58, 56, 18 con un 35.8%, 8.9%, 8.9% Y 5.1% respectivamente. En un 1.2% se presentó infección por VPH 6 en mujeres menores de 30 años. En el estudio de Rebecca Kemunto et al., encontraron que los genotipos más frecuentes en este grupo de pacientes fueron el VPH 58, VPH53 y VPH52, el VPH 16 obtuvo solo un 10% de frecuencia (43). Mientras que en nuestro estudio a pesar de tener menor positividad global en las mujeres con LSIL se obtuvo un 35% de frecuencia en infección por VPH16 mucho más significativa si comparamos los

resultados. Esto tendría un impacto en la historia natural de la enfermedad y el riesgo de progresión de una lesión de bajo grado a cáncer si no se realiza una intervención oportuna en este tipo de mujeres.

Yung -Taek Ouh et al (2016), presento una mayor prevalencia en mujeres con L-SIL para los genotipos VPH16, VPH35, VPH 52. Solo VPH 16 obtuvo un porcentaje del 22%(50). En nuestro estudio la infección por VPH 16 en pacientes con L-SIL supero esta positividad además obtuvimos un 8.6% en positividad para VPH 18 mientras que en el estudio previamente mencionado solo llegaron a un 4.1%. con esto se genera una alerta en las mujeres con citología positiva para lesiones de bajo grado que en la mayoría de los casos se manejan con seguimiento y control citológico pero, se ignora el alto porcentaje de positividad para genotipos de VPH de alto riesgo que podrían generar desenlaces negativos en este grupo de mujeres.

En el estudio de Trujillo et al (2015), En LSIL los tipos virales más frecuentes fueron VPH16 33,9%, VPH-58 13,56% , VPH-56 11,02% y resaltando a VPH-18 con un 8,47% (49). Comparando con nuestros resultados se observa una gran similitud. Teniendo en cuenta que la población es más cercana perteneciente a la misma región y ciudad analizada no nos alejamos de los resultados al comparar con un estudio realizado también en mujeres de la ciudad de Bogotá, incluso alcanzado porcentajes similares para la infección por VPH 16 y VPH18. Esto nos muestra que para la población de Bogotá existe cerca del 30% mujeres con citología con lesiones epiteliales de bajo grado pero positivas para virus altamente oncogénicos que se asocian al 90% de los canceres cervicales y que necesitarían un seguimiento más controlado.

Las mujeres con citología reportada como H-SIL presentaron un 19.4% de la positividad global de VPH, con un 69.1% para los genotipos de alto riesgo 16 y 18, y con un 21.1% representada entre las edades de 25 a 30 años. La mayor positividad por infección por 16 y 18 fue para las mujeres de 41 a 45 años con un 77.7%. si comparamos con el estudio de Rebecca Kemunto et al, ellos obtuvieron una positividad para VPH en mujeres con H-SIL del 90% (43). Yung -Taek Ouh et al obtuvo una positividad del 87.4% (50). Esta diferencia se generó a la pérdida de material genético secundaria a las muestras embebidas en parafina

que generaron mayor fragmentación del DNA y menor detección de este por las pruebas moleculares.

Sin embargo al comparar la positividad para la infección por VPH 16 y 18, en el estudio de Yung -Taek Ouh et al solo obtuvieron un 40,7% de positividad para estos genotipos (50). Rebecca Kemunto et al solo obtuvo un 27.6% de positividad (43). Mientras que en nuestro estudio la positividad para VPH 16 y 18 fue del 69.1% en mujeres con citología positiva para lesiones epiteliales de alto grado, siendo más alta a la reportada en los estudios citados, se genera una importancia clínica en este grupo de mujeres que tienen un riesgo del 5% de evolucionar a lesiones malignas ante la combinación de VPH oncogénicos más lesión de alto grado si no se realiza un seguimiento y tratamiento oportuno.

