

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Hospital Regional Taiwán 19 Marzo, Azua  
Residencia de Medicina Familiar y Comunitaria

FRECUENCIA DE ADOLESCENTES CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
QUE ACUDIO A LA CONSULTA DEL HOSPITAL REGIONAL TAIWAN 19 DE  
MARZO, AZUA EN UN PERIODO, 2013- 2015.



Tesis de post grado para optar por el título de MAGISTER en la Especialidad:  
**MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA**

Sustentante:

Dr. Francisco Ramírez Cuevas

Asesores:

Dra. Rosa Magalis Piña (Clínica)

Dra. Claridania Rodríguez Berroa (Metodológica)

Los conceptos emitidos en la  
presente tesis de pos grado son de  
la exclusiva responsabilidad de la

Distrito Nacional: 2017

## CONTENIDO.

Agradecimientos y dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción. . . . .	1
I.1. Antecedentes . . . . .	1
I.2. Justificación. . . . .	3
II. Planteamiento del problema. . . . .	5
III. Objetivos. . . . .	7
III.1. General. . . . .	7
III.2. Específicos. . . . .	7
IV. Marco teórico. . . . .	8
IV.1. Adolescencia . . . . .	8
IV.1.1. Definición. . . . .	8
IV.1.1.1. Etapas de la adolescencia . . . . .	9
IV.1.1.2. Adolescentes . . . . .	10
IV.1.2.. El encuentro de la sexualidad en los adolescentes . . . . .	10
IV.1.3. Virus del papiloma humano en adolescentes . . . . .	11
IV.1.4. Epidemiología. . . . .	12
IV.1.5. Historia natural del virus del papiloma humano . . . . .	14
IV.1.6. Participación del VPH en la carcinogénesis cervical. . . . .	17
IV.1.7. Virus del papiloma humano . . . . .	18
IV.1.7.1. Definición. . . . .	18
IV.1.7.2. Ciclo vital . . . . .	18
IV.1.7.3. Frecuencia y prevalencia . . . . .	19
IV.1.8. Clasificación . . . . .	21
IV.1.9. Fisiopatología. . . . .	21
IV.1.10. Factores de riesgo . . . . .	22
IV.2. Diagnóstico . . . . .	23
IV.2.1. Prevención . . . . .	24
IV.2.2. Factores de riesgo para la transmisión y prevalencia de infección	

Con VPH. ....	26
IV.2.3. Factores que disminuyen riesgo de transmisión y prevalencia	
Del VPH. ....	27
IV.2.4. Tratamiento ....	27
IV.2.4.1. Tratamiento de las verrugas cutáneas y ano-genitales ....	28
IV.2.4.2. Tratamiento específico de las verrugas cutáneas ....	30
IV.2.4.3. Tratamiento específico de las verrugas genitales ....	31
V. Hipótesis. ....	36
VI. Operacionalización de las variables. ....	37
VII. Material y Métodos ....	38
VII.1. Tipo de estudio. ....	38
VII.2. Área de estudio. ....	38
VII.3. Universo. ....	38
VII.4. Muestra. ....	39
VII.5. Criterios. ....	39
VII.5.1. De inclusión ....	39
VII.5.2. De exclusión. ....	39
VII.6. Instrumento de recolección de los datos. ....	39
VII.7. Procedimiento ....	39
VII.8. Tabulación de la información. ....	40
VII.9. Aspectos éticos. ....	40
VIII. Resultados ....	40
IX. Discusión ....	47
X. Conclusiones ....	49
XI. Recomendaciones ....	50
XII. Referencias. ....	51
XIII. Anexos. ....	56
XIII.1. Cronograma ....	56
XIII.2. Instrumento de recolección de datos. ....	57
XIII.3. Costos y recursos ....	58
XIII.4. Evaluación. ....	59

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

A Dios

A mi Madre Santa Cuevas

A mi Padre Francisco Ramírez

A mi Esposa Antonia Custodio

A mi Hermana Altagracia Ramírez y mi demás hermanos, Estevin, Ron, Iraida, Manauri y de manera muy especial a mis sobrinas Paola y Nicol.

## RESUMEN

Se realizó un estudio, descriptivo, retrospectivo de corte transversal con el objetivo de determinar la frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, Azua en un periodo, 2013- 2015. El universo estuvo constituido por todas las pacientes que acudieron a la consulta de ginecología de adolescentes. La muestra estuvo constituida por 104 adolescentes que presentaron papiloma humano en el Hospital Regional Taiwán 19 de Marzo de Azua. De acuerdo a la edad, el 50.0 por ciento tenía entre 17-19 años. El 43.5 por ciento de las pacientes adolescentes procedía de la zona urbana. El 53.2 por ciento tenía educación primaria; el 33.9 era analfabeta. El 75.6 por ciento de las adolescentes eran solteras. El 54.8 por ciento de las adolescentes estaba embarazadas al momento de la entrevista. En los antecedentes obstétricos, el 95.2 por ciento tenía de 1-2 gestas; el 3.2 por ciento tenía de 1 y 2 partos cada uno respectivamente; el 4.8 por ciento tenía 3 abortos, y el 1.6 por ciento tenía 1 cesárea. Según los antecedentes ginecológicos, el 56.5 por ciento presentó menarquía a los 11 años; el 61.3 por ciento pubarquia a los 11 años; el 43.5 por ciento telarquia a los 11 años; el 54.8 por ciento tuvo su primera relación sexual entre los 12-13 años, y el 83.9 por ciento tuvo de 1-2 compañeros sexuales.

**Palabras claves:** adolescentes, virus del papiloma humano, frecuencia.

## **ABSTRACT**

A study, descriptive, retrospective cross-section in order to determine the frequency of adolescents with the the human papilloma virus that attended the consultation of Regional Hospital Taiwan 19 of March, azua in a period, 2013 - 2015.El universe was formed by all the patients who came to adolescent Gynecology consult the sample consisted of 104 adolescents who presented human papillomavirus in the Taiwan Regional Hospital March 19 of Azua. According to the age, 50.0 per cent had between 17 and 19 years old. 43.5 per cent of the adolescent patients came from the urban area. 53.2 percent had primary education; the 33.9 was illiterate. The 75.6 per cent of girls were unmarried. The 54.8 per cent of adolescent girls was pregnant at the time of the interview. In the obstetric history, 95.2 percent tapeworm of 1-2 feats; the 3.2 per cent had 1 and 2 births each respectively; the 4.8 per cent had 3 abortions, and 1.6 percent had 1 c-section. According to the gynecological history, 56.5 per cent presented menarche at age 11; the 61.3 per cent pubarche at age 11; the 43.5 per cent Thelarche at age 11; the 54.8 percent had their first sexual intercourse between 12-13 years, and 83.9 per cent had sexual partners 1-2.

**Key words:** adolescents, human papilloma virus, frequency

## I. INTRODUCCIÓN

El virus papiloma humano representa un gran problema de suma importancia para la sociedad, ya que al menos el 50% de las personas activas sexualmente lo padecen o están en riesgo de contraerla en algún momento de su vida y la mayoría ni siquiera sabrá que lo padece.

En los Estados Unidos el virus de papiloma humano es el virus más común transmitido sexualmente a pesar de que en este país no existe un sistema de reparto de las infecciones por virus de papiloma humano, estas infecciones y el desarrollo de verrugas parece ser común a través de la vida, en general se considera que las infecciones por virus papiloma humano se han convertido en una de las más frecuente en las últimas décadas.<sup>1</sup>

Actualmente se reconoce que los jóvenes adultos entre las edades de 15 a 23 años cuentan aproximadamente una mitad de los casos nuevos de la infecciones y están asociados al número de pareja sexuales; la edad del inicio de su actividad sexual; paciente que reciben drogas inmunosupresores y pacientes con defectos en la inmunidad medida por células incluyendo VIH son especialmente susceptibles para desarrollar infecciones por VPH.<sup>2</sup>

EL propósito de este estudio fue Determinar los factores que contribuyen a que el virus de papiloma humano sea tan frecuente en embarazadas. Además de la edad más frecuentes para ser diagnóstico, y factores de riesgo, motivo de consulta y método de diagnóstico utilizado actualmente en Hospital Juan Pablo Pina y de esta manera nutrir el conocimiento sobre esta enfermedad.

### I.1 Antecedentes

Puentes M. *et al.*, (2014), Realizaron un estudio donde según los factores asociados a la infección por VPH, se observó un predominio de las féminas que habían tenido relaciones sexuales antes de los 16 años (62,6 %), seguido de las que tuvieron más de 2 parejas sexuales en los últimos 6 meses (52,5 %) y por último, las que tenían relaciones sexuales sin protección (56,2 %). En cuanto a los síntomas referidos por las adolescentes primó la leucorrea persistente (75,0 %), seguido del dolor bajo vientre y la disparemia, con 70,0 y 50,0 %, respectivamente. Resulta

oportuno señalar que en muchos casos una misma paciente refirió presentar todos los síntomas. La forma clínica predominante fue el tipo subclínico (60,8 %), seguido de la cervicitis crónica (15,3 %), la vaginosis bacteriana (10,4 %), la trichomoniasis (8,9 %), el condiloma (1,4%) y el VIH/sida (0,3 %).

Félix Valera, Mercedes A. *et al*, realizaron un estudio descriptivo de corte transversal y de recolección retrospectiva, realizado en el hospital Dr. Luís E. Aybar, Santo Domingo, República Dominicana, en el año 2004, en los pacientes de la consulta externa de ginecología que solicitan asistencia en la clínica de patología de cuello uterino con el propósito de determinar la incidencia del Virus del Papiloma Humano (HPV) en pacientes de 15 a 60 años. Se estudiaron 296 casos (Pacientes) en el periodo comprendido entre 2002 y 2003 en edades entre 15 a 60 años, los resultados revelaron que la incidencia del virus del papiloma humano (HPV) es más frecuente según los datos obtenidos en edades entre 31 y 40 años. Según los factores asociados fueron; neoplasia cervical intraepitelial I (NICI) 53% el número de conyugue un solo conyugue 51% según paridad, (nulípara), 89,50%, según el primer coito 30,10%. Las verrugas genitales a menudo aparecen en pequeñas agrupaciones en forma de coliflor que pueden arder o picar. Si la mujer tiene verrugas genitales durante el embarazo, el tratamiento se puede aplazar hasta después del parto. Si las verrugas genitales son de gran tamaño o están extendidas, pueden complicar el parto vaginal. En casos en que las verrugas genitales grandes bloquean el canal de parto, se recomienda la cesárea. La infección de la madre puede estar vinculada a la aparición de papilomatosis laríngea en el recién nacido. Esto es un crecimiento poco común en la laringe que no es cáncer.<sup>3</sup>

El 2007, Hoyos R., Bayron M: Chamorro L, Nelsy Y, Landazuri P. Realizaron una tesis doctoral con el nombre: Exactitud de la actividad de la telomerasa para el diagnóstico del virus del papiloma humano en mujeres con patología cervical, donde obtuvieron como resultados y conclusión que la prevalencia de VPH 16 y 18 fue del 23.5 y 29% respectivamente. La sensibilidad e la telomerasa para el virus 16 fue del 93% con una especificidad del 37%. Conclusiones: La telomerasa surge como una prueba diagnóstica promisorio para la detección de los virus VPH 16 y 18.<sup>4</sup>



Infección por virus del papiloma humano en varones pareja e mujeres infectadas y concordancia del tipo viral, fue el tema de investigación de ROMO M. A., en el 2011. La concordancia de todos los tipos virales presentes en una pareja fue infrecuente, apoyando de esta manera nuestras hipótesis basadas en observaciones clínicas. La concordancia de algún tipo viral aislado fue la situación más frecuente, por lo que no puede afirmarse que los tipos de los que sea portadora la mujer no guarden ninguna relación con los que, a su vez, albergue su pareja masculina. Las diferencias en cuanto a la eliminación o persistencia de unos tipos virales u otros entre varones y mujeres podrían contribuir a la discordancia de los tipos virales entre los miembros de la pareja. La eliminación de parte de los tipos de VPH en los sujetos que eran portadores de los mismos el inicio del estudio si fue habitual.

La evolución de la infección no fue igual para todos los tipos. Los tipos 16 y 53 se eliminaron con mayor frecuencia, de manera que la distribución de tipos virales a los cuatro meses fue diferente a la del momento del inicio del estudio, diferenciándose de la de las mujeres y asemejándose a la muestra general de varones. El tipo 84 resultó especialmente persistente.<sup>5</sup>

Luna K, Orbe C. en el 2012, efectuaron la publicación sobre la incidencia de papiloma humana que preocupara a ginecólogos.

El Virus de Papiloma Humano (VPH), una de las infecciones sexuales más comunes, se ha convertido en una preocupación para los ginecólogos de los principales centros de salud de la capital. El presidente de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia, Rudy Guerrero, reveló que de cada 10 Papanicolaou tres dan positivo al VPH, según un estudio realizado por la clínica de patología del Hospital de la Mujer Dominicana doctora Evangelina Rodríguez. Guerrero advirtió que en los últimos años la incidencia del virus ha aumentado en adolescentes y jóvenes con edades entre 15 y 25 años.<sup>6</sup>

## 1.2 Justificación

Los virus del papiloma humano (VPH) son grupos diversos de virus ADN pertenecientes a la familia de los Papillomaviridae. Existen más de 100 tipos de VPH. La mayoría son inofensivos, pero aproximadamente 30 tipos (16, 18, 31, 35, 29, 45,

51, 52, 56, 58, 59, 66). Se asocian con mayor riesgo de tener cáncer. Estos tipos afectan los genitales y se adquieren a través del contacto sexual con una pareja infectada.

