

**Trabajo de Incorporación del Dr. José Núñez
Troconis a Miembro Correspondiente
Nacional.
Puesto N° 37 de la Academia Nacional de
Medicina**

***INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE
ALTO RIESGO EN MUJERES CON LESIONES
PREMALIGNAS Y MALIGNAS DEL CUELLO UTERINO EN
LA CIUDAD DE MARACAIBO***

Caracas, 17 de marzo de 2016

Resumen

Objetivo: determinar la prevalencia de la infección del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) en mujeres con diagnóstico de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino usando la técnica de captura de híbridos 2(CH2).

Material y método: se estudiaron 124 pacientes con lesiones premalignas y malignas del cuello uterino referidas al Centro Docente y de Investigación para el Estudio de la Patología del Cuello Uterino en la ciudad de Maracaibo.

Resultados: la prevalencia de la infección por VPH-AR en la población estudiada fue de 42,7% (95% IC: 34,8%-50,7%; 53 de 124). La prueba de CH2 fue positiva en 3 de 10 casos (30%) diagnosticados como condiloma plano/exofítico, 16 de 67 (23,9%) Neoplasias Intraepiteliales Cervicales 1 (NIC), 11 de 23 (47,8%) NIC 2, 7 de 8 (87,5%) NIC 3, 4 de 4(100%) Carcinoma In Situ y 12 de 12 (100%) Carcinoma Cervical Invasivo. Treinta y seis de 53 (67,8%; p=NS) pacientes positivos a VPH-AR eran ≥ 30 años de edad. Treinta y cuatro de 47 pacientes (72,3%) con NIC 2 o lesión más grave fueron VPH-AR positivos (p<0.0001; OD: 7,984; 95% CI: 3,507-18,177). Mujeres entre 30-49 años fueron más propensas a tener NIC 2 o una lesión de mayor grado (29 de 47; 61,7%). El número de compañeros sexuales (1 vs 2 o más) fue significativamente asociado con la infección del VPH-AR (p<0.005; OD: 13,298; 95% IC: 2,202-80,320).

Conclusión: la prevalencia de la infección del VPH-AR fue del 42,7% en las pacientes con lesiones premalignas y malignas del cérvix. La prevalencia más alta fue encontrada en pacientes con NIC 2 o lesiones más graves y en mujeres de ≥ 30 años de edad.

Palabras Claves: Prevalencia, Virus del Papiloma Humano, Neoplasia Intraepitelial Cervical, Cáncer Cervical, Captura de Híbridos 2.

Abstract

Objective: to determine the prevalence of high-risk HPV (HR-HPV) infection in women diagnosed with pre-malignant and malignant lesions of the cervix using Hybrid Capture 2 technique (HC2).

Material and method: One hundred twenty four women with premalignant and malignant cervical lesions were studied at the Teaching and Research Center for the Study of Pathology of the Cervix in the city of Maracaibo.

Results: the prevalence of HR-HPV in the studied population was 42.7% (95% IC: 34.8%-50.7%; 53 of 124). The HC2 test was positive in 3 of 10 (30%) cases diagnosis as flat/exophitic condyloma, 16 of 67 (23.9%) Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 1, 11 of 23 (47.8%) CIN 2, 7 of 8 (87.5%) CIN 3, 4 of 4 (100%) CIS and 12 of 12 (100%) ICC. Thirty six of 53 (67.8%; p=NS) patients positive to HR-HPV DNA were ≥ 30 years old.

Thirty four of 47 (72.3%) patients with CIN 2 or worse were HR-HPV positive. ($p < 0.0001$; OD: 7.984; 95% CI: 3.507-18.177). Women aged 30-49 were most likely to have CIN 2+ diagnosis (29 of 47; 61.7%). Number of sexual partners (1 vs 2+) was significantly associated with the HR-HPV infection ($p < 0.005$; OD: 13,298; 95% CI: 2,202-80,320).

Conclusion: the prevalence of HPV infections was 42.7% in patients with premalignant and malignant lesions of the cervix. The higher prevalence was found in patients with CIN2+ and in patient's ≥ 30 years old.

Key Word: Prevalence, Human Papillomavirus, Cervical Intraepitelial Neoplasia, Cervical Cancer, Hybrid Capture 2

Introducción

De acuerdo a datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (siglas en inglés (IARC), el Cáncer del Cuello Uterino (CC) continúa siendo un problema importante de salud pública en todo el mundo. El CC representó el sexto cáncer más frecuente en el mundo (ambos sexos) (3,7%), después de los cánceres de pulmón, mamas, recto y colon, próstata y estomago en el 2012⁽¹⁾ y fue responsable del 3,2% de las muertes por cáncer en el sexo femenino a nivel mundial. El CC se situó como el 4º cáncer femenino más frecuente con 527.624 nuevos casos y 265.653 muertes después del de mamas, pulmón, colon y recto durante el año el 2012⁽¹⁾. Alrededor del 84% (1) de esos casos ocurrieron en país sub-desarrollados, incluyendo varios de Centro-América, Sur-América y el Caribe^(2, 3). El CC fue el cáncer femenino más frecuente en Latino-América y el Caribe con 68.818 (12.2%) nuevos casos y 28.565 (9.9%) muertes en el año 2012(1). De acuerdo con la IARC⁽¹⁾ en el 2012, Nicaragua y México presentaron una tasa o rata estandarizada por edad/100.000 casos (siglas en inglés ASR-W) de 36,2 y 33,3. Entre los países del área del Caribe, Jamaica tuvo una ASR-W de 26,3. En Sur-América fueron Bolivia y Venezuela con 47,7 and 32,8 ASR-W, respectivamente. IARC reportó 4.973 nuevos casos (33,4% de todos los cánceres femeninos, segundo después del de mamas) y 1.789 muertes (36% de todos los cánceres femeninos, segundo después del de mamas) por CC en Venezuela para el 2012⁽¹⁾.

La persistencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) es considerada uno de los más importante factores causales del CC pre-invasivos e invasivos⁽⁴⁾. Más de 180 diferentes tipos de VPH⁽⁵⁾ han sido descritos. Aproximadamente 40 de ellos afectan el área ano-genital; estando asociados con la producción de lesiones en ano, vulva, vagina y cuello uterino, produciendo verrugas genitales, Neoplasias Intraepiteliales Vulvares, Vaginales y Cervicales (NIC) y, cáncer^(4,6-9). Trece genotipos de VPH⁽¹⁰⁾ han sido considerado como carcinogénicos o probables carcinogénicos, y son la causa de casi la totalidad de todos los CC Invasivos (CCI) en todo el mundo⁽¹¹⁾.

A pesar que la etiología del CC está bien establecida, la infección por el VPH no es suficiente para el desarrollo del cáncer, son necesarios otros factores adicionales, los cuales contribuyen en la progresión de la infección del VPH hasta llegar al Carcinoma In Situ (CIS) y Carcinoma del Cérvix Invasivo (CCI). La patogénesis de los diferentes grados de NIC, CIS y CCI refleja la dinámica de la persistencia del virus y su integración al genoma de la célula, exposición a cofactores adicionales, respuesta inmune del huésped, y eventos genéticos y somáticos acumulativos ⁽¹²⁾. Entre los factores relacionados al virus, que contribuyen a la progresión en la infección hasta llegar al cáncer, se mencionan el tipo de virus, la variante viral, la persistencia del virus, y la carga viral ⁽¹³⁻¹⁶⁾. Factores adicionales (ambientales o exógenos y factores propios del huésped) que incrementan el riesgo de evolución de dichas lesiones, se incluyen infecciones por otros agentes de transmisión sexual tales como el virus del Herpes Genital tipo 2 y Chlamydia trachomatis ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, multiparidad ⁽²⁰⁻²¹⁾, uso actual o reciente de anticonceptivos orales ⁽²²⁾, cigarrillo ^(23,24,25), múltiples compañeros sexuales, compañero sexual promiscuo ⁽²⁵⁾, edad de la primera relación sexual ^(24,25,26), y estados de inmunosupresión ⁽²⁷⁾.

La mayoría de los NIC 2 y 3, CIS y CCI están asociados a los tipos más oncogénicos del VPH o de Alto Riesgo (VPH-AR), los cuales incluye los alpha-9 (HPV 16,31,33,35,52,58,67) y alpha-7 (18,39,45,59,68,70) (28). El VPH 16 y 18 seguidos del 31 y 45 son los más frecuentemente encontrados, en más del 80% de los CC ⁽²⁹⁻³²⁾.

A pesar que existen una gran variedad u opciones de pruebas para determinar la presencia del ADN del VPH, es importante que los laboratorios usen pruebas que sean validadas tanto desde el punto de vista analítico como clínico, siendo la Captura de Híbridos 2 (CH2) la prueba más comúnmente empleada a nivel clínico ⁽³³⁾.

El propósito de este estudio fue determinar la prevalencia de VPH-AR en mujeres de la ciudad de Maracaibo con diagnóstico de lesiones pre-malignas y malignas del cuello uterino usando la técnica de biología molecular de CH2.

Material y Método

Pacientes

Ciento veinte y cuatro pacientes referidas al Centro Docente y de Investigación para el Estudio de la Patología del Cuello Uterino, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, durante el periodo de agosto 2005 y noviembre 2011 fueron elegibles para el estudio. Los criterios de exclusión fueron: a.- embarazo, b.- historia previa de lesión premaligna o maligna del cuello uterino, c.- histerectomía o tratamiento previo de lesión pre-maligna o maligna del cuello uterino, y d.- inmunosupresión. El estudio se realizó en el Hospital Manuel Noriega Trigo (HMNT) perteneciente al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales en la ciudad de Maracaibo.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HMNT y la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Todas las participantes leyeron y firmaron el acuerdo de consentimiento antes de ser incluidas en el estudio, así mismo, fueron informadas de la confidencialidad y anonimato del estudio.

Procedimientos

A cada paciente se le practicó una citología cervico-vaginal (CCV) de forma convencional y una biopsia dirigida bajo visión colposcópica de la lesión o atipia colposcópica encontrada. Una segunda muestra fue tomada con un cepillo cervical y colocada en un tubo especial con 1 cc de Medio de Transporte Universal para la detección del ADN del VPH usando la técnica de Captura de Híbridos 2. (Qiagen Corporation,

Gaithersburg, MD, USA). Así mismo, cada paciente se le recogió una historia clínica incluyendo la información ginecológica y obstétrica.

Las CCV y los especímenes de las biopsias del cuello uterino fueron procesadas en el laboratorio de patología del HMNT y de la Policlínica Maracaibo. Las CCV fueron reportadas de acuerdo al Sistema Bethesda 2001⁽³⁴⁾. Los especímenes tisulares fueron fijados en formol al 10% y embebidos en parafina, se realizaron cortes de 4 mm de espesor y teñidos con hematoxilina-eosina para su estudio. Los especímenes de biopsia fueron reportados de acuerdo a los criterios de la OMS⁽³⁵⁾: Condiloma, NIC 1, NIC 2, NIC 3, CIS y CCI.

Captura de Híbridos

Las muestras para CH2 fueron estudiadas con la Sonda B, la cual, busca la presencia de 13 tipos de VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La prueba fue considerada positiva si la Unidad Relativa de Luz (RLU/Cut-Off) resultaba ≥ 1 , eso significa que detectó al menos 1pg/ml de ADN del VPH. La mitad de las pruebas fueron procesadas en el Viral Oncology Section Core Laboratory, National Cancer Institute, Frederick, MD, USA, y la otra mitad en el Laboratorio Regional de Referencia Viroológica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

El procedimiento de la técnica de CH2 que se realizó, es como sigue:

1.- Desnaturalización:

Se añadieron 5 gotas de colorante a la solución de desnaturalización, y se mezcló fuertemente, la muestra se debe tornar de color púrpura.

