

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADO AL USO DE
ANTICONCEPTIVOS ORALES EN MUJERES QUE ASISTEN A CONSULTA
DE PATOLOGÍA DE CUELLO UTERINO DEL HOSPITAL DE LA MUJER
DOMINICANA, JULIO, 2021- ENERO, 2022.



Trabajo de grado presentado por Nathaly Elisa Carrasco Crooke y Karla María

Palmero para optar por el título de:

DOCTOR EN MEDICINA

Santo Domingo, D.N. 2021

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción.....	9
I.1. Antecedentes.....	10
I.2. Justificación.....	15
II. Planteamiento del problema.....	17
III. Objetivos.....	18
III.1. General	18
III.2. Específicos... ..	18
IV. Marco teórico	19
IV.1. Virus del Papiloma Humano	19
IV.1.1. Historia... ..	19
IV.1.2. Definición	20
IV.1.3. Etiología	21
IV.1.4. Clasificación	23
IV.1.5. Fisiopatología.....	25
IV.1.6. Epidemiología	27
IV.1.7. Diagnóstico	29
IV.1.7.1. Clínico	33
IV.1.7.2. Laboratorio.....	36
IV.1.8. Tratamiento	40
IV.1.9. Pronóstico y evolución	46
IV.1.10. Prevención	47
IV. 2. Anticonceptivos orales.....	50
IV. 2. 1. Definición	50
IV. 2. 2. Clasificación.....	52
IV. 2. 3. Fisiopatología.....	52
IV. 2. 4. Epidemiología	55
V. Operacionalización de las variables... ..	59

VI. Material y métodos.....	61
VI.1. Tipo de estudio	61
VI.2. Área de estudio.....	61
VI.3. Universo.....	61
VI.4. Muestra.....	61
VI.5. Criterio	62
VI.5.1. De inclusión	62
VI.5.2. De exclusión	62
VI. 6. Instrumento de recolección de datos.....	62
VI. 7. Procedimiento.....	62
VI.8. Tabulación	63
VI.9. Análisis.....	63
VI.10. Consideraciones éticas.....	63
VII. Resultados.....	65
VIII. Discusión	77
IX. Conclusiones.....	79
X. Recomendaciones.....	80
XI. Referencias.....	81
XII. Anexos.....	85
XII.1. Cronograma.....	85
XII.2. Consentimiento informado	86
XII.3. Instrumento de recolección de datos.....	87
XII.4. Costos y recursos.....	88
XII.5. Evaluación	89

AGRADECIMIENTO

Los agradecimientos inician exaltando a Dios sobre todas las cosas, por ser nuestra ayuda y sustento, por permitirnos alcanzar nuestro objetivo, por llenarnos de Fe y esperanza en los momentos más incómodos del camino, sino fuera por su gracia no estaríamos aquí, damos gracias por la oportunidad que nos ofreció de tenernos la una a la otra.

Gracias encarecidas a aquellas personas que hicieron posible que este trabajo se llevará a cabo, nuestros asesores, la Doctora Rut Estel Villegas y el Doctor Ruben Dario Pimentel, por su dedicación durante la elaboración de esta investigación, por prestar atención a los detalles y ayudarnos a llegar a la meta.

Agradecemos al laboratorio de patología molecular MEDIPATH, establecimiento que participó en el desarrollo de este proyecto, y abrieron sus puertas para la realización de las pruebas correspondientes de nuestro estudio.

Nathaly Elisa Carrasco Crooke

Karla María Palmero

DEDICATORIAS

En primer lugar a Dios, que ha sido mi sustento a lo largo de mi carrera, y si no fuera por él no habría llegado hasta aquí.

A mis padres Ramona Estela Crooke Morales y Ellis Carrasco Diaz, por su apoyo incondicional y por nunca dudar de mi.

A mis abuelos Elsa Ramona Morales y Tomas Crooke, por enseñarme que la vida trata de vencer los obstáculos que se presentan.

A mi tía Belinda Crooke, por siempre estar en los momentos que más la necesite, al igual que mis primas Niurby Pamela Medina y Jatnna Paola De la Cruz.

A mi novio Robert Henriquez Martinez, que ha estado conmigo en los buenos y malos momentos.

A mis amigos que fueron parte de esta trayectoria Julio Arias, Nicole Mendoza, Yamilette Velazquez, Laura Ogando, Loren De Jesus, Elaine Padilla y Yadira de Jesus, gracias por permanecer.

A mi compañera de tesis Karla Maria Palmero, porque a pesar de las dificultades pudimos salir con éxito de este proceso.

Agradezco a cada una de estas personas por siempre estar en las buenas y en las malas, y por detenerse a darme un consejo en momentos que los necesite, por brindarme su ayuda sin esperar nada a cambio, les amo.

El éxito se trata de llegar a la meta, sin importar los altibajos que se presenten y cuando te sientas exitoso no te detengas solo en ese instante continua para que lo bueno sea mejor cada dia; algo muy importante: no olvidarse de ser mejor persona, cada instante de nuestras vidas.

Nathaly Elisa Carrasco Crooke

Gracias Dios, sin ti nada es posible, si he llegado hasta este punto de la carrera es por Ti, porque en la ansiedad sentí tu presencia, y en el desvelo sentí tu refugio, hoy escribo estas dedicatorias a aquellos que permitiste que estuvieran ahí en cada paso.

A mi madre y amiga, quien nunca dudó de la pasión en mi corazón, y apostó todo a que lo lograria, Maria Elizabeth Palmero Valerio, hoy tu niña crece y sube un escalón más.

A mi esposo, Raudys Manuel Melian Cruz, quien decidió, no solo unir su vida conmigo, sino también unirse a mi propósito, no importó días lluviosos o soleados, nunca dejó de aconsejarme y ser mi ayuda idónea.

A mis hermanas gemelas, Bianca Palmero y Lissa Palmero que a pesar de tomar caminos distintos en la vida profesional, siempre me dieron la mano al caer, el hombro al llorar, y el aplauso al lograr.

A la familia Palmero, porque cada uno, tíos, tías, primos, se mantuvieron pendientes al pasar de los años, y se sintieron orgullosos de cada cosa que obtenía en el camino.

A aquellos amigos que han sido más que hermanos en la angustia, Marla Michelle Pelletier Navarro, Saly Yaneli Mateo Roa, Audry Scarlet Peña Sierra, por sonreír mientras reía, y por llorar cuando lloraba.

A mi compañera de tesis, Nathaly Elisa Carrasco Crooke, por ayudar, aconsejar, empujar, escuchar cuando fue necesario, lo logramos juntas.

Dedico estas líneas a todos aquellos que me regalaron una oración, pastores y hermanos de la congregación, que doblaron sus rodillas para que mi sueño no se cayese. Gracias, el camino aun empieza, las metas no han terminado, este es solo un paso de lo que falta por llegar a mi vida.

Delítate asimismo en Jehová, Y él te concederá las peticiones de tu corazón. Encomienda a Jehová tu camino, Y confía en él; y él hará. Salmos 37.

Les amo y les bendigo.

Karla María Palmero

RESUMEN

Introducción: La infección por VPH tiene la consideración de ser la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Su interés radica en que algunos tipos son de alto riesgo oncogénico, principalmente los serotipos 16 y 18. La prevalencia de infección en mujeres es relativamente alta, principalmente en mujeres jóvenes.¹

Objetivo: determinar la asociación que existe entre el Virus del Papiloma Humano y el uso de anticonceptivos orales en mujeres que asisten a la consulta de ginecología del Hospital de la Mujer Dominicana, durante el periodo de estudio, Julio 2021-Enero 2022.

Método: un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, de recolección prospectiva de datos.

Resultado: Se evaluaron 291 pacientes que tuvieron resultado positivo para Virus de Papapiloma Humano, de las cuales 52.6 por ciento utilizaban anticonceptivos orales; de las pacientes que obtuvieron resultado negativo para Virus del Papiloma Humano, el 54.1 por ciento informó el uso de anticonceptivos orales. De las 153 pacientes que utilizaban anticonceptivos orales, el rango de edad con mayor proporción fue el de 40-44 años. En cuanto a los antecedentes ginecoobstétricos la sexarquia menor a 20 años, representó un 94 por ciento de los resultados de prueba de papanicolaou en base líquida de la pacientes que utilizan anticonceptivos, de los cuales un 65.9 por ciento es representado por resultados positivos para el Virus del Papiloma Humano.

Conclusión: Un 50.4 por ciento obtuvo resultados positivos para el Virus del Papiloma Humano y un 54.1 resultados negativos. La edad de mayor frecuencia fue de 40-44 años para ambos grupos.

Palabras claves: Virus del Papiloma Humano, Asociación, Anticonceptivos orale

ABSTRACT

Introduction: HPV infection is considered the most common sexually transmitted disease in the world. Its interest lies in the fact that some types are high oncogenic risk, mainly serotypes 16 and 18. The prevalence of infection in women is relatively high, mainly in young women (up to 70 percent).¹

Objective: to determine the association that exists between the Human Papillomavirus and the use of oral contraceptives in women who attend the gynecology consultation of the Dominican Women's Hospital, during the study period, July 2021-January 2022.

Method: an observational, descriptive, cross-sectional, prospective data collection study.

Result: 291 patients who tested positive for Human Papapiloma Virus were evaluated, of whom 52.6 percent used oral contraceptives; of the patients who tested negative for Human Papillomavirus, 54.1 percent reported the use of oral contraceptives. Of the 153 patients who used oral contraceptives, the age range with the highest proportion was 40-44 years. As for the gynecological-obstetric history, sexarchy under 20 years of age, accounted for 94 percent of the liquid-based Pap test results of patients using contraceptives, of which 65.9 percent is represented by positive results for Human Papillomavirus.

Conclusión: 50.4 percent tested positive for the Human Papillomavirus and 54.1 percent tested negative. The most frequent age was 40-44 years for both groups.

Keywords: Human Papillomavirus, Association, Oral contraceptives

I. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la subfamilia de virus papilomaviridae que afectan células superficiales de la epidermis y las mucosas, aunque pueden penetrar en las capas de la piel y multiplicarse. Hay aproximadamente 100 tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH), de los cuales 30 o 40 infectan el tracto genital, divididos en grupos de alto y bajo riesgo oncogénico. La infección clínica se hace visible por la aparición de condilomas, y puede continuar la aparición de displasias cervicales que constituyen lesiones premalignas de las células del cuello uterino, divididas en leve, moderada o severa.¹

La infección por VPH tiene la consideración de ser la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Su interés radica en que algunos tipos son de alto riesgo oncogénico, principalmente los serotipos 16 y 18. La prevalencia de infección en mujeres es relativamente alta, principalmente en mujeres jóvenes (hasta un 70 por ciento). El diagnóstico de la infección del VPH supone, en algunas mujeres, enfrentarse a una esfera llena de sentimientos encontrados.¹

El 90 por ciento de los hombres y mujeres dominicanos han sido contagiados por el Virus, uno de los causantes del cáncer cérvico-uterino, a través de las relaciones sexuales con múltiples parejas.²

Algunos de los factores de riesgo para ser infectado son el inicio de la vida sexual activa a edades tempranas, múltiples parejas sexuales, historial de enfermedades de transmisión sexual, verrugas genitales, que la pareja sexual tenga cáncer de cérvix o pene, multiparidad, tabaquismo, bajo nivel socioeconómico y/o de estudios; pobreza; drogadicción, la existencia de enfermedades que deprimen el sistema inmunológico, mala alimentación, higiene inadecuada, uso de anticonceptivos orales. Si bien un número mayor de parejas sexuales está fuertemente relacionado con las infecciones de transmisión sexual, esto se debe a la probabilidad mayor de entrar en contacto con un agente infeccioso.¹

Un estudio longitudinal prospectivo que documentó la maduración del cuello uterino en mujeres adolescentes sanas, concluyó que el uso de

anticonceptivos fue un factor clave para acelerar este proceso, el cambio fue de dos punto tres por ciento por cada cuatro meses de uso, en comparación con la falta de uso de anticonceptivos orales ($p=0,04$). Es decir, se observó una aceleración promedio de 14 por ciento en la maduración durante dos años debido al uso continuo de anticonceptivos orales, exacerbando la vulnerabilidad del epitelio a infección por Virus del Papiloma Humano (VPH).³

I.1. Antecedentes

En 2018 Bosch J.M., Serrano J.R., González J.V., Lobo P., López-Arregui E., Quesada M., Ramón y Cajal J.M., Vanrell C. realizaron una investigación en España sobre los Métodos Anticonceptivo, Infección VPH, y Lesiones Premalignas de Cuello Uterino, con el objetivo de elaborar recomendaciones, con el rigor de otorgar evidencia científica, que faciliten tanto a los profesionales como a las mujeres que toman decisiones, también para poder valorar el impacto de las recomendaciones, se ha revisado la evidencia científica al respecto sin perder de vista el objetivo fundamental de los anticonceptivos: el control de la natalidad. En este aspecto, numerosos estudios describen la influencia que la multiparidad ejerce sobre la historia natural de la infección VPH, que representa también un cofactor de riesgo, independiente e irreversible, y cuyo impacto está probablemente infraestimado cuando se evalúa la conveniencia del uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos. Se incluyó 28 estudios (24 de casos y controles y 4 de cohortes) con 12.531 mujeres con CCU concluyó que: el riesgo de las usuarias aumentaba con el tiempo de uso: el riesgo se multiplicaba por 1,1 (IC 95% 1,1-1,2) para usuarias de menos de 5 años; por 1,6 (1,4–1,7) si los AHCO se utilizaban entre 5 y 9 años; y por 2,2 (1,9–2,4) si la duración era mayor de 10 años. Estos datos se mantenían después de ajustar el riesgo por positividad para VPH, número de parejas sexuales, cribado, tabaquismo o uso de métodos de barrera.⁴

En 2019 Bobadilla M.L., Villagra V., Zorrilla M.E., Olmedo G., Rivero M.C., Franco F., Roscher G., Rodríguez H., Giménez D., González B.C., Basiletti J.,

Picconi M. A explicaron la detección y tipificación del Virus Del Papiloma Humano en el marco de tamizaje virológico para lesiones del cuello uterino, mencionando que estrógenos o progestágenos aumentan la expresión de genes del VPH en el cuello uterino a través de receptores de progesterona y elementos de respuesta a hormonas en el genoma viral. El estudio de tipo transversal se realizó en mujeres de 25 a 64 años que consultaron en servicios de Patología Cervical del MSPyB. Se utilizó el Cobas 4800 HPV Test (Roche) que permite la detección individual de VPH-16 y VPH-18 y un pool de otros VPH-AR que incluye 12 genotipos de alto riesgo. Los otros VPH-AR fueron tipificados por hibridación reversa en línea (RLB). Los resultados obtenidos mostraron que entre las 495 mujeres incluidas, se detectaron 72 casos positivos (14,5%) de VPH-AR. Se identificaron 19 tipos virales; siendo el más frecuente VPH-16 (2,1%), seguido del VPH-31, 33, 58 y 66; el VPH-18 aparece en sexto lugar. Dentro de su investigación, a través de un meta-análisis se halló que en las usuarias de anticonceptivos hormonales el riesgo de Cáncer de Cuello Uterino (CUU) aumenta con la duración de su uso y que dicho riesgo disminuye una vez que interrumpe su utilización.⁵

Zagaceta G. Z en 2017 desarrolló una investigación en Lima, Perú, donde un grupo de pacientes fueron estudiadas, con el objetivo de determinar el porcentaje de lesiones asociadas a diferentes métodos anticonceptivos; el diseño metodológico consistió en un estudio de tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo y de diseño casos y controles, donde trabajaron con una muestra conformada por 96 usuarias divididas en dos grupos: 48 usuarias con resultados citológicos anormales (casos) y 48 usuarias con resultados citológico normales (controles), pareados por edad y paridad. En los resultados se observó que el 93.8 por ciento de las usuarias tenía lesión intraepitelial de bajo grado y el 6.2 por ciento, lesión intraepitelial de alto grado. En el grupo con citología cérvico uterina anormal, un 48 por ciento usaba anticonceptivos orales combinados y un 25 por ciento ampolla trimestral. En el grupo con citología cérvico uterina normal, un 48 por ciento usaba ampolla trimestral y un 27 por ciento preservativos. El uso de anticonceptivo oral combinado se asocia a los resultados citológicos cérvico uterino anormales

($p=0.000$; $OR=7.91$). Asimismo, hubo asociación entre el uso del anticonceptivo ampolla trimestral y el resultado citológico cérvico uterino normal ($p=0.019$).⁶

Sánchez E., Patiño N., Espinosa J., Quintero L., Bedoya A. seleccionaron a un grupo de pacientes universitarias mayores de 18 años, con el objetivo principal de encontrar diferencias significativas entre la parte de estudiantes vacunadas y las no vacunadas respecto a algunos de los factores de riesgo para adquirir la infección por VPH, el estudio fue de tipo descriptivo transversal, y basaron el informe en los factores de riesgo existentes para adquirir la infección, comparando la población que usaba o no la vacuna. En medio de su proceso de investigación se dieron cuenta que en comparación con las estudiantes vacunadas la mayoría de las estudiantes no vacunadas tienen más de tres compañeros sexuales ($P = 0,001$), no usan el preservativo ($P = 0,015$) y usan anticonceptivos orales hormonales ($P = 0,018$) concluyendo que este grupo era el más vulnerable ante las lesiones por el VPH, a parte de que solo el 23% del grupo de estudio había recibido la vacuna.⁷

En el 2017, la asociación española de patología cervical y colposcopia realizó una investigación, donde indicaron que el uso a largo plazo de los Anticonceptivos Orales Combinado (AOC) puede aumentar el riesgo de carcinoma cervical hasta cuatro veces en mujeres positivas para el Virus Papiloma Humano (VPH). El estudio fue aleatorizado de tipo observacional. Luego de sus investigaciones concluyeron que los estrógenos y progestágenos aumentan la expresión de algunos genes del Virus del Papiloma Humano (VPH) y puede promover la proliferación de células del cuello uterino, aumentando la probabilidad de la transformación neoplásica.⁸