Algunos de los síntomas más importantes que sugieren la presencia del papiloma humano:

1. Irritaciones constantes en la entrada de la vagina con ardor y sensación de quemadura constantes durante las relaciones sexuales.
2. Pequeñas verrugas en el área ano-genital: cerviz, vagina, vulva y uretra (en mujeres) y pene, uretra y escroto (en varones).
3. Las verrugas genitales son síntomas de la infección por el VPH que se pueden observar, y con frecuencia aumentan en cantidad y tamaño durante el embarazo.

Las infecciones por VPH ocurren a nivel mundial. No hay raza ni edades que no puedan ser atacados por el virus. La inmensa mayoría cursan de modo subclínico. Unos de su gran problemas es que varios de su subtipo son cancerígenos, los cuales en embarazada no tratada aumenta más el riesgo.

La prevalencia de ese virus es alta y guarda una relación estrecha con el desarrollo del cáncer cervical, en vista de que más de 90% de las mujeres que presentan cáncer de cuello de útero tuvieron VPH. La infección por el VPH alcanza jóvenes en el inicio de la actividad sexual, y en hasta 80% de los casos esto es transitorio, existiendo mayor prevalencia en mujeres con edad inferior a 25 años.<sup>7</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.

En la actualidad millones de personas sexualmente activa presentan infecciones de transmisión sexual. Una de la más común es el virus de papiloma humano. Que se considera la enfermedad de más alta prevalencia e incidencia y contradictoriamente una de la menos conocidas por las personas, en estudio revelado recientes indican que el 25 por ciento de las mujeres que acuden a las consultas de ginecología se le detecta el virus del papiloma humano y la mayoría son adolescentes que inician temprano a sostener relaciones sexuales. Por otro lado este alego que las biopsias y otros estudios confirman el 70 por ciento de los casos de virus papiloma humano.<sup>8</sup>

El Virus del papiloma humano (VPH) son grupos diversos de virus de ADN pertenecientes a la familia de los papillomaviridae y representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes y se conocen más de 150 tipos virales que en relación a su patogenicia oncológica, se clasifican en tipos de bajo riesgo como las cepas (6,11) y las de alto riesgo las cepas (16, 18, 31, 45).

Este virus se detecta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes sexualmente activas que inician una vida sexual a temprana edad.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal referente al cáncer de cuello uterino resultando en un problema de salud. En República Dominicana el VPH no se encuentra dentro de las enfermedades de notificación obligatoria, ni existen registros oficiales sobre su incidencia, pero informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2012 indican que en el país el cáncer cérvico uterino tiene una incidencia de 1,507 casos al año, a lo que habría que agregarle 20% más de subregistro.<sup>9</sup>

En el 2013, el Departamento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) del Instituto Dermatológico y Cirugía de Piel Dr. Humberto Bogaert Díaz, diagnosticó 3,244 casos de infecciones de transmisión sexual, de los cuales 1,515 fue en jóvenes entre los 10 a los 24 años. Entre esas infecciones, de acuerdo a las autoridades del centro, predomina el virus del papiloma humano, que está íntimamente relacionado con el cáncer de cérvix en la mujer y de pene en el hombre, siendo éste el virus emergente más importante actualmente.

Ante lo expuesto anteriormente nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwán 19 de marzo, azua en un periodo, 2013- 2015?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1 General**

1. Determinar la frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013- 2015.

#### **III.2 Específicos**

1. Determinar la edad de las pacientes afectadas.
2. Identificar la procedencia de las pacientes.
3. Especificar la escolaridad de las pacientes.
4. Conocer los antecedentes ginecológicos y obstétricos.
5. Determinar los medios diagnósticos utilizados.

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. Adolescencia**

#### **IV.1.1 Definición**

El grupo etario denominado adolescencia transcurre aproximadamente, de manera flexible (según las particularidades individuales y contextuales), entre los 10 y 20 años. La primera parte de este período del desarrollo de la personalidad abarca hasta alrededor de los 15 años y recibe el nombre de adolescencia temprana y la siguiente cuyo límite se enmarca aproximadamente en los 20 años o en el momento de la inserción en la actividad laboral (según muchos autores), el de adolescencia tardía o juventud. Ambos periodos están íntimamente interconexiónados sitémicamente sin que puedan ser disociados entre sí.

De manera simplificada se le suele designar como el tránsito de la infancia a la adultez, lo cual, sin dejar de ser real no contempla toda la complejidad y magnitud de los cambios y las problemáticas por las que deben pasar los chicos o la chicas a lo largo de estas edades. La adolescencia es, en nuestro criterio, la fase de la vida de transformaciones más rápidas, profundas y radicales en todas las esferas (psicológica, biológica y social), solo comparable con la infancia temprana, donde, desde el nacimiento hasta los 36 a 40 meses el infante se convierte, de un ser totalmente desvalido, en un niño capaz de realizar por si solo, aunque naturalmente con la ayuda y apoyo del adulto, la mayoría de sus funciones vitales.

En la situación del adolescente el salto se hace mucho más agudo y riesgoso, si tenemos en cuenta que él, al inicio de esta etapa se encuentra bajo la autoridad y el control absoluto de los mayores y que en unos breves años deberá desarrollar las competencias que le permitan autodeterminarse, tomar decisiones trascendentales para él y quienes le rodean, a fin de poder desempeñarse de manera independiente y responsable en la vida de pareja, familiar, laboral y social en general.<sup>10</sup>

No cabe duda de que el adolescente tiene el derecho de que se le prepare, se le abran los senderos para lograr el ejercicio de una vida rica, hermosa, plena de vivencias y experiencias, donde cada vez más dependa de sus propios esfuerzos, opciones y decisiones para las cuales debe tener en cuenta no solo sus intereses y necesidades sino también las de su contexto social.

"La adolescencia es una faceta más de autodescubrimiento, de clarificación de la identidad y lógicamente, de construcción y maduración (...). Mientras el adolescente aprende a conducir y manejar sus diferentes posiciones es muy posible que se enfrente a choques, confrontaciones, cambios comportamentales, sumado a esto las pocas oportunidades otorgadas; por esta razón pueden ser censurados y sancionados socialmente y calificados de improductivos, dependientes y desadaptados al medio"<sup>10</sup>

#### IV.1.1.1 Etapas de la adolescencia.

- **Adolescencia Temprana (10 a 13 años):** Biológicamente, es el periodo peripuberal, con grandes cambios corporales y funcionales como la menarca. Psicológicamente el adolescente comienza a perder interés por los padres e inicia amistades básicamente con individuos del mismo sexo. Intelectualmente aumentan sus habilidades cognitivas y sus fantasías; no controla sus impulsos y se plantea metas vocacionales irreales. Personalmente se preocupa mucho por sus cambios corporales con grandes incertidumbres por su apariencia física.
- **Adolescencia media (14 a 16 años):** Es la adolescencia propiamente dicha; cuando ha completado prácticamente su crecimiento y desarrollo somático. Psicológicamente es el período de máxima relación con sus pares, compartiendo valores propios y conflictos con sus padres. Para muchos, es la edad promedio de inicio de experiencia y actividad sexual; se sienten invulnerables y asumen conductas omnipotentes casi siempre generadoras de riesgo. Muy preocupados por apariencia física, pretenden poseer un cuerpo más atractivo y se manifiestan fascinados con la moda.
- **Adolescencia tardía (17 a 19 años):** Casi no se presentan cambios físicos y aceptan su imagen corporal; se acercan nuevamente a sus padres y sus valores presentan una perspectiva más adulta; adquieren mayor importancia las relaciones íntimas y el grupo de pares va perdiendo jerarquía; desarrollan su propio sistema de valores con metas vocacionales reales."<sup>11</sup>

#### IV.1.1.2 Adolescentes

Por su parte la OMS considera como adolescentes a los jóvenes de 10 a 19 años. Por su parte, la Ley para la Protección de Niñas, Niños y Adolescentes, considera como adolescentes a las personas que tienen entre 12 años cumplidos y 18 años incumplidos.<sup>12</sup>

#### IV.1.2 El encuentro de la sexualidad en los adolescentes

Para los mayores se hace muy difícil comprender el salto cualitativo que en todas las esferas de su existencia deben dar los y las adolescentes en tan breve espacio de tiempo, pero tradicionalmente les resulta mucho más difícil asimilar y propiciar las adquisiciones inherentes al área psicosexual de su personalidad.

Son innumerables los mitos, tabúes, prejuicios y estereotipos sexuales que albergan y transmiten a los adolescentes las personas que le rodean. Ilustremos algunos de ellos detectados en estudios realizados:

1. Los adolescentes son niños con cuerpo e ínfulas de adulto.
2. Son promiscuos sexuales.
3. Los intercambios sexuales entre adolescentes son prematuros y afectan su desarrollo.
4. La masturbación y el autoerotismo es dañino para su salud.
5. Las relaciones coitales están bien para el varón pero no para la muchacha.
6. Los juegos sexuales entre adolescentes de igual sexo expresan tendencias homosexuales permanentes e insuperables.
7. Los adolescentes son incapaces de autorregular responsablemente su vida sexual.
8. Los grupos de adolescentes solo sirven para despertar en ellos ideas y comportamientos conflictivos e inapropiados.
9. Los padres deben controlar y dirigir rigurosamente las conductas sexuales de los adolescentes, especialmente las de las muchachas.<sup>13</sup>



#### IV.1.3 Virus del Papiloma Humano en adolescentes.

Mucho se ha avanzado en el estudio del virus del papiloma humano y su biología. En la actualidad está claro que desde el punto de vista biológico y epidemiológico, es causa del cáncer de cuello uterino, la mayor parte de los cánceres de vagina, ano y en menor proporción de vulva, pene y orofaringe; también se ha relacionado con el cáncer de conjuntiva y piel no melanoma.

Los virus del papiloma humano contienen ADN, son mucosotrópicos y cutaneotrópicos provistos de un genoma circular de aproximadamente 8,000 pares de bases y una cápside o cápsula viral icosaédrica compuesta por dos proteínas L1 y L2.

Estos virus atacan a las células de la capa basal de la epidermis o la mucosa en donde se establece un reservorio viral y se multiplican en el núcleo de las células y algunas variedades se integran en el ADN del huésped, lo que puede ocasionar la transformación maligna de la célula. Se conocen más de 100 tipos virales diferentes, clasificados en: bajo, intermedio y alto riesgo de acuerdo con su capacidad de progresión oncogénica; de estos, 30 a 40 tipos infectan la región anogenital.<sup>15</sup>

Los tipos 16 y 18 son los responsables de 70% de los cánceres de cuello uterino, vagina y ano y de 30 a 40% de los cánceres de vulva; también se ha relacionado con el cáncer de pene y orofaringe (tumores de amígdala y del anillo de Waldeyer). Los tipos 6 y 11 son causantes de la papilomatosis laríngea recurrente, lesiones conjuntivales y de 90% de las verrugas genitales.

Los órganos más susceptibles de infección con potencial de transformación maligna son el cuello uterino (zona de transformación) y la línea pectínea del canal anal, que es una región de transición epitelial parecida a la encontrada en el cuello uterino.<sup>15</sup>

Los determinantes conocidos de progresión a cáncer son: tipo viral oncogénico, persistencia de la infección y quizá la carga viral por unidad celular, factores genéticos, el sistema inmune del paciente, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras enfermedades asociadas y medicamentos que causen inmunosupresión que favorecen su degeneración.

Otros factores de riesgo y probables de progresión son el uso prolongado de anticonceptivos orales, la co-infección por *Chlamydia trachomatis*, el consumo de tabaco, alcohol, drogas y el déficit nutricional, frecuente en adolescentes (dietas deficientes en frutas y verduras).<sup>15</sup>

Un estudio reportó que la infección por herpes tipo 2 es un predictor independiente de infección por virus del papiloma humano, probablemente por la inflamación asociada a la infección que contribuye al riesgo de adquirir el virus del papiloma humano; sin embargo, la sola infección por herpes puede reflejar actitudes de riesgo.<sup>15</sup>

#### IV.1.4. Epidemiología

En las adolescentes existen muchas dificultades para conocer con exactitud la prevalencia de las diferentes infecciones de transmisión sexual porque son menores de edad, no acuden al médico y si acuden, no se reporta ni se lleva un registro adecuado de su atención. Además, la edad dificulta la toma de muestras biológicas y en la mayoría de los casos los datos se obtienen de encuestas.

De acuerdo con un estudio del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) la infección por virus del papiloma humano es la más frecuente, con una prevalencia de 18%. Los grupos de adolescentes más afectados en este estudio fueron las afro-americanas (48%) seguido de las blancas (20%).<sup>16</sup>

Otro estudio realizado por la National Health and Nutrition Examination Survey con 838 adolescentes entre 14 y 19 años, reportó una prevalencia de infecciones de transmisión sexual de 40% y la de virus del papiloma humano representó 13% de los casos, una de cada cinco mujeres tenía un tipo viral de alto riesgo. Otras infecciones de transmisión sexual encontradas por orden de frecuencia fueron: *Chlamydia*, *tricomonas* y herpes genital.<sup>17</sup>

La dificultad en el registro de los casos de infección por virus del papiloma humano y cáncer cérvico-uterino en el grupo de 12 a 18 años limita conocer la epidemiología en este grupo; sin embargo, los bajos porcentajes de cáncer cervical invasor en adolescentes, aun en aquellas con lesiones de alto grado, demuestran que la progresión a cáncer es rara.