Se agregó la solución de desnaturalización antes preparada, a cada control, calibrador y muestra en una relación 2:1

Se agitó en el vórtex por aproximadamente 30 segundos

Se incubó a 65° C por 45 minutos.

2.- Hibridación:

Se agitó en el vórtex los controles, calibradores y muestras por 30 segundos

Se trasladó 75 μ L de cada control, calibradores y muestras, a la placa de hibridación

Se tapó la placa e incubo a temperatura ambiente por 10 minutos

Luego se adicionó 25 μ L de la sonda B a los pozos.

Se cubrió la placa y colocó en el agitador (shaker) a 1100 rpm por 1 \pm 2 minutos.

Los controles, calibradores y muestras se tornaron de color amarillo durante el procedimiento de agitación

Se incubó a 65°C por 60 minutos.

3.-Captura Híbrida:

Se pasó todo el contenido de los pozos de la microplaca de hibridación a la placa de captura.

Se cubrieron los pozos, y se colocó la placa en el agitador a 1100 RPM a 25°C por 60 minutos

Luego de completarse la captura en el agitador, se retiró la placa del agitador y se removió el líquido de cada pozo.

4.- Detección Híbrida:

Se pipeteó 75 μ L del reactivo de detección 1 a cada pozo.

Se cubrió la placa y se incubó 20-25°C por 30 minutos.

Se removió la solución de detección 1 colocando papel absorbente sobre la placa y se invirtió cuidadosamente.

Se lavó con la solución correspondiente 6 veces.

Se secó con papel absorbente.

5.- Amplificación de la señal.

Se pipeteó 75 μ L del reactivo de detección 2 a cada pozo, la solución debe tornarse amarilla, y todos los pozos debieron tener la misma intensidad.

Se cubrió e incubó 20-25°C por 15 minutos.

Se leyó en un luminómetro.

6.- Interpretación de resultados:

Las muestras con valores de la relación RLU/Cut-off de ≥ 1 usando la sonda B fueron considerada positivas para uno o más de los tipos de VPH alto capacidad oncogénicas (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68)

Análisis Estadístico

Se calculó el promedio y la desviación estándar (DS) de las variables continuas. Las variables categóricas fueron expresadas en porcentaje, así como también la frecuencia simple. La prueba de Chi Cuadrado, Test Exacto de Fisher y la regresión logística binaria se emplearon para calcular las tasas crudas y ajustadas (OD) de los factores de riesgo con intervalo de confianza del 95% (IC) usando el test estadístico de Wald χ^2 . El valor de p menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo. La sensibilidad fue calculada de la siguiente forma: el número de verdaderos positivos dividido entre el número de verdaderos positivos más el número de falsos negativos. La especificidad fue calculada: el número de verdaderos negativos dividido entre el número de verdaderos negativos más el número de falsos positivos. La data fue descargada y guardada usando el programa Excel 2010 (Microsoft Co Redmond, WA) y luego trasladada al programa SPSS para Windows versión 19 (IBM, Armonk, NY, USA).

Resultados

Se estudiaron 124 muestras de pacientes con lesiones premalignas y malignas del cuello uterino. El promedio, la mediana y los rangos de edad de las pacientes estudiadas fueron 34,68 \pm 10,6 (promedio \pm DS), 33 y 16-66 años respectivamente; 9,1% (10 de 110) de las participantes eran menopáusicas, siendo la edad promedio de la menopausia de 45,8 \pm 4,7 años (rango: 37-54).

Las características demográficas de la población estudiada se muestran en la tabla 1. Cuarenta y seis por ciento (n=99; 46,5%) eran amas de casa. Ciento once de 124 pacientes (89,5%) eran sexualmente activas y 39 de 99 (39,4%) vivían en concubinato. Treinta y cuatro de 124 (19,1%) mujeres usaban anticonceptivos orales al momento del estudio y menos del 10% mencionaron el uso del preservativo por parte de su pareja sexual. Cuarenta y ocho por ciento de 124 reportaron el uso de duchas vaginales. Trece por ciento de las mujeres fueron fumadoras y 31,5% eran fumadoras al momento del estudio. Sesenta y un por ciento y 70,2% de las participantes en el estudio ($p=ns$) mencionaron que tomaban alcohol y café respectivamente. Menos del 15% de las pacientes reportaron tener historia clínica de haber padecido de una enfermedad de transmisión sexual siendo más frecuente los condilomas acuminados en vulva (11 de 16; 68,8%)

La tabla 2 muestra que el 82% de las mujeres mencionaron que ellas habían tenido su primera relación sexual a ≤ 20 años de edad (promedio: 18,3 \pm 3,8 años; rango: 11-34; n=124). Un tercio de ellas reportaron haber tenido un solo compañero sexual; 63% de ellas mencionaron haber tenido entre 2 a 5 compañeros sexuales. La mayoría de ellas mencionaron haber estado embarazadas (n=92), 77,2% (n=71) de 92 reportaron 2 o más

embarazos. Setenta y tres (79%) reportaron haber parido y 52 de ellas (71%) reportaron haber tenido 2 o más partos.

Los resultados de la CCV se muestran en la tabla 3. Ochenta y nueve de las 124 CCV se encontraron disponibles para el análisis. Cincuenta y cuatro de 89 CCV (60,7%; $p < 0.005$; OD: 4,452; 95%IC: 1,497-13,235) se reportaron como anormales o atípicas. Treinta y nueve de 54 (72,2%; $p < 0.008$) CCV anormales fueron reportadas en mujeres de ≥ 30 años de edad. Todas las CCV reportadas como lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIE-AG) fueron reportadas en pacientes con diagnóstico histológico de NIC 2 o de mayor grado histológico.