Los genotipos más frecuentes en las mujeres con citología H-SIL fueron VPH 16, VPH 58, VPH 52 con un 70.6, 10.6% y 5.6% respectivamente. En el estudio de Rebecca Kemunto et al., los genotipos más frecuentes fueron VPH 16, VHP 18, VHP 35, mientras que en el estudio de Yung -Taek Ouh la positividad fue para VPH 16, VPH 52, VHP58, similares a la obtenida en nuestro estudio. Siendo prevalente los genotipos de alto riesgo principalmente VPH 16 quien es el responsable de cerca del 90% de los procesos neoplásicos en cuello uterino.

El 100% de las mujeres con reporte de carcinoma en la citología fueron positivas para la infección por VPH y de estas mujeres presentaron un 80% de positividad para los genotipos de alto riesgo 16 y 18. Se resalta que no se evidenció la presencia de ningún genotipo no oncogénico en este grupo de mujeres. Esto nos acerca a lo reportado en la literatura donde los genotipos 16 y 18 se encuentran en más del 90% de los cánceres cervicales. Siendo VPH 16 más asociado a cáncer de exocervix y VPH 18 a cáncer de endocervix y en quienes se debe realizar un tratamiento oportuno en estadios tempranos para mejorar la sobrevida y los desenlaces clínicos (33).

Al comparar el resultado citológico e histopatológico, se encontró que solo un 9.6% de las mujeres con citología negativa presentaron diagnóstico histopatológico negativo. De este grupo el 40.9% fueron positivas para VPH, con un 21% de positividad para VPH 16. A su vez, el 4.3% de las mujeres con citología negativa fueron positivas histopatológicamente para carcinoma, con un 83.3% de positividad para VPH 16 en estas mujeres. Esto se podría correlacionar con deficiencias en el programa de prevención y promoción que afectarían el

diagnóstico oportuno de estas mujeres. También nos demuestra la baja sensibilidad de la citología como método de tamizaje donde aumentan los casos de diagnósticos erróneos o falsos positivos con un impacto en la calidad de vida de estas mujeres ante diagnósticos tardíos de neoplasias cervicales avanzadas que conllevan a un aumento de la morbimortalidad en población de mujeres en edad productiva lo que se asocia a lo reportado en la literatura (33).

En mujeres con citología ASCUS se observó que solo el 14.4% de las mujeres fueron negativas al diagnóstico histopatológico, sin embargo, 86.3% de esas mujeres fueron positivas con un 44.4% para VPH 16. También pacientes con citología con ASCUS un 34.9% fueron positivas para lesiones de alto grado en la histopatología, y de estas un 53.3% positivas para infección por VPH principalmente VPH 16 con un 48.8%. De este grupo un 2.9% fueron positivas en la patología para carcinoma, con un 40% de positividad para VPH en estas últimas mujeres, lo que genera evidencia en la deficiencia en el proceso de tamización con citología que se abordaba hasta el 2016. .

En las mujeres con citología L-SIL se presentó un 32.9% de diagnóstico histopatología para lesiones de alto grado, quienes el 63.3% fueron positivas para infección por VPH principalmente 16 en un 54%.

En mujeres con H-SIL el 62.6% tuvieron una correlación histopatología para lesiones de alto grado, de estas el 52.4% fueron positivas para VPH, principalmente VPH 16 con un 58.8%. Cabe resaltar que el 27.1% de las mujeres con citología para lesiones de alto grado fueron positivas en la patología para carcinoma, y de estas el 52.4% para VPH. Esto nos hace énfasis en la necesidad del manejo oportuno y precoz de las mujeres con lesiones epiteliales de alto grado considerando su alta prevalencia en avanzar a procesos neoplásicos

Las pacientes con citología positiva para cáncer en un 80% tuvieron correlación histopatología siendo el 100% de este grupo de mujeres positivas para VPH. Solo un 20% de las mujeres con citología para cáncer presentaron histopatología para lesiones de bajo grado positiva para otros genotipos de alto riesgo diferentes al VPH 16 y VPH 18, lo que podría correlacionarse con deficiencias en la tamización con la citología.

11. CONCLUSION

A través de este estudio se pudo observar que la infección por VPH continua siendo de mayor frecuencia en las mujeres menores de 30 años, similar a lo reportado en la literatura actual. Sin embargo, se resalta que en las mujeres mayores de 30 años se presentó mayor positividad para los genotipos de alto riesgo principalmente VPH 16 y 80% responsables de más del 80% del cáncer de cérvix, por lo que se es congruente a la tamización en este grupo de mujeres con pruebas moleculares. También se resaltó que hay un segundo pico de frecuencia en las mujeres mayores de 40 años asociado a la segunda oleada a la vida sexual.