En Abril 2018, en Bucaramanga, Colombia, se llevó a cabo un análisis, con el fin de descubrir qué tipo de anticonceptivos era utilizado por las pacientes con genotipos de Virus del Papiloma Humano (VPH-AR). Se realizó un estudio analítico de corte transversal donde se evaluaron mujeres entre 30 a 65 años. Se verificó que los anticonceptivos hormonales fueron frecuentemente utilizados, donde el 42,1 por ciento reportó el uso de anticonceptivos orales (ACO) y el 31,6 por ciento anticonceptivos inyectables (ACI). En contraste el

uso actual de estos métodos fue reportado por el 4,5 por ciento y el nueve por ciento de las participantes, respectivamente.³

Hernando P.N.I en Madrid recopiló información de las pacientes que emplean anticoncepción hormonal combinada oral y las que no usan ningún método anticonceptivo, donde fue estudiada una muestra inicial de 87 pacientes en un estudio observacional descriptivo retrospectivo de corte transversal de una serie de conizaciones cervicales con asa de diatermia. En el resultado la Odds Ratio de la relación entre la anticoncepción hormonal combinada vía oral o no emplear ningún método anticonceptivo, con la persistencia del VPH a los 6 meses de la conización, en el resultado en la muestra es de 0,671, con un intervalo de confianza del 95 por ciento desde 0,421 a 1,069.⁹

En la Universidad de Laguna, España, Sigut M. V., realizó una investigación con el propósito de estudiar la incidencia y la relevancia de los factores adversos que podrían conllevar el uso de la anticoncepción oral, donde mencionó que hay una fuerte asociación entre el uso de AOC y el riesgo de cáncer de cérvix por el aumento de la infección por VPH. Concluyó que los Anticonceptivos Orales Combinados (AOC) actúan como un cofactor en el desarrollo del cáncer.⁸

En Ecuador un determinado grupo de mujeres fueron examinadas en un estudio sobre la infección del Virus del Papiloma Humano VPH, con la intención de especificar qué genotipos del VPH eran los más frecuentes. En un estudio prospectivo, transversal y comparativo se estudiaron 84 mujeres en edad reproductiva, que hubieran utilizado anticonceptivos orales durante más de tres años como método de planificación familiar y que por estudios de colposcopia, patología y citología tuvieran lesiones cervicales. En su trabajo vieron que el genotipo 31 fue el más frecuente (56,9 por ciento; 29/51), seguido por el genotipo 58 (43,1 por ciento; 22/51). Las mujeres mayores de 50 años, tenían una probabilidad menor de estar infectadas (3,9 por ciento; 2/51). La probabilidad de infección fue mayor en mujeres solteras, con antecedentes de infecciones de transmisión sexual, que padecían procesos cervicales inflamatorios, y en las fumadoras. Algo importante dentro de esta investigación

es que la infección con genotipo 66 estuvo más asociada al uso de anticonceptivos hormonales (53,3 por ciento; 8/15); $p= 0,045$, $RP= 3,08$ IC 95 por ciento (1,00-9,46).¹⁰

En Lima, Perú, en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, 2017, se realizó un procedimiento con el objetivo de determinar la asociación del uso de métodos anticonceptivos con la lesión intraepitelial escamosa de cérvix. En la investigación se contó con la participación de 272 mujeres, donde se utilizó la ficha de recolección de datos, se identificaron 136 casos y controles por muestreo sistemático. El análisis estadístico para determinar la intensidad de asociación entre las variables independientes (uso de métodos anticonceptivos) y las variables dependientes (lesiones intraepiteliales escamosas de cérvix) fue la estimación del riesgo mediante Odds Ratio (OR), todas las comparaciones se realizaron con un Intervalo de Confianza (IC) 95 por ciento. Se utilizó el método estadístico de Chi². La información fue procesada utilizando el software estadístico IBM SPSS V25. Los resultados muestran que el 83,8 por ciento de pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de cérvix utilizan métodos anticonceptivos orales y el 68,4 por ciento con una citología Papanicolaou negativa utilizan otros métodos anticonceptivos. Con respecto al uso de métodos anticonceptivos específicos de la investigación, en primer lugar, se encuentra el uso de anticonceptivos orales combinados con un OR de 4,31, en relación a la edad de las pacientes, las pacientes mayores o iguales de 40 años presentan un OR de 3,33 estas asociaciones son estadísticamente significativa porque tienen un valor $p < 0,05$.¹¹

Enrique C. Sotomayor, Guayaquil, Ecuador, realizó un trabajo de investigación de tipo descriptivo, de carácter retrospectivo y de diseño no experimental, donde buscó determinar los factores de riesgo del Cáncer Cervicouterino y su asociación con la infección por el Virus del Papiloma Humano. Los resultados de esta investigación determina los factores de riesgo implicados en la patogénesis del Cáncer Cervicouterino tales como el uso de métodos anticonceptivos orales en un 84 por ciento, las múltiples parejas sexuales con el 64 por ciento, el hábito de fumar con un 78 por ciento, y la

unión libre con el 45 por ciento marcan la incidencia para la aparición de Cáncer Cervicouterino y su asociación con la infección por el Virus del Papiloma Humano en las mujeres que fueron objetos del estudio de investigación.¹²

En el 2019 Paniagua B.S., Arguelles M.P. Realizaron una investigación en el Hospital de la Mujer Dominicana sobre la Persistencia y la progresión de la Neoplasia Intraepitelial Grado I, se describe que el uso prolongado de Anticonceptivos orales es un cofactor para que el riesgo del Cáncer de cérvix aumenta, sobre todo en pacientes portadoras del VPH en una proporción de cuatro a uno, comparado con las mujeres que no están infectadas con el virus del VPH. Se evaluaron 111 pacientes, de estos, el 25,2 por ciento se evidenció tener lesiones persistentes de NIC I y 9,9 por ciento presentó un progreso de la lesión. El rango de edad más afectado por el NIC I fue de 40-49 años. Los antecedentes obstétricos más relevantes para la persistencia y progresión del NIC I fueron el número de gestaciones y partos. En cuanto a la menarquía en la mayoría de las pacientes estuvo entre el rango habitual (11-14 años), las pacientes menopáusicas evaluadas fueron 24,0 por ciento con tendencia a la remisión; referente a la sexarquía, fue de manera precoz (antes de los 18 años) en el 78,6 por ciento de la población en la cual persiste la lesión y de 81,9 por ciento en el grupo de progresión. El hábito tóxico más común fue el consumo de alcohol frecuente en un 79,2 por ciento.²²

I.2. Justificación

Existen mecanismos que predisponen a pacientes que toman anticonceptivos orales a ser más vulnerables para contraer el Virus del papiloma humano; en este grupo de pacientes que recurre al uso de anticoncepción oral, la mayoría se auto planifican ignorando los riesgos. Es importante destacar que los anticonceptivos orales actúan directamente en el lugar que el VPH se desarrolla, por esta razón es relevante indagar la rápida expansión del virus, determinando si está asociado al uso de anticonceptivos orales.

Las referencias describen que las hormonas sexuales son esenciales para la diferenciación y maduración del cuello uterino e influyen en su vulnerabilidad a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH). El epitelio cervical permanece relativamente inactivo hasta la pubertad, momento en el que debido a la influencia hormonal, las células basales del epitelio columnar prepuberal se transforman en células escamosas mediante un proceso fisiológico denominado metaplasia escamosa. Esta zona de transformación, en la que se ubica la unión escamocolumnar, es el área anatómica más susceptible a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH).⁴

En este contexto, de poder evaluar la asociación entre el VPH y el uso prescrito o no de los anticonceptivos orales, ofrecerá herramientas a los gestores de la salud para desarrollar estrategias que impacten en la salud sexual y reproductiva de las mujeres, no solo en el ámbito de la planificación familiar, sino en la prevención del cáncer cérvico uterino.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por virus del papiloma humano (VPH) tiene la consideración de ser la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Su interés radica en que algunos tipos de Virus del Papiloma Humano (VPH) son de alto riesgo oncogénico. La prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres es relativamente alta, hasta en un 60 a 70 por ciento de la población femenina joven. El diagnóstico del Virus del Papiloma Humano (VPH) en muchas mujeres supone un momento de angustia. Las infecciones persistentes por Virus del Papiloma Humano (VPH) se consideran ahora como la causa principal de cáncer cervical. Anualmente, el cáncer cervical afecta a cerca de medio millón de mujeres en el mundo y cobra 250000 vidas.¹²

La tasa de uso de métodos anticonceptivos modernos en mujeres de 15 a 49 años aumentó de 22 a 69 por ciento durante los últimos 50 años en República Dominicana.²

¿Cuál es la asociación entre el Virus del Papiloma Humano y el uso de anticonceptivos orales en mujeres que asisten a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, durante el periodo de estudio, Julio, 2021- Enero, 2022?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la asociación que existe entre el Virus del Papiloma Humano y el uso de anticonceptivos orales en mujeres que asisten a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022.

III.2. Específicos:

Determinar la asociación que existe entre el Virus del Papiloma Humano y el uso de anticonceptivos orales en mujeres que asisten a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022:

1. Edad
2. Sexarquia
3. Parejas sexuales
4. Antecedentes ginecoobstetricos
5. Hábitos tóxicos
6. Clasificación de los anticonceptivos orales

IV. MARCO TEÓRICO

IV. 1. Virus del Papiloma Humano

IV.1.1.Historia

La transmisión sexual, como un factor de riesgo para el desarrollo de Cáncer de Cuello, fue descrita desde 1842 por Domenico Rigoni-Stern, mientras que el origen infeccioso de las verrugas fue establecido en 1907 por Giuseppe Ciuffo; no fue sino hasta 1983 que se relaciona la infección por Virus del Papiloma Humano como una causa de Cáncer de Cuello Uterino, momento en el cual el ADN del Virus de Papiloma Humano 16 fue aislado en cerca de 60 por ciento, de las muestras de tejido que Harald zur Hausen y su equipo de investigadores habían examinado. Harold zur Hausen es el investigador merecedor del premio Nobel por ser el pionero en la investigación de los Virus del Papiloma Humano (VPH) relacionados con cáncer. Antes de que zur Hausen y colaboradores en su laboratorio de Alemania, descubrieran y aislaran los virus oncógenos se sospechaba más del virus del herpes simple tipo dos y pocos científicos apoyaban la teoría de zur Hausen. Pocos años después, la hipótesis del virus herpes simple dos se descartó, pues no logró identificarse su genoma en la mayoría de los tumores cervicouterinos.¹³

Para analizar su hipótesis, zur Hausen inició una gran búsqueda del Virus del Papiloma Humano en cualquier tipo de lesiones cervicales. A finales de la década de 1970, se contaba ya con la tecnología de ADN, que se utilizó para aislar el genoma de los Virus del Papiloma Humano identificados en las verrugas. Mediante ensayos de hibridación y restricción demostraron que los virus que aislaban de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, así que se procedió a clasificarlos por tipos en uno, dos, tres, cuatro y así de forma sucesiva, según se iban descubriendo nuevos subtipos del virus.¹³

En 1980, con el ADN del Virus del Papiloma Humano uno como sonda, Lutz Gissman (profesor asociado en el laboratorio de zur Hausen), identificó y aisló el genoma del Virus del Papiloma Humano seis de un condiloma acuminado y con la sonda del mismo virus descubrió el Virus del Papiloma Humano 11 en un papiloma laríngeo. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el Virus del Papiloma Humano 16 y

un año después el Virus del Papiloma Humano 18, a partir de muestras de Cáncer de Cuello Uterino. Más adelante se demostró que 60 por ciento a 70 por ciento de las mujeres con Cáncer de Cuello Uterino presentaba estos dos tipos virales.¹³

Esta fue la primera evidencia experimental sólida de la asociación del Virus del Papiloma Humano (VPH) con el Cáncer de Cuello Uterino (CaCu). De esta forma, se fortaleció la hipótesis del Virus del Papiloma Humano (VPH) como agente causal del Cáncer de Cuello Uterino (CaCu) y creció en gran medida el interés por la investigación entre este virus y otras neoplasias genitales. Al continuar con la investigación, el grupo de zur Hausen descubrió otros tipos virales y mecanismos moleculares en los que los Virus del Papiloma Humano (VPH) participan en la carcinogénesis.¹³

Gissman, como investigador del grupo de zur Hausen, participó en la búsqueda de los mecanismos de la respuesta inmunitaria del huésped contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) y las células tumorales. Aunque en ese momento no se trabajó directamente en el desarrollo de una vacuna, sus observaciones han sido de gran utilidad puesto que sentaron las bases para el uso eficaz de los virus like particles (VIP), que son viriones vacíos, sin genoma viral, producidos en forma recombinante en el laboratorio.¹³

IV. 1.2. Definición

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un virus pequeño, sin envoltura, formado por un ADN de doble cadena el cual establece una infección persistente que puede permanecer subclínica en la piel o el aparato genital por 10 a 20 años, pero puede promover la aparición de verrugas. Este virus expresa una gran diversidad, y se han descrito hasta la actualidad más de 90 genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH). Los Virus del Papiloma Humano (VPH) se pueden clasificar en un subgrupo que infecta el epitelio plano estratificado y otro que infecta el epitelio de las mucosa.¹⁴

IV.1.3. Etiología

Historia natural de la infección por Virus Papiloma Humano (VPH)

Existen cuatro fases fundamentales en el desarrollo del cáncer de cuello de útero: infección, persistencia, progresión e invasión. La mayoría de los hombres y de las mujeres sexualmente activos, se infectan por el Virus del Papiloma Humano (VPH) al menos una vez a lo largo de la vida, pero solo una minoría pequeña de las mujeres infectadas desarrollará lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino.¹⁶

La mayoría de las infecciones son asintomáticas y regresan espontáneamente en los dos años siguientes; las infecciones que persisten más de dos años se asocian con mayor frecuencia a lesiones precancerosas.⁸ El uso a largo plazo de anticonceptivos orales, la alta paridad, el consumo de tabaco, la co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la inmunosupresión, han sido identificados como cofactores establecidos en la persistencia y progresión de la infección a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y a carcinoma de cuello uterino.¹⁶

Los factores de riesgo para la adquisición de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) han sido históricamente asociados a:¹⁶

- Inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana.
 - Un elevado número de parejas sexuales nuevas y recientes.
 - Un elevado número de parejas sexuales del marido o de la pareja masculina.
- Estos parámetros de comportamiento sexual se asocian con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en las mujeres, y a un mayor riesgo de infecciones anales, y de tumores de ano y de pene en los hombres homosexuales.⁸

La transmisión de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) se produce principalmente a través de las relaciones sexuales, principalmente mediante coito vaginal o anal. Se han notificado otras formas de transmisión mucho menos frecuentes, como el contacto a nivel de la piel de los genitales (por ejemplo, pene - vulva), y transmisión de madre a hijo, pero su implicación en el cáncer de cuello uterino es probablemente marginal. Otra vía de transmisión del VPH es el sexo oral.⁸ Por lo tanto, la mayoría de las infecciones

por VPH son transitorias, y por lo general remiten en unos meses. Alrededor del 80 por ciento se eliminarán en dos años (eliminación - aclaramiento).¹

Persistencia y progresión

La persistencia se define como la detección del mismo tipo del Virus del Papiloma Humano (VPH) en dos o más ocasiones, con un intervalo de tiempo determinado entre las exploraciones. No se ha reconocido oficialmente ningún punto de corte entre la transitoriedad y la persistencia.⁸ La persistencia de tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo es necesaria para el desarrollo, el mantenimiento y la progresión de las lesiones precancerosas. Solamente una pequeña proporción de las infecciones será persistente y el tiempo que transcurre entre la infección y las primeras evidencias microscópicas de la existencia de lesiones precancerosas puede ser sorprendentemente corto, a menudo cinco años.¹⁶

La persistencia a largo plazo no se correlaciona estrictamente con la carcinogenicidad de los tipos de VPH, puesto que algunos tipos no carcinogénicos también muestran persistencia de larga duración (por ejemplo, el Virus del Papiloma Humano 61 (VPH 61)).¹⁶

Factores de riesgo para la persistencia de la infección

Cofactores ambientales y exógenos

-Consumo de tabaco

Se han identificado productos derivados del tabaco en el moco vaginal de las mujeres fumadoras. Las mujeres fumadoras con una infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) tienen mayor riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso del cuello uterino. El riesgo aumenta con el número de cigarrillos diarios. El tabaquismo también reduce la respuesta inmunitaria a las infecciones.¹⁶

Según los resultados de una reciente meta-análisis, el tabaquismo pasivo puede incrementar el riesgo de cáncer de cuello uterino de forma significativa e independiente.¹⁶

IV. 1.4. Clasificación

IV. 1.4.1. Clasificación del Virus del Papiloma Humano

Cuadro 1. Tipos de Virus del Papiloma Humano y lesiones asociadas:¹⁵

VPH asociado a mucosa		
Tipo de VPH	Riesgo	Lesión clínica
6	B	Verruga genital
11	B	Verruga genital
34,40,42	B	Verruga ano genital, NI
72,73	B	Papiloma oral (PI)
16	A	Cáncer ano genital
18	A	Cáncer ano genital
31	A	Cáncer ano genital
33	A	Cáncer ano genital
B: bajo grado; A: alto grado; NI: neoplasia intraepitelial		

FS, Schiappacasse V. ¿Qué y cuáles son los métodos anticonceptivos?. Icmex.org. [citado el 17 de marzo de 2021]

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) asociados a las mucosas pueden a su vez subdividirse en dos subtipos de acuerdo a su habilidad para producir tumores; el subtipo de bajo riesgo que induce la formación de condiloma acuminata (ejemplo: VPH-6 y VPH- 11) y el subtipo de alto riesgo (ejemplo: VPH-16 y VPH-18) los cuales están asociados con la neoplasia intraepitelial, la cual puede progresar a carcinoma ano genital. Todos los genotipos de VPH están formados por genes tempranos (E) cuya función principal es la de garantizar que el material genético del VPH (episoma) se replique de manera independiente sin estar integrado en el genoma de la célula, y genes tardíos (L) los cuales codifican las proteínas de la cápside.¹⁵

Clasificación de tipos de Virus del Papiloma Humano (VPH) según riesgo oncogénico y enfermedades relacionadas, de acuerdo con la propuesta de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer:¹⁷

Cuadro 2. Clasificación del Virus del Papiloma Humano¹⁷

Papilomavirus humano	Genotipos de VPH	Enfermedad relacionada
Oncogénico o alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cáncer cervical, anal, vaginal, vulvar, peniano, orofaríngeo y lesiones precursoras asociadas
Tipos de bajo riesgo	6, 11	Condilomas acuminados, papilomatosis laríngea recurrente
Carcinogénico probable	68	Cáncer cervical
Carcinogénico posible	5, 8	Carcinoma escamocelular de piel en epidermodisplasia verruciforme
Carcinogénico posible	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Asociación a cáncer y lesiones precancerosas no confirmada

Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(5):324–34.

