



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**CITOLOGÍA CERVICOVAGINAL COMPARADA CON PCR EN LA  
IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO COMO  
MÉTODO DE DETECCIÓN DE NEOPLASIAS CERVICALES EN UN  
LABORATORIO PRIVADO 2014-2018**

**PRESENTADO POR  
MERCEDES DEL PILAR BRAVO TAXA**

**TESIS PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN  
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ASESOR  
DR. LUIS MANUEL TAXA ROJAS**

**LIMA – PERÚ  
2021**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**CITOLOGÍA CERVICOVAGINAL COMPARADA CON PCR EN LA  
IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO COMO  
MÉTODO DE DETECCIÓN DE NEOPLASIAS CERVICALES EN UN  
LABORATORIO PRIVADO 2014-2018**

**TESIS**

**PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN  
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTADO POR  
MERCEDES DEL PILAR BRAVO TAXA**

**ASESOR  
DR. LUIS MANUEL TAXA ROJAS**

**LIMA, PERÚ  
2021**

## **JURADO**

**Presidente:** Dr. José Luis Pacheco De La Cruz

**Miembro:** Dr. José Del Carmen Sandoval Paredes

**Miembro:** Dr. Joseph Jesús Sánchez Gavidia

A mis padres, por darme su apoyo incondicional en cada una de las etapas que he enfrentado en mi vida profesional, por haberme enseñado que el éxito solo se consigue con esfuerzo y que no vale rendirse cuando las cosas se tornan difíciles

## **AGRADECIMIENTOS**

A Luis Manuel Taxa Rojas, doctor en Medicina, por sus conocimientos transmitidos y la plena dedicación en absolver dudas y corregir errores.

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimientos</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumen</b>	vi
<b>Abstract</b>	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	7
<b>III. METODOLOGÍA</b>	18
<b>IV. RESULTADOS</b>	23
<b>V. DISCUSIÓN</b>	34
<b>VI: CONCLUSIONES</b>	38
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	39
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	40
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

El objetivo fue determinar la asociación entre los resultados de los métodos citología cervicovaginal y de la reacción en cadena de la polimerasa en la identificación del virus papiloma humano, con la detección de neoplasias cervicales en un laboratorio privado durante el 2014-2018. Se realizó un estudio transversal que trabajó con 215 diagnósticos de pacientes que contaron con examen citológico (PAP), PCR para VPH y biopsia cervical. La evaluación de las asociaciones se realizó mediante análisis bivariados usando la prueba exacta de Fisher y para los análisis multivariados, se crearon modelos de regresión parsimónicos mediante modelos lineales generalizados (GLM). Los resultados mostraron que las prevalencias de LIEBG y LIEAG o CI, en los casos donde hubo presencia de lesión cervical por PAP fueron 73% mayor ( $p < 0.001$ ) y 176% mayor ( $p < 0.001$ ), respectivamente, en comparación con la ausencia. Se encontró que las prevalencias de LIEAG o CI, LIEAG y LIEGB, en los casos donde existió otros genotipos de alto riesgo, excepto VPH 16, fueron 60% menor ( $p < 0.001$ ), 71% menor ( $p < 0.001$ ) y 54% mayor ( $p = 0.004$ ), respectivamente, en comparación a los casos donde por lo menos se detectó VPH 16. Finalmente, se concluyó que la presencia de lesión cervical por PAP estuvo asociado a la presencia de LIEBG y LIEAG o CI. Además, el VPH – genotipo 16 estuvo asociado el grado de LIE y a la presencia de LIEAG o CI.

**Palabras clave:** Citología, cuello del útero, neoplasias del cuello uterino, infecciones por papilomavirus, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), prueba de Papanicolaou (PAP)

## ABSTRACT

The aim was to determine the association between the results of the cervicovaginal cytology and polymerase chain reaction methods in the identification of human papillomavirus, and the detection of cervical neoplasms in a private laboratory during 2014 – 2018. A cross-sectional study was made with 215 diagnoses of patients who had a cytological examination (PAP), PCR for HPV and cervical biopsy. The association assessment was performed by bivariate analysis using Fisher's exact test and for multivariate analyzes, parsimonious regression models were created using generalized linear models (GLM). The results showed that the prevalence of LSIL and HSIL or IC, in the cases where there was a cervical lesion due to PAP, were 73% higher ( $p > 0.001$ ) and 176% higher ( $p < 0.001$ ), respectively, compared to the absence. Finally, it was found that the prevalence of HSIL or IC, HSIL and LSIL in cases where there were other high-risk genotypes, except HPV 16, were 60% lower ( $p < 0.001$ ), 71% lower ( $p < 0.001$ ) and 54% higher ( $p = 0.004$ ), respectively, compared to cases where at least HPV 16 was detected. Finally, the study concluded that the presence of cervical lesion identified by PAP was associated with the presence of LSIL and HSIL or IC. Also, HPV-Genotype 16 was associated with the degree of SIL and the presence of HSIL or IC.

**Keywords:** cytology, cervix, cervical neoplasms, papillomavirus infections, polymerase chain reaction (PCR), Papanicolaou test (PAP)

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical es el tercer tipo de cáncer más prevalente entre la población femenina del mundo entero, con un estimado de 569 847 nuevos casos y más de 311 365 muertes, en 2018, según reportes de GLOBOCAN (1). Cerca del 70% de la tasa global de afectación por esta neoplasia se encuentra en países con niveles bajos a medios de desarrollo humano (2,3).

La incidencia de cáncer cervical varía de país en país; la causa más común de cáncer en el sexo femenino en 45 países, entre los que se encuentran, principalmente, África Subsahariana, algunas regiones de Asia, América Central y Suramérica (4,5). En la región de las Américas, para 2018, 71 689 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cervical y 34 170 fallecieron a causa de ella; más aún, se espera que, para 2030, el número de defunciones aumente en un 45%, si no se realiza alguna medida radical (1,6).

En nuestro país, la realidad es similar: tan solo en el período 2010-2012 se diagnosticó solo en Lima Metropolitana un total de 3163 casos nuevos de cáncer de cuello uterino invasivo, 2334 casos nuevos *in situ* y 1201 defunciones a causa de esta neoplasia; la tasa de incidencia estandarizada es de 21.1 casos por 100 000 mujeres (7). Las estimaciones actuales indican que cada año 4103 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y 1836 mueren a causa de ella. Más aún, este se ubica como el segundo cáncer más frecuente en la población peruana, así como, la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres entre 15 y 44 años. Actuales reportes indican que la incidencia anual de cáncer cervical, en la población peruana, es de 25.2 por 100 000 mujeres y la tasa de mortalidad es de 11.3 por 100 000 casos (1).

El virus papiloma humano (PVH), específicamente los de alto riesgo (serotipo 16, 18, 31 y 33), son considerados el principal factor etiológico para el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado (NIC 2 y NIC 3) y carcinoma infiltrante de cérvix; puesto que su sola presencia fomenta la transformación maligna de las células cervicales (4,8).

Más aún, el DNA de este virus ha sido encontrado en el 97% de estos casos (9) y son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer cervicouterino a nivel mundial, así como del 70.7% de los carcinomas invasivos en América Latina (1,6,10,11). Se estima que el 6.6% de las mujeres peruanas albergan una infección cervical por VPH 16/18 en algún momento de su vida, y el 65.9% de los cánceres de cuello uterino invasivos en nuestra población son a causa de los VPH 16 o 18 (1).

La infección por VPH, considerada como una enfermedad de transmisión sexual, lo adquiere más del 50% de los adultos sexualmente activos, al menos una vez en toda vida y es, sobre todo, más prevalente en personas menores de 30 años (4,12).

La historia natural de la enfermedad ha permitido entender que se trata de un proceso continuo de progresión, persistencia y regresión de las lesiones intraepiteliales de acuerdo con el serotipo de VPH involucrado en la infección.

Por ende, el cáncer de cuello uterino es una enfermedad prevenible porque tiene una fase preinvasora que puede detectarse y tratarse si las mujeres se someten a exámenes de detección. Los programas de cribado regulares efectivos para la detección temprana y el tratamiento de las lesiones precancerosas pueden conducir a una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad asociadas con este cáncer y se ha demostrado que reducen el riesgo de desarrollar carcinoma de cuello uterino en un 80%, como se observa en los países desarrollados (13,14).

Los principales programas de prevención para las neoplasias intraepiteliales cervicales se basan en la evaluación citológica, la cual ha permitido reducir la incidencia de cáncer de cérvix (15,16).

La citología cervical o papanicolaou se define como la evaluación microscópica de las células descamadas del cuello uterino, y es considerado el principal método de despistaje en países en vías de desarrollo por ser un método sencillo, rápido, económico y ser factor protector contra este cáncer (8), que disminuye en un 22% su incidencia y mortalidad, tal como lo demuestra Peirson et al., en 2013, a partir

de una revisión sistemática y metanálisis de estudios publicados en Medline, Embase y Cochrane Central desde 1995 a 2012 (4,12,16).