También se demostró que hay correlación con factores de riesgo con significancia estadística como fue el consumo de tabaco y mayor número de gestaciones.

Se estimó que las mujeres con citología negativa presentaron algún diagnóstico histopatológico, donde se destacó las lesiones de bajo y grado, con positividad de VPH de alto riesgo para las mujeres mayores de 30 años. Se destacó que en mujeres menores de 25 años con citología negativa o positiva para ASCUS presentaron positividad para genotipos de bajo riesgo. Mientras que mujeres con citología positiva para alto riesgo y cáncer el 100% fue positivo para genotipos de alto riesgo.

En mujeres con citología negativa la positividad para VPH 16 y otros de alto riesgo fue superior en mujeres de 30 años.

Con estos resultados se puede concluir que la tamización en Colombia por citología presenta una sensibilidad baja y por ende es necesaria la implementación a nivel nacional la tamización actual con las pruebas moleculares para mujeres mayores de 30 años para evitar los sub- diagnósticos y falsos positivos y determinar tempranamente estas lesiones que puede evolucionar a procesos neoplásicos.

También es necesario evaluar con estudios mayor profundidad ampliando la tamización para las mujeres mayores de 25 años pero cercanas a los 30 años, en las que se ha presentado una alta carga de genotipos oncogénicos, considerando la baja sensibilidad de la citología y sin tamización molecular podrían ser pacientes que a futuro evolucionen a neoplasias cervicales.

Otro punto importante es la positividad alta de mujeres menores de 25 años para genotipos de alto riesgo pero también para genotipos de bajo riesgo en quienes valdría la pena implementar estudios de eficacia en cuestión a la prevención primaria dada por la vacunación.

Se recomienda la realización de un estudio analítico con el fin de ampliar los resultados obtenidos, poder obtener datos más precisos sobre eventos de asociados y prevalencia entre la positividad de VPH, factores de riesgo y diagnósticos histopatológicos. Este trabajo es la base iniciar de diferentes estudios a futuro que podrían evaluar eventos de interés como la asociado con la microbiótica cervical y la infección por VPH.

12 APORTES ESPERADOS

12.1 RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO

Se espera que los resultados aporten base científica sobre la prevalencia molecular de la infección genital por VPH en un grupo de mujeres sexualmente activa de la ciudad de Bogotá, cuyos resultados servirán de base no solo para implementar nuevos modelos de promoción y prevención ante la asociación clínica e identificación de genotipos de alto riesgo asociando con factores de riesgo conocidos para el enfoque de la historia natural de la enfermedad, sino también siendo el inicio de futuros trabajos de investigación de carácter analítico con el fin de obtener asociaciones directas entre evento y resultado clínico.

12.2 CONDUCENTES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA NACIONAL

Este estudio contribuirá a la formación en posgrado de los investigadores y fortalecerá las condiciones epidemiológicas y estadísticas del programa de Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Rosario al igual que aportará información adicional que podría mejorar el programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino de la secretaria de salud de Bogotá.

12.3 DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

Los resultados de este trabajo se presentarán en Congresos nacionales para su socialización y se redactará un artículo científico para ser enviado a revistas de alto factor de impacto para su publicación.

13. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

Se invertirá 5 horas semanales en la búsqueda y recolección de datos, entre dos residentes de ginecología y obstetricia en las tardes de los viernes desde enero de 2018 hasta septiembre de 2018.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