IV. 1.5. Fisiopatología

La infección viral ocurre por alteración de la barrera epitelial, pero solamente los queratinocitos basales, que se están replicando, son infectados por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Existen evidencias experimentales que el Virus del Papiloma Humano (VPH) interactúa con un receptor a nivel de los queratinocitos basales el cual es una integrina $\alpha 6 \beta 4$ donde se adhiere y estimula señales corriente debajo de los queratinocitos. Aunque la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) puede ocurrir en células indiferenciadas que se están dividiendo, la replicación viral solo ocurre en células que están programadas para diferenciarse. Esto ocurre porque las células programadas para diferenciarse producen factores específicos de diferenciación los cuales son utilizados por el Virus del Papiloma Humano (VPH) para aumentar su transcripción. Los Virus del Papiloma Humano (VPH) no requieren de un ciclo viral lítico para liberarse de los queratinocitos ya que estos últimos al llegar al estrato córneo en la superficie del epitelio, son disgregados junto a las partículas virales y de esta manera se diseminan en el microambiente. El genoma del Virus del Papiloma Humano (VPH) es un ADN circular de ocho kilobases (kb) el cual no codifica una ADN polimerasa viral ni otras enzimas que controlan la síntesis del ADN viral; por lo tanto, el Virus del Papiloma Humano (VPH) utiliza toda la maquinaria genética de la célula infectada para garantizar su replicación. Existe una paradoja en cuanto a la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) porque aunque esta ocurre en la capa basal de los queratinocitos en división, la replicación viral ocurre solamente en la capa de queratinocitos que están programados para diferenciarse y frenar el crecimiento. Para sobreponerse a este hecho biológico, los Virus del Papiloma Humano (VPH) a través de sus proteínas tempranas logran mantener activa la maquinaria utilizada en la síntesis del ADN de la célula y de esta manera emplearla para la replicación viral. Una vez que se logra la integración del Virus del Papiloma Humano (VPH) y el control de la replicación del genoma viral, ejerce entonces su control sobre el ciclo celular para de esta manera garantizar la progresión a la transformación neoplásica. El ciclo celular está controlado por la formación secuencial,

activación y posterior inactivación de un grupo de enzimas llamadas quinasas dependientes de ciclinas (cdk). Estas cdk son responsables del control de la replicación del ADN, su reparación, y finalmente la división celular. Las cdk forman un complejo con una familia de proteínas llamadas ciclinas por su naturaleza cíclica de síntesis y destrucción durante el ciclo celular. Además, existen pequeñas proteínas inhibitorias de las cdk que mantienen en equilibrio el ciclo celular. La regulación coordinada de estas proteínas es alterada por las proteínas codificadas por el virus. La replicación del Virus del Papiloma Humano (VPH) en forma de episoma en la célula diferenciada representa una infección viral productiva; en cambio, la integración en el genoma de la célula huésped representa el comienzo de la transformación maligna y el final de nuevas infecciones virales de la célula transformada. La integración viral ocurre a través de los genes tempranos 1 y 2 (E1 y E2), estos genes codifican proteínas que regulan la expresión genética viral y su replicación. La proteína E1 tiene actividad helicasa con lo cual se rompen los puentes de hidrógeno a nivel de las bases nitrogenadas, y de esta manera se permite que otras enzimas puedan copiar el ADN; y la proteína E2 codifica una proteína que se une al ADN viral y regula la transcripción.¹⁵

El proceso de integración del Virus del Papiloma Humano (VPH) a través de E1 y E2 produce una alteración en la expresión de proteínas virales E6 y E7 las cuales se encuentran presentes en el cáncer de cuello uterino asociado al Virus del Papiloma Humano (VPH). La proteína E6 del Virus del Papiloma Humano (VPH) tiene aproximadamente 150 aminoácidos; además, posee dos cisteínas que forman un sitio de unión del zinc el cual se considera importante en la función de la E6. La función biológica más importante de la proteína E6 es la inactivación de la proteína supresora p53. La proteína p53 inhibe la proteína inhibitoria del ciclo celular p21 y la mdm-2. El gen p53 se considera el “guardián del genoma”, es el responsable de reparar las células mutadas antes de entrar en la mitosis, si no se pueden reparar, es capaz de activar los genes que inducen la apoptosis y dirigir las células mutadas a este proceso; por lo tanto, la interacción entre la proteína E6 del Virus del Papiloma Humano (VPH) y la proteína supresora p53 se considera crucial en el proceso de

transformación maligna porque permite la proliferación de las células epiteliales con inestabilidad cromosómica y alto nivel de mutaciones provocadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH). La proteína E6 es capaz de lograr la degradación de la proteína p53 uniéndose a una enzima, la ubiquitina ligasa, y de esta manera ser metabolizada en el proteosoma. La proteína E7 tiene aproximadamente 100 aminoácidos, un residuo carboxi-terminal con un sitio de unión del zinc, similar a la proteína E6. Esta proteína es capaz de inhibir otra proteína supresora, la proteína del retinoblastoma (pRB) y de esta manera se liberan factores de transcripción, como el E2F, los cuales promueven la actividad de proteínas relacionadas con el crecimiento celular. Además, la proteína E7 es capaz de aumentar la actividad de las ciclinas A y E, el activador de kinasas cdk-2, y de esta manera pueden favorecer el paso de la célula de la fase G1 a la S. Otra función de la proteína E7 es la inhibición de las proteínas supresoras p21 y p27. Finalmente, vemos como las proteínas E6 y E7 actúan como oncoproteínas eliminando las funciones supresoras de las proteínas p53, p21, p27 y pRB; además, aumentando la actividad de las ciclinas dependientes de kinasas eliminando sus mecanismos inhibitorios. Esto conlleva a un crecimiento sin control de células alteradas ya que se han perdido los puntos de chequeo del ciclo celular inducidos por estas oncoproteínas.¹⁵

I.V.1.6. Epidemiología

Según el ginecólogo oncólogo Zacarías Marte Portorreal quien labora en el instituto Oncológico Doctor Heriberto Pieter, el 90 por ciento de los hombres y mujeres dominicanos han sido contagiados por el Virus del Papiloma Humano (VPH), uno de los causantes del cáncer cérvico-uterino, a través de las relaciones sexuales con múltiples parejas. Además, aseguró que de los 1,270 casos de cáncer de cérvix que se detectan al año, fallecen unas 600 mujeres porque son diagnosticadas cuando la enfermedad está en etapas muy avanzadas. Afirmó que lamentablemente, la mayoría de las pacientes jóvenes cercanas a los 23 años que acuden a la consulta ginecológica por cáncer en el

cuello del útero tienen estadios en niveles tres y cuatro, lo que impide que sean curados quirúrgicamente debido a su avance.²

En mujeres asintomáticas de la población general, la prevalencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) oscila entre un dos y un 44 por ciento. Un metaanálisis reciente ha estimado la prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres con resultados normales en la citología de Papanicolaou a partir de datos procedentes de 78 estudios publicados. La prevalencia global ajustada es del 10,41 por ciento, con una variabilidad regional considerable. De acuerdo con esta evaluación, el número estimado de mujeres portadoras de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH) en todo el mundo en un momento dado es de 291 millones de personas. Se estima que alrededor de 105 millones de estas infecciones serán debidas a los Virus del Papiloma Humano 16-18 (VPH 16-18). El análisis combinado de la IARC utilizó el mismo método de PCR para evaluar muestras recogidas sistemáticamente en todo el mundo y sus resultados corroboran, en general, estas observaciones. Los resultados del metaanálisis también ponen de manifiesto que la prevalencia es máxima en las mujeres jóvenes y disminuye en los grupos de mediana edad. A partir de los 65 años de edad se observa un incremento de la prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en el análisis bruto. Sin embargo, al ajustar por posibles factores de confusión (como el diseño del estudio, medio utilizado para la obtención de muestras y método de detección del Virus del Papiloma Humano (VPH)), se observa una disminución de la prevalencia específica para estos grupos de edad.¹⁹

Este mismo patrón se ve en numerosos estudios llevados a cabo en todo el mundo, con la excepción de Asia, donde las curvas de prevalencia específica por edad descienden progresivamente a medida que aumenta la edad, sin que se observe un segundo pico. Los motivos del segundo pico y su variación geográfica no están claros, pero pueden estar influenciados por uno o varios mecanismos. Por ejemplo, podría producirse por una reactivación de infecciones previamente no detectables adquiridas en una edad más temprana. Esta reactivación estaría provocada por una pérdida gradual de la inmunidad tipo específica, ocasionada por cambios hormonales durante los años de la

post-menopausia. Este segundo pico también podría explicarse por la aparición de infecciones distintas a través de contactos sexuales con parejas nuevas a una edad más madura. El comportamiento sexual de las mujeres y sus parejas masculinas puede dar lugar a diferentes tasas de contagio de otras infecciones por el Virus del Papiloma Humano (VPH). El comportamiento sexual de los hombres de mayor edad puede tener más importancia que el de las mujeres. Otra explicación válida sería un efecto cohorte en el que la variación de la prevalencia observada en las distintas edades sea una consecuencia de los posibles cambios en la exposición a los factores y cofactores de riesgo (por ejemplo, tabaquismo, paridad, uso de anticonceptivos orales, etc.) de cohortes de nacimiento sucesivas.¹⁹

IV.1.7. Diagnóstico

- Diagnóstico morfológico (citología, colposcópico e histopatología).¹⁶
- Inmunohistoquímica (detección de proteínas del Virus del Papiloma Humano (VPH)).¹⁶
- Detección de secuencias genómicas del Virus del Papiloma Humano (biología molecular).¹⁶

La citología cervical o test de Papanicolaou es una prueba que consiste en tomar muestras de células de diferentes zonas de la superficie del cuello uterino (exo y endocérvix y zona de transformación) para examinarlas al microscopio y detectar las lesiones que pueden tener riesgo de cáncer.²⁰

Así también, es un proceso que consta de diferentes etapas: toma de muestra, procesado de la muestra para poder ser vista en el microscopio (que es diferente para la citología de Papanicolau y para la citología líquida) y la lectura o interpretación de la muestra.²⁰

La clasificación más utilizada es el Sistema o Clasificación de Bethesda (TBS). Sin embargo, la clasificación CIN se basa en el resultado histológico. La comparación simplificada de las tres diferentes nomenclaturas usadas para clasificar las lesiones preneoplásicas: nomenclatura Displasia, nomenclatura CIN y TBS.¹⁶

- ASCUS: Atipia de células escamosas de significado indeterminado.
- AGUS: Atipia de células glandulares de significado indeterminado
- ASC-H: Atipia de células escamosas. No se descarta lesión de alto grado.
- LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG).
- HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG).
- CIN: Neoplasia cervical intraepitelial
- CIS: Carcinoma in situ.

CIN 1: es un diagnóstico histopatológico de la infección por VPH, y no debe ser considerada como una lesión precancerosa. Es una displasia leve, en la que se encuentran anomalías nucleares y mitosis poco intensas. Afecta al 1/3 basal del epitelio. Las lesiones CIN 1 tienen un riesgo menor de progresar a cáncer cervical que las lesiones citológicas agrupadas como LEIBG. El diagnóstico de CIN 1 incluye errores de localización, de procesado y de interpretación de la biopsia por colposcopia, aunque este tipo de diagnóstico es poco reproducible incluso cuando se realiza en grandes muestras de tejido.¹⁶

La mayoría de lesiones CIN 1 se asocian a infección por el VPH y tienen una alta tasa de regresión espontánea. El riesgo de desarrollar una LEIBG entre las mujeres con una citología normal y un test positivo de detección de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH), se sitúa entre un 25 por ciento y un 40 por ciento tras un seguimiento de 1 a 5 años. En la gran mayoría de los casos se producirá una regresión a la normalidad en los 4 años siguientes. Las mujeres con un diagnóstico persistente de CIN 1 pueden progresar a CIN 2/3 con una frecuencia del 15 por ciento en los dos años siguientes.¹⁶

CIN 2: Es una displasia moderada, ya que presenta anomalías nucleares más importantes. Afecta a los 2/3 basales. En algunos casos se produce como consecuencia de infecciones por Virus del Papiloma Humano (VPH) no carcinógenos, y se produce una regresión espontánea potencial que ha sido medida en un 40 por ciento de los casos en los dos años siguientes. Las Neoplasias Cervical Intraepitelial dos (CIN 2) son lesiones precancerosas equívocas, pero en algunas regiones son tratadas por razones de seguridad.¹⁶

En los Estados Unidos y Europa, el diagnóstico de Neoplasia Cervical Intraepitelial dos (CIN 2) o más severo es el umbral clínico que supone un tratamiento por escisión o ablación de la lesión. La Neoplasia Cervical Intraepitelial dos (CIN 2) como categoría diagnóstica independiente sigue siendo un enigma clínico, dada su baja reproducibilidad, y existe evidencia de que hay significativamente más probabilidades de regresión en caso de Neoplasia Cervical Intraepitelial dos (CIN 2) que en caso de Neoplasia Cervical Intraepitelial tres (CIN 3).¹⁶

Por lo tanto, un diagnóstico de Neoplasia Cervical Intraepitelial dos (CIN 2) puede suponer un diagnóstico equivocado en lugar de una fase biológica propia en el desarrollo del cáncer. Ciertamente se superpone con Neoplasia Cervical Intraepitelial uno (CIN 1), que es sinónimo de signos de infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) (por lo general recientemente adquirida), y con Neoplasia Cervical Intraepitelial tres (CIN 3), que es esencialmente un carcinoma in situ. En su heterogeneidad, Neoplasia Cervical Intraepitelial dos (CIN 2) puede considerarse, en algunos aspectos, conceptualmente análogo al resultado citológico de ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), que es una interpretación equívoca de una citología anormal constituida por una mezcla de anomalías citológicas asociadas al Virus del Papiloma Humano (VPH) y cambios reactivos benignos.¹⁶

CIN 3: Es una displasia grave o carcinoma in situ. Importantes alteraciones nucleares, con importantes mitosis. No hay maduración ni diferenciación celular.¹⁷

El cáncer de cuello uterino es una complicación tardía y poco frecuente de una infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y es el resultado final de una cadena de eventos que pueden tardar muchos años en desarrollarse. El riesgo de cáncer de cuello uterino depende principalmente de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) y de la falta de programas efectivos de cribado.¹⁶

La mediana de edad de las mujeres afectadas por Neoplasia Cervical Intraepitelial tres (CIN 3) es de 27-30 años, mientras que la mediana de edad de las mujeres afectadas por cánceres invasivos es de 40 – 50 años. Las

mujeres afectadas por cáncer invasivo detectado mediante cribado tienden a ser 10 años mayores, por término medio, que las mujeres afectadas por Neoplasia Cervical Intraepitelial tres (CIN 3), lo cual sugiere una permanencia media prolongada en el estadio precanceroso de Neoplasia Cervical Intraepitelial tres (CIN 3).¹⁶

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas (80-85% de los casos), iniciando en las células epiteliales que circundan el cérvix. El adenocarcinoma, que aparece en las células epiteliales glandulares, es el segundo tipo más frecuente.¹⁶

A continuación figuran descripciones de dos técnicas ampliamente reconocidas para detectar determinados tipos del VPH:¹⁶

Técnicas de amplificación específica

La valoración del Virus del Papiloma Humano (VPH) con amplificación específica, como la amplificación genética (RCP), produce muestras con una concentración elevada de una determinada secuencia genética de ADN. Luego, se investigan las muestras de ADN con objeto de detectar los genotipos específicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) que están presentes. La RCP es la técnica más común de amplificación específica; su potencia inherente reside en su capacidad para detectar cantidades muy pequeñas de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH). Sin embargo, las aptitudes, el equipo y los costos considerables que suelen existir hace que la RCP sea inapropiada para los programas de tamizaje grandes en los establecimientos de bajos recursos.¹⁶

Valoración con ácido nucleico de señal amplificada

La única prueba del Virus del Papiloma Humano (VPH) disponible comercialmente es la Digene Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA, de la empresa alemana de biología molecular, QIAGEN, que recurre a la amplificación de señales para detectar el ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH). Proporciona una sensibilidad cercana a la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La HC II detecta 13 tipos del Virus del Papiloma Humano

(VPH) de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), está estandarizada y es sumamente reproducible.¹⁶

Para el tamizaje, la OMS (2015) recomienda el uso de la prueba del Virus del Papiloma Humano (digene HC2 HPV DNA). Por su mayor sensibilidad, la disponibilidad de la prueba de Virus del Papiloma Humano (VPH) presenta una enorme oportunidad para estimular cambios tendientes a mejorar la efectividad de los programas de tamizaje y simplificar todo el proceso de detección temprana y tratamiento de las lesiones precancerosas.¹⁶

IV.1.7.1. Clínica

La forma clínica de la infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es variable y puede ir desde estados asintomáticos con resolución espontánea hasta la presentación de procesos cancerígenos.¹⁷