En contraparte, en regiones con bajos ingresos o países en vía de desarrollo, la incidencia de este cáncer y lesiones intraepiteliales de alto grado asociadas están en aumento, debido a la baja sensibilidad y proporción de falsos negativos para detectar LIEAG por parte de esta prueba (9,17), probablemente por falta de adecuados sistemas de control de calidad, infraestructura, entrenamiento especializado y baja eficiencia de los sistemas de monitoreo, seguimiento y tratamiento.

Por ello, desde hace una década, los esfuerzos por reducir la carga global de cáncer cervical se han enfocado en desarrollar y evaluar técnicas alternativas de *screening* aparte del extendido citológico (18).

Tal es el caso de la identificación de los subtipos de VPH de alto riesgo mediante el uso de técnicas moleculares. De este modo, actualmente, se encuentran disponibles ensayos de laboratorio basados en la identificación de DNA y RNA viral; dentro de estas, la hibridación con amplificación de señal (CH2) y la amplificación de DNA, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son los dos métodos de detección de VPH carcinogénico más empleados en los laboratorios.

Sin embargo, es la técnica del PCR la que ha mostrado mayores ventajas a la CH2, puesto que, además de presentar mayor sensibilidad y especificidad, permite detectar infecciones latentes, subclínicas y activas por VPH y determina el o los subtipos específicos de VPH causantes de estas lesiones.

Así, la Unión Europea hace algunos años ha aceptado y validado dos sistemas basados en la PCR: AMPLICOR HPV (AMP) y la prueba para genotipificación Linear Array HPV Genotyping Test (LA). Esta última es la más recomendada, pues dentro de sus atributos se encuentran, una sensibilidad del 98% y especificidad del 99%, un alto valor predictivo negativo, ausencia de reactividad cruzada y; además, óptima reproducibilidad 99.8% (17).

Y es justamente por estos beneficios que, desde hace cuatro años, la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado el uso del PCR para la identificación del VPH, como test de despistaje de primera línea para cáncer cervical en mujeres de 25 años o más (19). Este método, además de aumentar la especificidad de la detección de estas lesiones, brindaría información valiosa para un seguimiento y manejo de las pacientes infectadas que están en riesgo de desarrollar lesiones de alto grado (LIEAG) y disminuir a la vez el tratamiento excesivo de infecciones de bajo grado (LIEBG), que son más propensas a resolver espontáneamente (9,10,17).

Los diversos reportes bibliográficos avalan su uso como herramienta de despistaje en mujeres con factores de riesgo e, incluso, han encontrado que tiene una mejor sensibilidad que la citología cervical, tal como lo reporta Cox y Cuzick, en 2006, en la que la sensibilidad del test de VPH para NIC 2 y NIC 3 fue de 96.1% y la especificidad de 90.7% (20) y, del mismo modo, Fang-Hui et al., en 2012, reportaron una sensibilidad del 86.2% y 80.7% de especificidad de la prueba para detectar NIC 2 y 86.1% de sensibilidad y 79.5% de especificidad, para el diagnóstico de NIC 3 (21).

En Perú, hace unos años ya se viene realizando dicho examen de forma particular, lo cual ha permitido observar, al contrastar los resultados con la citología cervical, que existen casos positivos para subtipos de VPH de alto grado, que resultan negativas en el PAP, lo cual permitiría captar mujeres en potencial riesgo de lesiones de alto grado y hacer un mejor seguimiento y manejos de estos, para evitar la progresión a un cáncer invasor.

Por todo ello, y en vista que el cáncer de cérvix continúa siendo un problema de salud en nuestro medio, que genera numerosos casos nuevos y muertes anualmente, pese a la gran difusión de la necesidad de su despistaje en mujeres que inician su actividad sexual, y a las discrepancias encontradas entre estas dos técnicas de despistaje; el problema de estudio y objetivo general planteado fue el de determinar la asociación entre los resultados de pruebas citológicas de screening y los resultados de la detección de neoplasias cervicales en un laboratorio privado, durante 2014-2018.

Por ello, en objetivos específicos, del presente estudio, se buscó, primero, evaluar la asociación entre los resultados del método citología cervicovaginal y la detección de neoplasias cervicales (histopatología) y, del mismo modo, entre los resultados del método reacción en cadena de la polimerasa para la identificación del virus papiloma humano y la detección de neoplasias cervicales (histopatología). Para luego, comparar estas asociaciones para determinar qué método presenta un mejor nivel de predicción para la detección de neoplasias cervicales.

Es sabido que nuestro medio no cuenta con un esquema establecido u algoritmo de uso (en conjunto o por separado) de estas dos técnicas diagnósticas con el fin de prevenir y/o realizar seguimiento de las patologías descritas anteriormente. Por lo tanto, esta investigación evaluó la asociación de los resultados de las pruebas citología cervicovaginal (PAP) y de la reacción en cadena de la polimerasa para la identificación del virus del papiloma humano (VPH) con la presencia de lesiones cervicales; y así, probablemente en un futuro permita generar nuevas líneas o guías diagnósticas, que identifiquen un mayor número de casos y pacientes en potencial riesgo, que no están siendo captados oportunamente; y, de este modo, reducir la tasa de mortalidad por esta neoplasia que, como ya se ha mencionado, es altamente prevenible y tiene un tiempo de latencia largo, lo que da un tiempo amplio para detectar lesiones tratables, que no den cifras tan altas de muertes anuales.

El presente estudio fue factible y viable, puesto que se contó con el tiempo suficiente, así como los recursos, tanto humanos como financieros y materiales para su realización.

Del mismo modo, se contó con la autorización del Laboratorio Oncológico Taxa y del Laboratorio Oncoprev para la evaluación de los resultados de papanicolaou, biopsia cervical y PCR, respectivamente.

Las limitaciones de este estudio fueron, en primer lugar, un tamaño de muestra pequeño para las categorías: presencia de por lo menos VPH – genotipo 18 y la edad más de 65 años, lo cual influyó para un análisis limitado de estas variables.

En segundo lugar, podría existir la presencia de sesgo de selección, dado que la población de este estudio provino de una institución de salud privada, entonces podría darse el caso de que las pacientes no presenten las mayores severidades de la enfermedad. Sin embargo, este posible sesgo estaría disminuido, dado que se controlaron confusores, tanto por los criterios de selección como por el análisis estadístico.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Curry S, en 2018, realizó un estudio probabilístico tipo ensayo clínico y otro estudio de cohorte, cuyo objetivo principal era hacer una actualización de las recomendaciones dadas en 2012 por US Preventive Services Task Force sobre el *screening* de cáncer cervical. La metodología usada comparó grupos evaluados por medio de la identificación del VPH de alto riesgo como única prueba diagnóstico, otros sometidos tanto a la prueba citológica, como a la identificación del VPH, contra aquellos evaluados únicamente por citología cervical. Los hallazgos encontrados es que estos tres métodos permiten detectar lesiones cervicales precancerígenas de alto grado y el carcinoma invasor. Asimismo, encuentra que el *screening* en mujeres entre los 21 a 65 años reduce sustancialmente tanto la incidencia como mortalidad por esta neoplasia. Y, finalmente, planteó como recomendaciones y conclusiones que, en mujeres entre 21 a 29 años, el despistaje de cáncer cervical se debe realizar cada tres años por medio de estudio citológico únicamente. Mientras que para el grupo etario, entre los 30 a 65 años, el *screening* puede ser cada tres años, si se realiza únicamente por PAP, o cada cinco años, si se usa ya sea la identificación del VPH como único método asociado a PAP (22).

En 2017, Mojgan K et al. publicaron, en 2017 un estudio de tipo transversal prospectivo, cuyo objetivo era determinar el valor diagnóstico de la Prueba Care™ en la detección del VPH como *screening* para neoplasias intraepiteliales cervicales grado 2 o lesiones de mayor grado. La metodología aplicada incluía un total de 200 mujeres sexualmente activas entre los 25 a 50 años, que presentaban diversos grados de lesiones de cérvix o que necesitaban evaluación colposcópica. A todas ellas se le sometió a la prueba Care™ de VPH, toma de Pap, biopsia y realización de PCR. Los resultados arrojaron que la prueba Care™ de VPH tenía alta sensibilidad, así como elevado valor predictivo positivo y negativo comparado con otros métodos diagnósticos, pero que no había una diferencia significativa entre esta prueba y el uso del PCR para la detección de VPH en casos de HGSIL. Finalmente, se concluyó que el test Care™ VPH tenía más eficacia que el PAP para detectar lesiones tipo NIC II, por lo que su uso se recomendaba como método de *screening* en áreas de bajos recursos en lugar del estudio citológico (8).