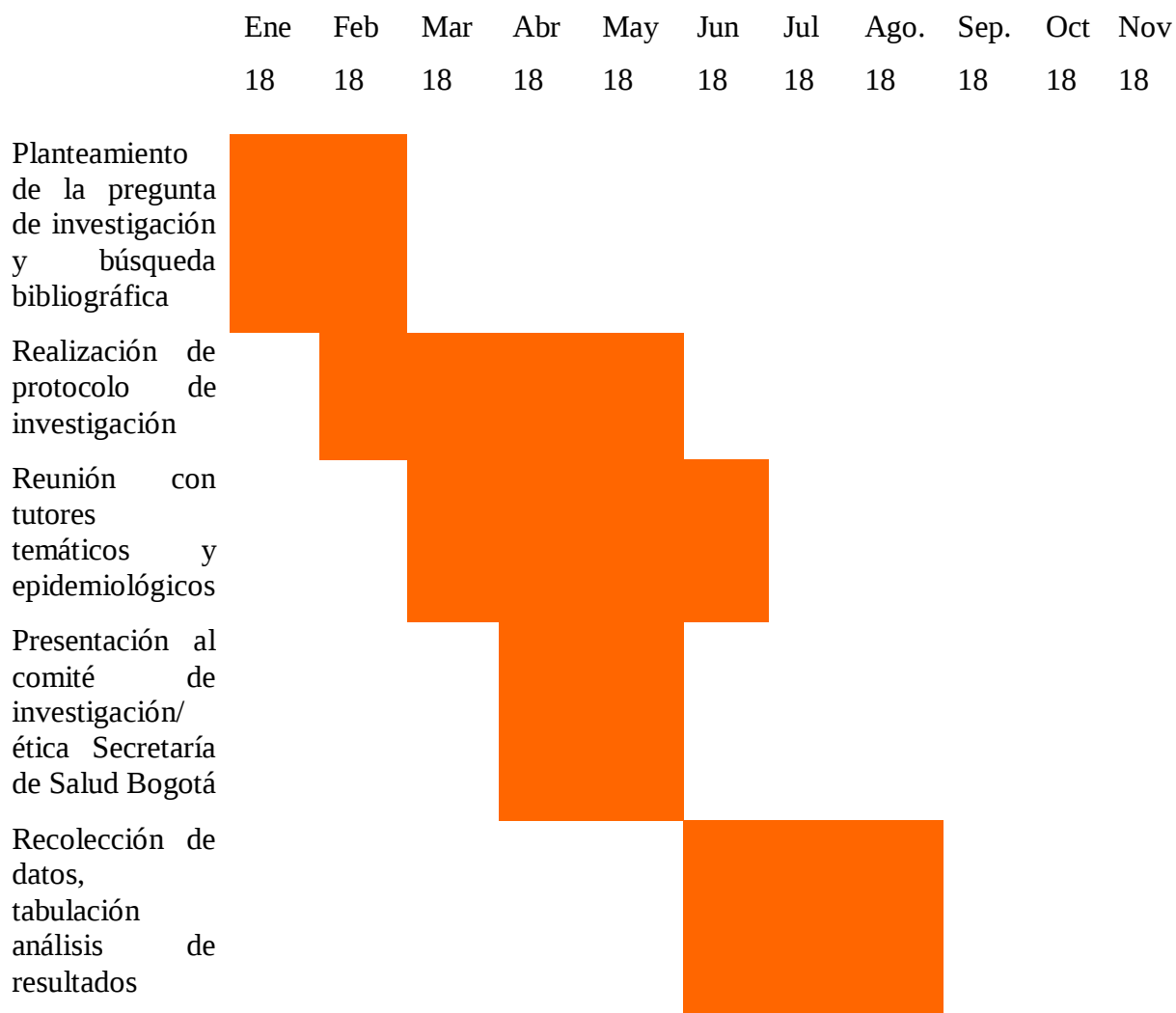
El presente proyecto de investigación cumple con los apartados éticos estipulados en la Declaración de Helsinki y las normas nacionales expresadas en la resolución 8430 de 1993.

La categoría de este estudio es sin riesgo. La información se tomará de la base de datos del laboratorio de salud pública de Bogotá de las mujeres del programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino 2008-2016.

No se realizarán intervenciones directas a las mujeres de programa, solamente la revisión de los datos registrados en la bases de datos.

Se garantizará que los datos y los resultados del análisis de los registros se realizarán con el uso de normas de discreción por parte del personal que realiza la investigación, omitiendo la información personal de las mujeres y respetando el principio de confidencialidad.