La incidencia de cáncer cervical invasor empieza y se incrementa a partir de los 25 años de edad, lo que obliga a un enfoque más agresivo a partir de esta edad.

Cuando se compara a países como México con diferentes países del mundo, se demuestra un patrón similar, considerándose a las adolescentes un grupo de riesgo.<sup>19, 20, 21</sup>

En México, la frecuencia de la infección por virus del papiloma humano es variable. Sánchez-Alemán, en una población de estudiantes universitarios, reporta una prevalencia en uno y otro sexo de 14.4% con predominio en mujeres. En sexoservidoras del estado de Morelos la prevalencia fue de 43%.

En adolescentes sexualmente activas con infección subclínica detectada por PCR, la frecuencia encontrada es de 20%, con incremento del riesgo a 50-60% cuando tienen o han tenido varias parejas sexuales.

Muñoz y colaboradores examinaron la incidencia en mujeres que inicialmente tenían citología normal y virus del papiloma humano negativo; esta incidencia fue mayor en adolescentes entre los 15 y 19 años, con una incidencia acumulada de 17% al año y de 35.7% a los tres años.

Lazcano, en el 2001, demostró un pico máximo de presentación en mujeres menores de 25 años, reportando una prevalencia de 16.7% de ADN-VPV en este grupo de edad. El estudio se realizó en 1,340 mujeres mexicanas con vida sexual activa por medio de la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Esta prevalencia disminuyó rápidamente a 3.7% entre mujeres entre 35 y 44 años, con un nuevo incremento de 12.3% entre los 45 y 54 años y de 23% en mujeres de 65 años o más. La prevalencia en general de virus del papiloma humano fue 12.8% en mujeres menores de 35 años, 7.1% entre los 35 y 54 años y 19.3% en mujeres de 55 años o mayores. Los predictores de detección de virus del papiloma humano en este estudio fueron: el número de parejas sexuales, considerándose que dos parejas sexuales incrementan tres veces el riesgo de adquirir la infección, riesgo que no se incrementa con más parejas sexuales.

#### IV.1.5. Historia natural del virus del papiloma humano

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucradas en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo.<sup>22</sup>

Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glande, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres.<sup>23</sup>

Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente (alrededor del 90%), persistiendo solo en una pequeña fracción de las mujeres. Es este grupo de acarreadoras crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto anogenital. Algunos determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones son: tipo viral y variaciones intra-tipo de VPHs de alto riesgo, integración del genoma viral al celular y probablemente carga viral. Otros factores adicionales incluyen la alta paridad, tabaquismo y dieta pobre en vitaminas y minerales.<sup>24</sup>

Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas y no se asocian a cáncer humano. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial.

Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio, parecen ser comunes tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. De esta manera, el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos. Una posibilidad es que

la zona de transformación del cérvix es un sitio del epitelio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo productivo; por lo tanto, la variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión ocurre, puede repercutir en el desarrollo de cánceres en estos sitios.

Después de una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección.<sup>25</sup>

Los papilomavirus humanos también pueden alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura. Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH en humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente. La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos.

La historia natural del cáncer Cérvico uterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cervix presentan ciertas anomalías histológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical, NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa/carcinoma in situ) y finalmente un cáncer invasor. La etiopatogenia de esta enfermedad se ha investigado detalladamente gracias al avance de la biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.<sup>16</sup>

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin

embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de un colposcopio que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión premaligna.

Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor.<sup>26</sup>

Numerosos estudios han demostrado que la infección persistente con VPH parece ser de suma importancia en el desarrollo y avance de lesiones precancerosas a cáncer invasor, y que este proceso puede tomar de 1-10 años. Aun no existe un consenso en la definición precisa de una infección persistente por VPH; sin embargo la asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, aunque esta relación puede variar dependiendo del tipo viral. Algunos datos sugieren que el VPH 16 persiste en promedio mucho más tiempo infectando el epitelio en comparación con otros tipos de VPH, de tal manera que aquellas lesiones que presentan VPH podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que no presentan VPH o tienen otro tipo viral. De igual manera se reporta que las infecciones con papiloma virus oncogénicos persisten por más tiempo que los no oncogénicos. Se ha demostrado que la infección con VPH oncogénicos tiene un promedio de duración aproximada de 8 meses, mientras que la duración con VPH no oncogénicos se estima en 4 meses.

Estudios transversales de la historia natural del cáncer cervical indican que cerca del 85% de las lesiones cervicales de alto grado presentan DNA de VPH, mientras

que el 100% de los cánceres invasores de cerviz contienen secuencias de estos virus. De igual forma la prevalencia de VPH por grupos de edad muestra una distribución similar a su incidencia. En mujeres jóvenes la incidencia es alta y se acompaña además con infección de múltiples tipos de VPH, mientras que hay una disminución en la detección de VPH en los grupos de mujeres pre y postmenopáusicas.<sup>27</sup>

Actualmente se ha desarrollado la primera generación de vacunas profilácticas contra VPH, que incluye a la vacuna bivalente (contra VPH16 y 18) y la tetravalente (contra VPH16, 18, 6 y 11). Estas vacunas han mostrado una reducción significativa en el desarrollo de lesiones del cérvix, vagina, vulva y región anogenital. Sin embargo, para determinar su eficacia en la incidencia y mortalidad por cáncer Cervico-uterino, se requiere de un seguimiento a largo plazo.

Diversos estudios de la historia natural del cáncer cérvico uterino pretenden definir los factores de riesgo y marcadores que de alguna forma indiquen el comportamiento de una lesión premaligna. Los hallazgos al respecto repercutirán en un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de las lesiones precursoras de cáncer cervico uterino.

#### IV.1.6 Participación del VPH en la Carcinogénesis Cervical

Los virus del papiloma son pequeños virus de DNA de doble cadena, sin envoltura, cuyo genoma está constituido por aproximadamente 7200-8000 pb, el cual se divide en tres regiones: una región temprana E (Early), la cual codifica para las proteínas virales (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), necesarias para la replicación del DNA viral, la regulación de la transcripción y la transformación e inmortalización celular, una región Tardía L (Late), que codifica para proteínas estructurales (L1 y L2) y una región reguladora conocida como región larga de control LCR (Long Control Región), que contiene la secuencia de DNA que permiten el control de la replicación y de la expresión del genoma viral.<sup>28</sup>

El mecanismo de acción de los HPV de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical, se explica principalmente por la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7. Estas tienen la capacidad de inmortalizar y transformar queratinocitos,

confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica. La expresión continua de estos genes, es requisito indispensable para mantener el crecimiento neoplásico de las células del cervix. Estudios del mecanismo molecular del proceso de transformación, han revelado un complejo patrón de interacciones de estas proteínas virales con reguladores celulares, envueltos en procesos biológicos como: la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular. Se considera que el proceso de integración del genoma del VPH al genoma de la célula hospedera es el evento fundamental en la progresión a cáncer, debido a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 por la pérdida de E2, proteína implicada en su regulación.<sup>29</sup>

#### IV.1.7. Virus del papiloma humano.

##### IV.1.7.1. Definición.

El V.P.H, es un virus ADN de doble cadena circular con 8000 pares de bases, el cual no cuenta con envoltura si no con una núcleo cápside proteica icosaédrica con 72 capsómeros, que proviene de la familia Papovaviridae que afecta células escamosa del tracto genital bajo (como vagina, vulva, cuello uterino y ano), así como epitelio oral y nasal.<sup>30, 31, 32</sup>

##### IV.1.7.2. Ciclo vital

El ciclo de los VPH está estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, micro-heridas y abrasiones del tejido.<sup>8</sup> El virus se une a su célula blanco a través de un receptor de membrana, la molécula  $\alpha 6$ -Integrina. Una vez ocurrida la infección el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. El DNA viral permanece en estado episomal (circular) fuera de los cromosomas del hospedero, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular.

Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, produciendo la



acumulación de viriones dentro del núcleo. El análisis de las moléculas de ARN mensajero viral durante las diferentes etapas de diferenciación de las células infectadas demuestra que la expresión de los genes tempranos ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, sin embargo la expresión de los genes tardíos se observa únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados de los estratos más superficiales, donde también ocurre el ensamblado de las cápsidas virales que dan lugar a la formación de viriones. Que al parecer siguen fases bien definidas pero variables en la infección transitoria y en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino que se han determinado por medio de marcadores celulares. Para que estos permanezcan en la población general deben completarlo.

Los VPH no presentan una fase lítica, por lo tanto se valen de las características propias de las células que los albergan para propagar su progenie, la cual es liberada cuando las células terminales del estrato corneo sufren un proceso de descamación.<sup>33</sup>

Cuando se estudian las lesiones histológicas y los marcadores moleculares, en un mismo tipo de lesión histológica puede mostrar diferentes marcadores, y en dentro de una misma biopsia pueden haber diferentes expresiones. Estas anomalías tempranas en el ciclo viral pueden desencadenar el desarrollo de lesiones NIC o del CCU. Es decir, los marcadores celulares pueden constituir técnicas adecuadas para mejor predecir el futuro de las lesiones.

#### IV.1.7.3. Frecuencia y prevalencia

El V.P.H, es la enfermedad de transmisión sexual más común del mundo y la más frecuente en los Estados Unidos de América. La incidencia en el mundo aproximadamente es 10% y durante toda la vida el riesgo de exposición a la infección es de un 50 a 80%, esto varía de acuerdo a edad, localización geográfica y la frecuencia de tamizaje, dicho de otra manera; casi el 80% de la población mundial está expuesta a los 50 años de edad.<sup>2</sup> Actualmente 20 millones de personas están infectadas y se estima que existirán más de 6 millones de nuevos casos al año, se sugiere además que tres de cada cuatro personas que tienen relaciones sexuales se infectarán en algún tiempo de sus vidas.<sup>34</sup>

El estudio ATHENA (Valoración de la Necesidad de un Diagnóstico Avanzado del VPH), diseñado para evaluar el rendimiento de las pruebas de VPH así como el genotipado de los subtipos 16 y 18 del VPH, realizó un análisis donde se utilizó un total de 47.208 mujeres (46.887 fueron elegibles) de edades entre 21 y 93 años las cuales fueron sometidas a exámenes de rutina, solo 8.637 mujeres sometidas a colposcopia; la mayoría eran de raza blanca, tenían mayor educación secundaria, pre menopáusicas, no fumadoras, con resultado normal citología cervical en los últimos 5 años; sólo 2,6% habían sido vacunados contra el VPH; la prevalencia general ASCUS fue de 4,1%, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado 2,3% y lesión intraepitelial escamosa de alto grado 0,3%. Solo se documentan los resultados de la fase inicial (una línea de base) ya que la segunda fase (3 años de seguimiento) finaliza en diciembre de 2012. En conclusión, el estudio ATHENA mostró una disminución de la prevalencia con la edad: 31% en 21 a 24 años de edad, 7.5% en 40 a 44 años de edad y 5% en mujeres mayores de 70 años.<sup>34</sup>

Lo anterior se demuestra en diferentes estudios realizados como por ejemplo en la encuesta más reciente al Colegio Americano de Patólogos que se llevo a cabo en el 2003, donde la tasa global de anomalías citológicas es casi idéntico al estudio ATHENA.<sup>35</sup>

Otro estudio de prevalencia de infecciones de VPH llamado NHANES (por sus siglas en inglés (National Health and Nutrition Examination Survey) en el cual se examinó a 1921 mujeres entre 14 y 59 años de edad. La prevalencia disminuyó para el VPH de alto riesgo a un 28% en mujeres de 20- 24 años de edad y un 7% para las mujeres entre 50-59 años de edad.

La infección persistente con VPH de alto riesgo es reconocida como la causa de Cáncer cervical y sus lesiones precursoras (Neoplasia Intraepitelial o lesión escamosa intraepitelial para Carcinoma de células escamosas y Adenocarcinoma in situ para Adenocarcinoma), siendo el cáncer cervical el segundo más común del mundo.<sup>36,37,38,39,40,41,42</sup>

#### IV.1.8. Clasificación

Actualmente se han identificado alrededor de 200 genotipos del VPH, de los cuales 30 tipos son causantes especialmente de infecciones anogenitales.

Los genotipos de VPH son clasificados como de alto riesgo y de bajo riesgo según su potencial de malignidad. Varios estudios deben ser considerados carcinogénicos o de alto riesgo a los tipos VPH 16-18-31-33-35- 39-45-51-52-56-58-59-67-68-73- 82; probablemente carcinogénica los tipos VPH 26-53 y 66. Los tipos de VPH de bajo riesgo encontrados comúnmente fueron VPH 6- 11- 40-42- 43- 44- 54-55- 57- 61-62- 64-69- 70-71- 72- 81- 83-84 y CP6108.<sup>43</sup>

#### IV.1.9. Fisiopatología

El ciclo de infección del VPH va en estrecha relación con la forma de diferenciación de su hospedador natural, el queratinocito. El VPH penetra las células supra basales del epitelio cervical donde por transcripción y represión viral de sus genes tardíos L1 y L2 que son los inmunogenes más poderosos que el VPH sintetiza, esta represión es la que permite al virus escaparse del reconocimiento y la vigilancia inmune del huésped.