Tao X et al., en 2017, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, cuyo objetivo principal era determinar si estos resultados negativos de VPH eran verdaderamente carcinoma no relacionados o VPH negativos o si se trataba de resultados falsos negativos debido a limitaciones en el estudio citológico. La metodología del estudio se basaba en la detección y genotipificación del VPH por PCR en cáncer de cérvix invasivo, en aquellos casos con un resultado previo negativo mediante el uso de la hibridación con amplificación de señal. Para ello, se usó una muestra de 61 casos, en los que investigaron la presencia de PVH de alto riesgo en biopsias quirúrgicas de mujeres con carcinoma, mediante el uso de la técnica de PCR y métodos de genotipificación lineal. Así, en 27 de los 61 casos estudiados, se identificó el VPH mediante el uso tanto del PCR, como el uso de la genotipificación lineal. Finalmente, su estudio demostró que el estado negativo de PVH en las muestras citológicas cervicovaginales en mujeres que posteriormente eran diagnosticadas con carcinoma invasivo, es por la existencia de carcinomas no relacionados a VPH en más de la mitad de los casos estudiados, por lo que cuestionan el uso de la identificación de VPH como única técnica de screening (19).

Peirson L et al., en 2013, realizaron un metanálisis y revisión sistemática del *screening* para cáncer de cérvix. El objetivo fue determinar el efecto del *screening* del cáncer cervical en la incidencia y mortalidad por carcinoma invasor. El plan metodológico se basó en la búsqueda en Medline, Embase and Cochrane Central desde 1995 al 2012 de ensayos randomizados y estudios observacionales con grupos de comparación que incluyan pacientes entre 15 a 70 años, quienes fueron evaluadas por medio de examen citológico convencional, citología de base líquida o pruebas de DNA de PVH. En total, se evaluaron 24 estudios, con los que se concluyeron que la citología era beneficiosa para reducir el riesgo de cáncer invasor comparado con el hecho de no hacerse ningún examen de screening (RR 0.38; 95% IC 0.23, 0.63). Y además, decenas de estudios casos y controles le otorgaban un poder protector (OR 0.35; 95% IC 0.30, 0.41), ya que se asocia a una disminución de la incidencia de cáncer invasor y del número de muertes por esta neoplasia (16).

En 2012, Doorbar J et al. realizaron una revisión sobre la biología y el ciclo de vida del VPH; así como lo factores implicados en la regresión de lesiones de bajo grado,

la latencia de la enfermedad y la progresión a cáncer a partir de una infección persistente por un subtipo de PVH de alto riesgo (10).

Manjari M y Sweta S, en 2012, elaboraron un estudio de tipo transversal prospectivo, cuyo objetivo principal era comparar la eficacia de las muestras de PAP y la detección del VPH por PCR, para la identificación de lesiones intraepiteliales cervicales. Para realizarlo, la metodología empleada, tomó una muestra de 100 mujeres a las que se les realizó historia clínica, examen clínico, toma de PAP, detección de VPH por PCR y toma de biopsia dirigida por colposcopia; encontrándose como resultados que había una fuerte asociación de infección de VPH con HGSIL y que la detección de estas lesiones era más eficiente por el método de PCR que por la muestra citológica. Finalmente, concluyó que esta técnica de detección de VPH abría las puertas a una mejora en las estrategias de supervivencia del cáncer de cérvix comparado con el PAP, ya que una detección temprana y tratamiento oportuno de las lesiones precancerígenas, reduciría la incidencia de cáncer de cérvix (2).

En 2012, Fang-Hui Z et al. realizaron una publicación con un diseño transversal prospectivo, cuyo objetivo general era determinar la eficacia de las pruebas de detección del DNA del VPH de muestras de autorrecolección como método de *screening* primario para cáncer de cérvix. La metodología de investigación contó con 13 140 participantes, quienes fueron sometidas a: detección de VPH de muestras autocolectadas, toma de muestra por parte del médico para la detección de VPH, citología de base líquida e inspección visual con ácido acético. Luego, todas aquellas con algún resultado positivo por alguna de estas técnicas fueron sometidas a colposcopia y toma de biopsia confirmatoria. Los resultados reflejaron que la detección de VPH en las muestras de autorrecolección tenía una sensibilidad del 86.2% y especificidad del 80.7% para detectar NIC 2; mientras, en el caso del NIC 3 estas eran de 86.1% y 79.5%, respectivamente. Al comparar este método con VIA, se apreciaba que esta última poseía menor sensibilidad para detectar NIC 2 y 3; del mismo modo, la citología líquida presentaba mejor sensibilidad para detectar NIC 2 y que la prueba tomada por el médico para la identificación del VPH tenía mayor sensibilidad para detectar NIC 2 y 3, comparado con la autoprueba de detección de VPH. Finalmente, concluyeron que la identificación de VPH por

muestras autorrecolectadas por las pacientes puede complementar los actuales programas de *screening*, incrementando así la cobertura de la citología sola (21).

Rojo R publicó, en 2011, una revisión bibliográfica sobre la utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino, en el cual se describen las ventajas, sensibilidad, especificidad de cada herramienta que existe para identificar el VPH. Se enfatiza, en la actualidad, que los métodos más utilizados son la captura de híbridos de segunda generación CH2 y los protocolos que emplean la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este último es el que posee aún mayor sensibilidad y especificidad que la primera. Finalmente, se concluyó que las técnicas de identificación de VPH son principalmente útiles para detectar oportunamente lesiones de alto riesgo NIC II/III, mejorar seguimiento de pacientes potencialmente en riesgo de desarrollar carcinoma invasor y evitar el sobretratamiento de casos con VPH de bajo riesgo que tienen a revertir espontáneamente (17).

Valderrama M et al., en 2007, publicaron un estudio de corte transversal, en el que el objetivo central era determinar la prevalencia y presencia de factores asociados a lesiones cervicales o VPH en dos poblaciones de estudiantes de Lima entre 18 a 26 años. Para ello, la metodología que aplicaron fue usar una muestra de 321 estudiantes, a las que se aplicó un cuestionario y recolectó muestras citológicas, así como la detección de VPH por PCR. Los resultados obtenidos reflejaban una prevalencia de VPH de 8.4% y para las lesiones cervicales de 2.5%, y que la diferencia de edad igual o mayor a tres años entre la participante y su pareja se asociaba significativamente con las lesiones cervicales o presencia del VPH; mientras, la edad de primera relación sexual, número de parejas sexuales y uso de condón no mostraban significancia estadística (4).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Epidemiología del carcinoma de cuello uterino**

El cáncer de cuello uterino es el tercer tipo de cáncer más prevalente entre la población femenina del mundo entero, con un estimado de 569 847 nuevos casos

y más de 311 365 muertes en el 2018, según reportes de GLOBOCAN (1). Cerca del 70% de la tasa global de afectación por esta neoplasia se encuentra en países con niveles bajos a medios de desarrollo humano (2,3).

### **Tipos histológicos de cáncer de cuello uterino**

El cáncer cervical puede generarse o iniciarse en cualquiera de los tejidos que la componen, no obstante, el mayor número de casos tiene su origen en los epitelios de revestimiento, ya sea el epitelio escamoso poliestratificado del ectocérvix, cuya transformación neoplásica es el carcinoma epidermoide, el cual además representa el 90-95% de todas las neoplasias a este nivel, o bien en el epitelio glandular del endocérvix, cuya neoplasia es el adenocarcinoma, que constituye <5% de los cánceres de cérvix. Ambos tipos de neoplasias malignas tienden a estar precedidas por una larga fase de latencia; es decir, se puede diagnosticar en su forma preinvasora (12, 15, 24).

### **Lesiones premalignas del cuello uterino y nomenclatura**

El término de lesión premaligna o displasia cervical, introducido por primera vez por Reagan, hace referencia a un grado intermedio entre el epitelio normal de cuello uterino y el carcinoma invasor; es así como inicialmente estas lesiones eran clasificadas como displasia leve, moderada, severa y carcinoma *in situ* (15,24).

Posteriormente, en 1969, Richart se dedica a estudiar la historia natural de las lesiones displásicas, encontrando que el resultado final de la displasia cervicales originado en el epitelio metaplásico de la zona de transformación cervical es el carcinoma invasor. Del mismo modo, introduce una nueva clasificación para estas lesiones; y así nace el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) con la siguiente escala de graduación: NIC I o displasia leve, NIC II o displasia moderada y NIC III o displasia grave/carcinoma *in situ* (15,25).