15. CRONOGRAMA



Redacción de
trabajo de grado
y artículo

Divulgación de
resultados



16. PRESUPUESTO

Recursos: contamos con el recurso propio de cada uno de los investigadores, no se cuenta con la financiación de laboratorios clínicos ni casas comerciales ni tampoco con la financiación por parte de la secretaria de salud de Bogotá, ni de la Universidad del Rosario

Presupuestos y gastos

Computador portátil	1' 600. 000
Papelería	100.000
Fotocopias	100.000
Transporte	500-000
Hora de trabajo	7' 680. 000
Elementos de papelería esferos, agendas	200.000
Total	10' 180.000

Anexo 1 Ver tabla en Excel Tabla 5

Diagnóstico citológico, edad y genotipos de VPH

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Jeronimo J, Holme F, Slavkovsky R, Camel C. Implementation of HPV testing in Latin America. *J Clin Virol.* 2016;76:S69–73.
2. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M. United States Prevalence of HPV Infection Among Females in the. *Jama.* 2007;297(8):813–9.
3. Angelo MG, Taylor S, Struyf F, Tavares Da Silva F, Arellano F, David MP, et al. Strategies for continuous evaluation of the benefit-risk profile of HPV-16/18-AS04-adjuvanted vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(11):1297–306.
4. Jesus SP de, Costa ACM da, Barcellos RB, Medeiros RM de, Silva CMD da, Rossetti ML. A high prevalence of human papillomavirus 16 and 18 co-infections in cervical biopsies from southern Brazil. *Brazilian J Microbiol.* 2018;16–9.
5. Ortiz-Martínez Y, Vasquez W, Rotela-Fisch V. Virus del papiloma humano: Revisión de la literatura. *Cimel.* 2017;22(2):72–6.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
7. Huertas Quintero JA, Rivillas García JC, Et.al. Guía metodológica para el observatorio Nacional de Cáncer. 2015. 59 p.
8. Uterino C. Boletín. 2018;
9. Dirección de Promoción y Prevención, Subdirección de enfermedades transmisibles, Grupo de Enfermedades Inmunoprevenibles. Lineamientos Técnicos Y Operativos Para La Vacunación Contra El Virus Del Papiloma Humano (Vph). Minist Salud Y Protección Soc. 2012;8–15.
10. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis.* 2017;64(9):1228–35.
11. Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer.* 1999;81(1):159–66.

12. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Publica Mex.* 2010;52(6):544–59.
13. Ministerio de la protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. 2014. 86 p.
14. Cancerología IN de. Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. 2014. 1-94 p.
15. Wood B, Lofters A, Vahabi M. Strategies to reach marginalized women for cervical cancer screening: A qualitative study of stakeholder perspectives. *Curr Oncol.* 2018;25(1):e8–16.
16. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1095–101.
17. Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwibedi B. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes. *PLoS One.* 2017;12(11):1–10.
18. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Virus del Papiloma Humano en cinco regiones de Colombia: Una realidad latente. Vol. 16, Universidad, Ciencia y Desarrollo . 2011. p. 8.
19. Aimagambetova G, Azizan A. Epidemiology of HPV infection and HPV-related cancers in Kazakhstan: A review. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018;19(5):1175–80.
20. Halec G, Schmitt M, Dondog B, Sharkhuu E, Wentzensen N, Gheit T, et al. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer.* 2013;132(1):63–71.
21. Nowińska K, Ciesielska U, Podhorska-okołów M, Dzięgiel P. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of precancerous lesions and cancer of the larynx : A review The role of HPV in oncogenic transformation. 2017;

22. Graham S V. The human papillomavirus replication cycle , and its links to cancer progression : a comprehensive review. 2017;(May):2201–21.
23. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* [Internet]. 2015;476:341–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>
24. Villiers E De, Fauquet C, Broker TR, Bernard H. Classification of papillomaviruses. 2004;324:17–27.
25. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.
26. Peto PJ, Gilham PC, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364(9430):249–56.
27. Husain RSA, Ramakrishnan V. Global Variation of Human Papillomavirus Genotypes and Selected Genes Involved in Cervical Malignancies. *Ann Glob Heal*. 2015;81(5):675–83.
28. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: Pathogenesis to prevention. *Biomed Pharmacother*. 2015;70(C):103–10.
29. Patel P, Farley J, Impey L, Lakhoo K. 391-394 Evaluation of a fetomaternal-surgical clinic for prenatal counselling of surgical anomalies. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(4):391–4.
30. Moscicki A, Shiboski S, Hills N, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364(9446):1678–83.
31. Hampras SS, Rollison DE, Giuliano AR, McKay-Chopin S, Minoni L, Sereday K, et al. Prevalence and Concordance of Cutaneous Beta Human Papillomavirus Infection at Mucosal and Cutaneous Sites. *J Infect Dis*. 2017;216(1):92–6.

32. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391.
33. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: Evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(4):438–43.
34. Liu Z-C, Liu W-D, Liu Y-H, Ye X-H, Chen S-D. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3893–900.
35. Spurgeon ME, den Boon JA, Horswill M, Barthakur S, Forouzan O, Rader JS, et al. Human papillomavirus oncogenes reprogram the cervical cancer microenvironment independently of and synergistically with estrogen. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(43):E9076–85.
36. Hansen BT, Kjær SK, Arnheim-Dahlström L, Liaw KL, Jensen KE, Thomsen LT, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination and subsequent sexual behaviour: Evidence from a large survey of Nordic women. *Vaccine*. 2014;32(39):4945–53.
37. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, Khan MJ, Waxman AG, Einstein MH, et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):216–22.
38. Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL, et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions. *Ann Intern Med*. 2017;166(2):118.
39. Ganti K, Massimi P, Manzo-Merino J, Tomaić V, Pim D, Playford MP, et al. Interaction of the Human Papillomavirus E6 Oncoprotein with Sorting Nexin 27 Modulates Endocytic Cargo Transport Pathways. *PLoS Pathog*. 2016;12(9):1–22.
40. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman MS, Scott DR, et al. The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV

testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1072–9.

41. Rubin MM, Barbo DM. 10.1: Sistema de evaluación colposcópica de Rubin y Barbo. 2016;
42. Apgar BS, Brotzman GL, Rubin MM. Capítulo 6 ' '. 2016;101–24.
43. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Soo- H, Park M, Bain PA, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes among African Women with Normal Cervical Cytology and Neoplasia : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015;(Icc):1–22.
44. Akarolo-anthony SN, Famooto AO, Dareng EO, Olaniyan OB, Offiong R, Wheeler CM, et al. Age-specific prevalence of human papilloma virus infection among Nigerian women. 2014;14(1):1–7.
45. Jácome-galarza I, Ito-nakashimada MA, Figueroa-aguilar G, García-latorre E, Salazar MI, López-orduña E, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Women from the State of Michoacan , Mexico , Showed High Frequency of Unusual Virus Genotypes. 2017;262–9.
46. Husaiyin S, Han L, Wang L, Ma C, Ainiwaer Z, Rouzi N, et al. Factors associated with high-risk HPV infection and cervical cancer screening methods among rural Uyghur women aged > 30 years in Xinjiang. 2018;1–9.
47. Kumar R, Rai AK, Das D, Das R, Kumar RS. Alcohol and Tobacco Increases Risk of High Risk HPV Infection in Head and Neck Cancer Patients : Study from North-East Region of. 2015;16:1–15.
48. Sharon Ma¹, Joshua E. Stern², Qinghua Feng³, James P. Hughes⁴, Stephen E. Hawes⁵ and RLW. INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS IN YOUNG FEMALE ONLINE DATERS. 2017. p. 2029–2036.
49. Trujillo E, Morales N, Buitrago O, Posso H. Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de Bogotá con anomalías en la citología cervicouterina. 2016;20(1):3–9.

50. Ouh Y, Min K, Cho HW, Ki M, Oh J, Shin SY, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea , 2014 – 2016. 2018;29(1):1–10.
51. Molano M, Posso H, Weiderpass E, Brule AJC Van Den, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. 2002;324–33.
52. Vargas H, Sánchez P, Guerrero ML, Ortiz T. Type-Specific Identification of Genital Human Papillomavirus Infection in Women with Cytological Abnormality. 2016;111611(12):211–6.