Dentro de las manifestaciones clínicas comunes destacan los condilomas acuminados, también llamados verrugas genitales o anogenitales. Son lesiones proliferativas benignas, generalmente múltiples, de color rosado o blanco-grisáceo, a veces pigmentadas, en cuya superficie se aprecian proyecciones filiformes o papilomatosas. Por lo general son lesiones exofíticas, sésiles o pediculadas, pero pueden ser aplanadas. Habitualmente se localizan en la región anogenital, en zonas de mayor traumatismo durante el acto sexual. Pueden aparecer también en pubis, regiones inguinales, y perianales e incluso en el canal anal, meato uretral, vagina, cérvix y cavidad oral. Los condilomas perianales son especialmente comunes en HSH, y cerca de dos tercios de los pacientes con verrugas perianales tienen también verrugas intraanales. Su tamaño es muy variable, desde pocos milímetros a varios centímetros. Su evolución es impredecible, pudiendo crecer rápidamente hasta llegar a dimensiones considerables o bien estabilizarse y reducirse espontáneamente hasta desaparecer por completo. Datos de estudios aleatorizados controlados con placebo indican que en las lesiones no tratadas la remisión espontánea ocurre hasta en un 10-20 por ciento a los tres a cuatro meses. Habitualmente estas lesiones son asintomáticas, aunque si son de gran tamaño y numerosas

pueden causar prurito, exudación y ocasionalmente sangrado. Su importancia reside en gran parte en que favorecen la transmisión del Virus del Papiloma Humano (VPH) y de otras infecciones (incluyendo la infección por VIH) y del importante estrés emocional que le producen al paciente. Este tipo de lesiones afectan principalmente a adultos jóvenes (de 20 a 40 años), teniendo un mayor riesgo los pacientes inmunodeprimidos y las personas con múltiples contactos sexuales. El mecanismo de adquisición es por contacto sexual, y en función de la actividad sexual predominarán en una u otra zona. Estas lesiones están en el 90 por ciento de los casos producidas por los genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH 6 y 11), considerados de bajo riesgo oncogénico. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, y especialmente con infección por VIH, puede existir coinfección por otros Virus del Papiloma Humano (16, 18, 31, 33 y 35) con alto riesgo oncogénico y asociar así focos de LEIAG. El diagnóstico es básicamente clínico, aunque existen autores que defienden la aplicación de ácido acético, que origina que adquieran un color blanquecino, para diferenciarlas de otras patologías. El uso de técnicas de PCR para detección de Virus del Papiloma Humano, así como las biopsias, en general, no está recomendado.¹⁷

Una de las manifestaciones más importantes de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) son las LEIAG. Son lesiones proliferativas malignas, consideradas precursores directos de gran cantidad de carcinomas escamosos. Se localizan principalmente en cuello de útero y ano, aunque también pueden localizarse en vulva, pene, periné y cavidad oral. Estas lesiones no son visibles generalmente a simple vista, sino que requieren el uso de microscopios y tinciones específicas (aplicación de ácido acético y lugol) realizadas por clínicos experimentados para su diagnóstico. Son totalmente asintomáticas. Afectan particularmente a adultos de mediana edad (30-50 años), teniendo un riesgo mucho mayor pacientes con infección por Virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) u otros pacientes inmunodeprimidos. La adquisición es también por contacto sexual. Estas lesiones están producidas principalmente por los genotipos Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénicos como el 16, 18, 31, 33 y 35.¹⁷

Existen otras manifestaciones de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) extragenitales y cuyo mecanismo de adquisición no es por contacto sexual, que solo mencionaremos brevemente. Las verrugas cutáneas, que incluyen las verrugas vulgares, plantares y planas, son unas de las lesiones más frecuentes. Son lesiones epiteliales benignas, circunscritas, pequeñas, que pueden asentarse en cualquier parte de la superficie cutánea, aunque predominan en las manos, en las plantas de los pies o en la cara y cuello. Afectan con más frecuencia a niños pequeños y adultos jóvenes, y se transmiten por contacto. Generalmente son lesiones asintomáticas, que pueden resolverse espontáneamente en más de dos tercios de los casos en los siguientes 2 meses. Los genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) implicados son fundamentalmente el 1, 2, 3 y 4. Otra manifestación no relacionada con el contacto sexual ya más infrecuente de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) es la papilomatosis respiratoria recurrente. Es una entidad propia de niños pequeños consistente en lesiones exofíticas en la tráquea y vía respiratoria, que pueden originar alteración del llanto y estridor. La adquisición se considera que es materno-fetal en el momento del parto, siendo los genotipos de Virus del Papiloma Humano (VPH) más implicados el seis y el 11. Por último, la epidermodisplasia verruciforme es una genodermatosis autosómica-recesiva, caracterizada por la aparición de múltiples lesiones verrugosas, frecuentemente en el torso y los brazos, y de aspecto similar a la pitiriasis versicolor, en la primera década de vida, que hasta en un tercio de los casos degenera a carcinomas escamosos invasivos. Esta es una entidad que no se transmite a personas sanas. Aunque una gran variedad de genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) se han implicado, los que tienen mayor riesgo de malignización son el cinco y el ocho.¹⁷

IV.1.7.2. Laboratorio

IV.1.7.2.1. Descripción de algunos ensayos comercializados para la detección de Virus del Papiloma Humano.¹⁷

Cuadro 3. Ensayos para la detección de Virus del Papiloma Humano

Nombre del ensayo	Diana y gen de VPH detectado	Resultado genérico o específico	Método	Control interno	Tipo de ensayo
Abbot RealTime (Abbott Molecular)	ADN (L1)	Específico 16 y 18 y genérico, otros 12 genotipos de alto riesgo	PCR en tiempo real	β globina	Amplificación directa de la diana y detección semi cuantificada
Anyplex II HPV HR (Seegene)	ADN (L1)	Específico (14 genotipos de alto riesgo)	PCR en tiempo real multiplex	β globina	Amplificación directa de la diana y detección semicuantificada
Anyplex II HPV 28 (Seegene)	ADN (L1)	Específico (28 genotipos de alto y bajo riesgo)	PCR en tiempo real multiplex	β globina	Amplificación directa de la diana y detección semi

					cuantificada
Aptima HPV (Hologic)	ARN (E6/E7)	Generico (14 tipos)	Amplificación mediada por ARN polimerasa (TMA)	No	Amplificación directa de la diana
BD Onclarity HPV (BD)	ADN (E6/E7)	Específico 6, 18, 31, 45, 51 y 52 y genérico otros 8 genotipos de alto riesgo	PCR en tiempo real	β globina	Amplificación directa de la diana
Cervista HPV HR (Hologic)	ADN (L1/E6/E7)	Generico (14 tipos)	Amplificación de señal por sondas Invader	Histona-2	Amplificación de la señal
CLART-4S (Genómica)	ADN (L1)	Específico (14 genotipos de alto riesgo y 2 de bajo riesgo)	PCR convencional + microarray	CFTR	Amplificación directa de la diana + hibridación en microarray

Cobas HPV (Roche)	ADN (L1)	Específico 16 y 18 y genérico otros 12 genotipos de alto riesgo	PCR en tiempo real	β globina	Amplificación directa de la diana
Digene HC2 (Qiagen)	ADN (L1)	Generico (13 tipos)	Hibridación con sondas AN y señal basada en anticuerpos antihíbrido	No	Amplificación de la señal
Linear Array HPV (Roche)	ADN (L1)	Específico (37 genotipos de alto riesgo)	PCR + hibridación reversa en tira de nitrocelulosa	β globina	Amplificación directa de la diana + hibridación en tira

Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(5):324–34

M.1.7.22 Cribado para la detección de ADN de virus del papiloma humano de alto riesgo

Comprenden un grupo de ensayos cualitativos o semicuantitativos que utilizan diversas tecnologías para identificar la presencia o ausencia de tipos de VPH carcinogénicos. Los resultados se informan como positivos o negativos para los tipos de VPH específicos sin determinar el tipo exacto de Virus del

Papiloma Humano (VPH). Las pruebas de Virus del Papiloma Humano más utilizadas, con abundantes datos de rendimiento clínico en el cribado del cáncer cervical, pertenecen al grupo de pruebas que se dirigen a los tipos definidos como carcinógenos clase I, VPH 66 y/o VPH 68.¹⁷

IV.1.7.23. Cribado con genotipado parcial o reflejo

Son técnicas que permiten detectar de forma diferenciada los genotipos con mayor alto riesgo (VPH 16 y VPH 18) y de forma genérica el resto de los genotipos de alto riesgo. Este tipo de prueba es muy adecuada en programas de cribado de cáncer en el que se utilizará el genotipado parcial en la toma de decisiones.¹⁷

IV.1.7.24. Genotipado específico

Los paneles de control de calidad de la OMS (HPV Labnet) han observado una mejora en la capacidad diagnóstica de los laboratorios para identificar correctamente muestras con cantidades estandarizados de ADN de los genotipos más frecuentes, incrementando el acierto en panel de muestras de un 26 a un 59 por ciento entre los controles de 2008 y 2014.²⁸ Las pruebas de genotipado completo basadas en Proteína C reactiva (PCR) en tiempo real son ensayos diseñados para amplificar y detectar los genotipos de forma individualizada. Otras pruebas utilizan el principio de hibridación inversa, en la que, tras una amplificación por PCR, se desnaturaliza el producto amplificado y se hibridan con sondas específicas de cada tipo del Virus del Papiloma Humano (VPH) inmovilizadas en una tira, filtro o pocillos de microtitulación. La hibridación reversa existe comercializada para el tipado de otros géneros de Virus del Papiloma Humano (VPH) diferentes a Alpha Papillomavirus. Las pruebas de microarrays de densidad media o baja se basan en un principio similar al anterior, detectando el producto amplificado por fluorescencia o precipitación cromogénica. Aquellas basadas en microesferas marcadas con fluoróforos (ensayo luminex) es un array en suspensión y son muy específicas y sensibles. Existen otros métodos basados en Proteína C reactiva (PCR) convencional y RFLP, LAMP y secuenciación de ácidos nucleicos.¹⁷

IV.1.7.25. Detección de ARNm de E6/E7 del virus del papiloma humano de alto riesgo

La detección se realiza por un ensayo de transcripción (TMA/NASBA) que cuantifica la expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7. También puede considerarse clínicamente validada para su uso en la detección primaria del cáncer de cérvix una vez que se dispone de datos longitudinales.¹⁷

IV.1.7.26. Técnicas de detección de virus del papiloma humano in situ

La hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH) permite la detección y visualización del ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH) en un contenido morfológico. También se ha adaptado este formato a una reacción de PCR in situ y la detección de transcritos de ARNm de E6 y E7, siendo identificadas las células infectadas por el virus mediante citometría de flujo.¹⁷

IV.1.8. Tratamiento

IV.1.8.1. Tratamiento de verrugas anogenitales

En el tratamiento de las verrugas anogenitales es necesario valorar cada caso de forma individualizada, ya que no existe un único tratamiento de elección. Por este motivo, es necesario considerar diversos factores, como el impacto psicológico, la extensión y tipo de lesiones, el coste que puede asumir el paciente e incluso la experiencia del médico. El paciente debe comprender que el objetivo del tratamiento no es erradicar la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), sino eliminar las verrugas y mejorar los síntomas cuando los hay. En algunos pacientes la enfermedad causa un importante impacto psicológico, y el tratamiento de las lesiones lo podría reducir. En cualquier caso, incluso sin tratamiento, las verrugas genitales se pueden resolver espontáneamente, por lo que no tratar y simplemente observar al paciente es una alternativa válida, aunque no aceptable para la mayoría de los pacientes.¹⁷

De forma clásica, los tratamientos se han clasificado según:¹⁷

1. Si pueden ser aplicados por el propio paciente o por un profesional sanitario en consulta.
2. Si son tratamientos ablativos o tópicos.
3. Según el grupo farmacológico o mecanismo de acción: antimitóticos (5FU, podofilotoxina), antivirales (interferones, cidofovir), inmunomoduladores (imiquimod, sinecatequinas), cáusticos (ácido bi- y tricloroacético) y sensibilizadores lumínicos (ácido 5-aminolevulínico).

En esta revisión utilizaremos la primera clasificación, diferenciando tratamientos autoaplicados por el paciente o aplicados por el médico en consulta o quirófano.¹⁸

IV.1.8.1.1. Agentes aplicados por el paciente

Agentes inmunomoduladores (Imiquimod y Sinecatequinas)

El imiquimod es un fármaco modificador de la respuesta inmune que estimula la producción de alfa-interferón, Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interleuquina uno (IL-1), Interleuquina seis (IL-6), Interleuquina ocho (IL-8) y otras citoquinas. Para el tratamiento de las verrugas genitales se aplica tres veces por semana (lunes, miércoles, viernes) durante un máximo de 16 semanas. En la actualidad en España, imiquimod solamente está comercializado en forma de crema al 5% (Imunocare® cinco por ciento). Se recomienda la aplicación nocturna por parte del propio paciente sobre la piel limpia. Existe una segunda formulación al 3,75 por ciento (Zyclara®) que se aplica una vez al día durante 8 semanas, pero en España sólo tiene por el momento aprobada en ficha técnica la indicación para el tratamiento de la queratosis actínica. Sin embargo, es de prever que se amplíe la indicación al tratamiento de las verrugas genitales, como ocurre en otros países. Existen numerosos ensayos clínicos que demuestran que el imiquimod cinco por ciento en crema es un tratamiento eficaz en el aclaramiento de las verrugas genitales. Entre el 72 y el 84 por ciento de los pacientes presentan alguna respuesta, que es completa entre el 40-70 por ciento, con recidivas entre el 13-19 por ciento. Se describen recurrencias entre el 6-26 por ciento. Respecto al imiquimod 3,75 por ciento crema, dos ensayos clínicos demuestran su eficacia frente a

placebo, con un aclaramiento completo en el 36,6 por ciento de los pacientes. Algunos pacientes presentan efectos adversos durante el tratamiento, siendo los más frecuentes la inflamación local (enrojecimiento, eritema, erosiones, ulceración y vesículas). Se han descrito secuelas como la cicatrización excesiva, la fimosis, los trastornos de la pigmentación y el liquen escleroatrófico. Las reacciones locales pueden manejarse con períodos de descanso, o reduciendo la frecuencia de aplicación. La absorción sistémica es mínima, a pesar de lo cual, en algunos casos pueden aparecer síntomas similares a la gripe, incluyendo cefalea, astenia, mialgias y náuseas. Aunque los estudios en animales no han mostrado teratogenicidad y existen casos aislados en los que se han tratado condilomas con imiquimod en el embarazo, no se recomienda su uso durante la gestación y la lactancia.¹⁷

Las sinecatequinas o polifenol E (Veregen®) es el otro tratamiento tópico autoaplicado modificador de la respuesta inmune comercializado en España. Se obtienen de un extracto de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*), siendo la epigalocatequina galato la catequina más importante. No se conoce bien el mecanismo por el cual actúan, pero parece que bloquea el ciclo celular y la transcripción del Virus del Papiloma Humano (VPH), activando la apoptosis de las células infectadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Se comercializa en Europa en forma de pomada al 10 por ciento, y en EE.UU al 15 por ciento siendo la posología de tres aplicaciones diarias hasta 16 semanas. Existen dos ensayos controlados por placebo y un análisis con un total de 10.005 pacientes que demuestran tasas de aclaramiento total de verrugas anogenitales prevalentes e incidentes del 47 al 59 por ciento. Tras 12-16 semanas se aclaran más del 50 por ciento de las verrugas hasta en el 76 por ciento de los pacientes tratados. Dicha cifra se eleva hasta el 64,5 por ciento en pacientes que completan 16 semanas de tratamiento. Las tasas de recurrencia publicadas son de en torno al 7-11 por ciento para un seguimiento de 12 semanas. En los ensayos clínicos pivotaes describen que el aclaramiento completo se correlaciona con la aparición de efectos adversos locales como eritema y erosión, y su aparición podría constituir un factor pronóstico de buena respuesta. Dichos efectos adversos son marcados y se

producen hasta en el 80 por ciento de los pacientes, especialmente entre las semanas tercera y sexta. Al igual que con imiquimod, se han descrito secuelas como la fimosis, cambios en la pigmentación, estenosis del meato uretral, etc.¹⁷

IV.1.8.1.2. Agentes citotóxicos

La podofilotoxina (Wartec®) es un fármaco citotóxico que podemos usar en dos presentaciones: en crema al 0,15 por ciento y en solución cutánea al cinco por ciento, siendo el segundo más eficaz pero también más irritante. Se aplica a las verrugas externas palpables dos veces al día durante tres días, seguido de un período de descanso de cuatro días, repitiendo la misma pauta hasta un máximo de cuatro ciclos en caso de la crema y dos ciclos en caso de la solución. Se prefiere el uso en crema para las regiones anal y vulvar, y en solución para el pene, donde resulta más sencilla la autoaplicación. Se trata de un tratamiento más eficaz y coste-efectivo que el podofilino, que ya ha dejado de usarse en consulta. Una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados publicados encontró tasas de aclaramiento de entre el 45-83 por ciento con el uso de podofilotoxina en solución durante tres a seis semanas y del 43-70 por ciento en su uso en crema durante cuatro semanas. En un ensayo comparativo de podofilotoxina solución versus imiquimod se encontró un aclaramiento del 72 por ciento, sin diferencia significativa entre ambos fármacos. La tasa de recidivas, sin embargo, parece mayor con la podofilotoxina que con los inmunomoduladores. Se trata de un fármaco embriotóxico, por lo que está absolutamente contraindicado su uso en el embarazo y la lactancia, así como en niños. La Podofilotoxina puede además disminuir la eficacia del preservativo. Como efectos adversos, son frecuentes las reacciones locales, especialmente en las primeras dos semanas de aplicación.¹⁷