Como el VPH infecta queratinocitos no puede alcanzar los órganos linfoides regionales y las células de Langerhans a cargo de la inducción de la inmunidad de células T dependientes una vez infectadas con VPH no demuestran la expresión genética viral, la impresión de células T antivirales dependen de la presentación cruzada de antígenos virales por la células de Langerhans. Un número alto del aclaramiento de infecciones por VPH y lesiones es capaz de producir una respuesta inmune eficiente contra el VPH.

La ignorancia del huésped por la infección de VPH permite que este virus replique su ciclo y de paso a VPH persistente, mientras el VPH progresa su programa de replicación también progresa. Las proteínas tempranas E6 y E7 que son elementos para el proceso de transformación, causan que las células epiteliales no hagan la apoptosis. Estas proteínas son producidas en todas las fases del ciclo de vida del VPH, mientras que las proteínas tardías L1 y L2 no son producidas hasta que el virus

se encuentre en la mayor parte de la superficie del epitelio, estas células infectadas se liberan al descamarse la superficie epitelial.

Algunas de las proteínas producidas por el VPH han demostrado ser inmunosupresoras, la E6 inhibe la interacción de la célula epitelial con la célula dendrítica el cual es un componente vital para la defensa contra agentes infectocontagiosos y el cáncer; la E6 y la E7 bloquean la producción de interferon1 en las células infectadas el cual es un mecanismo de defensa contra los virus; la E6 y la E7 también \ inhiben la actividad de la proteína quimiotáctica.<sup>44</sup>

Si bien es cierto que el VPH es causante de múltiples lesiones a nivel de tracto genital y otros además de cáncer cervical, la mayoría de las infecciones por dicho virus van a ser eliminadas o aclaradas por el sistema inmune. En un estudio donde un grupo de mujeres VPH ADN positivas fueron valoradas, se vio que un 80.7% de estas mujeres se aclaró la infección en un periodo aproximado de 19 meses, pero para aquellas con infección por VPH 16 el periodo aproximado de aclaramiento fue de 22 meses.

Aquellos subtipos de VPH no oncogénicos son aclarados en un periodo aproximado de 5 meses, los subtipos oncogénicos son aclarados en un periodo de 8 a 12 meses. La edad no influyó en la eliminación del virus; sin embargo se vio que la etnia, la coinfección con *Clamidia trachomatis*, y una historia previa de frotis de PAP fueron asociados con mayor aclaramiento de la infección con VPH como se explicara más adelante.<sup>22</sup>

#### IV.1.10. Factores de riesgo

Comportamientos sexuales como iniciar precozmente las relaciones sexuales, antes de 16 años, y mantener relaciones sexuales con numerosos compañeros sexuales aumentan el riesgo de desarrollar una infección por el VPH en el cérvix. La mayoría de las infecciones por el VPH desaparecen sin producir ningún tipo de alteración. Es importante detectar la infección producida por un VPH de alto riesgo, las cuales suelen producir alteraciones leves que progresarán a alteraciones más graves o a cáncer cervical. De las mujeres que desarrollan modificaciones celulares anormales con los VPH de alto riesgo, solamente un pequeño porcentaje desarrollará

un cáncer cervical si no se eliminan las células anormales. Los estudios sugieren que para que una mujer desarrolle un cáncer cervical por una infección por el VPH hace falta la implicación de otros factores, como el tabaquismo, tener muchos hijos y la infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana, que causa el SIDA o síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

Los dos tipos histológicos de cáncer de cérvix, adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, así como las lesiones preinvasoras, comparten los mismos factores de riesgo. La mayoría están asociadas con el aumento del riesgo para la infección del HPV:

1. Actividad sexual de inicio temprano.
2. Múltiples parejas sexuales.
3. Parejas sexuales que posean alto riesgo de infección de HPV.
4. Antecedentes personales de ETS.
5. Antecedentes personales de infección por HPV previa vulvar o cervical.
6. Inmunosupresión.
7. Tabaquismo en carcinoma epidermoide.

#### IV.2. Diagnóstico

Frotis de Papanicolaou: Desde 1940 ha sido una útil herramienta para el diagnóstico de cáncer cervical.

Su sensibilidad es de un 50% a un 90%. A pesar de la innovación en las técnicas de detección queda una población de mujeres con frotis de Papanicolaou falsos negativos, ya que la identificación de la enfermedad depende de varios factores como la colección de la muestra, la preparación de la misma y la exanimación de las células exfoliadas del cérvix.<sup>45</sup>

Base líquida y citología de capa fina los cuales se introdujeron en la década pasada han mejorado la precisión del diagnóstico.<sup>7</sup> La citología o test de Papanicolaou ha reducido la incidencia y la mortalidad de cáncer cervical invasivo en muchos países sin embargo el cáncer cervical persiste como causa de muerte y enfermedad en muchas mujeres.<sup>46</sup>

VPH co-test: En donde se utiliza al mismo tiempo el test de Papanicolaou y el test de VPH ha resultado ser eficiente. El test VPH ADN se realiza con una enzima de inmuno ensayo PCR (reacción en cadena de polimerasa) utilizando primers GP5+ y GP6+ para detectar 14 tipos de alto riesgo de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68). Solo las muestras PCR positivo confirmadas por la hibridación inversa o secuenciación son clasificadas como VPH positivos.<sup>7</sup>

ThinPrep test es un método basado en el fluido de obtención y preparación de muestras citológicas cervicales para la detección. Un meta análisis revela que ThinPrep parece ser un método superior para evaluar anomalías citológicas de bajo grado y de alto grado, así como una mejor forma de obtener una muestra apropiada para la evaluación.

ThinPrep no redujo la tasa de diagnóstico de células atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Ni ThinPrep ni el Papanicolaou convencional se vieron favorecidos en la evaluación de las lesiones escamosas atípicas. La limitada transferencia de células del dispositivo de recolección al porta objetos del frotis convencional, así como la interpretación errónea del frotis contribuye a un número significativo de errores de detección.

ThinPrep no sólo mejora la cantidad de células transferidas para la evaluación, también presenta las células en portaobjetos en una forma automatizada de manera que es más fácil para el citotecnólogo interpretar. Linder y Zahniser demostraron que ThinPrep reduce el número de muestras que son satisfactorias pero limitadas por sangre, moco, mala fijación, y procesos inflamatorios.<sup>47</sup>

#### IV.2.1. Prevención

La prevención primaria se ha convertido en una oportunidad realista para prevenir enfermedades malignas y premalignas del cérvix.<sup>48</sup>

Preservativos: Estudios anteriores se ha sugerido que el uso de preservativos masculinos ofrece a las mujeres poca o ninguna protección contra la infección genital de VPH, sin embargo un estudio donde se evaluó a 82 mujeres universitarias entre 18 a 22 años las cuales tuvieron su primer encuentro sexual dos semanas antes o durante el periodo de estudio, lanzo que el uso de preservativos masculinos

efectivamente reduce el riesgo de transmisión de hombre a mujer de la infección genital de VPH cervical y vulvo vaginal.

Mujeres que sus parejas usaron 100% el preservativo hubo una reducción hasta de 70% de adquirir la infección comparado con aquellas mujeres cuyos parejas usaron preservativos menos del 5% del tiempo. Incluso mujeres cuyas parejas usaron preservativos más de la mitad del tiempo tenían 50% de reducción del riesgo, comparado con las parejas que usaron condones menos del 5% del tiempo.<sup>24, 49</sup>

Vacunación profiláctica: está basado en partículas como el virus (VLP por sus siglas en inglés) compuesto de proteínas L1 del VPH. Los VLP son geoméricamente y antigénicamente casi idénticos al virion original estos VLP imitan a la morfología del virus pero no pueden producir infección ya que no contienen el ADN viral. Una vez introducida intramuscular se van a generar altos niveles de anticuerpos IgG anti VPH L1, el suero neutralizador de los anticuerpos IgG alcanza la superficie anogenital por medio de difusión o microtraumas para dar protección contra los tipos de VPH representados en la vacuna.

Se ha demostrado que estos anticuerpos neutralizadores persisten hasta 5 años después de la vacunación en niveles más altos que aquellos encontrados en infecciones naturales. Dicha protección tiene una respuesta más alta en personas jóvenes alrededor de la pubertad por lo que la prevención se considera óptima a esta edad. Es importante nombrar que la protección generada es para un tipo en específico pero puede ocurrir reacción cruzada como ocurre en la vacuna bivalente que disminuye la infección persistente con VPH 31/35 y 52; así como la vacuna cuadrivalente reduce la infección con VPH 31/33/35/39/45/51/52/56/58 y 59.

Estas vacunas inducen memoria inmune, se espera una profilaxis de largo tiempo que es dependiente de la persistencia de la memoria inmune de las células B. Existen en el mercado tres vacunas: la monovalente que es VPH 16 L1 VLP, la bivalente que es VPH16/18 L1 VLP y la cuadrivalente que es la VPH 6/11/16/18 L1 VLP, son administradas por vía intramuscular en un periodo de 6 meses (a los 0,1 o 2 meses y a los 6 meses). Adicionalmente la profilaxis de dichas vacunas pueden ser efectivas contra el VPH 16/18 asociados a cáncer y precancer de cabeza y cuello tanto en hombres como en mujeres.

Indicación de la vacunación: en mujeres prepúberes antes de la primera relación sexual entre los 9 y los 14 años ya que estas pueden infectarse pocos meses después de iniciarse la actividad sexual y las vacunas tienen poca o nula efectividad sobre mujeres ADN positivas para VPH 16/18, en mujeres entre los 15 y los 18 años que no se les logro vacunar anteriormente, mujeres mayores de 18 años que hayan iniciado relaciones sexuales en un estudio se vio que los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna fueron más altos que una infección natural pero más bajos que en mujeres jóvenes por lo que la decisión de la profilaxis es decisión propia; en hombres el beneficio de la vacuna incluye una disminución en infecciones de VPH, lesiones malignas y premalignas asociadas a VPH 16/18 y verrugas anogenitales asociadas a VPH 6/11 además se vio una reducción de la transmisión a las mujeres.

A pesar de las expectativas y los resultados prometedores de la vacunación profiláctica quedan preguntas por responder como:

¿Cuánto tiempo será la protección de las vacunas?

¿Si el sistema inmune aclara la mayoría de las infecciones con VPH, como afectara la vacunación a la inmunidad natural?

¿Cómo afectara la vacunación a los otros tipos oncogénicos de VPH? Si el VPH 16/18 son suprimidos efectivamente, emergerán otros tipos oncogénicos significativos? <sup>50</sup>

#### IV.2.2. Factores de riesgo para la transmisión y prevalencia de infección con VPH.

1. Nueva pareja sexual
2. Historia de neoplasia por HPV
3. Bajo nivel socioeconómico ya que se dice que estas tienen menor acceso a sistemas de salud y cribado.
4. Pobre estado nutricional.
5. Número de compañeros sexuales y el número de parejas sexuales que este tenga.
6. Primer coito a edad temprana: esto podría deberse a que la metaplasia es más activa en la adolescencia, estos son un grupo vulnerable a la transmisión de enfermedades sexuales debido a la inmadurez del tracto genital, sumado a



la zona de transformación del cérvix y a un comportamiento sexual liberal más riesgoso.

7. Enfermedad de transmisión sexual primaria.
8. Inmunosupresión.
9. Tabaquismo ya que produce metabolitos carcinogénicos que conllevan a anomalías celulares, disminución de la inmunidad e incremento de la displasia.
10. Anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer cervical en mujeres con VPH preexistente.
11. El uso de contracepción inadecuada.
12. Etnia negra, tienen niveles más altos de infecciones con VPH comparadas con mujeres de otras étnias.

#### IV.2.3. Factores que disminuyen riesgo de transmisión y prevalencia VPH.

1. Circuncisión masculina.
2. Uso de preservativo o condón.
3. Sexo masculino.
4. Vacunación.
5. Nivel socioeconómico mayor.
6. Etnia negra, se cree que inician relaciones sexuales a edades más tardías.
7. Coinfección con *Clamidia trachomatis* ya que causa reacciones inmunológicas que aumentan el aclaramiento o por su tratamiento con azitromicina que puede eliminar otras enfermedades.

#### IV.2.4. Tratamiento

En caso de cáncer cervical el tratamiento va a depender del estadio en que se encuentre el mismo, por lo que recomendamos leer las guías clínicas oncológicas de cáncer cervical.<sup>46</sup>

#### IV.2.4.1. Tratamiento de las verrugas cutáneas y ano-genitales.

En la actualidad, no existe algún fármaco específico contra el VPH, de uso sistémico, que presente un bajo perfil de toxicidad, y con eficacia comprobada. La solución ha sido la utilización de métodos terapéuticos que destruyen las células infectadas (físicos, químicos o quirúrgicos).

En la literatura médica, múltiples publicaciones relatan terapias contra el VPH, pero lamentablemente se presentan escasos trabajos randomizados y con seguimiento a largo plazo.<sup>40, 51</sup> Es llamativa la escasa diferencia en resultados de las distintas terapias utilizadas.

Destaca la menor efectividad del podofilino, lo cual ha sido confirmado por sucesivos estudios comparativos. En las terapias quirúrgicas (láser de CO<sub>2</sub>, electrocirugía y extirpación quirúrgica), no existen estudios que avalen este supuesto mayor porcentaje de éxito, en realidad estas tres terapias son equivalentes en resultados.