Luego de estas clasificaciones y a partir del mayor conocimiento sobre los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia, siendo principalmente el reconocimiento de su asociación con el virus papiloma humano, es que se decide unificar la terminología, sobre todo en el campo de citología. De esta manera, surge el sistema Bethesda con su última actualización en 2001 (12,25). El sistema de

Bethesda introdujo la terminología de lesión intraepitelial de alto (LIEAG) o bajo grado (LIEBG); diferenciándolas por su historia natural y evolución diferente.

### **Infección por el virus papiloma humano**

Actualmente, se reconoce al virus del papiloma humano (VPH) como el agente etiológico primordial para el desarrollo del cáncer de cuello uterino.

Se trata de un virus ADN de doble cadena, incluido en la familia de los papilomaviridae. Su tamaño oscila entre los 52-55 nm de diámetro y posee una cápside icosaédrica que recubre al genoma viral.

Hoy, se han descrito más de 200 serotipos diferentes, que se catalogan de acuerdo con su capacidad de generar lesión a nivel cutáneo o genital. Y son estos últimos, los que además se subdividen en grupos de VPH de riesgo alto, medio y bajo de originar lesiones precursoras y cánceres en cérvix, vagina, vulva, ano y pene. Dentro del grupo de bajo riesgo, se han identificado los siguientes serotipos: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108, los cuales únicamente ocasionan las verrugas genitales y LIEBG.

Por otro lado, el grupo de alto riesgo oncogénico está constituido por los serotipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. No obstante, son principalmente los serotipos 16, 18, 31 y 33, los considerados el principal factor etiológico para el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado (NIC 2 y NIC 3) y carcinoma infiltrante de cérvix, puesto que su sola presencia fomenta la transformación maligna de las células cervicales (4,8).

### **Historia natural del cáncer de cuello uterino**

La historia natural de la enfermedad ha permitido entender que se trata de un proceso continuo de progresión, persistencia y regresión de las lesiones intraepiteliales dependiente del serotipo de VPH involucrado en la infección.

Aproximadamente, transcurre entre 10 y 20 años para que una displasia evolucione hacia un carcinoma de cérvix, lo que nos da un periodo amplio para diagnosticar las lesiones premalignas y realizar un tratamiento oportuno hasta la curación.

Generalmente, después de producida la infección por VPH, se produce la regresión o resolución de la infección. Sin embargo, la integración del genoma viral a las células del epitelio escamoso inicia y fomenta la evolución hacia las lesiones intraepiteliales cervicales, y en los casos más severos a la invasión.

Una vez que el virus infecta, se aloja en las células de la capa germinal, generándose tres tipos de infección: latente, subclínica y productiva. La primera, infección latente, el virus aún no se integra al ADN de las células y este se replica únicamente en cada división celular, por tanto, es inactivo, con lo que únicamente se le identifica mediante técnicas de ADN. En cuanto a la infección subclínica, este si puede ser captada por la colposcopia o la citología, siendo necesario su confirmación por medio de una biopsia quirúrgica. Finalmente, se denomina infección productiva a la alta replicación viral, siendo necesario la presencia de un epitelio diferenciado.

La persistencia media de infección por el VPH, según diversos reportes, es de 6-12 meses y dos años; es mayor en los serotipos considerados como oncogénicos o de alto riesgo. Una infección se considera como persistente cuando en el lapso de uno a dos años, se identifica el mismo tipo viral en dos o más ocasiones, y si además es del serotipo de alto riesgo, es muy probable que se desarrollen los LIEAG (NIC 2 y NIC 3) y carcinoma invasivo.

Para reforzar aún más, lo antes expuesto, se han reportado tasas, en las que el NIC 2 progresa a una neoplasia más severa en el 25% de casos, el NIC 3 avanza a un carcinoma invasor en hasta 70% de los casos y alrededor del 70% de las lesiones ASCUS y NIC 1 se resuelven en un período de seis años de forma espontánea (4,6,26,27).

### **Métodos de despistaje del cáncer de cuello uterino: Papanicolaou y prueba de PCR**

Los programas de prevención para el diagnóstico oportuno de las neoplasias intraepiteliales cervicales se basan en la evaluación citológica, la cual ha permitido reducir la incidencia de cáncer de cérvix (15,16).

La citología cervical o Papanicolaou se define como la evaluación microscópica de las células descamadas del cuello uterino, y es considerado el principal método de despistaje en países en vías de desarrollo por ser un método sencillo, rápido y económico. Lo ideal es empezar a realizarse este screening apenas se inicie la vida sexual. El resultado de la evaluación citológica está dado por la evaluación de las características nucleares y citoplasmáticas de las células, permitiendo diagnosticar lesiones inespecíficas, infecciones por Trichomonas, Chlamydias, Herpes Virus, VPH y otras, así como la detección de neoplasias intraepiteliales cervicales en sus diferentes grados (4,12,28).

Desde su introducción como método de screening, el mayor impacto en la reducción de la mortalidad por esta neoplasia se ha dado en países industrializados o en desarrollo. En contraparte, en regiones con bajos ingresos o países en vía de desarrollo, la incidencia de este cáncer y lesiones intraepiteliales de alto grado asociadas están en aumento, debido a la baja sensibilidad del PAP, y a la considerable proporción de falsos negativos para detectar LIEAG (NIC2 y NIC 3) (9,17), probablemente por falta de adecuados sistemas de control de calidad, infraestructura, entrenamiento especializado y baja eficiencia de los sistemas de monitoreo, seguimiento y tratamiento.

Desde hace una década, los esfuerzos por las tasas de morbi-mortalidad global de cáncer cervical se han enfocado en desarrollar y evaluar técnicas alternativas de despistaje. La actualmente más empleada es la identificación de los subtipos de VPH de alto riesgo mediante el uso de técnicas moleculares.

Así, se encuentran disponibles métodos de detección de DNA y RNA viral, dentro de estas, la hibridación con amplificación de señal (CH2) y la amplificación de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son las dos técnicas más empleadas para la discriminación del VPH carcinogénico. Sin embargo, es la técnica del PCR, la que ha mostrado mayores ventajas a la CH2, puesto que no sólo permite detectar infecciones latentes, subclínicas y activas por VPH, sino también determina el o los subtipos específicos de VPH causantes de estas lesiones.

Más aún, la Unión Europea hace algunos años ha aceptado y validado 2 sistemas basados en la PCR: AMPLICOR HPV (AMP) y la prueba para genotipificación Linear Array HPV Genotyping Test (LA). Esta última es la más recomendada pues dentro de sus atributos se encuentran, una sensibilidad del 98% y especificidad del 99%, un alto valor predictivo negativo, ausencia de reactividad cruzada y; además, óptima reproducibilidad 99.8% (17).

Además, es justamente por estos beneficios que, desde hace cuatro años, la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado el uso del PCR para la identificación del VPH, como test de despistaje de primera línea para cáncer cervical en mujeres de 25 años o más (19). Este método, además de aumentar la especificidad de la detección de estas lesiones, brindaría información valiosa para un seguimiento y manejo de las pacientes infectadas que están en riesgo de desarrollar lesiones de alto grado (LIEAG) y disminuir a la vez el tratamiento excesivo de infecciones de bajo grado (LIEBG), que como ya se mencionó son más propensas a resolver espontáneamente (9,10,17).

Finalmente, en agosto del 2019, la US Preventive Service Task Force (USPSTF) listó las recomendaciones actualizadas, de las previamente dadas en 2012, para el screening del cáncer cervical. Estas recomendaciones y guía de despistaje se obtuvieron a partir de los resultados obtenidos en un estudio tipo ensayo clínico y de cohorte, donde se comparaba el uso aislado de la citología cervicovaginal, de la identificación del VPH de alto riesgo y el coexamen usando ambas técnicas. Es así, que recomiendan el despistaje cervical cada tres años mediante el uso de únicamente la citología o PAP en pacientes entre 21 y 29 años; mientras que para aquellas mujeres entre 30 a 65 años, se puede optar por despistaje cada tres años si sólo se evalúa con citología cervicovaginal o screening cada cinco años si sólo se realiza la identificación de VPH de alto riesgo, así como si se combina el uso de citología más la detección del VPH (22).

Si bien, nuestra realidad se basa en el despistaje del cáncer cervical mediante el uso de básicamente la citología cervical, y además, esta se realiza de forma anual, deberíamos plantearnos, en caso se corrobore la asociación de la reacción en cadena de la polimerasa en la identificación de VPH y la detección de lesiones

intraepiteliales cervicales, incorporarlo en nuestras guías diagnósticas, puesto que, además de aumentar el hallazgo de pacientes en potencial riesgo de desarrollar carcinoma invasor, y por ende, disminuir así la incidencia y mortalidad por esta neoplasia; permitiría disminuir la sobrecarga de exámenes citológicos anuales que no han mostrado reducir, por sí solos, adecuadamente la problemática del cáncer cervical.