Los resultados histológicos producto de las biopsias del cérvix tomadas bajo visión colposcópica fueron: 10 casos (8,1%; 95 IC: 4%-13,6%) de condiloma plano y/o exofítico, 67 casos de NIC 1 (54%; 95% IC: 46,1%-63,7%), 23 casos de NIC 2 (18,5%; 95% IC: 12,1%-26,6%), 8 casos de NIC 3 (6,5%; 95% IC: 1,6%-11,3%), 4 casos de CIS (3,3%, 95% IC: 0,8%-6,5%) y 12 casos de CCI (9,7%, 95% IC: 4,8%-16%). Siete de 10 (70%) pacientes menopáusicas tenían diagnóstico de CIS y CCI.

Prevalencia del VPH

La CH2 fue positiva en 53 casos de las 124 pacientes, indicando que la prevalencia de VPH-AR en la población estudiada fue del 42,7% (95% IC: 34,8%-50,7%).

Treinta y cuatro de 89 CCV (38,2%; $p = \text{NS}$) fueron reportadas positivas a la infección por el VPH-AR como se muestra en la tabla 3. Veinte y tres de 34 (67,6%) CCV positivas al VPH-AR, fueron diagnosticadas como lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LIE-BG) o de mayor severidad diagnóstica. La sensibilidad y especificidad de la CH2 en pacientes con LIE-BG o de mayor severidad citológica (usando el LIE-BG como límite) fue de 67,6% y 43,6%, respectivamente.

La CH2 fue positiva en 3 de 10 (30%) casos diagnosticados como condiloma plano y/o exofítico, 16 de 67 (23,9%) NIC 1, 11 de 23 (47,8%) NIC 2, 7 de 8 (87,5%) NIC 3, 4 de 4 (100%) CIS y en 12 de 12 CCI como se observa en la tabla 4. (100%)

La sensibilidad de la CH2 en detectar NIC 2 o de mayor grado diagnóstico fue del 63% versus 43% de la CCV (usando LIE-BG como límite), con una especificidad del 81,2% versus 85,7%, respectivamente. Treinta y seis de 53 (67,8%; $p = \text{NS}$) pacientes positivas al ADN del VPH-AG eran ≥ 30 años de edad. La positividad del VPH declinó con la edad (≤ 39 años vs ≥ 40 años, 63,2% vs 37,7%, $p < 0.012$; OD: 2,980; 95% CI: 1,296-6,583). Treinta y cuatro de 47 (72,3%) pacientes con NIC 2 o lesión más severa fueron positivas al VPH-AR ($p < 0.0001$; OD: 7.984; 95% CI: 3.507-18.177). El VPH fue encontrado en todos los casos de CIS y CCI. (100%) como se muestra en la tabla 4. Las pacientes entre los 30-49 años tuvieron más probabilidad de presentar una lesión de NIC 2 o de mayor gravedad (29 of 47; 61,7%) como se observa en la tabla 5. Ocho de las 10 pacientes menopáusicas se les encontró el ADN de VPH-AR con la CH2 ((80%; $p < 0.016$; OD: 6.526; 95% CI: 1.316-32.365).

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo asociados a la infección por el VPH-AR fueron analizados usando la regresión logística binaria. La edad, el estatus marital (casada vs otros estatus), la edad de la 1ª relación sexual (≤ 18 años vs ≥ 19 años), embarazo (sí vs no), la edad del 1º embarazo (≤ 18 años vs ≥ 19 años), el número de embarazos (1 vs ≥ 2), parto (sí vs no), la edad del 1º parto (≤ 18 años vs ≥ 19 años), el número de partos (1 vs ≥ 2), menopausia (sí vs no), activa sexualmente (sí vs no), contracepción actual (sí vs no), contracepción en el

pasado (si vs no), duchas vaginales (si vs no), fuma (si vs no), fumó (si vs no), alcohol (si vs no), café (si vs no), enfermedad de transmisión sexual (si vs no) no se encontraron asociadas a la infección por el VPH-AR. Solo el número de compañeros sexuales (1 vs ≥ 2) fue estadísticamente significativo asociada a la infección por el VPH-AR ($p < 0.005$; OD: 13,298; 95% CI: 2,202-80,320).

Discusión

Recientemente, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC: siglas en inglés) de los Estados Unidos de Norteamérica (EUN) reportó que el 66% de los CC, el 55% de los cánceres de vagina, el 79% de los cánceres anales y el 62% de los orofaríngeos son atribuibles a VPH tipo 16 o 18(36). Cada año en EUN, se estima que 26.000 nuevos cánceres diagnosticados son atribuibles al VPH, alrededor de 17.000 en mujeres y 9.000 en hombres (35). Como se mencionó anteriormente, son varias las causas que se enumeran como factores en el desarrollo del CC pero principalmente la persistencia de la infección del VPH-AR (37).

Este estudio encontró una prevalencia del 42,7% de infección del VPH-AR en pacientes con lesiones pre-malignas y malignas del cérvix usando el método de la CH2. Santos de Araújo y col (32) reportaron resultados similares de la presencia de la infección del VPH-AR en 328 pacientes brasileras (43%) con lesiones pre-invasivas e invasivas de cuello uterino usando el método de Linear Array. En España, García-Espinoza y col (38) encontraron una prevalencia del 47% en mujeres con lesiones pre-malignas y malignas del cérvix. Bueno-Freitas y col (17) reportaron un 44% de ADN de VPH-AR presente en 281 especímenes histológicos. Otros autores brasileros (39) mencionan que un 55,9% de pacientes fueron positivas a la infección por el VPH-AR usando la CH2. Kiatpongsan y col (40) también reportaron una prevalencia del 38,9% por VPH-AR usando la CH2. Yang y col (41) encontraron una incidencia del 92,2% de VPH-AR en pacientes con NIC y CC usando la CH2, dos veces la incidencia reportada en este estudio.