Fluoracilo. Aparece con un porcentaje mucho menor de recidiva, pero los estudios en los que se basa esta afirmación presentan un número insuficiente de pacientes y su metodología es poco clara.

En la actualidad es poco utilizado, dada su escasa respuesta en la práctica clínica (similar respuesta que al podofilino), y la presencia de efectos colaterales, tales como considerables erosión e irritación.<sup>30, 31</sup>

Crioterapia. Es la aplicación de nitrógeno líquido en la verruga, a través de un fino spray desde un cryojet, o congelando directamente la lesión con criosondas. El mecanismo de acción es la producción de una necrosis epidérmica y dérmica, junto a una trombosis de la microvasculatura dérmica. El tratamiento recomendado es cada dos o tres semanas, y en cada sesión se utiliza una técnica de: congelación - descongelación- congelación, hasta que aparezca un halo de congelación a unos pocos milímetros alrededor de la lesión.

Esta técnica ha demostrado ser más efectiva que una sola congelación (Guía del Reino Unido para el tratamiento de verrugas genitales). La duración de la congelación aconsejada hoy en día es la que el paciente pueda tolerar. En un estudio

de revisión de terapia, la criocirugía fue igual de efectiva que el ácido tricloroacético y más efectivo que el podofilino.<sup>30, 31</sup>

Sorprendentemente, no existe evidencia suficiente sobre la efectividad de la crioterapia versus placebo, pero sí que ésta debe ser aplicada por lo menos en dos congelaciones para ser más efectiva.<sup>52</sup>

Electro-cirugía, tratamiento con láser y extirpación quirúrgica. No es posible establecer las indicaciones claras para la elección del método quirúrgico, en general, ya que esto depende de la distribución de las lesiones, su tamaño y la experticia del cirujano.

Los pacientes son tratados bajo anestesia local, la que muchas veces produce una separación y elevación de las lesiones exofíticas, facilitando la extirpación exacta y evitando el daño de la piel no afectada, con resultados quirúrgicos generalmente muy favorables. Si se destruye con mayor profundidad, se pueden producir fibrosis y cicatrices retractiles.

No se han publicado estudios que muestren, en forma estadísticamente significativa, que alguna de las terapias quirúrgicas utilizadas sea mejor que otra.

En verrugas genitales, los resultados son similares a la criocirugía y mejores que el podofilino. Todos los miembros del equipo que utilizan, tanto la electro-cirugía como la cirugía con láser, deben usar mascarillas quirúrgicas y extractor de humo, dado la presencia de virus viable en los extractores. 22,23 Cimetidina. Aumenta la respuesta inmunitaria bloqueando los receptores de las células T-supresoras.

No existen en la literatura científica revisiones sistemáticas sino, tan solo, trabajos randomizados con escaso número de pacientes, por lo cual su respuesta no es clara en relación a las terapias tópicas (crioterapia y ácido salicílico).22, 23

Inosine pranobex. Esta molécula es también un inmunomodulador inespecífico como la cimetidina, pero existe una mayor evidencia de su eficacia. Hay dos estudios randomizados que concluyeron una leve diferencia en relación al placebo, con dosis de 1 gr 3 veces al día por un mes.

Se utiliza como terapia adyuvante a la crioterapia, al ácido salicílico, y al podofilino. Ha demostrado su eficacia en forma tópica y sistémica, sólo en trabajos randomizados, con pequeños grupos de pacientes. Lo más significativo ha sido la

reducción del área comprometida por la verruga, usándose como terapia coadyuvante junto al podofilino.

Imiquimod. Es un análogo de nucleótidos que, aplicado en forma tópica, actúa como un modificador de la respuesta inmune, induciendo la producción de  $\alpha$  interferón y factor de necrosis tumoral (FNT-  $\alpha$ ).

Estas citoquinas aumentan la respuesta celular de los linfocitos T-helper (Th)1, incrementando la producción de  $\gamma$  interferón, el que, a su vez, activa a los linfocitos citotóxicos. Además, es capaz de estimular en forma directa las células NK (natural killer) y las células de Langerhans.

Actualmente se comprende la importancia de la respuesta inmune innata (barreras epiteliales, fagocitos y complemento) y, en especial, de las células dendríticas y macrófagos, para activar una respuesta inmune específica.

El imiquimod utilizado en forma tópica actúa como un ligando de los receptores Toll-like, induciendo la producción de  $\alpha$  interferón y otras citoquinas pro-inflamatorias. Existe una segunda generación de moléculas, tales como el resiquimod, que es capaz de activar los receptores Toll-like, que se encuentran actualmente en fase de evaluación para patologías virales, tales como infecciones por virus herpes simplex.<sup>44</sup>

#### IV.2.4.2. Tratamiento específico de las verrugas cutáneas

Ácido salicílico. La efectividad de este queratolítico e irritante local, es similar a la crioterapia, lo cual fue demostrado en un meta-análisis, con la ventaja de que puede ser aplicado por el propio paciente, y a un menor costo económico.

El sistema de revisión sistemática Cochrane 2006 demostró que la efectividad del ácido salicílico era mejor que el placebo. La mayoría de los estudios analizados eran de baja calidad metodológica. Además se encontró gran heterogeneidad entre los estudios en cuanto a diseño, metodología y resultados.<sup>22</sup>

La aplicación debe ser muy constante, en forma diaria, en las noches (oclusivo), retirando previamente la capa de queratina que recubre las verrugas.

Los efectos adversos pueden ser considerables, por lo cual los pacientes deben graduar la utilización según tolerancia. No debe utilizarse en áreas extensas, ni en altas concentraciones, especialmente en niños, ya que se ha reportado toxicidad

sistémica. Se utiliza en forma asociada, en verrugas recalcitrantes (ácido salicílico + crioterapia + imiquimod).<sup>32</sup>

Inmunoterapia de contacto. El dinitro-clorobenceno y la difenciprona pueden ser usados como sensibilizadores de contacto en pacientes con verrugas recalcitrantes. La solución es aplicada en 1 cm<sup>2</sup> de piel sana, en la cara interna del brazo no dominante, para provocar una sensibilización y luego, se aplica directamente en la verruga.

Este tratamiento no se utiliza en verrugas faciales ni en genitales, pues puede producir reacciones adversas mayores (ampollas).

Sólo dos trabajos randomizados, con una escasa cantidad de pacientes, ha demostrado una eficacia mayor al placebo.

En la actualidad se prefiere el uso de la difenciprona, dada la presencia de un riesgo teórico de mutagenicidad del dinitro-clobenceno.<sup>29</sup>

Bleomicina intralesional. Es considerada una terapia de tercera línea en las verrugas cutáneas. Presenta actividad anti-mitótica, uniéndose al ADN, y actividad antiviral.

Se han publicado cuatro trabajos randomizados y controlados, con una evidencia poco sustentable. En uno de ellos, se obtuvieron los mismos resultados con diferentes concentraciones (0,25 % versus 1,0 %). La infiltración debe ser superficial hasta lograr el blanqueamiento total de la verruga, produciéndose luego dolor y, en ciertos casos, rezume hasta la formación de una escara, al tercer día post terapia.

El fármaco debe ser usado con precaución en las zonas periungueales, dado el riesgo de comprometer la matriz. Es teratogénico en el embarazo, aunque no se han demostrado efectos sistémicos similares a los observados cuando se utiliza como quimioterapia en el cáncer.<sup>29</sup>

#### IV.2.4.3. Tratamiento específico de las verrugas genitales

Ácido tricloro-acético. (TCA) Junto al ácido bicloroacético (BCA) son agentes cáusticos que destruyen las verrugas por coagulación química de las proteínas y destrucción directa del ADN viral.

Pese a que estas preparaciones son ampliamente utilizadas, no han sido completamente estudiadas (no existen publicaciones de BCA). Sólo se reportan dos estudios randomizados, comparativos entre crioterapia y TCA, con resultados de eficacia similares, y un tercer estudio comparativo, como adyuvante a la terapia con podofilino, sin mostrarse mayor mejoría con el uso conjunto de ambas terapias, en comparación con podofilino solo.

Es el tratamiento de elección en mujeres embarazadas, con una efectividad de ~ 90 % y una recurrencia de 6 %.

Es un tratamiento económico, pero requiere de una colocación con extremo cuidado, ya que, cuando se aplica en forma excesiva, puede dañar áreas adyacentes. Se aplica una pequeña cantidad directamente sobre la verruga, se deja secar, desarrollándose un color blanco en la verruga. Si produce mucho dolor se neutraliza, y generalmente se utiliza en forma semanal.<sup>28,31</sup>

Resina de podofilino o podophyllum. El podofilino es un extracto alcohólico de rizomas y raíces de plantas (*Podophyllum peltatum* y *P. emodi*), que presenta un efecto anti-mitótico al unirse en forma irreversible a la tubulina, siendo capaz además de destruir los viriones del VPH en 85% de la verrugas tratadas.

Estos extractos no son estandarizados, y se han descrito efectos mutagénicos (por los compuestos flavonoides quercetina y kenferol), y efectos sistémicos irreversibles de intoxicación: vómitos, coma, depresión respiratoria, hematuria, falla renal, y muerte por frenación medular. Por esta razón, se recomienda utilizar < 0,5 ml de podofilino o un área menor a 10 cm<sup>2</sup> y, para reducir la irritación local, lavar la zona en 1 a 4 horas post aplicación<sup>3,5,8</sup>.<sup>28,31</sup>

Podofilotoxina. Extracto purificado de la podofilina, se une a los microtúbulos, inhibe las mitosis e induce necrosis de las lesiones, efecto que es máximo a los 3 o 5 días de uso y, en particular en las primeras dos semanas de aplicación. Se presenta en una concentración de 0,5% solución, gel o crema al 0,15%.

La aplicación se realiza dos veces al día durante 3 días, seguido por 4 a 7 días sin tratamiento. Este ciclo puede ser repetido durante 4 semanas. Los efectos adversos locales son moderados, especialmente cuando los resultados son favorables.

No es oncogénico ni teratogénico y, cuando es utilizado como quimioterápico a altas dosis, sólo se ha reportado malestar gastrointestinal y depresión medular transitoria.

En un reciente meta-análisis se reportó una alta eficacia, con un bajo porcentaje de recidiva. En un estudio randomizado se demostró que incluso su efectividad mejoraba si se utilizaba durante 8 semanas. No tiene efecto en verrugas muy queratinizadas, habiéndose reportado una baja efectividad en verrugas cutáneas.<sup>28,31,34</sup>

Cidofovir. Es un análogo de nucleótidos que actúa sobre el ADN viral. Se aplica en crema al 1%, 5 días a la semana. Se demostró su efectividad en pacientes portadores de verrugas peri-anales, con una efectividad promedio de 32% a las 12 semanas de uso, tanto en pacientes inmunocompetentes como pacientes con SIDA.

Recurrencia de enfermedad: 3,7% al año de seguimiento. El único efecto adverso encontrado fue dolor, en un tercio de los pacientes.

Cidofovir en crema se puede preparar a partir de las ampollas para uso parenteral, a un costo promedio US \$ 1,000 para dos semanas de tratamiento.<sup>19,22</sup>

Preservativos de látex. No cubren toda la superficie cutánea capaz de transmitir el VPH; son más efectivos en el caso de la prevención de infecciones transmitidas por medio de fluidos. No existe una evidencia clara en relación al beneficio del preservativo en la transmisión del VPH.

Para realizar una siembra del virus, no es necesaria la penetración en el coito, ya que ésta puede producirse tan sólo con el contacto de genital con genital y manos con genitales. Para que exista una siembra, el virus se debe encontrar en su estado de virión, lo que sólo ocurre en lesiones proliferativas.

Interesante fue el hallazgo, en un estudio randomizado, de mejoría en mujeres portadoras de neoplasias intra-epiteliales, y de parejas masculinas con menor índice de verrugas, cuando éstos utilizaban siempre preservativos.<sup>28, 31</sup>

Vacunas. Tanto vacunas preventivas como terapéuticas se encuentran en actual desarrollo, constituyendo una gran esperanza en el tratamiento del VPH.

**Vacunas profilácticas:** Las primeras vacunas desarrolladas, con finalidad profiláctica, están conformadas por sub-unidades de pseudo-cápsides virales-PCV generadas por auto-ensamblaje de L1, la principal proteína capsular.

Las vacunas contienen L1 PCVs de los virus VPH tipo 16,18, 6 y 11, aislados o combinados con sustancias estimuladoras de la respuesta inmune. La protección de estas vacunas es específica para cada tipo de virus y sólo es efectiva si se utiliza antes de la exposición al virus (en la práctica, antes de la primera relación sexual).

Estas vacunas son polivalentes, incluyendo los tipos predominantes en la población a inmunizar y se colocan en tres dosis (0, 1 mes y 6 meses).

Se han llevado a cabo ensayos clínicos de fase III para evaluar la vacuna cuadrivalente (Gardasil® de Merck, Sharp & Dohme) que contiene los serotipos 6, 11, 16 y 18, en más de 25.000 participantes reclutadas de todo el mundo.

También se encuentra en evaluación la vacuna bivalente genotipos 16 y 18 (Cervarix de Glaxo SmithKline) esperándose su comercialización durante el año 2007.

