

**DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN Y COINFECCIÓN POR  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y ASOCIACIÓN CON DIFERENTES  
FACTORES DE RIESGO**

**SANDRA MILENA CAMARGO PINZÓN**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIDAD DE GENÉTICA**

**Bogotá, Agosto de 2011**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN Y COINFECCIÓN POR  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y ASOCIACIÓN CON DIFERENTES  
FACTORES DE RIESGO**

**SANDRA MILENA CAMARGO PINZÓN**

**Tesis de Grado presentada como requisito parcial para optar al título de MAESTRÍA  
en CIENCIAS con énfasis en GENÉTICA HUMANA**

**Director: RICARDO SÁNCHEZ PEDRAZA. MD., MSc.**

**Codirector: MANUEL ALFONSO PATARROYO GUTIÉRREZ. MD., DrSc.**

**Bogotá, Agosto de 2011**

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable por los conceptos omitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por regalarme la oportunidad de conocer todas las ventajas del conocimiento.

Agradezco a mis padres y mi hermana por todo el apoyo.

Al doctor Manuel Elkin Patarroyo quien con su constante afán de generar producción intelectual, convierten a la FIDIC en un centro de aprendizaje, abriendo las puertas de sus laboratorios para la formación de investigadores.

A los doctores Ricardo Sánchez y Manuel Alfonso Patarroyo por la dirección de este trabajo y por el apoyo brindado para lograr este objetivo.

A la Asociación de Investigación Solidaria (SADAR), a la Caja Navarra (CAN y la Agencia Española de Cooperación Internacional Para El Desarrollo (AECID) por apoyar y financiar este proyecto.

A la Universidad el Rosario, la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, la Unidad de Genética, y en especial, a los docentes de la Maestría en Ciencias con Énfasis en Genética Humana.

A mis compañeros de Maestría: Liliana Patiño, Daniel León, Diego Ojeda, Taryn Castro y Nidia Peña.

A mis amigos Sara Soto, Marina Muñoz, Daniel Restrepo, Ana Obando, Nora Martínez, Diana Ángel, Karen Orjuela y Andrés Moreno por su incondicional apoyo y ayuda en todo momento.

A los pasantes y tesistas que colaboraron con la obtención de estos resultados: Catherín Marín, Mónica Prías, Dyna Gordillo, Alejandro Botero, Rocío Meneses.

A las mujeres que aceptaron participar en este estudio y permitieron la toma de las muestras, por su buena disposición para la realización del mismo.

DEDICATORIA

*A mis padres y a mi hermana.*

## TABLA DE CONTENIDO

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>  | 1           |
| <b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</b>            | 3           |
| <b>3. OBJETIVOS</b>   | 5           |
| 3.1 Objetivo General  | 5           |
| 3.2 Objetivos Específicos                                       | 5           |
| <b>4. MARCO TEÓRICO</b>   | 6           |
| 4.1 Cáncer de Cuello Uterino                                    | 6           |
| 4.2 Virus del Papiloma Humano                                   | 8           |
| 4.2.1 Proteínas E1 y E2 del Virus del Papiloma Humano           | 10          |
| 4.2.2 Proteínas E4 y E5 del Virus del Papiloma Humano           | 11          |
| 4.2.3 Proteínas E6 y E7 del Virus del Papiloma Humano           | 11          |
| 4.2.4 Proteínas L1 y L2 del Virus del Papiloma Humano           | 13          |
| 4.3 Ciclo de Vida del Virus del Papiloma Humano                 | 13          |
| 4.4 Clasificación de la familia <i>Papillomaviridae</i>         | 15          |
| 4.4.1 Técnicas de Identificación del Virus del Papiloma Humano  | 18          |
| 4.5 Factores de Riesgo Asociados al Desarrollo de CCU           | 21          |
| 4.5.1 Factores de Riesgo Asociados al Virus del Papiloma Humano | 21          |
| 4.5.2 Factores de Riesgo Asociados al Huésped                   | 24          |
| <b>5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN</b>                            | 26          |
| <b>6. HIPÓTESIS</b>   | 27          |

|  |    |
|--|----|
| <b>7. MATERIALES Y MÉTODOS</b>   | 28 |
| 7.1 Tipo de Estudio  | 28 |
| 7.2 Población de Estudio   | 28 |
| 7.3 Criterios de Inclusión   | 29 |
| 7.4 Criterios de Exclusión   | 29 |
| 7.5 Cálculo del Tamaño de Muestra  | 30 |
| 7.6 Metodología  | 30 |
| 7.6.1 Datos Sociodemográficos y Toma de la Muestra   | 30 |
| 7.6.2 Procesamiento de Muestra Cervical  | 31 |
| 7.6.3 Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la Identificación del ADN del Virus de Papiloma Humano (VPH) | 32 |
| 7.6.4 Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la Tipificación del Virus de Papiloma Humano (VPH)           | 34 |
| 7.6.5 Visualización de los productos de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)   | 36 |
| 7.6.5 Análisis Estadístico   | 39 |
| <b>8. ASPECTOS ÉTICOS, CONSENTIMIENTO Y CONFIDENCIALIDAD</b>   | 40 |
| <b>9. RESULTADOS</b>   | 43 |
| <b>10. DISCUSIÓN</b>   | 53 |
| <b>11. CONCLUSIONES</b>  | 59 |
| <b>12. RECOMENDACIONES</b>   | 60 |
| <b>13. BIBLIOGRAFÍA</b>  | 61 |