Previamente en Venezuela, Mendoza y col (42) y Núñez-Troconis y col (43) encontraron una prevalencia de 9,9% y 15,6% en CCV usando la CH2 en especímenes citológicos. Así mismo, Correnti y col (44) reportaron una prevalencia de infección por VPH en un 54,6% de pacientes con células escamosas intraepiteliales de significado indeterminado (CEI-SI; Siglas en inglés: ASCUS), LIE-BG y LIE-AG usando CH2.

Esta investigación también encontró que la infección por VPH-AR en el 23,9% de los NIC 1, en el 47,8% de los NIC 2, en el 87,5% de los NIC 3, y en el 100% de los CIS y CCI estudiados. Previamente, Correnti y col (45) reportaron la infección por VPH-AR en un 66,9% de muestras histopatológicas diagnosticadas como LIE-BR, en el 87,3% diagnosticadas como LIE-AR, y en el 91,2% diagnosticadas como CC usando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasas e hibridización en reversa en Venezuela. Una posible explicación para la diferencia en los resultados en las lesiones de bajo grado, pudiera ser la prueba usada en el estudio para la detección del ADN viral: la CH2. Este método es una prueba que amplifica una señal no radioactiva basada en la hibridización del ADN del VPH unido a la sonda marcada de ARN presente en la solución (46), con capacidad de detección aproximada de 5.000 copias del genoma viral o 1 pg/ml del ADN del VPH como mínimo, haciéndolo menos sensible que el PCR (46,47). Cope y col (48) sugieren que la CH2 es un método de detección del ADN del VPH que puede ser útil cuando el mayor objetivo es no solo detectar el ADN viral sino detectar la infección que es indicativo de la presencia de una lesión pre-maligna, y el PCR podría ser ideal emplearlo en estudios

clínicos cuyo principal objetivo sea detectar con mayor exactitud la presencia de la infección por VPH y de esta manera estar seguro de la presencia o ausencia de la infección en pacientes con CCV normales. Ekalaksananam y col⁽⁴⁹⁾ mencionaron resultados similares en pacientes con lesiones pre-malignas y malignas del cuello uterino en Tailandia usando CH2. Derchain y col⁽⁵⁰⁾ reportaron ADN del VPH positivo en el 13% de NIC1/Condiloma, en el 93% de los NIC2/3, en el 81% de los CC usando CH2. Santos de Araújo⁽³²⁾ encontró el ADN del VPH presente en el 74% de los NIC 1, en el 90% de los NIC 2, y en el 95% de los NIC 3/CC empleando el Linear Array. Torroella-Kouri y col⁽⁵¹⁾ reportaron ADN del VPH en el 87% de los CC, en el 83% de los LEI-AG y el 33% de los LIE-BG usando PCR en México. Empleando la misma técnica, Boldrini y col⁽³⁹⁾ encontraron la prueba positiva al ADN viral en el 76,9% de pacientes con NIC1, en el 82,75% de NIC 2, en el 94,44% de NIC 3/CIS, y en el 100% de CCI. En los EUN, Hopenhayn y col⁽⁵²⁾ reportaron la presencia de la infección del VPH en el 90,6% de las pacientes con diagnóstico de CCI empleando PCR. El presente estudio encontró la presencia del ADN del VPH-AR en el 72,3% de pacientes con lesiones de NIC 2 o de mayor severidad o grado histológico. Diferentes autores han encontrado resultados similares^(32,38, 39,50-53). Así mismo, este estudio encontró la presencia del ADN del VPH en el 25% (19 de 77) de pacientes con diagnóstico de NIC 1 y Condiloma. Derchain y col⁽⁵⁰⁾ reportaron un 13% en casos similares, ellos sugieren como posible respuesta o explicación para estos resultados, un sobrediagnóstico de dichas lesiones. Sankaranayanan y col⁽⁵³⁾ dicen que la baja prevalencia del VPH en estas lesiones de baja severidad pudiera estar relacionada con un error o falso diagnóstico histológico. Otra posible explicación pudiera ser la baja concentración del ADN del VPH en las células con estas lesiones.

En este estudio, 24 (68,6%) y 11 (31,4) de 35 CCV reportadas como normales, fueron negativas y positivas a la presencia del VPH-AR, respectivamente (ver tabla 3). Basados en este resultado, la sensibilidad y la especificidad de la CH2 en pacientes con LIE-BG o de mayor grado de severidad fue del 67,6% y 43,6%, respectivamente (usando LIE-BG como límite). Sin embargo, la sensibilidad de la CH2 para detectar NIC2 2 o lesión más severa fue del 63% versus 43% en la CCV (usando LIE-BG como límite), con una especificidad del 81,2% versus 85,7%. Chan y col⁽⁵⁴⁾ en un meta-análisis de 5 estudios que incluyeron 1.032 mujeres tratadas con técnicas excisionales reportaron una sensibilidad de la CH2 para detectar NIC 2 o lesión de mayor severidad en un 90,7% versus 76,6% usando CCV (usando como límite Célula intraepitelial escamosa de significado indeterminado-CIE-SI o ASCUS) con una especificidad del 74% versus 89,7%.

El presente estudio encontró que las pacientes con CCV anormal, NIC 2 o mayor severidad diagnóstica y el ADN del VPH positivo eran ≥ 30 años de edad. Recientemente, Bhogireddy y col⁽⁵⁵⁾ encontraron resultados similares en mujeres de ≥ 35 años de edad. Las implicaciones de estos hallazgos y resultados previos encontrados en la literatura (55,56) deberían ser considerados por los clínicos sobre todo en grupos poblacionales con mujeres de 30 o más años de edad, en quienes se encuentre una CCV anormal⁽⁵⁴⁾. En vista de estos resultados, la población femenina sobre todo las de 30 años o más atendida por el HMNT deberían ser manejadas en una forma más estricta y estrecha.