Los primeros resultados con la vacuna cuadrivalente son extremadamente positivos: durante un período de dos años, comparado con el grupo placebo, no se ha observado ningún caso de neoplasia intra-epitelial, en aproximadamente las 6.000 mujeres vacunadas.

Todavía existen varios aspectos importantes no conocidos, tales como la duración de la protección, la prevención de la infección y de la enfermedad causada por otros genotipos virales, y los beneficios globales de una vacunación universal.

Se espera que sea altamente efectiva en la prevención de la infección por los tipos de VPH responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino (tipos 16 y 18), y de ~ 90% de los casos de verrugas genitales (tipos 6 y 11).<sup>28, 34, 35</sup>

La FDA aprobó su comercialización en E.U.A., en junio 2006 y se estima su lanzamiento comercial en Chile dentro de pocos meses. **Vacunas terapéuticas:** Inducen inmunidad contra E6 y E7, y otros antígenos expresados en el epitelio infectado por VPH, e inducen una respuesta antígeno específica mediada por linfocitos T.



Estas vacunas serían capaces de inducir una regresión tumoral y se utilizarían como terapia oncológica. Se han diseñado: vacunas recombinantes proteicas o peptídicas, vacunas PCV-L1, vectores recombinantes y vacunas con ADN específico.<sup>36</sup>

## **V. HIPÓTESIS**

La frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudio la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015, es alta.

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicadores	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento del estudio.	< 20 años 20-24 años 25-29 años 30-34 años 35-39 años ≥ 40 años	Ordinal
Procedencia	Lugar de donde proviene un individuo.	Urbana Rural Urbana marginal	Nominal
Escolaridad	Nivel de grado escolar alcanzado por un individuo.	Analfabeta Primaria Secundaria Universitaria Técnico	Nominal
Antecedentes obstétricos	Datos clínicos de las gestas, partos, cesáreas o abortos que ha tenido una paciente.	Gesta Parto Cesárea Aborto	Ordinal
Antecedentes ginecológicos	Datos clínicos que permiten conocer la historia de desarrollo biológico sexual de la paciente.	Menarquía Pubarquia Telarquia Edad de inicio de relaciones sexuales No. de parejas	Ordinal
Método diagnóstico	Conjunto de medios para identificar una anomalía o enfermedad.	Papanicolaou Citología de capa fina Colposcopia biopsia	Nominal

## VII. MATERIAL Y METODOS.

### VII.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio, descriptivo, retrospectivo de corte transversal con el objetivo de determinar la frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013- 2015.

### VII.2 Área de estudio.

El estudio tuvo lugar en la consulta de Medicina Familiar del Hospital Regional Taiwán, delimitado al Norte, por la 27 de febrero; al Sur por la Tortuguero; al Este, por la Av. Independencia y al Oeste por la Calle Marcos Medina; Azua, República Dominicana. (Ver mapa vista aérea).



### VII.3. Universo

El universo estuvo constituido por todas las pacientes que acudieron a la consulta de ginecología de adolescentes en el Hospital Regional Taiwán 19 de Marzo de Azua, período enero 2010- diciembre 2014.

### VII.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 104 adolescentes que presentaron papiloma humano en el Hospital Regional Taiwán 19 de Marzo de Azua, período enero 2010- diciembre 2014.

#### VII.5.Criterios de inclusión.

Fueron incluidas todas las pacientes que acudan a la consulta de ginecología de adolescentes en el Hospital Regional Taiwán 19 de Marzo de Azua, período enero 2010- diciembre 2014.

Que los expedientes estén incompletos.

Que sean menores de 20 años.

#### VII.6.Criterios de exclusión.

Fueron excluidas todas las que no cumplieron los criterios de inclusión.

#### VII.7.Instrumento de recolección de los datos

Para la recolección de los datos se utilizó un instrumento que contiene las variables pertinentes del estudio, el cual fue llenado por el sustentante mediante la revisión de los expedientes de las pacientes que presentaron trastornos hipertensivos.

#### VII.8 Procedimiento

La recolección de la información estuvo a cargo del sustentante del estudio, quien seleccionó una de las opciones de las diferentes preguntas que se encuentran en el instrumento de recolección de datos, este proceso se realizó en un periodo de 3 semanas

#### VII.9.Tabulación y análisis

La tabulación y los análisis se hicieron mediante programas de computadora: Epi-Info.

#### VII.10.Aspectos éticos.

Los datos que se obtuvieron de la pasada investigación se manejaron bajo completa discreción. No se revelaron los datos personales y para mantener la confidencialidad, se le asignó un número de identificación a cada uno de los formularios.

## VIII. RESULTADOS.

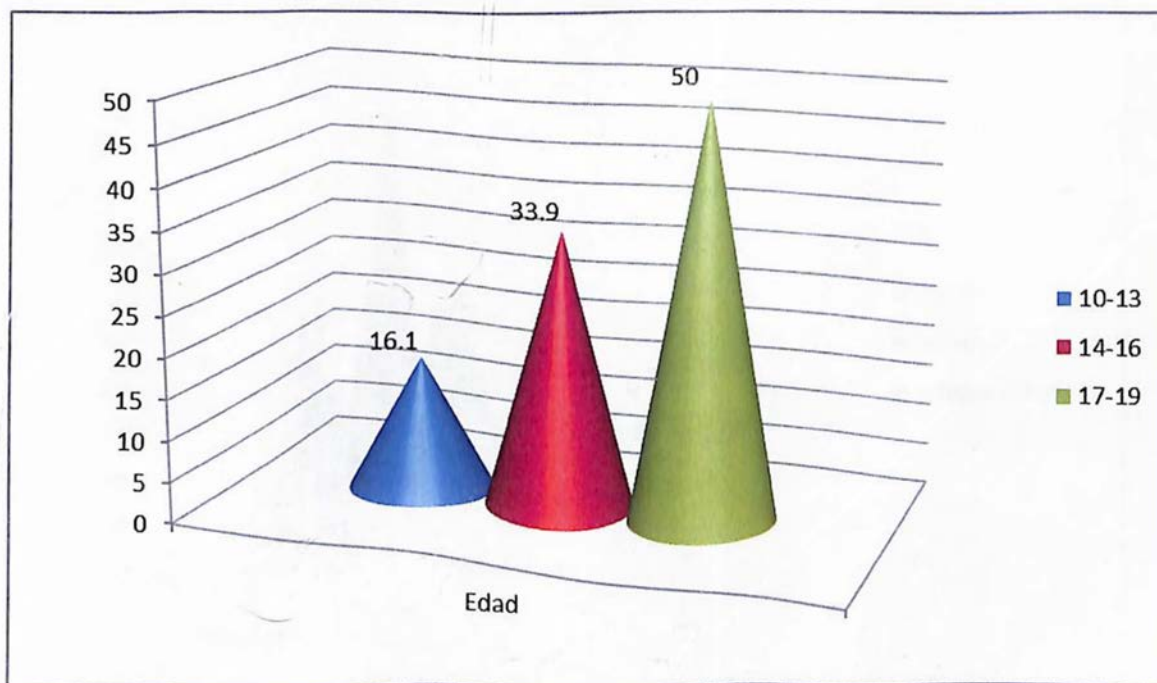
Cuadro 1. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, Azua, 2013- 2015. Según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
10-13	10	16.1
14-16	21	33.9
17-19	31	50.0
Total	62	100.0

Fuente: Archivos del hospital Regional Taiwán 19 de marzo.

De acuerdo a la edad, el 50.0 por ciento tenía entre 17-19 años; el 33.9 por ciento entre 14-16, y el 16.1 por ciento de 10-13 años.

Gráfico 1. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwán 19 de marzo, azua en un periodo, 2013- 2015. Según edad.



Fuente: Cuadro 1.

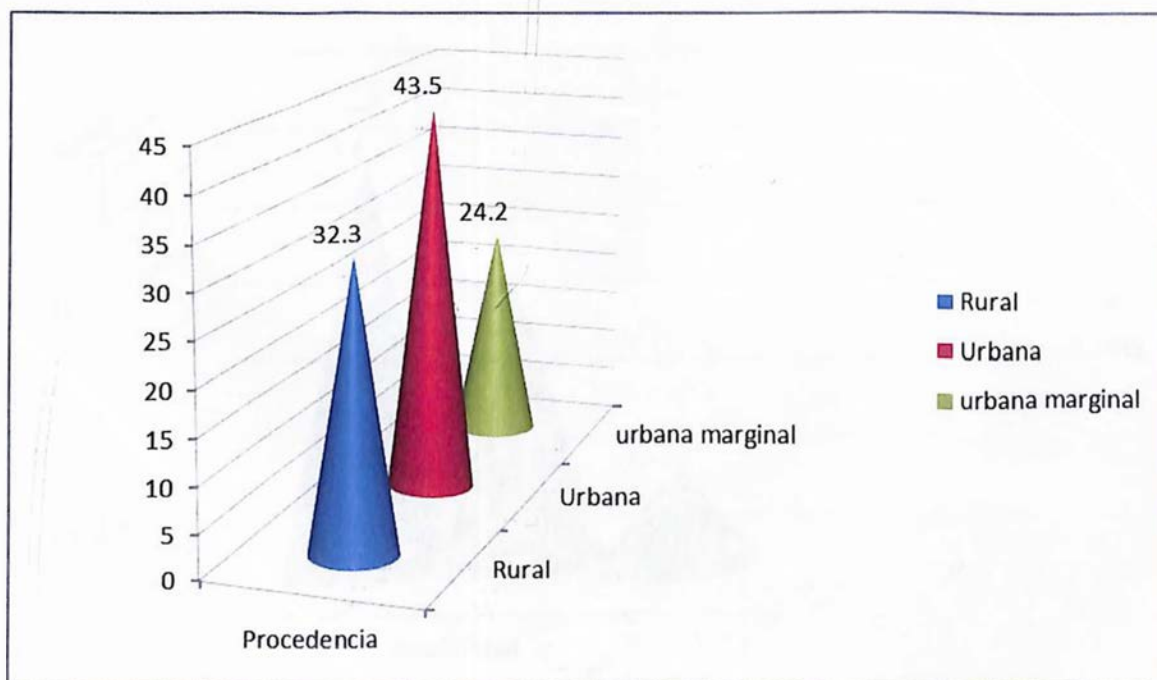
Cuadro 2. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según procedencia.

Procedencia	Frecuencia	%
Rural	20	32.3
Urbana	27	43.5
Urbana marginal	15	24.2
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Archivos del hospital Regional Taiwán 19 de marzo.

El 43.5 por ciento de las adolescentes procedía la zona urbana, el 32.3 por ciento de las adolescentes de la zona rural, y en el 24.2 por ciento de las adolescente urbana marginal.

Gráfico 2. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según Sabes lo que es una infección urinaria.



Fuente: Cuadro 2.

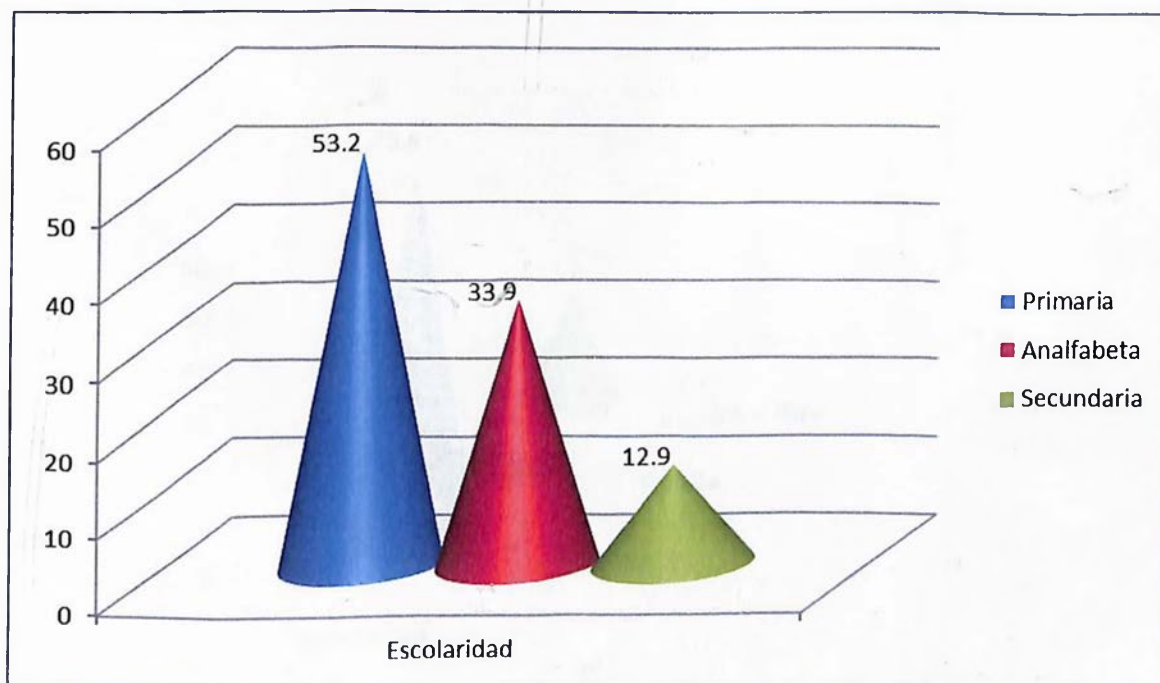
Cuadro 3. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según nivel de escolaridad.