IV.1.8.2. Tratamientos aplicados en consulta

IV.1.8.2.1. Crioterapia

Es un tratamiento ablativo basado en la destrucción de tejidos mediante necrosis producida con nitrógeno líquido a baja temperatura (-196°C). La

técnica consiste en aplicar ciclos completos de congelación-descongelación, que varían según el tipo de lesión, aunque no existe evidencia mediante ensayos clínicos comparando el número de aplicaciones que es más eficaz.¹⁷

Tras el tratamiento suelen producirse pequeñas ampollas, que se reepitelizan en 1-2 semanas. Es habitual que sea necesario repetir ciclos cada 2 semanas, e incluso hasta 10 semanas. Rara vez produce cicatrices, alteraciones de la sensibilidad o cambios pigmentarios como secuela. Tiene la ventaja de ser un tratamiento eficaz, barato, sencillo, y seguro en el embarazo y lactancia, alcanzando la remisión completa de las lesiones en el 44-75 por ciento de los casos. Sin embargo, las tasas de recurrencia son bastante elevadas, entre el 21-42 por ciento. Resulta especialmente útil en zonas con pelo, lesiones escasas o papilomatosas de mayor tamaño. Un metaanálisis reciente concluye que la eficacia de la crioterapia no difiere de la del ácido tricloroacético, podofilino o imiquimod.¹⁷

IV.1.8.2.2. Ácidos tricloroacético o bicloroacético

El ácido tricloroacético es un agente cáustico muy barato que destruye las verrugas mediante la coagulación química de las proteínas. Es especialmente útil en verrugas pequeñas y en áreas de mucosa y semimucosa. Se utiliza en concentración del 80-90 por ciento con tasas de aclaramiento del 56-81 por ciento en los ensayos clínicos publicados tras dos a seis sesiones, con recurrencias en el 36 por ciento de los pacientes. Como efectos secundarios tras su aplicación no es infrecuente presentar dolor urgente y alteraciones en la cicatrización. El ácido bicloroacético comparte con el tricloroacético las mismas indicaciones, modo de aplicación y efectos secundarios.¹⁷

IV.1.8.2.3. Escisión quirúrgica y electrocoagulación

Las verrugas genitales se pueden destruir mediante incisión con tijeras a nivel de dermis superficial o mediante electrocauterización, siempre tras infiltración de anestesia. El tratamiento quirúrgico debe ser considerado en lesiones grandes y pedunculadas, así como en localizaciones difíciles como el

meato uretral, intraanal, intravaginal o en el cérvix. Las tasas de curación con estas técnicas son altas (89-100%), aunque como ocurre con todos los métodos ablativos las tasas de recidiva también lo son, y ocurren en uno de cada tres pacientes tratados. También se ha utilizado el láser como tratamiento ablativo, especialmente el láser Dióxido de Carbono (CO2).¹⁷

M.1.8.3. Tratamientos combinados

Se ha definido el término terapia secuencial proactiva (TSP) como el uso secuencial de tratamiento ablativo rápido en consulta seguido del uso de un inmunomodulador tópico. Se considera que el concepto refleja la práctica clínica habitual, y que es una estrategia que permite aclarar las verrugas rápidamente y al mismo tiempo disminuir las recurrencias, especialmente frecuentes en los primeros seis meses. Se recomienda utilizar el tratamiento ablativo hasta la resolución de todas las lesiones y tres a cinco días después de la reepitelización aplicar el inmunomodulador (sincatequinas o imiquimod) en el área afectada durante 12-16 semanas. La eficacia de los tratamientos secuenciales debe ser confirmada mediante ensayos clínicos prospectivos.¹⁷

M.1.8.4. Tratamientos poco habituales

IV.1.8.4.1. Cidofovir

Se trata de un nucleótido análogo del monofosfato de desoxicitidina que presenta un amplio espectro contra diversos virus ADN. Se ha utilizado por uso compasivo (fuera de ficha técnica) tanto en forma tópica como intralesional. La formulación más utilizada para las verrugas genitales es en crema en concentraciones del uno al dos por ciento. Existen dos ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo en los que se evalúa su eficacia, siendo en ambos superior a placebo.¹⁷

IV.1.8.4.2. Interferón

Actualmente el cidofovir no se comercializa en España, aunque se puede solicitar como medicamento extranjero (Cidofovir Mylan Institutional®: 75 mg/ml, 5ml vial) y formularlo en crema, gel o en solución a partir de viales de 5ml.¹⁷

IV.1.8.4.3. Complejo nutri/zinc (Verrutop®)

Es una solución para la aplicación tópica que contiene ácido nítrico, zinc, cobre y ácidos orgánicos que causa un efecto cáustico en las verrugas. Es necesaria evidencia adicional para definir la eficacia de este nuevo tratamiento.¹⁷

IV.1.10. Pronóstico y evolución

En cuanto a la relación del uso de los métodos anticonceptivos y la citología anormal, la Sociedad Americana contra el Cáncer publicó que el uso de píldoras anticonceptivas por períodos prolongados aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino, por lo que la investigación sugiere que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumenta mientras más tiempo una mujer tome las píldoras, pero el riesgo se reduce nuevamente después de suspender las píldoras. En un estudio, el riesgo de cáncer de cuello uterino se duplicó en las mujeres que tomaron píldoras anticonceptivas por más de cinco años, no obstante, el riesgo regresó a lo normal después de 10 años de haber dejado de tomarlas.¹¹

Según lo mencionado con anterioridad, se deduce que el uso de métodos anticonceptivos puede ocasionar lesiones pre cancerosas que en un futuro se convertirían en cáncer de cérvix.¹¹

Estudios más recientes sugieren que los efectos inmunosupresores de los anticonceptivos hormonales, aumentan la evolución de las lesiones precursoras para un cáncer cérvico-uterino. Uno de los retos más importantes en salud pública es prevenir este tipo de problemas, sin embargo, continúa siendo un gran problema de salud pública en los países en vías de industrialización, por lo que se promueve la investigación exhaustiva en este

tipo de temas, con la finalidad de encontrar evidencias que ayuden a disminuir esta incidencia de casos.

IV.1.10. Prevención

Tal y como afirma la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), «en las últimas décadas se ha demostrado que el VPH es el agente causal de la práctica totalidad de neoplasias de cérvix y de sus lesiones precursoras». Por lo tanto, la prevención primaria y secundaria cobran un papel importante para detectar y tratar lesiones precursoras, lo que reduce la morbimortalidad. Así, el cáncer de cérvix es, en gran parte, una patología prevenible. Según la OMS, “nadie debería morir a causa de cáncer cervicouterino”. Desde marzo de 2017, 71 países (37%) han incluido la vacuna contra el VPH en sus programas de vacunación nacional para las mujeres, y 11 (6%) también para los hombres.²¹

Actualmente, existen tres vacunas profilácticas aceptadas para la prevención de enfermedades causadas por VPH. La primera que obtuvo la autorización fue la cuadrivalente (contra los VPHs 6, 11, 16 y 18), en 2006, la bivalente (contra VPHs 16 y 18) fue autorizada en 2007 y la nonavalente (contra VPHs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) en 2014. Debido a que la vacunación frente al VPH no es efectiva contra las infecciones ya establecidas, ni contra todos los tipos de VPHs, la detección precoz de lesiones precancerosas es fundamental. Las distintas modalidades de detección que se incluyen en las guías de la OMS, y que sociedades como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) refuerzan, son la citología (prueba de Papanicolau, o Pap), la inspección visual (como, por ejemplo, inspección visual con ácido acético), y la prueba de ADN de VPH. Las vacunas están indicadas exclusivamente para uso profiláctico y se recomienda su administración antes del inicio de la actividad sexual.²¹

El diagnóstico precoz y tratamiento de cualquier lesión que pueda derivar en una neoplasia de cérvix es fundamental. De hecho, los planes de detección precoz de alta calidad pueden reducir la incidencia del CC hasta en un 80%.

Su éxito es en parte por, 1) la lenta progresión de las lesiones precancerosas, facilitando su precoz detección; 2) la posibilidad de detectar esas lesiones preinvasivas y 3) la alta tasa de curación de las mismas con escasa morbilidad. En 2013 y 2014, la OMS y la OPS publicaron una guía de detección precoz y tratamiento de las lesiones precursoras . Las técnicas de screening que describe esta guía son: inspección visual con ácido acético (IVAA), con una especificidad del 82% y sensibilidad del 86%, pero con una alta tasa de falsos positivos; frotis o citología cervical con Papanicolaou, con sensibilidad del 78% y especificidad del 62% (5,24); y la prueba de ADN de VPH, la cual es más eficaz que la citología.²¹

Prueba de VPH: se basa en la detección de ADN de los tipos más oncogénicos de los VPH en muestras de tejido vaginal o cervicouterino. Esta prueba no está recomendada para las mujeres menores de 30 años, ya que muchas de ellas 24 están infectadas por VPH, pero la mayoría remitirá espontáneamente antes de llegar a los 30. Por lo que, al hacerla antes cabría la posibilidad de someter a mujeres a tratamientos que realmente no son necesarios.²¹

Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA): prueba que permite detectar cambios tempranos de las células al explorar el cérvix con un espéculo tras aplicar ácido acético diluido (3 al 5%). La IVAA está recomendada para las mujeres que tengan visible la UEC, normalmente antes de los 50 años.²¹
Citología: se recoge una muestra de células de toda la zona de transformación. Estas se fijan en un portaobjetos (frotis de Papanicolaou) o se colocan en un medio líquido (citología en base líquida) y se examinan en el laboratorio. Si la muestra presenta células anormales, el grado de anormalidad se clasifica según el sistema de Bethesda.²¹

Una vez diagnosticada la lesión precursora de CC, la mujer debe ser tratada de una manera eficaz. Los tratamientos que recomienda la OMS son la crioterapia, la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) y conización con bisturí frío (CKC), los cuales se van a encargar de destruir (ablación) o extraer (extirpación) las lesiones que se han identificado. La manera más común para reducir la infección por una Enfermedad de Transmisión Sexual (ITS) es el

tratamiento. Sin embargo, no existe un tratamiento sistémico eficaz para el Virus del Papiloma Humano (VPH) genital y no se recomienda el tratamiento para la infección genital subclínica por el Virus del Papiloma Humano (diagnosticado por colposcopia, biopsia o aplicación de ácido acético o detectado por pruebas de laboratorio) en ausencia de lesiones intraepiteliales escamosas.²¹

En definitiva, tanto la prevención primaria como la secundaria, necesitan de ciertas líneas de mejora que incluyen, fundamentalmente, la aplicación de programas de educación para la salud que ayuden a la concienciación y facilitación de información a la población en general sobre la importancia de estos programas y que, por tanto eliminen las barreras que tienen que ver, básicamente, con la desinformación. Además, se hace necesaria la implementación de programas de detección precoz de lesiones precursoras de cáncer para eliminar la captación oportunista con la que se ha estado trabajando hasta ahora y, así, reducir tanto la incidencia de CC, como la necesidad de aplicar tratamientos más agresivos a las mujeres por no haber detectado una lesión a tiempo.²¹

La forma más común para reducir la eficiencia de la transmisión de una Enfermedad de Transmisión Sexual (ITS) es utilizar barreras físicas, como los condones. La publicación de los CDC sobre tratamiento de enfermedades de transmisión sexual (Sexually Transmitted Diseases (STD) Treatment Guidelines) indica que: El uso de condones puede reducir el riesgo de enfermedades asociadas con el Virus del Papiloma Humano (por ejemplo, verrugas genitales y cáncer de cuello uterino 44) y mitigar las consecuencias adversas de una infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH). También se ha asociado con tasas más altas de regresión de CIN y desaparición de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en las mujeres y en los hombres con la regresión de lesiones en el pene asociadas al Virus del Papiloma Humano (VPH). La manera más segura de prevenir una infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es abstenerse de cualquier contacto genital, incluido el contacto íntimo sin penetración del área genital. Para aquellos que eligen ser sexualmente activos, la monogamia mutua a largo

plazo con una única pareja no infectada parece ser la siguiente manera más eficaz para prevenir una infección.¹

I.V. 2. Anticonceptivos orales

I.V. 2. 1. Definición

Son los métodos o procedimientos que previenen un embarazo en mujeres sexualmente activas, ya sean ellas o sus parejas quienes los usen. Pueden ser hormonales o no hormonales, transitorios o definitivos, basados en tecnología o en conductas.¹⁵

Métodos hormonales

- Métodos combinados que contienen estrógeno y progestágeno y que se pueden administrar como píldoras, inyecciones, anillo vaginal o parche transdérmico.
- Métodos que contienen sólo progestágeno y que se pueden administrar como píldoras, inyecciones, implantes, anillo vaginal o dispositivo intrauterino.
- Anticoncepción hormonal de emergencia que puede consistir en píldoras de levonorgestrel solo o en píldoras combinadas (Método de Yuzpe).
- Métodos no hormonales reversibles:
- Dispositivos intrauterinos.
- Anticonceptivos de barrera masculinos (condón) y femeninos (condón, diafragma; espermicidas).
- Método de la amenorrea de lactancia.
- Métodos de abstinencia periódica

Métodos no hormonales permanentes:

- Anticoncepción quirúrgica voluntaria (esterilización) femenina.
- Anticoncepción quirúrgica voluntaria (esterilización) masculina.

IV. 2. 1. 1. Anticonceptivos orales combinados

Los anticonceptivos hormonales combinados orales (AHCO) están compuestos por un estrógeno y un gestágeno.⁸

IV. 2. 1. 2. Anticonceptivos orales sólo gestágenos

Los gestágenos son hormonas esteroideas sintéticas, similares a la progesterona, cuya acción se modula en base a su afinidad por los receptores. Como componente hormonal único (con diferentes estructuras y vías de administración), los gestágenos confieren seguridad y evitan los efectos secundarios imputables a los estrógenos, principalmente el riesgo trombótico. La eficacia anticonceptiva se logra a través de diferentes mecanismos de acción, principalmente:⁸

- Inhibición de la ovulación, aunque se mantiene cierta actividad ovárica dada la falta de supresión de la FSH.
- Aumento de la densidad del moco cervical.
- Anulación del efecto de los estrógenos sobre el
- endometrio
- Inhibición de la capacitación de los espermatozoides
- Disminución de la motilidad tubárica.

-Anticonceptivos hormonales

Existe evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales a largo plazo, (cinco o más años), puede aumentar ligeramente el riesgo de cáncer cervical, pero este riesgo disminuye con el tiempo después de interrumpir su uso, de modo que transcurridos 10 o más años de la interrupción del uso el riesgo vuelve al mismo nivel que el de las mujeres que nunca los han usado.¹⁶

La evaluación de la asociación entre los anticonceptivos hormonales y el cáncer cervical es complicada por el posible factor de confusión con la conducta sexual. El mecanismo hipotético a través del cual se postula que los contraceptivos hormonales pueden actuar como co-factor es la expresión de

genes en el cérvix a través de mecanismos receptores de progesterona y elementos de respuesta hormonal en el genoma viral.¹⁶

I.V. 2. 2. Clasificación

El estrógeno más utilizado es el etinilestradiol, un potente estrógeno sintético que, en los preparados actuales se utiliza a dosis bajas ($\leq 35 \mu\text{g}$), para minimizar los efectos adversos. En los últimos años se han comercializado dos preparados con estrógenos naturales (el valerato de estradiol y 17β -estradiol) que parecen inducir menores modificaciones metabólicas y hematológicas.⁴

En cuanto a los gestágenos, las combinaciones incluyen una amplia gama de principios activos derivados de la testosterona, de la progesterona o de la espironolactona. Además de la potente acción antigonadotrópica mediada por los receptores de progesterona, los progestágenos difieren en su acción hormonal sobre receptores androgénicos, glucocorticoides y mineralocorticoides. Estas peculiaridades permiten la elección de distintas formulaciones para lograr diferentes efectos clínicos específicos más allá de la anticoncepción.⁴

La eficacia anticonceptiva de los Anticonceptivos Orales Combinados (AHCO) depende principalmente de la acción de los gestágenos, que es el componente del fármaco que inhibe la ovulación. La potente acción del gestágeno es condición necesaria para poder utilizar compuestos con bajas dosis de estrógeno.⁴

IV. 2. 3. Fisiopatología

Mecanismo de acción:

La principal acción de los Anticonceptivos Orales Combinados (AHCO) como método anticonceptivo es la inhibición de la ovulación y diferenciación y maduración del folículo dominante. La retroalimentación negativa del gestágeno sobre el hipotálamo disminuye la frecuencia de pulsos de la

hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que disminuye la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis. La disminución de los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) inhibe el reclutamiento del folículo dominante, evitando un aumento en los niveles de estradiol. La retroalimentación negativa del gestágeno y la falta de acción del estrógeno sobre la hipófisis inhiben el pico de hormona luteinizante (LH) a mitad del ciclo que desencadenaría la ovulación.⁴

- De forma complementaria, la aportación exógena de estrógenos y progestágenos origina alteraciones cíclicas en la estructura endometrial que se traduce en un adelgazamiento del endometrio y que justifica la disminución de la cantidad de sangrado.
- Además, los gestágenos producen diferentes acciones locales que aumentan la eficacia anticonceptiva.
- Espesan el moco cervical haciéndolo poco
- favorable a la progresión de los espermatozoides.
- Disminuyen la motilidad tubárica.

IV. 2. 3. 1. Interacción con la infección Virus del Papiloma Humano (VPH), lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello uterino.