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Citología cervicovaginal:** Es una prueba diagnóstica en la que se examinan las células tanto escamosas como glandulares del cuello uterino. Este se obtiene por medio de la introducción de un citocepillo en la vagina para realizar un suave raspado en el cuello uterino. Luego, se realiza un extendido de la muestra en una lámina y se fija la muestra en alcohol, lo que permite la conservación de las células para examinarlas posteriormente al microscopio (29).

**Cuello uterino:** Es parte de los órganos que constituyen el aparato reproductor femenino. Abarca la mitad a la tercera parte de la longitud del útero y mide aproximadamente entre 2.5 a 3 cm en longitud y de 2 a 2.5 cm de diámetro. El epitelio que lo reviste es de tres tipos: epitelio escamoso nativo, epitelio glandular y epitelio escamoso metaplásico. Es justamente este último, donde asientan la mayoría de las neoplasias cervicales (23).

**Lesiones premalignas de cuello uterino:** Hace referencia a lesiones caracterizadas por presentar una atipia intermedia entre el epitelio normal y el carcinoma invasor. Estas a su vez se dividen en dos categorías, según lo establecido por el Sistema Bethesda. Así tenemos:

Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), las cuales son atribuidas a la infección por subtipos de VPH no oncogénicos (6 y 11) y que suelen a resolver espontáneamente. Aquí se engloban las lesiones cervicales generadas por la infección del VPH y las displasias leves (NIC 1). Por otro lado, las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LIEAG), que son producidas por subtipos de VPH oncogénicos (16 y 18) y cuya involución es menos factible, por lo que una

infección persistente con este agente tiende a progresar a carcinoma invasor. En este grupo se encuentran las displasias moderadas a severas (NIC 2, NIC 3 y carcinoma *in situ*) (28–30).

**Reacción en cadena de la polimerasa:** Es una técnica molecular que permite la amplificación de pequeños fragmentos de ADN para identificar agentes o microorganismos que causan enfermedades (31).

**Virus papiloma humano:** Es un virus pequeño ADN de doble cadena, que pertenece a la familia de los papilomaviridae. Hoy, se conocen más de 200 serotipos, los que se categorizan de acuerdo con su capacidad de colonizar regiones cutáneas o genitales. Dentro de los que producen infección genital, a su vez, se clasifican como factores con riesgo alto, medio y bajo de desarrollar lesiones precursoras y cánceres en cérvix, vagina, vulva, ano y pene (4,33).

## 2.4 Hipótesis de Investigación

### Hipótesis de la investigación (Hi)

Los resultados de los métodos citología cervicovaginal y reacción en cadena de la polimerasa en la identificación del virus papiloma humano, sí están asociados con la detección de neoplasias cervicales.

### Hipótesis nula (H<sub>0</sub>)

Las frecuencias de las categorías de la citología cervicovaginal y reacción en cadena de la polimerasa en la identificación del virus papiloma humano, no varían significativamente con respecto a las categorías de detección de neoplasias cervicales.

### Hipótesis alternativa (H<sub>a</sub>)

Las frecuencias de las categorías de la citología cervicovaginal y reacción en cadena de la polimerasa en la identificación del virus papiloma humano, sí varían significativamente con respecto a las categorías de detección de neoplasias cervicales.

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Diseño metodológico**

El estudio fue de tipo cuantitativo, comparativo, analítico, de tipo transversal y retrospectivo.

#### **3.2 Diseño muestral**

##### **Población universo**

Diagnósticos de pacientes que contaron con examen citológico (PAP), PCR para VPH y biopsia cervical.

##### **Población de estudio**

Todos los diagnósticos de pacientes que contaron con examen citológico y biopsia cervical registrado en la base de datos del Laboratorio Oncológico Taxa y PCR para VPH almacenado en el software del Laboratorio Oncoprev, durante 2014 a 2018. Esta cantidad de diagnósticos fue de 270.

##### **Criterios de elegibilidad**

###### **De inclusión**

Diagnósticos de pacientes que contaron con estudio citológico, identificación de VPH por PCR y biopsia cervical, los cuales deben estar adecuadamente consignados en la base de datos del Laboratorio Oncológico Taxa y Oncoprev, durante 2014 a 2018.

###### **De exclusión**

Mujeres que hayan sido sometidas a histerectomía o algún tipo de cirugía cervical.

Mujeres previamente diagnosticadas con cáncer o lesión premaligna.

Diagnósticos en donde se indique que la muestra no fue adecuadamente recolectada o almacenada.

Diagnósticos en los cuales se haya solicitado una reevaluación del caso.

### **Tamaño de muestra del estudio**

Para obtener la máxima representatividad posible, se decidió evaluar a toda la población de estudio. Por ende, no existió un muestreo propiamente. Posteriormente, se aplicaron los criterios de selección, quedando un tamaño de muestra final indicado en la sección de resultados.

### **3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Primero, se presentó un plan de tesis a la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, para su evaluación y aprobación.

Luego, se solicitó la autorización respectiva al director de cada entidad, Laboratorio Oncológico Taxa y Laboratorio Oncoprev, para obtener la información de diagnósticos de pacientes que hayan sido sometidas a las tres técnicas diagnósticas (Papanicolaou, identificación de VPH por PCR y biopsia cervical), detectándose la presencia o no de lesión por una o más de ellas, de donde se obtendrá la información a investigar. (anexos 1 y 2)

Del mismo modo, se presentó una declaración jurada de confidencialidad y compromiso del uso adecuado de los datos a usar, la cual estará dirigida al director de cada laboratorio de donde se obtendrán la información de estudio. (anexos 3 y 4)

Una vez que se contó con todas las aprobaciones, se recopiló la información pertinente a esta investigación mediante una ficha de recolección de datos. (anexo 5)

Posteriormente, se procedió se registrar esta información en una hoja de cálculo en el programa Excel 2016.

### **3.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos tipeados en un documento de Excel fueron posteriormente importados hacia una base de datos en STATA 16.0.

Para la descripción de las variables cualitativas (este estudio no tuvo variables cuantitativas), se usaron las frecuencias relativas y absolutas. Para la evaluación analítica de los datos, se consideraron valores p menores a 0.05 como estadísticamente significativos y se recategorizaron las siguientes variables:

**Lesión cervical por PAP:** Las categorías de ASC-US, ASC-H y LIEBG, se juntaron en una sola denominada presencia de lesión cervical por PAP. Esto se realizó con el fin de mejorar la potencia estadística del análisis.

**VPH – genotipo 16 y genotipo 18:** Para ambas variables, las categorías de presencia de solo genotipo 16 y 18, y presencia de los genotipos 16 y 18 más otros de alto riesgo, se juntaron en una sola denominada presencia de por lo menos genotipo 16 y 18. Esto se realizó con el fin de mejorar la potencia estadística del análisis.

**Lesión cervical por biopsia:** Esta variable dependiente de tipo compleja, se estudió mediante la creación de tres variables dependientes de tipo simple que representan agrupaciones de las categorías de esta más grande. La primera fue la variable presencia de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), cuyas categorías fueron ausencia (representa a la categoría negativo para lesión cervical por biopsia) y presencia (representa a la categoría NIC 1). La segunda fue la variable presencia de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) o carcinoma invasor, cuyas categorías fueron ausencia (representa a la categoría negativo para lesión cervical por biopsia) y presencia (representa a las categorías NIC 2, NIC 3 y carcinoma invasor). La tercera variable fue el grado de lesión intraepitelial, cuyas categorías fueron bajo grado (representa a la categoría NIC 1) y alto grado (representa a las categorías NIC 2, NIC 3 y carcinoma invasor). Todo esto se realizó con el fin de cumplir con los objetivos de la presente investigación y mejorar la potencia estadística del análisis.

Como inicio de la evaluación de las asociaciones, se realizaron análisis bivariados entre las variables dependientes presencia de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), presencia de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) o carcinoma invasor y grado de lesión intraepitelial, y todas las demás variables. Para esto, se

utilizó la prueba exacta de Fisher, debido a que esta es la más adecuada para evaluar la relación entre dos variables cualitativas (estimado más exacto) y soluciona el problema de la presencia de frecuencias esperadas pequeñas (menores de 5).

Luego de ello, se crearon modelos de regresión parsimónicos para cada una de las variables dependientes, con el fin de confirmar cuáles son las variables asociadas a cada desenlace y al mismo tiempo, determinar el conjunto de variables selectas que permitan explicar o predecir la mayor variabilidad del desenlace, además de controlar la presencia de confusores. Para esto, mediante las variables que estuvieron asociadas (valores p menores de 0.05) en los análisis bivariados, se crearon anidamientos mediante el método "forward selection". Es decir, se ingresaron variables uno a uno, comenzando desde un modelo vacío. Se confirmaron las variables asociadas mediante la significancia estadística y la mayor diferencia de Log-Likelihood con la menor cantidad de grados de libertad de la variable ingresada.