Este estudio no encontró ningún factor de riesgo asociado con la infección de VPH-AR; sin embargo, no se puede descartar que exista algún sesgo porque siempre hay tendencia por parte de las pacientes a dar respuestas aceptables socialmente (39). Pero es necesario enfatizar la importancia de la realización de la CCV para monitorizar la salud de la mujer en forma rutinaria, especialmente en países sub-desarrollados como Venezuela, y

cualquier hallazgo de una CCV anormal, la mujer debe ser referida para la realización del estudio o evaluación colposcópica del cuello uterino.

El estudio presenta varias debilidades: 1.- muestra pequeña de lesiones de NIC 2+; 2.- el número de mujeres con variables en relación con el estilo de vida como el hábito tabáquico, número de compañeros sexuales y otros factores de riesgo pueden representar un sesgo en los resultados obtenidos en relación a la infección por VPH-AR, NIC y CC. Sin embargo, esta investigación nos da información adicional de la prevalencia de la infección por VPH-AR en lesiones premalignas y malignas del cérvix en Venezuela, además de la previamente reportada en la literatura venezolana⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

La principal fortaleza de este estudio radica en que a cada paciente estudiada se le realizó una valoración citológica, colposcópica e histológica completa y un estudio de la infección viral por el método de Captura de Híbridos 2, concediéndole a nuestra muestra de pacientes una alta confiabilidad en la severidad de la lesión cervical.

La CCV, la colposcopia y el estudio histológico son 3 métodos importantes y complementarios en el estudio e investigación de las lesiones pre-malignas y malignas del cuello uterino. La inclusión de la detección del ADN del VPH y en especial de los tipos de alto riesgo como pruebas complementarias en el estudio e investigación de las lesiones pre-malignas y malignas del cuello uterino es de gran ayuda para el diagnóstico temprano de estas lesiones. La introducción de este método de diagnóstico de las lesiones del cuello uterino podría ser un elemento de mucha importancia e impacto en la pesquisa del CC en Venezuela.

En conclusión, la prevalencia de la infección por VPH-AR fue de 42,7% en lesiones pre-malignas y malignas del cuello uterino. La mayor prevalencia se encontró en pacientes con NIC 2 o mayor severidad diagnóstica y de 30 o más años de edad.

Reconocimiento

Este proyecto fue financiado por Federal Funds of the National Cancer Institute, National Institutes of Health, EUN bajo el Contrato N01-C0-12400, y fondos del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico, Universidad del Zulia, Venezuela, bajo el Contrato VAC-CONDES- CC-0872-07. El contenido de esta publicación no necesariamente refleja el punto de vista o políticas del Health and Human Services, ni los productos comerciales, marcas u organizaciones mencionadas están amparados por el gobierno de EUN. Agradecemos a las enfermeras del Centro Docente y de Investigación para el Estudio de la Patología del Cuello Uterino y a todos los miembros del Servicio Social del Hospital Manuel Noriega Trigo por su asistencia y ayuda en esta investigación.

Referencias

1. - Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Available from: URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed in August 20, 2014.
2. - Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 24 Suppl 3, S11–25.
- 3.- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Pineros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. Vaccine 2008; 26 Suppl 11:L1–15.

4. - Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>. Accessed in August 21, 2014.
5. - Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(5):342-350.
6. - International Human Papillomavirus Reference Center. Available from: URL: <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>. Accessed in August 22, 2014.
7. - Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.
- 8.- de Sanjosé S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR et al on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1047-1056.
- 9.- Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human Papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131:2349-2359.
- 10.- Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazzze JJ, Fambrini M, Marchionni M, Cosmi EV. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Lett* 2003; 196:127-134.
- 11.- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet V. A review of human carcinogens. Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10:321-322.
- 12.- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128:927-935.
- 13.- Smith JS, Lindsay I, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Inter J Cancer* 2007: 121(3): 621-632.
- 14.- Winer RI, Xi LF, Shen Z, Stern JE, Newman I, Feng Q, Hughes JP, Koutsky LA. Viral load and short-term natural history of type-specific oncogenic human papillomavirus in a high-risk cohort of midadult women. *Int J Can* 2013; 134(8):1889-1898.
- 15.- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic Inflammation: A common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *Ca Cancer J Clin* 2006; 56:69-83.
- 16.- Shlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Viral load as predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 103:519-524.
- 17.- Bueno-Freitas L, Chen Z, Freire-Muqui E, Tosato-Boldrini NA, Esponosa-Miranda A, Cruz-Spano L, Burk RD. Human Papillomavirus 16 non-european variants are preferentially associated with high-grade cervical lesions. *PLOSone* 2014; 9(7):e100746. Available from: URL:

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0100746>.

Accessed in August 26, 2014.

18. - Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89:191-199.
- 19.- Carrero Y, Callejas D, Estévez J, Gotera J, Núñez J, Atencio R, Porto L, Monsalve L. Relación entre el herpes simple tipo 2y las lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2006; 23(4):253-258.
- 20.- Núñez-Troconis J. Cervical intraepitelial neoplasia: Chlamydia trachomatis and other co-factors. *Invest Clin* 1995; 36: 101–116.
- 21.-. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16, 563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006; 119:1108-1124.
22. - International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007; 370:1609-1621.
- 23.- Núñez JT, Delgado M, Pino G, Girón H, Bolet B. Smoking as a risk factor for invasive and invasive cervical lesions in female sex workers in Venezuela. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79:57–60
24. - Núñez JT, Delgado M, Girón H, Pino G. Prostitution and others co-factors in preinvasive and invasive lesions of the cervix. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2004; 44:239-243.
25. - International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007; 120:885-891.
- 26.- Kang LN, Castle PE, Zhao FH, Jeronino J, Chen F, Bansil P, Li J, Chen W, Zhang X, Qiao YL. A prospective study of age trends of high-risk human papillomavirus infection in rural China. *BMC Infect Dis* 2014; 14:96. Available at <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/96>. Accessed in August 26, 2014.
- 27.- Tjalma WA, Van Waes TR, Van den Eeden LE, Bogers JJ. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005; 19:469-483.
28. - Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomavirus. *J Clin Virol* 2005; 32S:S1-S6.
- 29.- Mirabello L, Schiffman M, Ghosh A, Rodriguez AC, Vasiljevic N, Wentzensen N, Herrero R, Hildesheim A, Wacholder S, Scibior-Bentkowska D, Burk RD, Lorincz AT: Elevated methylation of HPV16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2013, 132(6):1412–1422.