Las hormonas sexuales son esenciales para la diferenciación y maduración del cuello uterino e influyen en su vulnerabilidad a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH). El epitelio cervical permanece relativamente inactivo hasta la pubertad, momento en el que debido a la influencia hormonal, las células basales del epitelio columnar prepuberal se transforman en células escamosas mediante un proceso fisiológico denominado metaplasia escamosa. Esta zona de transformación, en la que se ubica la unión escamocolumnar, es el área anatómica más susceptible a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) y al desarrollo de lesiones SIL/ SIN y cáncer. La posible relación de la anticoncepción hormonal combinada oral y el Cáncer de Cuello Uterino (CCU), así como de las lesiones premalignas, ha sido ampliamente evaluada en estudios epidemiológicos colaborativos a gran escala, así como en estudios poblacionales con seguimiento a largo plazo.⁴

La eversión de la zona de transformación, favorecida por ciertas condiciones como el embarazo y el uso de Anticonceptivos Orales Combinados (AHCO) facilita la exposición de dicho epitelio susceptible al Virus del Papiloma Humano (VPH). Además, las mujeres que usan Anticonceptivos Orales Combinados (AHCO) pueden ser más proclives a no usar preservativo y eso facilita también la infección Virus del Papiloma Humano (VPH).⁴

La International Agency for Research on Cancer (IARC) clasificó los Anticonceptivos Orales Combinados (AHCO) como carcinógenos tras los resultados de una revisión sistemática que confirmó la relación entre el uso prolongado de Anticoncepción Orales Combinados (AHCO) y el aumento de riesgo de HSIL /CIN y Cáncer de Cuello Uterino (CCU). La evidencia científica procedía tanto de estudios experimentales como epidemiológicos.⁴

Los criterios de elegibilidad de la OMS de 2015 consideran el uso de Anticonceptivos Orales Combinados (AHCO) en mujeres con SIL/CIN, como categoría 2 (las ventajas de usar el método generalmente superan los riesgos teóricos o probados).⁴

La guía clínica de la Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, reconoce que el riesgo de Cáncer de Cuello Uterino (CCU) parece aumentar con la duración del uso de Anticonceptivos Combinados (>5 años), pero afirma que los beneficios del uso generalmente supera los riesgos y que este riesgo y que este riesgo se equipara al de las no usuarios 10 años después del abandono del método.⁴

Las hormonas sexuales, tanto endógenas como exógenas, parecen favorecer la expresión de las proteínas E6 y E7 presentes en los VPH-AR. Diversos estudios in vitro y en modelos de ratones transgénicos que expresan los oncogenes E6 y E7 del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ratones K14E6 y K14E7), describen que el uso de hormonas sexuales exógenas favorece el desarrollo de Cáncer de Cuello Uterino (CCU) . Los estudios en ratones K14E6 y K14E7 muestran la tendencia al desarrollo espontáneo de tumores epiteliales cutáneos, pero no de tumores del tracto genital. Sin embargo, cuando los ratones K14E7 fueron tratados con 17β-estradiol durante 6 meses, desarrollaron Cáncer de Cuello Uterino (CCU). Esto no sucedió en ratones

K14E6 ni en ratones no transgénicos. En ratones doblemente transgénicos (K14E6-E7) que fueron tratados con 17β -estradiol, la oncoproteína E6 contribuyó al aumento del tamaño tumoral. En estos mismos modelos de ratones modificados se ha mostrado que los estrógenos no sólo contribuyen a la génesis del Cáncer de Cuello Uterino (CCU), sino también a su persistencia y progresión.⁴

Estos estudios muestran que el receptor estrogénico α está también implicado en este proceso, ya que en ratones transgénicos con ausencia de receptor estrogénico α (K14E7/RE α -/-) la estimulación prolongada con niveles fisiológicos de estrógenos no aumenta el riesgo de CCU a pesar de la presencia de células precursoras y la expresión de E7.⁴

En cuanto al papel de las hormonas sexuales endógenas en el desarrollo de Cáncer de Cuello Uterino (CCU) en humanos, los resultados del Estudio prospectivo EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), mostraron por primera vez una relación directa entre los niveles circulantes de testosterona, y probablemente de estradiol, previos al diagnóstico y el riesgo de Cáncer de Cuello Uterino (CCU). Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en muestras histológicas de cérvix sanos, LSIL/CIN 1 y HSIL/CIN 2-3 y cáncer, cuyos resultados sugieren que la señalización de receptores estrogénicos α en el epitelio tumoral es un requisito para el desarrollo de cáncer al inicio del proceso oncogénico. Estos receptores se pierden en el epitelio durante la progresión tumoral, pero permanecen en el estroma controlando el mantenimiento del crecimiento del tumor en los estadios avanzados.⁴

I.V. 2. 4. Epidemiología

La tasa de uso de métodos anticonceptivos modernos en mujeres de 15 a 49 años aumentó de 22 a 69 por ciento durante los últimos 50 años en República Dominicana, según el Estado de la Población Mundial 2019, titulado "Un asunto pendiente: la defensa de los derechos y la libertad de decidir de todas las personas", publicado este miércoles a nivel global por el Fondo de

Población de las Naciones Unidas (UNFPA). Este aumento en el uso de los anticonceptivos derivó en una reducción de la tasa de fecundidad por mujer, que pasó de 6.4 hijos/as por mujer en 1969, a 2.3 en 2019, propiciando el empoderamiento de las mujeres y su integración en actividades productivas sociales, políticas y económicas.¹⁸

En 2016, la Sociedad Española de Contracepción (SEC), realizó un nuevo sondeo a 2.200 mujeres residentes en España, con edades comprendidas entre 14 y 49 años. Los resultados muestran que el 71,1 por ciento de las mujeres españolas en edad fértil utilizan algún método anticonceptivo (en el 24,8 por ciento que no utiliza ninguno se incluyen también mujeres que no mantienen relaciones sexuales, o que están buscando embarazo).⁴

Algunos datos remarcables de las encuestas realizadas tanto en el 2014 como en el 2016 son:⁴

- La mediana de la edad de inicio de relaciones sexuales es de 16, 29 años entre las menores de 20 años que han tenido relaciones sexuales,
- Hay un amplio conocimiento de los métodos anticonceptivos de emergencia.
- El preservativo masculino es el MAC más utilizado, pero se constata una elevada prevalencia de su uso incorrecto. Según datos preliminares de la encuesta de 2018 el 38,1 por ciento de las mujeres usuarias de preservativos no los utilizan en todas sus relaciones sexuales y el 29,1 por ciento reconoce no utilizarlo desde el principio de la propia relación.
- El doble método anticonceptivo lo conocen el 71,8 por ciento de las mujeres entre 15 a 49 años pero, solamente el 20,7 por ciento de las mujeres de 15 a 49 años utiliza esta doble protección. Esta práctica tiende a ser más habitual entre las mujeres más jóvenes.
- Entre las mujeres que utilizan métodos hormonales combinados un tercio realiza descansos periódicos, y esta prescripción procede mayoritariamente del médico, matrona o enfermera (69,5%).
- Conocen la existencia de métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC) el 68,7 por ciento de las mujeres de 15 a 49 años, a pesar de su bajo porcentaje de uso. A un 10,9 por ciento de mujeres de

15 a 19 años su médico o matrona les ha ofrecido la posibilidad de utilizar algún anticonceptivo reversible de larga duración (LARC), porcentaje que se incrementa con la edad, hasta alcanzar un 43.3 por ciento a los 44 años.

- Además, en ambas encuestas se pone de manifiesto que las mujeres inmigrantes y con menos recursos son las que tienen más riesgo de embarazo no planificado y menor acceso a la contracepción eficaz.

Por otro lado, en la encuesta realizada el 2016, se hallan algunas diferencias remarcables:⁴

- Discreto descenso de las mujeres en riesgo de embarazo no deseado o no buscado (12,6% vs 10,8%)
- Aumento del uso de los anticonceptivos hormonales sobre todo en mujeres jóvenes.
- Disminución de los métodos irreversibles e incremento de los anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC).
- Disminución de los “descansos” en la toma de métodos hormonales combinados por consejo sanitario, sin embargo, persiste el concepto de la “necesidad de descansos” en estos métodos anticonceptivos (MAC), y la “prescripción médica” de descanso sigue siendo la principal razón de los mismos. Actualmente, se estima que globalmente la cifra de mujeres en riesgo de embarazo no deseado se sitúa en el 10,8 por ciento del total de mujeres que no utiliza métodos anticonceptivos (MAC) eficaces, lo que equivale al 2.7 por ciento del total de las mujeres en edad fértil. (*Mujeres en riesgo de embarazo no deseado son aquellas que, pudiendo tener hijos, no quieren tenerlos en este momento y mantienen relaciones sexuales sin ningún métodos anticonceptivos (MAC). Con relación a los métodos utilizados, los resultados de la encuesta describen que el preservativo masculino y la píldora son los métodos más frecuentemente utilizados, muy por encima de los otros métodos anticonceptivos (MAC) disponibles. Sin embargo, la preferencia de unos métodos anticonceptivos (MAC) u otros varía con la edad.⁴

El mayor número de usuarias de anticoncepción hormonal se halla entre los 20 y los 30 años, el de usuarias de dispositivo intra-uterino (DIU) a partir de los 35 años, y el de anticoncepción irreversible a partir de los 45 años.⁴

La información proporcionada por las encuestas de la SEC, elaboradas por el grupo Daphne, permiten apreciar la evolución secular del uso de los diferentes métodos anticonceptivos (MAC) en España. En el momento actual, justo antes de la publicación de esta AEPCC-Guía se dispone de datos preliminares relativos al último sondeo de la SEC de 2018, que muestran un ligero cambio de tendencia en el uso del preservativo y los métodos hormonales.⁴

Es interesante constatar que el uso de la píldora en España (21,7%) está muy por debajo de los países de nuestro entorno, como Portugal (60%) o Francia (58%), incluso a nivel mundial (28%). (métodos anticonceptivos, infección VPH, y lesiones premalignas de cuello uterino).⁴

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento hasta la realización del estudio.	Años	Numérica
Sexarquia	Edad en la cual se tiene la primera relación sexual.	Años cumplidos	Numérica
Parejas sexuales	Cantidad de personas con las cuales ha tenido actividad sexual.	Número de parejas sexuales totales.	Numérica
Antecedentes ginecoobstétricos	Historia clínica ginecológica y obstétrica del paciente	-Uso de anticonceptivos orales -Citología Cervical positiva para Virus del Papiloma Humano -Gestas -Partos -Abortos -Cesáreas	Nominal

Hábitos tóxicos	Conductas que llevan al consumo de sustancias tóxicas que producen en el organismo efectos nocivos sobre el sistema nervioso, creando tolerancia y dependencia, así como afecta la salud en sus aspectos mental, físico y social.	-Tabaco -Alcohol -Drogas	Nominal
Clasificación de los anticonceptivos orales	tipos de anticonceptivos y su composición.	-Combinados -Solo progestágenos	Nominal

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, de recolección prospectiva de datos, con el objetivo de determinar la asociación del Virus del Papiloma Humano al uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021-Enero, 2022. (Ver anexo XII.1 Cronograma).

VI.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, el cual se encuentra ubicado en Av. Simón Bolívar No.842, Zona Universitaria, Distrito Nacional. Delimitado, al norte, por la Av. Simón Bolívar; al este, por la calle Elvira de Mendoza; al oeste, por la Av. Alma Mater, y al sur, por la Av. José Contreras. (ver mapa cartográfico y vista aérea).



VI.3. Universo

El universo estuvo conformado por todas las pacientes que asistieron a consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022.

VI.4. Muestra

Se realizó un muestreo probabilístico, tomando como población, la totalidad de pacientes atendidas en la consulta de patología de cuello durante el periodo de Julio, 2021- Enero, 2022.

$$n = \frac{z^2 * p * q}{E^2} \quad n = \frac{z^2 * p * q}{1 + \left(\frac{z^2 * p * q}{n}\right)}$$

Z=1.96 (para una confianza de un 95%)

P=0.5 E=5% (0.05)

Q=1-P N= 1,200

$$n = \frac{z^2 * p * q}{E^2} = \frac{(1.96)^2 * (0.5) * (1-0.5)}{(0.05)^2} = \frac{(3.8416) * (0.5) * (0.5)}{0.0025} = 384$$

$$n = \frac{n}{1 + \left(\frac{n}{N}\right)} = \frac{384}{1 + \left(\frac{384-1}{1,200}\right)} = \frac{384}{1 + (0.319)} = 291$$

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

1. Edad: ≥ 15 años
2. Prueba de Papilomavirus positivo.
3. Que utilizaban anticonceptivos orales.

VI.5.2. De exclusión

1. Que se negaban a participar en la investigación.
2. Barrera del idioma
3. No firmar el consentimiento informado

VI.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un documento que constaba de 11 preguntas, de las cuales seis fueron de carácter abierto y cinco de carácter cerrado, contenían datos socio demográficos que incluyen edad, número de parejas sexuales y datos relacionados con métodos anticonceptivos orales, como contenido de las píldoras; acompañado de un segundo documento que agrupaba cuatro preguntas, tres de carácter cerrado y una de carácter abierto. (Ver anexo XII.3. Instrumento de recolección de datos)

VI.7. Procedimiento

Se sometió este anteproyecto a la unidad de investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña y a la

unidad de enseñanza del Hospital de la Mujer Dominicana, una vez se obtuvo la aprobación del mismo, se procedió a asistir a la consulta de patología de cuello, los días lunes y miércoles, una vez que se identificó a las pacientes se procedió a la invitación para participar en el estudio y al proceso de consentimiento informado el cual concluyó con la firma del mismo. El procedimiento de recolección de datos se llevó a cabo por medio de una encuesta-entrevista realizada por las sustentantes. Una vez firmado el consentimiento, y el llenado del formulario, fue tomada la muestra por el especialista, colocándola en los envases de CITOPREP, los cuales se mantuvieron a temperatura ambiente, luego fueron transportados por las sustentantes al Instituto de Patología Molecular (MEDIPATH), en transporte privado. Se llevó a cabo una citología de base líquida (CITOPREP). Los resultados fueron entregados siete días después de ser tomadas las muestras. La recolección se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Dominicana. (Ver anexo XII.1 Cronograma).

VI.8. Tabulación

Todos los datos fueron revisados, procesados, tabulados y computarizados a través del programa Microsoft Excel.

VI.9. Análisis

Los datos fueron analizados mediante asociación, riesgo relativo y odds ratio.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki²² y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).²³

El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Hospital de la Mujer Dominicana, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora, los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactados en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fueron protegidos en todo momento, manejando los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto del presente trabajo de grado, tomada por otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

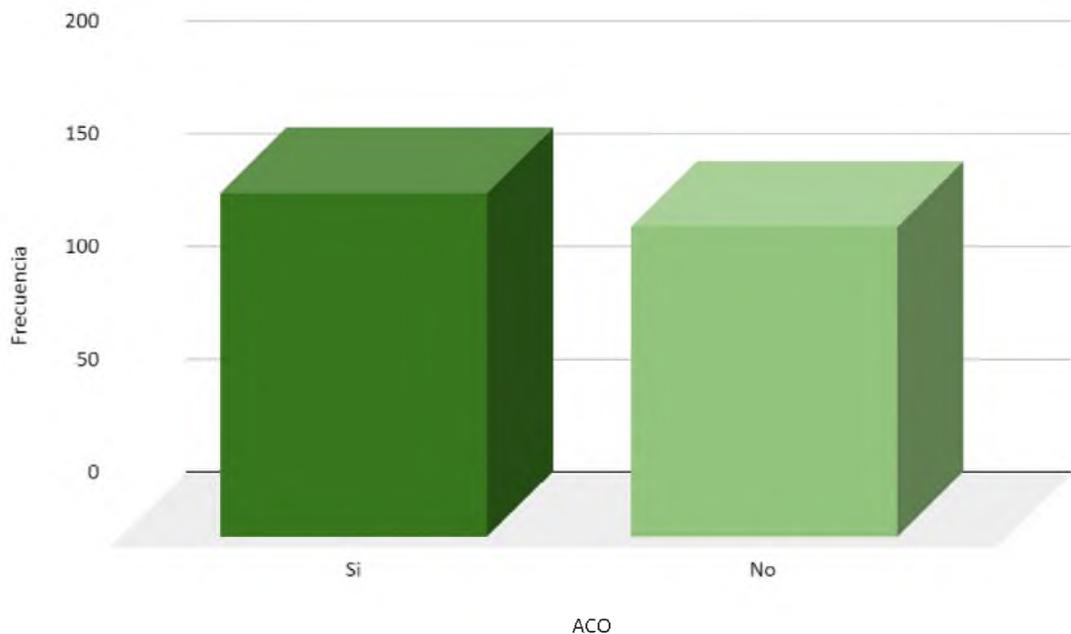
VI. RESULTADOS

Tabla 1. Uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022.

ACO	Frecuencia	%
Sí	153	52,6
No	138	47,4
Total	291	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico I. Uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022



Fuente: Tabla 1.

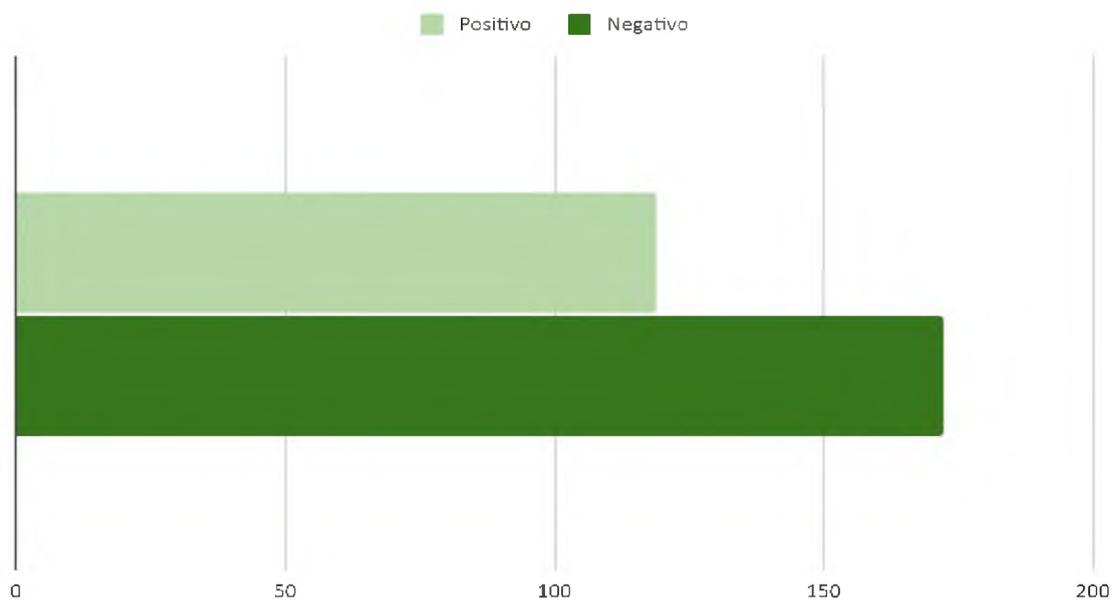
En cuanto a la utilización de anticonceptivos orales, la mayoría de las pacientes utilizaban anticonceptivos orales representando un 52.6 por ciento (ver tabla 1 y gráfico I).