Nivel de escolaridad	Frecuencia	%
Analfabeta	21	33.9
Primaria	33	53.2
Secundaria	8	12.9
Total	62	100.0

Fuente: Archivos del hospital Regional Taiwán 19 de marzo.

El 53.2 por ciento tenía educación primaria; el 33.9 era analfabeta, y el 12.9 por ciento secundaria.

Gráfico 5. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según nivel de escolaridad.



Fuente: Cuadro 3



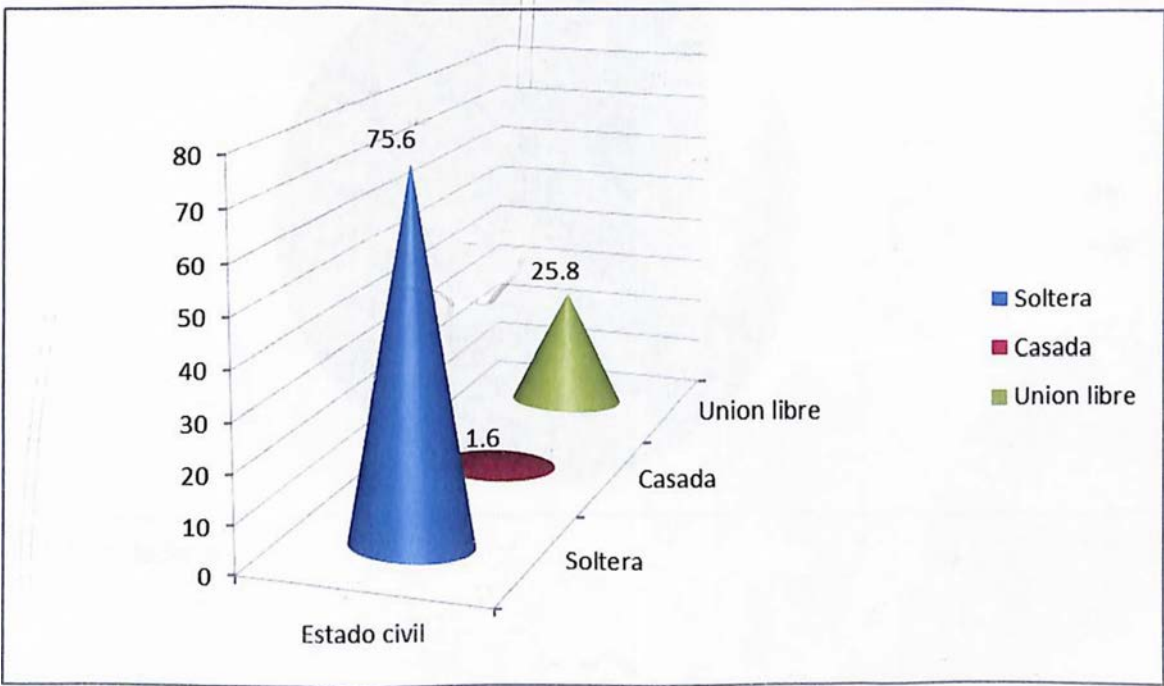
Cuadro 4. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según estado civil.

Estado civil	Frecuencia	%
Soltera	45	75.6
Casada	1	1.6
Unión libre	16	25.8
Total	62	100.0

Fuente: Archivos del hospital Regional Taiwán 19 de marzo.

El 75.6 por ciento de las adolescentes estaba soltera; el 25.8 por ciento de las adolescentes vivía en unión libre y el 1.6 por ciento de las adolescentes estaba casada.

Gráfico 4. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según estado civil.



Fuente: Cuadro 4.

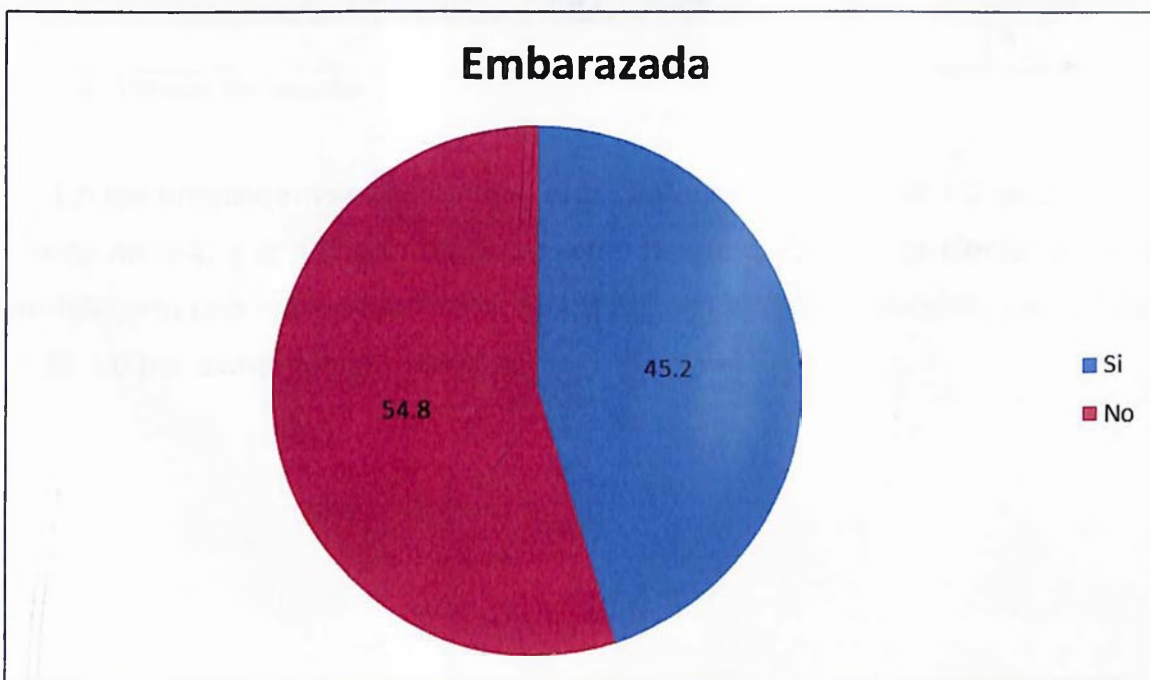
Cuadro 5. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según estaba embarazada en ese momento.

Embarazada	Frecuencia	%
Si	28	45.2
No	34	54.8
Total	62	100.0

Fuente: Archivos del hospital.

El 54.8 por ciento de las adolescentes estaba embarazada y el 45.2 por ciento no.

Gráfico 5. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según estaba embarazada en ese momento.



Fuente: Cuadro 5.

Cuadro 6. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según Antecedentes obstétricos.

Antecedentes obstétricos	Frecuencia	%
<b>Gestas</b>		
1-2	59	95.2
3-4	2	3.2
Ninguna	1	1.6
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>
<b>Partos</b>		
1	2	3.2
2	2	3.2
<b>Abortos</b>	<b>1</b>	<b>1.6</b>
1	3	4.8
2	2	3.2
<b>Cesárea</b>		
1	1	1.6

Fuente: Archivos del hospital.

En los antecedentes obstétricos, el 95.2 por ciento tenía de 1-2 gestas; el 3.2 por ciento de 3-4, y el 1.6 por ciento no tenía ninguna. El 3.2 por ciento tenía de 1 y 2 partos cada uno respectivamente. El 4.8 por ciento tenía 3 abortos, y el 3.2 por ciento 2. El 1.6 por ciento tenía 1 cesárea.

Cuadro 7. Frecuencia de adolescentes con el virus del papiloma humano que acudió la consulta del Hospital Regional Taiwan 19 de marzo, azua en un periodo, 2013-2015. Según paridad. Según antecedentes ginecológicos.

Antecedentes ginecológicos.	Frecuencia	%
<b>Menarquía</b>		
10	11	17.7
11	35	56.5
12	16	25.8
<b>Pubarquia</b>		
10	11	17.7
11	38	61.3
12	13	21.0
<b>Telarquia</b>		
10	11	17.7
11	27	43.5
12	25	40.3
<b>Primera relación sexual</b>		
10-11	26	41.9
12-13	34	54.8
>13	2	3.2
<b>Numero de compañeros sexuales</b>		
1-2	52	83.9
3-4	10	16.1
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Archivos del hospital.

Según los antecedentes ginecológicos, el 56.5 por ciento presento menarquía a los 11 años; el 25.8 por ciento a los 12 años, y el 17.7 por ciento a los 10 años. El 61.3 por ciento pubarquia a los 11 años; el 21.0 por ciento a los 12, y el 17.7 por ciento a los 10. El 43.5 por ciento telarquia a los 11 años; el 40.3 por ciento a los 12 años, y el 17.7 por ciento a los 10 años. El 54.8 por ciento tuvo su primera relación sexual entre los 12-13 años; el 41.9 por ciento 10-11, y el 3.2 por ciento mayor de 13 años. El 83.9 por ciento tuvo de 1-2 compañeros sexuales, y el 16.1 por ciento de 3-4.

## IX. DISCUSION.

La adolescencia es una etapa donde el individuo lucha por ser independiente, lo que lo impulsa a tomar decisiones sobre sí mismo y su cuerpo, sintiéndose autónomo al tomar estas decisiones, hecho que se evidencia mayormente en la adolescencia tardía. La muestra estudiada se encontró en su mayoría en esta etapa, tomando la iniciativa de ser activos sexualmente.<sup>53</sup>

La edad constituye un elemento importante en esta entidad, pues la relación entre edad y prevalencia de la infección por VPH (alta en adolescentes y jóvenes y baja en edades adultas), así como la tasa de incidencia de cáncer de cérvix (baja en edades jóvenes y creciente a partir de los 30-35 años), sugiere que, a nivel poblacional, el periodo de inducción entre la exposición al VPH y el cáncer de cérvix es de aproximadamente 10 o 15 años, y que son las portadoras crónicas de una infección por este virus (adquirido probablemente en la adolescencia) las que constituyen el grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer.<sup>54,55</sup>

El mayor riesgo de adquisición del VPH se relaciona con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de parejas sexuales a lo largo de la vida, el cambio frecuente de parejas sexual, no uso del condón, el contacto sexual con una persona promiscua, o con varones que tienen contactos con mujeres que ejercen la prostitución.<sup>56,57</sup>

La edad promedio obtenida en este estudio para la menarquía fue de 11 años y para la primera relación sexual de 12 a 13 años, hecho descrito anteriormente en la literatura internacional para las Américas; otros autores, ubican la primera relación sexual entre los 12 y 14 años de edad.<sup>58</sup>

Llama la atención que 16.1% de las adolescentes de esta cambiaban frecuentemente de pareja y estaban infectadas por VPH; lo que demuestra que en el futuro habrá una prevalencia de lesiones de este tipo conjuntamente con múltiples enfermedades que pueden provocar daños permanentes o irreversibles, e incluso la muerte. Además, si se tiene en cuenta que aún no han tenido hijos, los especialistas están obligados a reevaluar las acciones de salud, a fin de fortalecer la educación sexual de este grupo etario.

Ahora bien, la mayoría de las personas infectadas por el virus del papiloma humano no presentan síntomas o problemas de salud y cuando estos aparecen son muy comunes a otros procesos ginecológicos; por tanto, no se piensa en esta entidad, pero en ocasiones, ciertos tipos de VPH pueden causar verrugas genitales, cáncer de cuello uterino y otros cánceres menos comunes (vulva, vagina, ano y pene).<sup>59</sup>

Es evidente entonces que el inicio precoz de las relaciones sexuales, la conducta sexual promiscua, así como la ausencia de protección durante el coito, son los factores predisponentes asociados con mayor frecuencia a la infección por VPH; los síntomas no son específicos de la entidad y el tratamiento con ácido tricloroacético es un proceder efectivo.

## **X. CONCLUSIONES.**

1. De acuerdo a la edad, el 50.0 por ciento tenía entre 17-19 años.
2. Según la procedencia, en el 43.5 por ciento era urbana.
3. El 53.2 por ciento tenía educación primaria; el 33.9 era analfabeta...
4. Según el estado civil, el 75.6 por ciento era soltera.
5. Según si estaba embarazada en ese momento, el 54.8 por ciento sí.
6. En los antecedentes obstétricos, el 95.2 por ciento tenía de 1-2 gestas; el 3.2 por ciento tenía de 1 y 2 partos cada uno respectivamente; el 4.8 por ciento tenía 3 abortos, y el 1.6 por ciento tenía 1 cesárea.
7. Según los antecedentes ginecológicos, el 56.5 por ciento presentó menarquía a los 11 años; el 61.3 por ciento pubarquia a los 11 años; el 43.5 por ciento telarquia a los 11 años; el 54.8 por ciento tuvo su primera relación sexual entre los 12-13 años, y el 83.9 por ciento tuvo de 1-2 compañeros sexuales.