En un primer momento, los modelos de regresión que se utilizaron fueron modelos lineales generalizados (GLM) con familia de distribución binomial (debido a que los desenlaces fueron dicotómicos) y función enlace log (debido a que se deseó estimar razones de prevalencia). Durante las evaluaciones de estos modelos de regresión, se encontraron problemas de convergencia (generalmente al ingresar a evaluar variables que poseen más de dos categorías o más de dos variables), por ese motivo, se cambió la familia de distribución hacia poisson. Finalmente, al modelo parsimónico final, se agregó la opción de varianzas robustas para dar el mejor aproximado al error estándar e intervalos de confianza de la distribución que se debió haber utilizado.

Se encontraron problemas de colinealidad entre las variables presencia de virus de papiloma humano de alto riesgo y VPH 16 (alta correlación entre estas) para los dos primeros desenlaces. En forma sencilla, se entendería que estas variables estarían explicando lo mismo. Por ese motivo, se decidió solo ingresar a la evaluación de los modelos parsimónicos la variable VPH 16, ya que esta es la de mayor interés para el estudio.

Finalmente, con respecto a la variable edad, la edad mínima hallada en esta investigación fue de 18 años y la edad máxima de 73 años. Adicionalmente, la media fue de 33.8 años y evaluada de esta forma, no cumplió con el supuesto de linealidad en el modelo de regresión abordado. Por ese motivo, se decidió categorizarla mediante la recomendación dada por el Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los Estados Unidos (United States Preventive Services Task Force, nombre original), la cual, especifica que el grupo de edad de mayor relevancia para prevenir mortalidad por cáncer cervical es el de 30-65 años (22).

Esta organización está conformada por un grupo de voluntarios expertos en salud que revisan las investigaciones publicadas y dan recomendaciones sobre los métodos de prevención para el cuidado de la salud, como exámenes de detección, orientación, inmunizaciones y medicamentos. Antes de hacer una recomendación, esta organización analiza la solidez (calidad científica y exactitud) de la evidencia encontrada en la investigación, además de los beneficios y perjuicios de cada método en revisión.

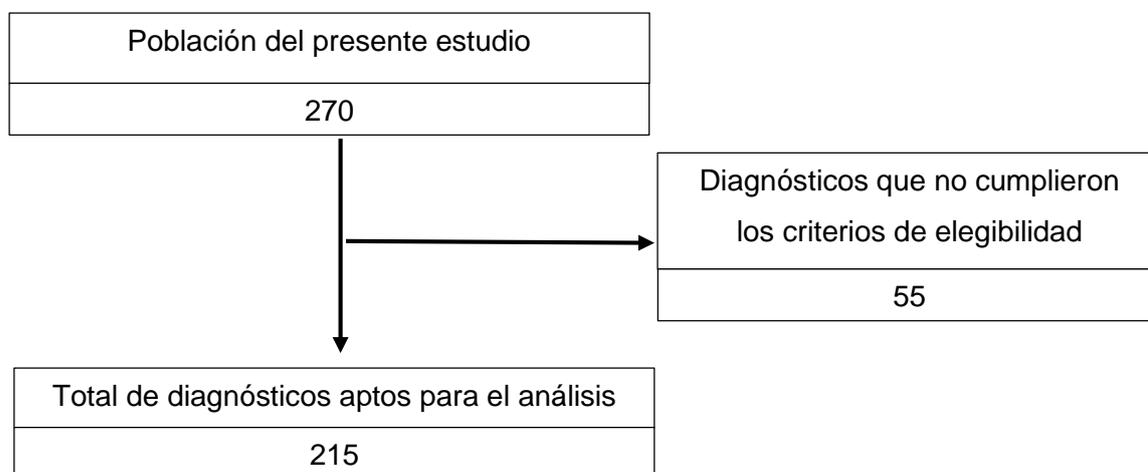
### **3.5 Aspectos éticos**

Este estudio no requirió de consentimientos informados debido a que no necesitó la participación de sujetos humanos.

Además, se contó con la aprobación del plan de tesis por el Comité de Tesis y Publicaciones de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres y Comité Institucional de ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres (anexo 6).

## IV. RESULTADOS

Se inició con una población de 270 diagnósticos. Posteriormente, se excluyeron 55 debido a los siguientes criterios: Mujeres que hayan sido sometidas a histerectomía o algún tipo de cirugía cervical (10), mujeres previamente diagnosticadas con cáncer o lesión premaligna (5), diagnósticos en donde se indique que la muestra no fue adecuadamente recolectada o almacenada (30) y diagnósticos en los cuales se haya solicitado una reevaluación del caso (10). Por lo tanto, el tamaño de muestra final para el análisis fue de 215. El siguiente flujograma resume aquello:



**Figura 1.** Flujograma de selección de diagnósticos

### 4.1 Descripción de las variables

Del total de la muestra evaluada, mediante la **tabla 1**, se puede observar que hubo una predominancia de las mujeres entre 18 y 29 años (61.4%).

Además, los diagnósticos de ausencia de neoplasia maligna (67.9%) y NIC1 (59.1%) fueron los más frecuentes, para los exámenes PAP y la biopsia, respectivamente.

Adicionalmente, la presencia de VPH de alto riesgo por PCR fue la más frecuente (64.7%). Con respecto a las variables VPH - genotipos 16 y 18, predominó la

ausencia de estos, pero estuvieron presentes otros genotipos de alto riesgo (46.5% y 59.6%, respectivamente).

**Tabla 1.** Descripción de las variables en la muestra evaluada (n = 215).

<b>Características demográficas</b>	<b>N (%)</b>
<b>Edad categorizada (años)</b>	
18-29	132 (61.4)
30-65	82 (38.1)
>65	1 (0.5)
<b>Características de las muestras citológicas</b>	<b>N (%)</b>
<b>Lesión cervical por PAP</b>	
No existe lesión intraepitelial o neoplasia maligna	146 (67.9)
ASC-US	6 (2.8)
ASC-H	52 (24.2)
LIEBG	11 (5.1)
<b>VPH de alto riesgo por PCR</b>	
Ausencia	76 (35.3)
Presencia	139 (64.7)
<b>VPH – genotipo 16</b>	
Ausencia de VPH	76 (35.3)
Presencia de solo VPH 16	18 (8.4)
Presencia VPH 16 + otros de alto riesgo	21 (9.8)

Presencia de otros de alto riesgo, excepto VPH 16	100 (46.5)
<b>VPH – genotipo 18</b>	
Ausencia de VPH	76 (35.3)
Presencia de solo VPH 18	5 (2.3)
Presencia VPH 18 + otros de alto riesgo	6 (2.8)
Presencia de otros de alto riesgo, excepto VPH 18	128 (59.6)
<b>Lesión cervical por biopsia</b>	
Negativo	58 (26.9)
NIC 1 (LIEBG)	127 (59.1)
NIC 2 (LIEAG)	17 (7.9)
NIC 3 (LIEAG)	9 (4.2)
Carcinoma invasivo	4 (1.9)

## 4.2 Evaluación de la asociación entre la presencia de LIEBG y todas las demás variables

En una primera instancia, la tabla 2 muestra que la presencia de LIEBG fue significativamente más frecuente en las mujeres de 18-29 años (78.6%) que de 30-65 años (62.6%,  $p=0.033$ ).

Además, esta misma tabla revela que las presencias de LIEBG en los casos donde existió lesión cervical por PAP (98.1%) y VPH de alto riesgo por PCR (80.5%), fueron significativamente más frecuentes (vs. 56.8%,  $p<0.001$  y 50.0%,  $p<0.001$  para ausencias de estas características, respectivamente). Con respecto al VPH – genotipo 16, la presencia de LIEBG en los casos donde existió por lo menos este genotipo fue la significativamente más frecuente (91.3% vs 50% y 77.8% para ausencia de VPH y presencia de otros genotipos de VPH de alto riesgo, excepto VPH 16, respectivamente,  $p<0.001$ ).

Posteriormente, mediante la creación de un modelo de regresión parsimónico, la variable lesión cervical por PAP, fue la única variable asociada a la presencia de LIEBG (Anexo 7). La tabla 3 muestra que la prevalencia de LIEBG en los casos donde hubo presencia de lesión cervical por PAP es 73% mayor ( $p<0.001$ ) a la prevalencia de LIEBG en los casos donde no existió lesión cervical por PAP.