30. - Pantawala IY, Bauer HM, Miyamoto J, Park IU, Huchko MJ, Smith-McCune KK. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 2013, 208(5):343–353.
- 31.- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S: Human Papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007, 370(9590):890–907.
- 32.- Santos de Araújo L, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Figueiredo-Alves RR, Alves-Ribeiro A, Zeferino LC, Derchain S. A portrait of single and multiple HPV type infections in Brazilian women of different age strata with squamous or glandular cervical lesions. *BMC* 2014; 14:214. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020319/>. Accessed in August 27, 2014.
33. - Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:335-337.
34. - Solomon D, Davey D, Kurman R Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. and the forum group members and the Bethesda 2001 workshop. The 2001 Bethesda system: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287:2114-2119.
35. - Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkins EJ. Histological typing of female genital tract tumor. World Health Organization. International histological classification of tumors. Second edition. Berlin: Springer-Verlag. 1994.
36. - CDC Grand rounds: Reducing the burden of HPV-associated cancer and disease. Morbidity and mortality weekly report. *CDC* 2014; 63(4):69-72.
37. - Muñoz N, Castellsague X, de González AB, Gissman I. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl 3):1-10.
- 38.- Garcia-Espinosa B, Moro-Rodríguez E, Álvarez-Fernández E. Genotype distribution of human Papillomavirus (HPV) in histological sections of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma in Madrid, Spain. *BMC Cancer.* 2012;12:533. Available from: URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/533>. Accessed in September 30, 2014.
39. - Boldrini NT, Freitas LB, Coutinho AR, Loureiro FZ, Spano LC. High-grade cervical lesions among women attending a reference clinic in Brazil: associated factors and comparison among screening methods. *PLOSone* 2014; 9(7):e102169. Available from: URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0100746>. Accessed in August 26, 2014
- 40.- Kiatpongsan S, Niruthisard S, Mutirangura A, Trivijitsili P, Vasuratna A, Chaithongwatthana S, Lertkhachonsuk. Role of human papillomavirus DNA testing management of women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:262-265.
- 41.- Yang Y, Wang YF, Lang JH, Cheng XM, Li CJ, Shan Y, Yu M. Clinical evaluation of high-risk HPV detection by hybrid capture II in screening cervical intraepithelial neoplasia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*2006; 28(3):395-398.

- 42.- Mendoza JA, Muñoz M, Vielma S, Noguera ME, López M, Toro M. Infección cervical por el virus del papiloma humano: diagnóstico por citología vaginal por captura de híbridos del ADN viral. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000; 60(2):103-107.
- 43.- Núñez-Troconis J, Delgado M, González J, Mindiola R, Velásquez J, Conde B, Whitby D, Munroe D. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic patients in a Venezuelan urban area. *Invest Clin* 2009; 50(2):203-212.
- 44.- Correnti M, Cavazza ME, Herrera O, Rodríguez A. Presence of human papillomavirus infection determined by hybrid capture assay in cervical lesions in a Venezuelan population. *Invest Clin*. 2010;51(1):27-35.
- 45.- Correnti M, Medina F, Cavazza ME, Rennola A, Avila M, Fernández A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol* 2011; 121(3):527-531.
- 46.- Bozzetti M, Nonnenmachaer B, Mielzinska I, Villa LL, Lörincz AT, Breitenbach V, Prolla JC. Comparison between hybrid capture II and polymerase chain reaction results among women at low risk for cervical cancer. *Ann Epidemiol* 2000;10(7):466.
- 47.- Jastania R, Geddie WR, Chapman W, Boerner S. Characteristic of apparently false-negative Digene hybrid capture 2 high risk HPV DNA testing. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125:223-228.
- 48.- Cope JU, Hildesheim A, Schiffman MH, Manos MM, Lörincz AT, Burk RD, Glass AG, Greer C, Buckland J, Helgensen K, Scott DR, Sherman ME, Kurman RJ, Liaw KL. Comparison of the hybrid capture tube test and PCR for detection of Human Papillomavirus DNA in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35(9):2262-2265.
- 49.- Ekalaksananan T, Pientong C, Sramporn S, Kongyingyoes B, Pengsa P, Kleebkaow P, Kritpetcharat O, Parkin DM. Usefulness of combining testing for p16 protein and human papillomavirus(HPV) in cervical carcinoma screening. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1):62-66.
- 50.- Derchain SFM, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, de Oliveira-Zambeli ER, do Amaral-Westin MC, Andrade LA, Syrjänen KJ. Human Papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. *Gynecol Oncol* 2004; 95:618-623.
- 51.- Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, Daniel RW, Ghaffari AM, Solorza G, Shah KV. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol* 1998; 70(1):115-120).
- 52.- Hopenhayn C, Christian A, Christian WJ, Watson M, Unger ER, Lynch CF, Peters ES, Wilkinson EJ, Huang Y, Copeland G, Cozen W, Saber MS, Goodman MT, Hernández BY, Steinau M, Lyu C, Tucker TT, Sariya M. Prevalence of human papillomavirus types in invasive cervical cancers from 7 US cancer registries before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18(2):182-189.
- 53.- Sankaranarayanan R, Chatter R, Shastri S, Wesley RS, Basu P, Mahe C, Muwonge R, Seigneurin D, Somanathan T, Roy C, Kelkar R, Chinoy R, Dinshaw K, Mandal R, Amin G, Goswami , Pal S, Path S, Dhakad N, Frappart L, Fontaniere B. Accuracy of human

papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer* 2004; 112:341-347.