Tabla 2. Resultados de las pruebas de papanicolaou en base líquida (CITOPREP) para el Virus de Papiloma Humano.

Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
119 (40.9)	172 (59.1)	291 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica II. Resultados de las pruebas de papanicolaou en base líquida (CITOPREP) para el Virus del Papiloma Humano.



Fuente: Tabla 2.

Se determinó que la mayor parte de la pacientes obtuvieron resultados negativos correspondiendo a un 59.1 por ciento, mientras que el 40.9 por ciento fue positivo para Virus del Papiloma Humano.

Tabla 3. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que acudieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022.

	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)	Odds ratio (IC 95%)	Riesgo relativo (IC 95%)
Utiliza ACO	60 (50.4)	93 (54.1)	153 (52.6)	1.2 (0.7 -1.7)	0.9 (0.5- 1.3)
No utiliza ACO	59 (49.6)	79 (45.9)	138 (47.4)		
Total	119 (40.9)	172 (59.1)	291 (100.0)		

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica III. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que acudieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022.



Fuente: Tabla 3.

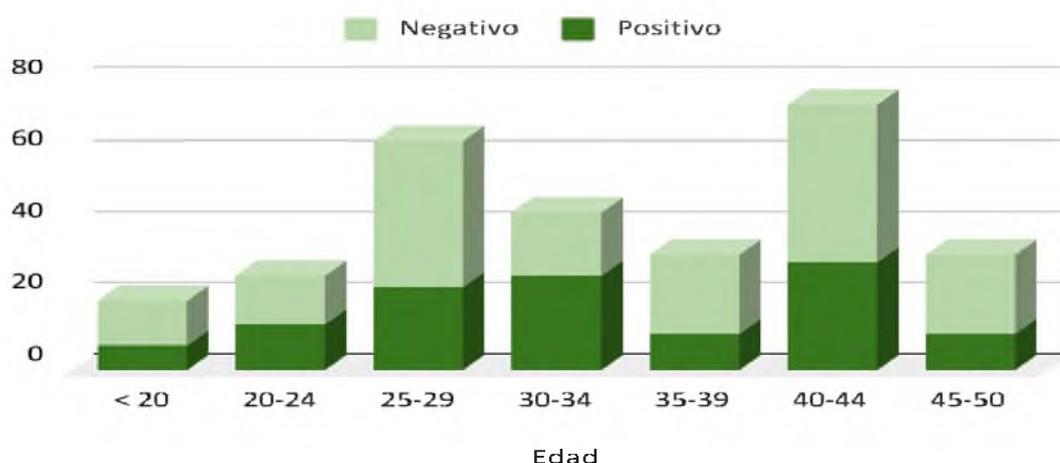
Mediante el cálculo de Odds ratio (OR), los resultados arrojados con un IC 95%, fueron de 1.2 (0.7-1.7).

Tabla 4. Virus del Papiloma Humano y Uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según la edad.

Edad (años)	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
< 20	3 (4.6)	5 (5.7)	8 (5.2)
20-24	5 (7.7)	5 (5.7)	10 (6.5)
25-29	9 (13.8)	21 (23.9)	30 (19.6)
30-34	17 (26.3)	3 (3.4)	20 (13.1)
35-39	3 (4.6)	15 (17.0)	18 (11.8)
40-44	20 (30.8)	27 (30.7)	47 (30.7)
45-50	8 (12.3)	12 (13.6)	20 (13.1)
Total	65 (42.5)	88 (57.5)	153 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico IV. Virus del Papiloma Humano y Uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según la edad.



Fuente: Tabla 4.

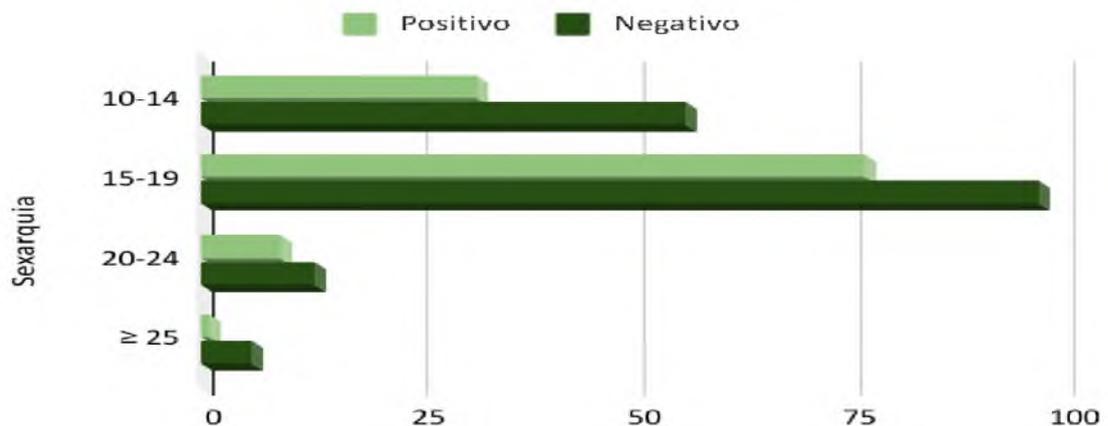
Las edades entre 40-44 años los resultados para prueba de papanicolaou en base líquida (CITOPREP) representan 47 por ciento de los cuales un 30.8 pertenece a los resultados positivos y el otro 30.7 representa los resultados negativos, (ver tabla 4 y gráfico IV).

Tabla 5. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según la sexarquia.

Sexarquia (años)	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
10-14	10 (24.4)	31 (27.7)	41 (26.8)
15-19	27 (65.9)	67 (59.8)	94 (61.4)
20-24	3 (7.3)	9 (8.0)	12 (7.8)
≥ 25	1 (2.4)	5 (4.5)	6 (3.9)
Total	41 (26.8)	112 (73.2)	153 (100.0)

Fuente : Instrumento de recolección de datos.

Gráfico V. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según la sexarquia.



Fuente: Tabla 5.

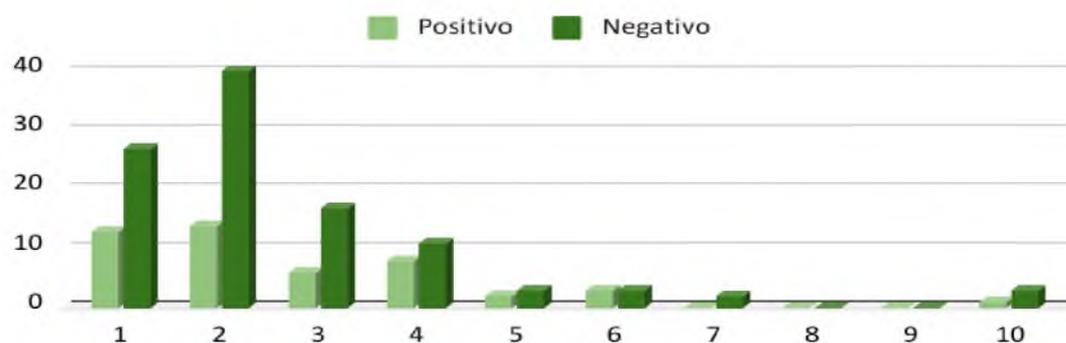
De acuerdo a la sexarquia entre 15-19 años, representa un 94 por ciento de los resultados de prueba de papanicolaou en base líquida de las pacientes que utilizan anticonceptivos orales, de los cuales un 65.9 por ciento es representado por resultados positivos para el Virus del Papiloma Humano, mientras que los resultados negativos fueron de un 59.8 por ciento (ver tabla 5 y gráfico V).

Tabla 6. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de parejas sexuales.

Parejas Sexuales	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
1	13 (27.7)	27 (25.5)	40 (26.1)
2	14 (29.8)	40 (37.7)	54 (35.3)
3	6 (12.8)	17 (16)	23 (15)
4	8 (17)	11 (10.4)	19 (12.4)
5	2 (4.3)	3 (2.8)	5 (3.3)
6	3 (6.4)	3 (2.8)	6 (3.9)
7	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.3)
8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
10	1 (2.1)	3 (2.8)	4 (2.6)
Total	47 (30.7)	106 (69.2)	153 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico VI. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de parejas sexuales.



Fuente: Tabla 6

En cuanto a la distribución de parejas sexuales, el número de 2 parejas estuvo en un 35.3 por ciento del total de pacientes que utilizan anticonceptivos orales, mientras que en aquellas que obtuvieron resultados positivos para el

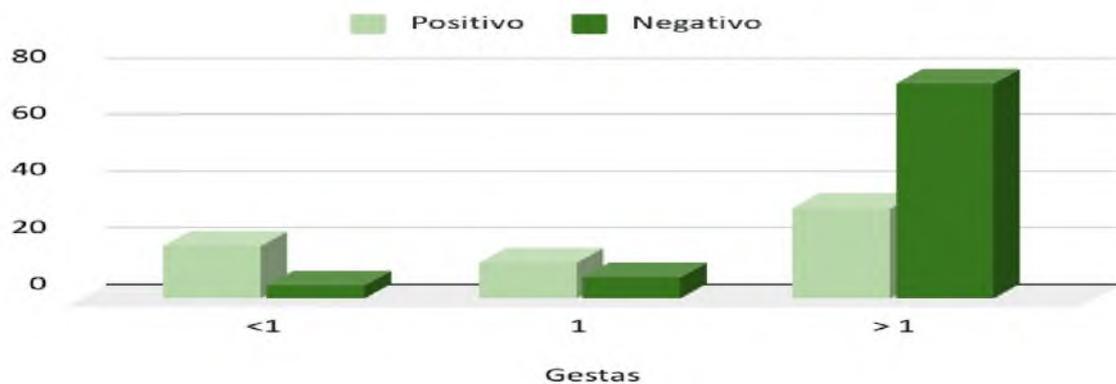
Virus del Papiloma Humano, el número de 2 parejas representó el 29.8 por ciento, por lo contrario, los resultados negativos en relación a la cantidad de parejas sexuales, 2 parejas representó el 37.7 por ciento (ver tabla 6 y gráfico VI).

Tabla 7. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de gestas.

Gestas	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
<1	19 (29.7)	5 (5.6)	24 (15.7)
1	13 (20.3)	8 (8.9)	21 (13.7)
> 1	32 (50.0)	76 (85.4)	108 (70.5)
Total	64 (41.8)	89 (58.2)	153 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico VII. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de gestas.



Fuente: Tabla 7.

De las 153 pacientes que utilizaron anticonceptivos orales dentro del estudio, el 70.5 por ciento estuvo en gestación más de una vez. Aquellas que estaban positivas para el VPH aunado a la toma de anticonceptivos orales y tuvieron más de un gesta corresponde al 50.0 por ciento, mientras que las

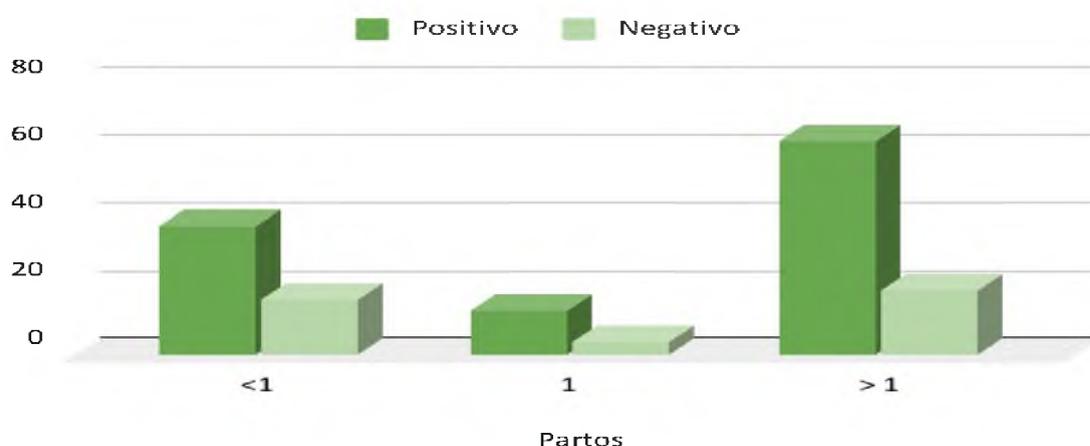
pacientes con resultados negativos y tenían más de una gesta, corresponden al 85.4 por ciento (ver tabla 7 y gráfico VII).

Tabla 8. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de partos.

Partos	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
<1	38 (33.3)	16 (41.0)	54 (35.3)
1	13 (11.4)	4 (10.3)	17 (11.1)
> 1	63 (55.3)	19 (48.7)	82 (53.6)
Total	114 (74.5)	39 (25.5)	153 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

VII. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de partos.



Fuente: Tabla 8.

Se determinó que las pacientes con resultados positivos para el Virus del Papiloma Humano, y que utilizan anticonceptivos orales son multíparas en un 55.3 por ciento, del grupo que tomaba anticonceptivos orales y resultaron negativas, las multíparas representaron el 48.7 por ciento (ver tabla 8 y gráfico VIII).

Tabla 9. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el numero de abortos.

Abortos	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
1	27 (58.7)	14 (58.3)	41 (58.6)
2	13 (28.3)	7 (29.2)	20 (28.6)
3	3 (6.5)	2 (8.3)	5 (7.1)
4	2 (4.3)	1 (4.2)	3 (4.3)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.4)
Total	46 (65.7)	24 (34.3)	70 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica IX. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el numero de abortos.



Fuente: Tabla 9.

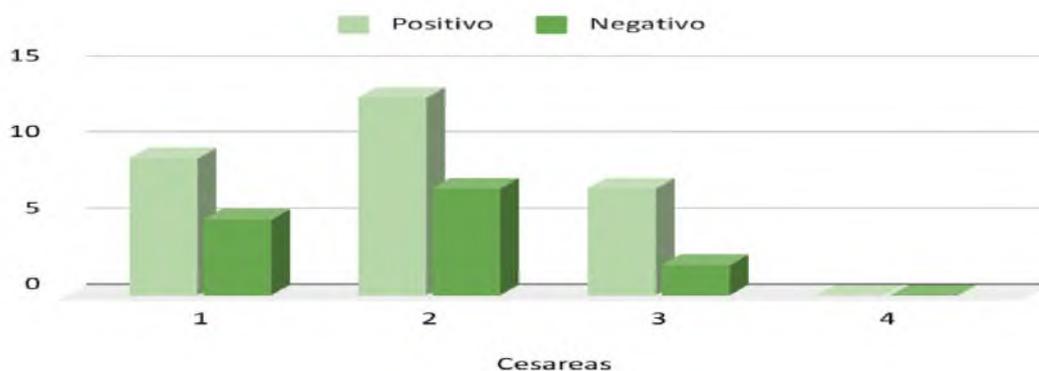
En relacion a los abortos, las pacientes positivas dentro de la investigacion, el 58.7 por ciento de ellas tuvo al menos un aborto, un 28.3 por ciento contaba con dos abortos, y el porcentaje restante hacia referencia a tres o mas abortos. Dentro de las pacientes que reslutaron negativas, las que contaban con un aborto representaba el 58.6 por ciento, mientras que un 28.6 por ciento dos abortos (ver tabla 9 y gráfica IX).

Tabla 10. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de cesáreas.

Cesáreas	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
1	9 (31.0)	5 (35.7)	14 (32.6)
2	13 (44.8)	7 (50.0)	20 (46.5)
3	7 (24.1)	2 (14.3)	9 (20.9)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	29 (67.4)	14 (32.6)	43 (100)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica X. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según el número de cesáreas.



Fuente: Tabla 10.

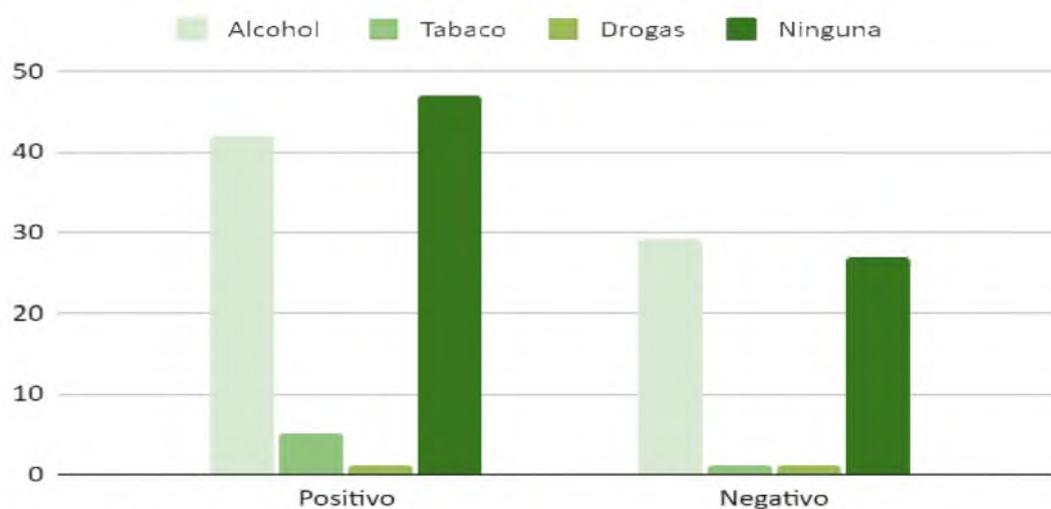
En cuanto al número de cesáreas de las pacientes que toman anticonceptivos orales, de las que resultaron positivas, el 44.8 por ciento tenían dos cesáreas, el 31.1 por ciento contaban con dos cesáreas. Del grupo que resultó negativo para el VPH, el 50.0 por ciento habían sido sometidas a por lo menos dos cesáreas, y el 32.6 a una cesárea (ver tabla 10 y gráfica X).