## **XI. RECOMENDACIONES.**

1. Se debe mantener una estrecha relación entre las consultas infanto-juvenil y colposcopia, al fin de brindar una atención más integral a las adolescentes y enriquecer los conocimientos sobre educación sexual en este grupo de riesgo.
2. Es importante seguir trabajando para mejorar la educación sexual como estrategia formativa en forma temprana, considerando el rol fundamental de la familia en la comunicación así como en la transmisión de valores y reforzando y adaptando los programas de educación sexual y salud reproductiva a los requerimientos actuales de los adolescentes, abordándolo de manera integrada y dinámica, a fin de alcanzar el desarrollo humano y un manejo asertivo en su salud sexual y reproductiva.
3. Aumentar la capacitación del personal de salud en general, desde el primer nivel en forma constante, para atender al adolescente en el campo de la salud sexual y reproductiva, asumiendo el rol de docente y orientador, fomentando y educando en cuanto al manejo adecuado de los métodos de planificación familiar como herramienta preventiva para el desarrollo de una vida sexual responsable, respetuosa, sin consecuencias que obstaculicen el proyecto de vida del adolescente.
4. Promover la participación juvenil, a través de la sensibilización y capacitación de los adolescentes, en programas de salud sexual y reproductiva, para convertirlos en educadores, orientadores, consejeros, transmisores, a fin de aumentar el compromiso y la participación activa en la identificación de sus necesidades y de sus derechos sexuales y reproductivos.



## **XII. REFERENCIAS.**

1. Michala L, Argyri E, Tsimplaki E, [et al]. Human Papilloma Virus infection in sexually active adolescent girls. *Gynecologic Oncology* 126; 2012, 207–210.
2. Jon K. Hathaway, MD, PhD. Indiana. HPV: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012, Volume 55, Number 3, 671–680.
3. Apolinar López Uribe y cols. Infecciones por transmisión sexual en un grupo de adolescentes embarazadas *Rev Fac Med UNAM* Vol. 51 No. 4 Julio-Agosto, 2008.
4. Costa ACPJ, Almeida DRM, Santos Neto M, Araújo TM, Araújo MFM, Vieira NFC. Perceptions of pregnant adolescents on human papillomavirus: an exploratory study. *Online braz j nurs* [internet] 2014 Sep; 13 (4):634-44. Available from: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/4730>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico: pré- -natal e puerpério. Série direitos sexuais e direitos reprodutivos. Caderno n. 5. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília; 2006.
6. Yinfeng J, Huan G, Feifei L, Guangqi Z, Haixin D, Ling B, et al. Characterization of the high-risk human papillomavirus infection in Jining, China. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(2):275-76.
7. Brandão VCRAB, Lacerda HR, Ximenes RAA. Frequência de Papilomavírus Humano (HPV) e *Chlamydia trachomatis* em gestantes. *Epidemiol Serv Saúde*. 2010;19(1):43-50.
8. Ministério da Saúde (Br). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
9. Cirino FMSB, Nichiata LYI, Borges ALV. Knowledge, attitude and practice in the prevention of cervical cancer and HPV in adolescents. *Esc Anna Nery Enferm*. 2010;14(1):126-34. 7.
10. "Sexualidad en la adolescencia" Segundo Seminario Colombiano. Colectivo de autores. Asociación Salud con Prevención. Colombia, 1993.
11. Issler, Juan R. Embarazo en la Adolescencia, *Revista de Posgrado de la Cátedra Via Medicina* N° 107 - Agosto/2001, Página: 11-23, [en línea], fecha de

consultamarzode2013,en:[http://med.unne.edu.ar/revista/revista107/emb\\_adolescencia.html](http://med.unne.edu.ar/revista/revista107/emb_adolescencia.html).

12. Ley para la Protección de Niñas, Niños y Adolescentes, [en línea], fecha de consulta, febrerote 2013, en:<http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/185.pdf>.
13. López, F. y Fuertes, A.: "Para comprender la sexualidad". Editorial Verbo Divino, España, 1989.
14. Schiffman M, Castle PE. Human Papillomavirus: Epidemiology and Public Health. Arch Pathol Lab Med 2003;127:930-934.
15. Gynecology. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002;13:388-406
16. Schiffman M, Castle PE. Human Papillomavirus: Epidemiology and Public Health. Arch Pathol Lab Med 2003;127:930-934
17. Tatti, S. Colposcopia y patologías del tracto genital en la era de la vacunación. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2008;36.
18. Dell D, Chen H, Ahmad F, Stewart D. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. Obstet Gynecol 2000;96:653-656.
19. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001;285:2995.
20. Kristin M, Jessica A: Human Papillomavirus and Adolescents Girls. Current Women's Health 2002;2:468-475.
21. Moscicki AB Human Papilloma virus infection in adolescents. Pediatr Clin North Am 1999;46:783-807.
22. Lizano M, De la Cruz-Hernandez E, Carrillo\_Garcia A, Garcia\_Carranca A, Duenas Gonzalez A, Hernandez DM, Mohar A. Distribution of HPV-16 and -18 intratypic variants in normal cytology, intraepithelial lesions and cervical cancer in a Mexican population. Gynecol Oncol 2006; 102:230-235.
23. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papilloma viruses to escape the host immune response. Curr Cancer Drug Targets 2007;7:79-89.
24. Huh WK. Human Papillomavirus Infection: A concise review of natural history. Obstetrics and Gynecology 2009; 114:139-143.

25. Woodman Ciaran B J, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews*, 2007; vol.7: 11-22.
26. Jayshree RS, Sreenivas A, Tessa M, Krishna S. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. *J Med Res*. 2009; 13 :286-295.
27. Lizano et al, Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis *Cancerología* 4 (2009): 205-216.
28. González Merlo, J González Bosquet, E *Ginecología*, Barcelona. Ed. Masson. 3ra edición 2003.pag 226-231.
29. Jon K. Hathaway, MD, PhD. Indiana. HPV: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2012, Volume 55, Number 3, 671–680.
30. Schorge, John [et al] *Williams Ginecología*, Mexico. Ed. Mc Graw Hill. 1 ed 2009, pag 617-642, 646-653.
31. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, [et al]. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:46.e1-11.
32. Heideman D, Snijders P, Berkhof J, [et al]. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008; 115:938–946.
33. Muñoz N, M.D., Bosch F.X, M.D., de San jose S, M.D., [et al]. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
34. Naucler P, M.D., Ph.D., Ryd W, M.D., Törnberg S, M.D., Ph.D., [et al]. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2007; 357:1589-97
35. Schlect NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*. 2001;286:3106-3114.
36. Oaknin A., Díaz de Corcuera I., Rodríguez-Freixinós V., [et al]. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol*, 2012; 14:516-519.
37. Padilla-Paz L.A, MD. Human Papillomavirus Vaccine: History, Immunology, Current Status, and Future Prospects. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2005; Volume 48, Number 1, 226–240.

38. Roland KB, Soman A, Bernard VB, [et al]. Human papillomavirus and Papanicolaou test screening interval recommendations in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:447.e18.
39. Rosa MI, Fachel JMG, Rosa DD, [et al]. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199:617.e1-617.e7.
40. Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, [et al]. Human papilloma virus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:487.e1-487.e5.
41. Winer R.L, Ph.D., Hughes J.P, Ph.D., Feng Q, Ph.D., [et al]. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 2006; 354:2645-54.
42. Bernstein S.J, MD, Sanchez-Ramos L, MD, and Ndubisi B, MD, [et al]. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; Volume 185, Number 2, 185:308-17.
43. Haug C.J, M.D., Ph.D. Human Papillomavirus Vaccination — Reasons for Caution. *N Engl J Med.* 2008; 359-8
44. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:S4-S7.
45. Kitchener H.C. Genital virus infection and cervical neoplasia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* February 1988, Vol. 95, pp. 182-191.
46. Castellsagué, X.; Iftner, T.; Roura, E.; Vidart, JA.; Kijaer, S.; Bosh, X.; Muñoz, N.; Palacios, S.; San Martin, M.; Serradell, L.; Torcel-Pagnon, L.; Cortés. (2012) Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus Infection of the Cervix in Spain: The CLEOPATRE Study: *Journal of Medical Virology* 84:947-956 (2012), DOI: 10.1002/jmv.23282.
47. Woodman Ciaran B J, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews,* 2007; vol.7: 11-22.
48. Félix Valera, Mercedes A. et al, Incidencia del Virus del Papiloma Humano (HPV) en pacientes de 15 a 60 años asistidas en la clínica de patología de Cuello

Uterino del hospital Dr. Luís E. Aybar, Rev. Med. Dom. Vol. 71, No. 1, enero-abril 2010.

49. Frazer I H, Cox J T, Mayeaux E J Jr, Franco E L, Moscicki A B, Palefsky J M, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: S65-S81.
50. Fox P A, Tung M Y. Human papillomavirus, burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol* 2005, 6: 365-81.
51. Buck HW. Genital warts. *Clin Evid* 2005; 14: 1-13
52. Kenneth A A. Diagnosis and management of human papillomavirus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1007-8.
53. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Perfil de género y salud de la Subregión Andina, 2010. Panamá. 2011. Disponible en <http://new.paho.org>.
54. Steben M, Duarte Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007; 107 (2) (Suppl 1): S2-5.
55. Anorlu RI. What is the significance of the HPV epidemic? *Can J Urol.* 2008; 15 (1): 3860-5.
56. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2006; 43 (5): 624-9.
57. Aubin F, Preted J, Mousin C, Rietmuller D. Infection a papillomavirus humains. *Ann DermatolVenerol.* 2007; 134: 94-9.
58. Goncalves S, Castellá J, Carlotto M. Predictores de Conductas Sexuales de riesgo entre Adolescentes. *Rev Interamer de Psicol [en línea]* 2008; 41(2):161-166. Disponible en: <http://pepsic.bvs-psi.org.br/pdf/rip/v41n2/v41n2a06.pdf>.
59. Hanisch R, Gustat J, Hagensee ME, Baena A, Salazar JE, Castro MV, et al. Knowledge of pap screening and human papillomavirus among women attending clinics in Medellín, Colombia. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 10 (16): 247-51.
- 60.

### XIII. ANEXOS.

#### XIII.1. Cronograma.

ACTIVIDADES	Tiempo: 2016 – 2017		
Selección del tema	2015	Noviembre	
Búsqueda de referencias		Diciembre	
Elaboración del anteproyecto		Diciembre	
Sometimientoy aprobación	2017	Enero	
Revisión expedientes clínicos		Febrero	
Tabulación y análisis de la información		abril	
Redacción del informe		Mayo	
Revisión del informe		Mayo	
Encuadernación			
Presentación			

XIII.2. Instrumento de recolección de datos.

FRECUENCIA DE ADOLESCENTES CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO QUE ACUDIO LA CONSULTA DEL HOSPITAL REGIONAL TAIWAN 19 DE MARZO, AZUA EN UN PERIODO, 2013- 2015.

1. Edad: <10-13 años  14-16 años  17-19 años

2. Procedencia: Rural  Urbana  Urbana marginal

3. Escolaridad: Analfabeta  Primaria  Secundaria   
Universitaria  Técnica

4. Antecedentes obstétricos:

Gestas\_\_\_\_\_ Partos\_\_\_\_\_

Cesáreas\_\_\_\_\_ Abortos\_\_\_\_\_

5. Antecedentes ginecológicos:

Menarquía\_\_\_ años Pubarquia\_\_\_\_\_ años

Telarquía\_\_\_ años Primera relación sexual\_\_\_ años

No. compañeros sexuales\_\_\_\_\_ parejas.

6. Método diagnóstico: Papanicolaou tradicional  Citología de capa fina   
Colposcopia biopsia

### XIII.3. Costos y recursos

XIII.3.1 Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sustentante</li> <li>• Dos asesores</li> <li>• Archivistas y digitadores</li> </ul>				
XIII.3.2 Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		4 resmas	130.00	520.00
Papel Mistique		2 resmas	80.00	160.00
Lápices		1 docena	180.00	180.00
Borras		5 unidades	3.00	15.00
Bolígrafos		1 docena	4.00	36.00
Sacapuntas		5 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector Cartuchos HP 45 A y 78 D				
Calculadoras		2 unidades		1,200.00
		2 unidades		150.00
XIII.3.3 Información				
Adquisición de libros				
Revistas				
Otros documentos				
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)				
XIII.3.4 Económicos				
Papelería(copias)		1250 copias	2.00	2,500.00
Encuadernación		12 informes	700.00	8,400.00
Alimentación				2,200.00
Transporte				2,000.00
Imprevistos				3,000.00
Total				\$20,379.00

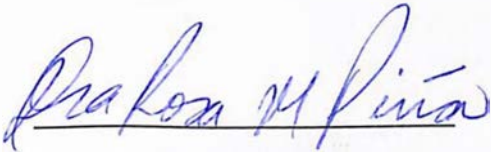


XII.4. Evaluación.

Sustentante:

\_\_\_\_\_  
Dr. Francisco Ramírez cuevas

Asesores:



Dra. Rosa Magalis Piña  
(Clínica)

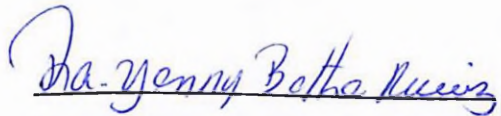


Dra. Claridania Rodríguez  
(Metodológico)

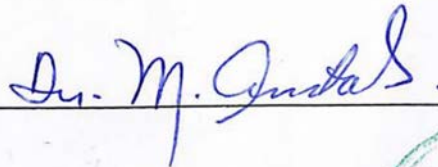
Jurado:



Autoridades:

  
Coordinador de Residencia de  
Medicina Familiar y Comunitaria

\_\_\_\_\_  
Jefe de Departamento



\_\_\_\_\_  
Jefe de Enseñanza



\_\_\_\_\_  
Dra. Claridania Rodríguez



\_\_\_\_\_  
Dr. José Asilís Zaiter

Decano de la Facultad de  
Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: 10/mayo/2017

Calificación: 92