54. - Chan BKS, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GE. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:422.e1-9.

55.- Bhogireddy V, Roston A, Chor J, Tilmon S, Mavckevicius T, Keith LG, Patel A. Cervical intraepithelial neoplasia and cancer in women 35 years old and older.. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18(1):41-45.

56. - Massad LS, Behbakht K, Collins YC, Cejtin HE. Histologic findings from the cervix among older women with abnormal cervical cytology. *Gynecol Oncol*; 2003; 88:340-344.

Tabla 1
Variables Demográficas

Variable	N°	%
Edad (años)(n=124)		
15-20	9	7,3
21-29	34	27,4
30-39	49	39,5
40-49	21	16,9
50-59	9	7,3
≥60	2	1,6
Estatus Marital(n=99)		
Soltera	34	34,3
Casada	21	21,2
Concubina	39	39,4
Divorciada	4	4,0
Viuda	1	1,0
Activa Sexualmente(n=124)		
Si	111	89,5
No	13	10,5
Anticonceptivos Orales		
Pasado(n=99)	43	32,8
Presente(n=124)	34	19,1
Condón(n=124)		
Nunca	113	91,1
Siempre	11	8,9
Ducha Vaginal(n=124)		
Nunca	65	52,4
Siempre	59	47,6
Cigarrillo		
Fumó(n=68)	9	13,2
Fuma(n=124)	39	31,5
Nunca	76	61,3
Licor(n=99)		
Si	60	60,6
No	39	39,4
Café(n=124)		
Si	87	70,2
No	37	29,8
ETS*(n=110)		
Si	16	14,5
No	94	85,5

*ETS: Enfermedad de Transmisión Sexual

Tabla 2
VARIABLES SEXUALES Y REPRODUCTIVAS

VARIABLES	PROMEDIO	%	DE	Nº	RANGO
1ª RS, años	18,3		3,8	124	11-34
11-5	25	20,2			
16-20	77	62,1			
21-25	16	12,9			
≥ 26	6	4,8			
Compañero Sexual	2,3		1,6	124	1-12
1	41	33,1			
2-5	78	62,9			
≥6	5	4,0			
Embarazo	3,3		2,7	92	1-17
1	21	22,8			
2-5	62	67,4			
6-10	6	6,5			
11-17	3	3,3			
Edad 1ª Embarazo (años)	20,1		4,4	86	14-36
≤18	43	50			
19-30	40	46,5			
31-36	3	3,5			
Partos	2,9		2,4	73	1-14
1	21	28,8			
2-5	46	63,0			
6-10	4	5,5			
11-14	2	2,7			
Edad 1ª Parto(años)	20		3,9	70	14-33
≤18	33	47,1			
19-30	36	51,4			
31-33	1	1,4			

DE: Desviación Estándar; 1ªRS: Primeras Relaciones Sexuales

Tabla 3
Citología Vaginal y VPH°

VPH						
	Negativo		Positivo		Total	
Citología Vaginal	N°	%	N°	%	N°	%
Normal	24	43,6	11	32,4	35	39,3
Anormal	31	57,4	23	67,6	54	60,7
Total	55	61,8	34	38,2	89	100,0

°Virus del Papiloma Humano

Tabla 4
Diagnóstico Histopatológico y VPH●

Diagnóstico Histopatológico	VPH					
	Negativo		Positivo		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Condiloma	7	5,6	3	2,4	10	8,1
NIC 1+	51	41,1	16	12,9	67	54,0
NIC 2	12	9,7	11	8,9	23	18,5
NIC 3	1	0,8	7	5,6	8	6,5
CIS°	0	0,0	4	3,2	4	3,2
CCI+	0	0,0	12	9,7	12	9,7
Total	71	57,3	53	42,7	124	100,0

*Neoplasia Intraepitelial Cervical; °Carcinoma In Situ; + Carcinoma Cervical Invasivo,
●VPH: Virus del Papiloma Humano

Tabla 5
Diagnóstico Histológico, VPH• y Edad

Edad							
(años)							
	5-20	21-29	30-39	40-49	50-59	➤ 60	Total
Histología	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Condiloma Plano	0	2(20)	5(50)	3(30)	0	0	10(8,1)
NIC 1*	6(9)	25(37,3)	25(37,3)	8(11,9)	3(4,5)	0	67(54)
NIC 2	3(13)	6(26,1)	11(47,8)	3(13)	0	0	23(18,5)
NIC 3	0	1(12,5)	4(50)	2(25)	1(12,5)	0	8(6,5)
CIS+	0	0	1(25)	1(25)	1(25)	1(25)	4(3,2)
CCI^	0	0	3(25)	4(33,3)	4(33,3)	1(8,3)	12(9,7)
Total	9(9,3)	34(27,4)	49(39,5)	21(16,9)	9(7,3)	2(1,6)	124(100)
VPH							
Si	7(13,2)	10(18,9)	16(30,2)	11(20,8)	7(13,2)	2(3,8)	53(42,7)
No	2(2,8)	24(33,8)	33(46,5)	10(14,1)	2(2,8)	0	71(57,3)
Total	9(7,3)	34(27,4)	49(39,5)	21(16,9)	9(7,3)	2(1,6)	124(100)

***NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical; +CIS: Carcinoma In Situ; ^CCI: Carcinoma del Cuello Invasivo; •VPH: Virus del Papiloma Humano**