**Tabla 2.** Análisis bivariado entre la presencia de LIEBG y todas las demás variables (n=185)

Características	Presencia de LIEBG		p†
	No (n=58)	Sí (n=127)	
	n (%)	n (%)	
<b>Edad categorizada (años)</b>			
18-29	15 (21.4)	55 (78.6)	0.033

30-65	43 (37.4)	72 (62.6)	
<b>Lesión cervical por PAP</b>			
Ausencia	57 (43.2)	75 (56.8)	<0.001
Presencia	1 (1.9)	52 (98.1)	
<b>VPH de alto riesgo por PCR</b>			
Ausencia	36 (50.0)	36 (50.0)	<0.001
Presencia	22 (19.5)	91 (80.5)	
<b>VPH – genotipo 16</b>			
Ausencia de VPH	36 (50.0)	36 (50.0)	
Por lo menos VPH 16	2 (8.7)	21 (91.3)	<0.001
Otros de alto riesgo, excepto VPH 16	20 (22.2)	70 (77.8)	

†Prueba exacta de Fisher de 2 colas.

**Tabla 3.** Factor asociado a la presencia de LIEBG, modelo de regresión parsimónico

Características	Análisis bivariado, modelo de regresión parsimónico		
	RP	IC 95%	p
<b>Lesión cervical por PAP</b>			
Ausencia	Ref.		
Presencia	1.73	1.48 – 2.01	<0.001

\*RP: Razón de prevalencias. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

### **4.3 Evaluación de la asociación entre la presencia de LIEAG o CI y todas las demás variables**

En primer lugar, la tabla 4 muestra que las presencias de LIEAG o CI en los casos donde existió lesión cervical por PAP (94.1%) y VPH de alto riesgo por PCR (54.2%), fueron significativamente más frecuentes (vs. 19.7%,  $p < 0.001$  y 10%,  $p < 0.001$  para ausencias de estas características, respectivamente). Con respecto al VPH – genotipo 16, la presencia de LIEAG o CI en los casos donde existió por lo menos este genotipo fue la significativamente más frecuente (88.9% vs 10% y 33.3% para ausencia de VPH y presencia de otros genotipos de VPH de alto riesgo, excepto VPH 16, respectivamente,  $p < 0.001$ ). No se encontró asociación entre la edad categorizada y la presencia LIEAG o CI.

También, mediante la creación de un modelo de regresión parsimónico, las variables lesión cervical por PAP y VPH – genotipo 16, fueron las únicas asociadas a la presencia de LIEAG o CI (Anexo 8). La tabla 5 muestra que, en un análisis bivariado, la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde hubo presencia de lesión cervical por PAP, es 377% mayor ( $p < 0.001$ ) a la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde no existió lesión cervical por PAP.

En el análisis multivariado, la dirección de la asociación se mantuvo y la significancia estadística también. La prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde hubo presencia de lesión cervical por PAP, es 176% mayor ( $p < 0.001$ ) a la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde no existió lesión cervical por PAP, ajustando por la variable VPH – genotipo 16.

Además, esta tabla también revela que, en un análisis bivariado, la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde hubo ausencia de VPH, es 89% menor ( $p < 0.001$ ) a la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde se detectó por lo menos VPH 16. Asimismo, la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde existió otros genotipos de alto riesgo, excepto VPH 16, es 63% menor ( $p < 0.001$ ) a la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde se detectó por lo menos VPH 16.

En el análisis multivariado, la dirección de la asociación se mantuvo y la significancia estadística también. La prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde

hubo ausencia de VPH, es 81% menor ( $p=0.002$ ) a la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde se detectó por lo menos VPH 16, ajustando por la variable presencia de lesión cervical por PAP. De igual manera, la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde existió otros genotipos de alto riesgo, excepto VPH 16, es 60% menor ( $p<0.001$ ) a la prevalencia de LIEAG o CI en los casos donde se detectó por lo menos VPH 16, ajustando por la variable presencia de lesión cervical por PAP.

**Tabla 4.** Análisis bivariado entre la presencia de LIEAG o CI y todas las demás variables (n=88)

Características	Presencia de LIAG o CI		p†
	No (n=58)	Sí (n=30)	
	n (%)	n (%)	
<b>Edad categorizada (años)*</b>			
18-29	15 (55.6)	12 (44.4)	0.150
30-65	43 (71.7)	17 (28.3)	
<b>Lesión cervical por PAP</b>			
Ausencia	57 (80.3)	14 (19.7)	<0.001
Presencia	1 (5.9)	16 (94.1)	
<b>VPH de alto riesgo por PCR</b>			
Ausencia	36 (90.0)	4 (10.0)	<0.001
Presencia	22 (45.8)	26 (54.2)	
<b>VPH – genotipo 16</b>			
Ausencia de VPH	36 (90.0)	4 (10.0)	<0.001
Por lo menos VPH 16	2 (11.1)	16 (88.9)	

Otros de alto riesgo, excepto VPH 16                      20 (66.7)                      10 (33.3)

†Prueba exacta de Fisher de 2 colas. \*Se trabajó con 87 muestras debido a que no se consideró al grupo mayor de 65 años por tener solo una observación

**Tabla 5.** Factores asociados a la presencia de LIEAG o CI modelo de regresión parsimónico

Características	Análisis bivariado			Análisis multivariado, modelo de regresión parsimónico*		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
<b>Lesión cervical por PAP</b>						
Ausencia	Ref.			Ref.		
Presencia	4.77	2.93 – 7.77	<0.001	2.76	1.74 – 4.38	<0.001
<b>VPH – genotipo 16</b>						
Por lo menos VPH 16	Ref.			Ref.		
Ausencia de VPH	0.11	0.04 – 0.29	<0.001	0.19	0.07 – 0.54	0.002
Otros de alto riesgo, excepto VPH 16	0.37	0.22 – 0.64	<0.001	0.40	0.25 – 0.62	<0.001

RP: Razón de prevalencias. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

#### **4.4 Evaluación de la asociación entre el grado de LIE y todas las demás variables**

En una primera instancia, la tabla 6 muestra que la lesión intraepitelial de alto grado en los casos donde existió presencia de por lo menos VPH 16, fue la significativamente más frecuente (43.2% vs 10% y 12.5% para ausencia de VPH y presencia de otros genotipos de VPH de alto riesgo, excepto VPH 16, respectivamente,  $p < 0.001$ ). Por otro lado, esta misma tabla muestra que la lesión intraepitelial de bajo grado en los casos donde hubo ausencia de VPH fue la significativamente más frecuente (90% vs 56.8% y 87.5% para presencia de por lo menos VPH 16 y presencia de otros genotipos de VPH de alto riesgo, excepto VPH 16, respectivamente,  $p < 0.001$ ).

No se encontró asociación entre el grado de LIE y las variables edad categorizada, lesión cervical por PAP, VPH de alto riesgo por PCR y VPH – genotipo 18.

Posteriormente, mediante la creación de un modelo de regresión parsimónico, la variable VPH – genotipo 16, fue también la única asociada al grado de LIE (Anexo 9). Así, la tabla 7 muestra que la prevalencia de LIEAG en los casos donde hubo ausencia de VPH fue 77% menor ( $p = 0.004$ ) a la prevalencia de LIEAG en los casos donde por lo menos se detectó VPH 16. También, la prevalencia de LIEAG en los casos donde hubo presencia de otros genotipos de VPH de alto riesgo, excepto VPH 16, fue 71% menor ( $p < 0.001$ ) a la prevalencia de LIEAG en los casos donde por lo menos se detectó VPH 16.

Por otro lado, esta misma tabla muestra que la prevalencia de LIEBG en los casos donde hubo ausencia de VPH fue 59% mayor ( $p = 0.003$ ) a la prevalencia de LIEBG en los casos donde por lo menos se detectó VPH 16. Asimismo, la prevalencia de LIEBG en los casos donde hubo presencia de otros genotipos de VPH de alto riesgo, excepto VPH 16, fue 54% mayor ( $p = 0.004$ ) a la prevalencia de LIEBG en los casos donde por lo menos se detectó VPH 16.