Tabla 11. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según los hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
Alcohol	42 (44.2)	29 (50.0)	71 (46.4)
Tabaco	5 (5.3)	1 (1.7)	6 (3.9)
Drogas	1 (1.1)	1 (1.7)	2 (1.3)
Ninguna	47 (49.5)	27 (46.6)	74 (48.4)
Total	95 (62.1)	58 (37.9)	153 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica XI. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según los hábitos tóxicos.



Fuente: Tabla 11.

La distribución para hábitos tóxicos, para las pacientes positivas, el 49.5 por ciento no poseen ningún hábito tóxico, un 44.2 por ciento consumidoras de alcohol, y un 5.3 de tabaco. Para el grupo de mujeres que resultaron negativas, el 50.0 por ciento consumían alcohol, el 46.6 por ciento ninguno, y un 1.7 por ciento tabaco (ver tabla 11 y gráfica XI).

Tabla 12. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según la clasificación de anticonceptivos orales.

Clasificación de los ACO	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
Combinados	60 (100.0)	93 (100.0)	153 (100.0)
Solo progestágenos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	60 (100.0)	93 (100.0)	153 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica XII. Virus del Papiloma Humano y uso de anticonceptivos orales en mujeres que asistieron a la consulta de patología de cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, Julio, 2021- Enero, 2022, según la clasificación de anticonceptivos orales.



Fuente: Tabla 12.

III. DISCUSIÓN

Los anticonceptivos orales son uno de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de lesiones cervicales, tales como el Virus del papiloma humano; en Lima, Perú, estudiaron un determinado número de pacientes donde se compararon dos poblaciones, el primer grupo estudiado, el de interés para nuestra investigación, estuvo conformado por 93.8 por ciento de los pacientes, los cuales presentaban lesiones intraepiteliales en su prueba de Papanicolaou, de los cuales la mitad utilizaba anticonceptivos orales,⁶ mientras que en el presente estudio, un 53.6 por ciento de las pacientes utilizaba anticonceptivos orales. En base a los resultados de citología cervical de las pacientes que usaban anticonceptivos orales, el 40.9 por ciento de estas presentan lesiones cervicales sugestivas de VPH. Continuando con la importancia del uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo para cambios significativos a nivel cervical, cabe mencionar que el uso prolongado de estos, juega un papel determinante. En España, se realizó una investigación con el fin de estudiar a una gran cantidad de mujeres con lesiones de Virus del Papiloma Humano y cáncer de cuello uterino, allí encontraron que las pacientes que utilizaban los anticonceptivos orales por más de 10 años tenían mayor probabilidad de padecer estas enfermedades,⁴ este estuvo en concordancia con una investigación que se realizó de igual forma sobre la Persistencia y la progresión de la lesión intraepitelial epitelial Grado I, en el Hospital De la Mujer Dominicana, donde describieron que el uso extendido de Anticonceptivos orales aumenta el riesgo de lesiones cervicales.²² En el estudio antes mencionado la edad de mayor prevalencia para el inicio de las relaciones sexuales fue antes de los 18 años, donde describieron que un 78,6 por ciento conformaba este grupo; resultados que se comparten con los números que obtuvimos en la investigación, donde un 65.9 por ciento de las pacientes sostuvieron su primera relación sexual antes de los 20 años.

Uno de los factores tomados en cuenta para el estudio, fue el de la cantidad de parejas sexuales, recordando que la mayoría de las que usan métodos de planificación oral, ignoran el uso de métodos de barrera para protección contra el VPH. Es por esto que varios investigadores, buscaron dentro de un grupo de

estudiantes, el número de parejas sexuales que prevalecía, especialmente en las pacientes que no estaban vacunadas contra el Virus del Papiloma Humano, y concluyeron que, la mayoría de estas pacientes tenían más de 3 compañeros sexuales.⁷ Sin embargo, en nuestra investigación el 35.3 por ciento del total de pacientes sostuvo relaciones con al menos dos parejas, siendo este el número de mayor prevalencia, de las cuales un porcentaje significativo, 29.8, tenían citologías con células coilocíticas. Se hace relevante mencionar que las pacientes que sostuvieron relaciones con más de 6 parejas, en gran parte resultó positiva dentro del estudio.

Otro de los factores de riesgo a destacar, es la relación de los hábitos tóxicos con los resultados de las pruebas realizadas para la determinación del VPH. En Guayaquil, Ecuador, el hábito de fumar se encontraba dentro de los factores de riesgos con más alto porcentaje, en las mujeres que fueron objeto de esa investigación,¹² no obstante el estudio que llevamos a cabo deja el hábito de fumar en un porcentaje muy mínimo, mientras que el alcoholismo si puede tomarse como factor de riesgo dentro de nuestro grupo, por ser este el hábito tóxico más acogido por las participantes.

Los anticonceptivos orales combinados son los más comúnmente usados por las pacientes que recurren a esta opción de planificación, dato que es demostrado en el estudio que realizamos, donde el tipo de ACO utilizado por las pacientes incluidas son combinados; es por esto que la asociación española de patología cervical, menciona que el uso de estos puede aumentar 4 veces el riesgo de carcinoma cervical en pacientes con lesiones del Virus del papiloma Humano.⁸

I. CONCLUSIONES

1. Un 50.4 por ciento obtuvo resultados positivos para el Virus del Papiloma Humano y un 54.1 resultados negativos.
2. La edad de mayor frecuencia fue de 40-44 años para ambos grupos.
3. El 59.8 por ciento de la muestra total, sostuvieron su primera relación sexual antes de los 20 años.
4. El número de dos parejas sexuales estuvo en mayor proporción, con un 29.8 por ciento en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales y estaban positivas para el Virus del Papiloma Humano, y representó un 37.7 por ciento en aquellas que resultaron negativas.
5. 73 por ciento fue el número de multigestas, un 53 por ciento multíparas mientras que el 43 por ciento primípara. El 59.9 por ciento había tenido al menos un aborto, y aquellas que contaba con una cesarea era el 50 por ciento.
6. Un 47,6 por ciento, refirieron no poseer ningún hábito tóxico, 46.9 por ciento son consumidoras de alcohol, el 4.1 por ciento de tabaco y 1.4 por ciento, utilizó otro tipo de drogas.
7. El 100 por ciento de las pacientes, utilizaron métodos anticonceptivos orales combinados.

X. RECOMENDACIONES

1. Crear fuentes o métodos de información para concientizar a las pacientes sobre la importancia del papanicolaou y su seguimiento.
2. Establecer lugares específicos de fácil acceso y bajo costo para que las pacientes puedan acceder a la realización de pruebas de papanicolau y demás pruebas complementarias.
3. Brindar buen seguimiento después de detectar una prueba de papanicolaou positiva para el Virus de Papiloma Humano.
4. Implementar un mecanismo de comunicación, para informarles sobre los resultados de la prueba de papanicolau y que estas se dirijan a la consulta de patología de cuello, para así brindarles el tratamiento temprano y oportuno.
5. Aquellas pacientes que poseen condilomatosis o lesiones visibles sugestivas de VPH, realizar prueba de papanicolau y colposcopia.
6. Concientizar acerca del uso prolongado de los anticonceptivos orales y cuales son las consecuencias que pueden originar este.

XI. REFERENCIAS

1. Leopoldo J. Gutiérrez-Zambrano, María M. Cantos-Sánchez, Maristela E. Luzuriaga-Saltos, Araceli F. Venenaula-Orellana, Grace M. Montañó-Parrales, Gema M. Loo-Vinueza. HPV y cáncer como estigma social: un estudio desde el punto de vista psicología. 01 de octubre de 2018.
2. Redacción DS. Virus del papiloma humano: ¿Cómo afecta a la República Dominicana? [Internet]. Com.do. 2019 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.google.com.do/amp/s/www.diariosalud.do/estudiantil/virus-d-el-papiloma-humano-como-afecta-a-la-republica-dominicana/amp/>
3. Perez RAB. Factores asociados a la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en mujeres de la comuna norte de Bucaramanga. [Facultad de Ciencias de la Salud]; Universidad de Santander; 2018. Disponible en: [Factores asociados a la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en mujeres de la comuna norte de Bucaramanga..pdf \(udes.edu.co\)](http://www.udes.edu.co/Factores%20asociados%20a%20la%20prevalencia%20de%20infecci%C3%B3n%20por%20VPH%20de%20alto%20riesgo%20en%20mujeres%20de%20la%20comuna%20norte%20de%20Bucaramanga..pdf)
4. Ramón y Cajal J. M. Vanrell C. BJMSJRGJVLPL-AEQM, editor. Métodos anticonceptivos, infección VPH, y lesiones premalignas del cuello uterino [Internet]. Copyright@ AEPC 2018; 2018. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPC_revista09-Anticonceptivos-web.pdf
5. Bobadilla ML, Villagra V, Zorrilla ME, Olmedo G, Riveros MC, Franco F, et al. Detección y tipificación del Virus Papiloma Humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones del cuello uterino en Asunción, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2019; 17(1): 6-15. <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v17n1/1812-9528-iics-17-01-6.pdf>
6. Zagaceta G. Z. uso de los métodos anticonceptivos y su asociación con los resultados citológicos cervico uterino en usuarias atendidas en el hospital San Juan de Lurigancho. 2017. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6481>

7. Cifuentes EAS, Cardenas NP, Moncada JE, Murillo LQ, Bedoya A. Factores de riesgo para adquirir la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y otras infecciones de transmisión sexual en mujeres estudiantes universitarias vacunadas y no vacunadas contra el VPH. Hechos Microbiológicos [Internet]. 2018;7(2145–8898). Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/hm/article/view/335032>
8. Sigut MV. Incidencia y relevancia de los efectos adversos de los anticonceptivos orales . 2017. disponible en: Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/6821/incidencia%20y%20relevancia%20clinica%20de%20los%20efectos%20adversos%20de%20los%20anticonceptivos%20orales.pdf?sequence=1&isallowed=y>
9. Hernando Prada NI. persistencia de infección por VPH tras conización según el método anticonceptivo empleado [Internet]. 2019. Disponible en: http://hosting.sec.es/Memorias_Master/Hernando_Natalia.pdf
10. Carrión Ordóñez JI, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador [Internet]. 2019 [citado 1 octubre 2018]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v72n1/1561-3054-mtr-72-01-e500.pdf>
11. De los Reyes PVK. Anticonceptivos y su interacción con el Virus del Papiloma Humano [Internet]. 2017 [citado 10 enero 2021]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/17233/1/T-UCE-0014-CME-058.pdf&ved=2ahUKEwj7Iam9t5zwAhXyQ98KHREWBNoQFiAEegQIGBAC&usq=AQvVaw12M_M3oAjDeJXIPVFzxXAZ
12. Gutiérrez-Zambrano L. VPH y cáncer cervicouterino como un estigma social: un estudio desde el punto de vista psicosocial [Internet]. 2018 [citado 1 octubre 2018]. Disponible en: [Dominio de las Ciencias](#)

13. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gac mex oncol. 2015;13(5):308–15. Disponible en: [GAMO V13 No5-2014.pdf \(gamo-smeo.com\)](#)
14. Hernández DE, editor. Biología del Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer [Internet]. Vol. 21. Ingrid Nass de Ledo; 2017. Disponible en: http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/rvo_2017_4.pdf#page=72
15. S, Schiappacasse V. ¿Qué y cuáles son los métodos anticonceptivos? [Internet]. Icmer.org. [citado el 17 de marzo de 2021]. Disponible en: https://icmer.org/wp-content/uploads/2019/Temas_destacados/Anticoncepcion_de_emergencia/Que-y-cuales-son-los-metodos-anticonceptivos-25032017.pdf
16. Jarquín CGS. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes mayores de 30 años y hallazgos citológicos en seropositivas a VPH, en el municipio de San Pedro de Lóvago. Enero 2016 – Marzo 2017 [Internet]. [Facultad de Ciencias Médicas]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua – León; 2017. Disponible en: <riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/6831/1/240284.pdf>
17. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37(5):324–34. Disponible en: [Infecciones genitales por el virus del papiloma humano | Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica \(elsevier.es\)](#)
18. Unfpa.org. Uso de anticonceptivos en RD aumentó de 22 a 69% en los últimos 50 años, según informe global del UNFPA [citado el 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://dominicanrepublic.unfpa.org/es/news/uso-de-anticonceptivos-en-rd-aumentó-de-22-69-en-los-últimos-50-años-según-informe-global-del>

19. De Sanjosé S. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix [Internet]. Elsevier.es. [citado el 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X1138359307908270&r=40>
20. Grados KJL. Uso de los métodos anticonceptivos y su asociación con los resultados citológicos cérvico uterino en usuarias atendidas en el Hospital San Juan de Lurigancho, año 2016. [Facultad de Medicina]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
21. Vigor RG. Prevención primaria y secundaria de la infección del Virus del Papiloma Humano y cáncer de cérvix. [Facultad de Ciencias de la Salud]: Universidad Pública de Navarra; 2018.
22. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2015; VI (2): 321.
23. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Génova, 2017.
24. Burgos SEP, del Pilar Arguelles Marrero M. Persistencia y progresión de la Neoplasia Intraepitelial Grado I en el Hospital de la Mujer Dominicana. [Facultad de Ciencias de la Salud]: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2019.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo 2020-2022	
Selección del tema	2020	Septiembre
Búsqueda de referencias		Octubre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre Diciembre
Sometimiento y aprobación	2021	Enero-Julio
Encuesta y entrevista		Julio- Diciembre
Tabulación y análisis de la información		Diciembre
Redacción del informe		Diciembre
Revisión del informe		Diciembre
Encuadernación		Enero
Presentación	2022	Febrero

XII.2. Consentimiento Informado

Virus Del Papiloma Humano Asociado Al Uso De Anticonceptivos Orales En Mujeres Que Asisten A Consulta De Patología De Cuello Del Hospital de la Mujer Dominicana.

Usted ha sido invitado a participar en este estudio de investigación médica que tiene como objetivo determinar la relación Virus del Papiloma Humano y el uso de anticonceptivos orales en pacientes que asisten a la consulta de ginecología del Hospital de la Mujer Dominicana, se le realizará una prueba de papanicolaou en base líquida, y será citada en siete días para la entrega de sus resultados.

Su participación en este estudio es voluntaria, no representa ningún costo, ni recibirá pago por su participación, puede realizar cualquier pregunta con relación al estudio, como también puede negarse a participar en el mismo.

La identidad del participante será protegida, y se le asignará un código o ID, toda información o datos que puedan identificarlo/a serán manejados confidencialmente entre los investigadores, su participación en este proyecto no representará ningún riesgo para los implicados. Los datos de dicha investigación serán procesados para fines de tesis.

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior, por lo que acepto de manera voluntaria mi participación en el estudio. He sido informado/a que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Sustentantes:

Responsable:

XII.3. Instrumento de recolección de datos

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADO AL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES EN MUJERES QUE ASISTEN A CONSULTA DE PATOLOGÍA DE CUELLO DEL HOSPITAL DE LA MUJER DOMINICANA.

Paciente #:_____

1. Datos generales

- Edad:

2. Antecedentes ginecoobstetricos

- ¿A qué edad inició su actividad sexual (Sexarquia)?:_____.
- ¿Qué cantidad de parejas sexuales ha tenido a lo largo de su vida?:_____.
- ¿Utiliza usted anticonceptivos orales?: Si___No___.
- ¿Qué tipo de anticonceptivos orales usted utiliza?: Combinados_____, Solo progestágenos_____.
- Escriba el nombre de la Pastilla Anticonceptiva que utiliza:
_____.
- G___P___A___C_____.

3. Hábitos tóxicos

- Tabaco___Alcohol___Drogas_____.

Cuestionario de seguimiento

Paciente #:_____

1. Prueba de Papanicolau para Virus de Papiloma Humano: Positiva_____, Negativa___.
2. ¿Continúa utilizando anticonceptivos orales? Si___, No___.
3. ¿Qué tipo de anticonceptivo oral utiliza?: Combinado_____, Solo Progestágeno_____.

XII.4. Costos y recursos

XII.4.1 Humanos			
2 sustentante			
2 asesores (metodológico y clínico)			
Personal médico calificado en número de cuatro			
Personas que participaron en el estudio			
XII.4.2 Equipos y materiales			
	cantidad	precio	total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	216.00	432.00
Lápices	2 unidades	10.00	20.00
Borras	1 unidad	45.00	45.00
Bolígrafos	10 unidades	34.00	340.00
Sacapuntas			
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 projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras	1 unidad	299.00	299.00
XII.4.3 Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XII.4.4 Económicos*			
Papelería (copias)	500 copias	2.00	1,000.00
Encuadernación	2 unidades	225.00	450.00
Alimentación			1,500.00
Transporte			
PAP Base Liquida CITOPREP	291 Und	500.00	\$145,500.00
Inscripción al curso			
Inscripción de anteproyecto			
Inscripción de la tesis	2 unidades	\$30,000.00	\$60,000.00
Subtotal			209,586.00
Imprevistos			2,399.00
Total			211,985.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por los sustentantes.

XII.5. Evaluación

Sustentantes:

Nathaly Elisa Carrasco Crooke

Karla Maria Palmero

Asesores:

Dr. Ruben Dario Pimentel
(Metodológico)

Dra. Rut Estel Villegas Matos
(Clínico)

Jurado:

Autoridades:

Dra. Claudia Maria Scharf
Directora Escuela de Medicina

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____