## INDICE DE TABLAS

|   | Pág. |
|---|------|
| <b>Tabla 1.</b> Pruebas de identificación de ADN de VPH más utilizadas  | 20   |
| <b>Tabla 2.</b> Prevalencia de VPH en diferentes países   | 22   |
| <b>Tabla 3.</b> Primers empleados en el estudio   | 32   |
| <b>Tabla 4.</b> Perfil demográfico de las 1,810 mujeres incluidas en el estudio con amplificación positiva para el gen de <i>β-globina</i> humana | 44   |
| <b>Tabla 5.</b> Detección de ADN de VPH empleando dos sets de primers de identificación genérica (GP5+/6+ y MY09/11)                              | 45   |
| <b>Tabla 6.</b> Frecuencias relativas de infección por VPH única y múltiple de acuerdo a las diferentes regiones                                  | 46   |
| <b>Tabla 7.</b> Asociaciones de acuerdo a las parejas de tipos de VPH   | 49   |
| <b>Tabla 8.</b> Factores de riesgo asociados a infección por VPH en cualquier estado (única y múltiple)   | 51   |
| <b>Tabla 9.</b> Factores de riesgo asociados a coinfección por VPH  | 52   |

## INDICE DE FIGURAS

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>Figura 1.</b> Mapa de las tasas de incidencia estimada de cáncer de cuello uterino en el mundo   | 7           |
| <b>Figura 2.</b> Organización del genoma del virus del papiloma humano tipo 16  | 9           |
| <b>Figura 3.</b> Organización del ciclo de vida durante la infección productiva   | 14          |
| <b>Figura 4.</b> Árbol filogenético de 118 tipos del virus del papiloma   | 17          |
| <b>Figura 5.</b> Amplificación representativa de productos obtenidos por PCR de un fragmento de 268 pb del gen de $\beta$ -globina.   | 36          |
| <b>Figura 6.</b> Amplificación representativa de productos obtenidos por PCR de un fragmento de 150 pb de región conservada del gen L1.   | 37          |
| <b>Figura 7.</b> Amplificación representativa de productos obtenidos por PCR de un fragmento de 450 pb de región conservada del gen L1.   | 37          |
| <b>Figura 8.</b> Amplificación representativa de productos obtenidos por PCR de un fragmento de 120 pb dirigidos al gen E6, que codifican para las proteínas tempranas del virus.         | 38          |
| <b>Figura 9.</b> Amplificación representativa de productos obtenidos por PCR de un fragmento de 202 pb dirigidos a los genes E6-E7, que codifican para las proteínas tempranas del virus. | 38          |
| <b>Figura 10.</b> Distribución de la prevalencia de los diferentes tipos de VPH entre 1,810 mujeres provenientes de diferentes regiones geográficas                                       | 47          |

## INDICE DE ANEXOS

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>Anexo 1.</b> Consentimiento informado y cuestionario para mujeres que acepten participar en el estudio | 83          |

## TABLA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

|         |  |
|---------|--|
| FIDIC:  | Fundación Instituto de Inmunología de Colombia           |
| CCU:    | cáncer de cuello uterino                                 |
| VPH:    | virus del papiloma humano                                |
| WHO:    | de la sigla en inglés World Health Organization          |
| VPH-AR: | virus del papiloma humano de alto riesgo                 |
| VPH-BR: | virus del papiloma humano de bajo riesgo                 |
| ADN:    | ácido desoxirribonucleico                                |
| VIH:    | virus de la inmunodeficiencia humana                     |
| Pap:    | test de papanicolaou                                     |
| PCR:    | de la sigla en inglés: polymerase chain reaction         |
| ASC-US: | células escamosas atípicas de significado indeterminado  |
| L-SIL:  | lesión intraepitelial escamosa de bajo grado             |
| H-SIL:  | lesión intraepitelial escamosa de alto grado             |
| ORF:    | de la sigla en inglés: open reading frames               |
| ARN:    | ácido ribonucleico                                       |
| ARNm:   | ácido ribonucleico mensajero                             |
| E:      | del inglés early   |
| L:      | del inglés late  |
| LCR:    | de la sigla en inglés: long control region               |
| EGFR:   | de la sigla en inglés: epidermal growth factor receptor  |
| pRB:    | proteína del retinoblastoma                              |
| CDK:    | quinasas dependientes de ciclinas                        |
| VLP:    | de la sigla en inglés: virus-like particles              |
| pH:     | Peso del hidrógeno                                       |
| PVs:    | papilomavirus  |
| ELISA:  | de la sigla en inglés: enzyme-linked immunosorbent assay |

SCCA: de la sigla en inglés: squamous cell carcinoma antigen

CEA: de la sigla en inglés: carcinoembryonic antigen.

HC II: Hybrid Capture II

SFP<sub>10</sub>-LIPA: de la sigla en inglés: SFP<sub>10</sub>-based system on a line probe assay

Af: africana

Eu: europea

As: asiática

AA: asiática-americana

NA: norteamericana

AsAi: asiática–amerindia

HLA: de la sigla en inglés: human leukocyte antigen

ORs: de la sigla en inglés: odds ratios

SGSSS: sistema general de seguridad social en salud

PBS: de la sigla en inglés: phosphate buffered saline

BSA: de la sigla en inglés: bovine serum albumin

Tris-HCl: de la sigla en inglés: TRIS hydrochloride

MgCl<sub>2</sub> de la sigla en inglés: magnesium chloride

dNTP: de la sigla en inglés: Deoxyribonucleotide triphosphate

IC: intervalos de confianza

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

OMS: Organización Mundial de la Salud

DS: desviación estándar

DIU: dispositivo intrauterino

Valor de p: Valor de probabilidad

GRE: de la sigla en inglés: glucocorticoid-responsive elements