**Tabla 6.** Análisis bivariado entre el grado de LIE y todas las demás variables (n=157)

Características	Grado de LIE		p†
	Bajo (n=127)	Alto (n=30)	
	n (%)	n (%)	
<b>Edad categorizada (años)*</b>			
18-29	55 (82.1)	12 (17.9)	1.000
30-65	72 (80.9)	17 (19.1)	
<b>Lesión cervical por PAP</b>			
Ausencia	75 (84.3)	14 (15.7)	0.227
Presencia	52 (76.5)	16 (23.5)	
<b>VPH de alto riesgo por PCR</b>			
Ausencia	36 (90.0)	4 (10.0)	0.106
Presencia	91 (77.8)	26 (22.2)	
<b>VPH – genotipo 16</b>			
Ausencia de VPH	36 (90.0)	4 (10.0)	<0.001
Por lo menos VPH 16	21 (56.8)	16 (43.2)	
Otros de alto riesgo, excepto VPH 16	70 (87.5)	10 (12.5)	
<b>VPH – genotipo 18</b>			
Ausencia de VPH	36 (90.0)	4 (10.0)	0.136
Por lo menos VPH 18	10 (90.9)	1 (9.1)	
Otros de alto riesgo, excepto VPH 18	81 (76.4)	25 (23.6)	

†Prueba exacta de Fisher de 2 colas. \*Se trabajó con 156 muestras debido a que no se consideró al grupo mayor de 65 años por tener solo una observación

**Tabla 7.** Factor asociado al grado de LIE, modelo de regresión parsimónico

Características	Análisis bivariado, modelo de regresión parsimónico		
	RP	IC 95%	p
<b>VPH – genotipo 16</b>			
<b>(Para LIEAG)</b>			
Por lo menos VPH 16	Ref.		
Ausencia de VPH	0.23	0.08 – 0.63	0.004
Otros de alto riesgo, excepto VPH 16	0.29	0.14 – 0.58	<0.001
<b>VPH – genotipo 16 (Para LIEBG)</b>			
Por lo menos VPH 16	Ref.		
Ausencia de VPH	1.59	0.17 – 2.14	0.003
Otros de alto riesgo, excepto VPH 16	1.54	1.15 – 2.07	0.004

\*RP: Razón de prevalencias. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

## V. DISCUSIÓN

La prevalencia de resultados anormales identificados al examen citológico fue de 32.1%, que incluyen 11 (5.1%) casos de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), 6 (2.8%) casos de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) y 52 (24.2%) casos en los que no puede excluirse lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H).

Esta prevalencia hallada de resultados de PAP anormales resulta ser más alta de la encontrada por Nkwabong et al., quien obtuvo un 14.7% de prevalencia, y la cual estuvo principalmente conformada por casos de LIEBG (5.6%) (33). Mientras que Paluszkiwicz et al., en su estudio, obtuvo incluso una prevalencia más alta que la nuestra, diagnósticos anormales por PAP 86.8%; es nuevamente la lesión más prevalente el LIEBG (36.4%) (34).

Estas variaciones en porcentajes de prevalencia encontrados en la literatura, puede verse influenciada por las características de la población que acude a los diversos centros de salud, es decir, mientras que algunos son centros hospitalarios dedicados o especializados en entidades oncológicas, otros son hospitales generales, dedicados a realizar rutinariamente esta prueba a la población femenina en general. Entonces, al primer tipo de establecimiento de salud suelen acudir mujeres con alta sospecha de lesión cervical, haciendo que la prevalencia de lesiones sea mayor.

Además, la media en este estudio fue de 33.8 años y el rango de edad más prevalente fue el de 18 a 29 años, con 132 casos (61.4%), seguido en orden de frecuencia por el rango 30 a 65 años y, en tercer lugar, los mayores de 65 años con 38.1% y 0.5% de prevalencia, respectivamente. Esto es muy similar con lo reportado por Khan et al., el cual halló una edad media de 35.7 años (35) No obstante, esto difiere con lo reportado por Nkwabong et al., el cual encontró una edad media de 43.4 años (33). Esta diferencia puede ser explicada porque la población que formaba parte del estudio de Nkwabong et al., provenían de dos hospitales universitarios, donde el inicio y admisión para el tamizaje de lesión cervical empieza a los 25 años; es por ello que la gran mayoría de las pacientes

son mayores a 30 años, esto también se ve resaltado al comparar la edad mínima reportada en el estudio de Nkwabong et al, la cual fue de 24 años, en comparación con la presente investigación la cual fue de 18 años.

Los esquemas o flujogramas de despistaje de lesiones cervicales varían de región en región, e incluso algunas sociedades plantean que este debe realizarse entre los 25 a 69 años (37,38). La gran proporción de mujeres que conforma nuestra investigación son menores de 30 años, por lo que consideramos que la edad de inicio de los exámenes de despistaje de lesión cervical debe ser más temprano, como el planteado por Ryu et al., quien propuso la edad de 21 años como el inicio para el despistaje de cáncer cervical o lesiones premalignas, especialmente en mujeres que iniciaron su actividad sexual antes de los 12 años (38).

Se sabe que el virus del papiloma humano (VPH) es el agente etiológico primordial para el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Nuestro estudio encontró que una prevalencia de VPH de alto riesgo de 64.7%. Es decir, más de la mitad de nuestra población de estudio tuvo algún genotipo de VPH de alto riesgo.

Del mismo modo, la literatura tanto extranjera como otros estudios peruanos reportan que más del 50% de los adultos sexualmente activos adquieren infección por VPH al menos una vez en toda vida, y es sobre todo más prevalente en personas menores de 30 años (4,12). Además, en el Perú se estima que el 6.6% de mujeres adquirirán infección cervical, específicamente por VPH 16 y/o 18, en algún momento de su vida (1). Esto es cercano a las prevalencias encontradas en este estudio sobre la infección de por lo menos VPH16 (8.4%) y VPH18 (2.3%), lo que confirmaría aquello.

Por otro lado, esta investigación encontró que la presencia de lesión cervical por PAP estuvo asociado a la presencia de LIEBG y LIEAG o CI. Específicamente, las prevalencias de LIEBG y LIEAG o CI, en los casos donde hubo presencia de lesión cervical por PAP fueron 73% y 176% mayores, respectivamente, en comparación con el reporte de ausencia de lesión cervical por PAP. Esto ratificaría el papel clave de la aplicación de esta prueba de screening para prevenir tanto lesiones de bajo como de alto grado, en pacientes sin un historial previo de presencia de lesiones

cervicales. No obstante, esta variable no estuvo asociada con el grado de LIE, esto indicaría que no sería muy útil como ayuda para confirmar casos dudosos entre LIEBG y LIEAG.

En 2019, Crothers et al. llevaron a cabo un estudio para analizar la concordancia entre la interpretación de los LIEBG y LIEAG identificados en estudio PAP, encontrándose un valor similar a nuestro estudio, halló que el 95.5% de los LIEBG fueron identificados por el PAP, con tan sólo un 4.5% de casos malinterpretados, mientras que el 93.5% de los LIEAG fueron correctamente identificados por la citología (39).

Además, la presencia LIEAG o CI estuvo asociada con el VPH – genotipo 16. Así, las prevalencias de LIEAG o CI en los casos donde hubo ausencia de VPH y presencia de genotipos de alto riesgo, excepto VPH 16, fueron 89% y 63% menores, respectivamente, a las prevalencias de LIEAG o CI en los casos donde se detectó por lo menos VPH 16.

Adicionalmente, el VPH – genotipo 16 también estuvo asociado el grado de LIE. La prevalencia de LIEAG o CI en los casos en los que hubo ausencia de VPH, fue 77% menor a la prevalencia de LIEAG o CI en los casos en los que por lo menos se detectó VPH 16. En contraste, la prevalencia de LIEBG, en los casos donde hubo ausencia de VPH fue 59% mayor a la prevalencia de LIEBG, en los casos donde por lo menos se detectó VPH 16.

Esto indicaría que la aplicación de una prueba PCR para VPH genotipo 16 sería más adecuado para el seguimiento y manejo de las pacientes que presenten un reporte previo de lesión cervical de bajo grado. Así como también, podría ayudar a definir casos dudosos entre una LIEBG o LIEAG. En la literatura extranjera, existen datos similares, como el de Sharma et al., quienes demostraron una fuerte relación entre los VPH de alto riesgo y un grado más alto de lesión cervical, así el VPH 16 se detectó en el 33.3% de los LIEBG, en el 37.5% de los LIEAG y 100% de los CI, respectivamente (40). Otro estudio desarrollado en el 2013 por Argyri et al., identificó al VPH 16 en el 14.5% de los LIEBG y en el 37.2% de los LIEAG (41). Por último, el estudio realizado por Kitchener et al., concluyó que a medida que aumenta

el grado de lesión cervical, también la aumenta la proporción de positividad para VPH de alto riesgo, principalmente el genotipo 16 y viceversa (42).

La fortaleza de este estudio fue que, a nuestro entender, esta es la primera investigación peruana en proporcionar un análisis de asociación mediante modelos en las que estuvieron involucrados dos métodos de screening muy útiles para la prevención de neoplasias cervicales, y que estos modelos estuvieron conformados por un conjunto mínimo y selecto (modelo parsimónico) de variables predictoras de las lesiones cervicales de interés, además de evaluar y/o controlar potenciales confusores. Esto es importante porque actualmente, estos métodos de screening son empleados indiscriminadamente, dado que no existe información objetiva que especifique en qué casos sería más importante aplicar uno u otro.

Las limitaciones de este estudio fueron un tamaño de muestra pequeño para las categorías: presencia de por lo menos VPH – genotipo 18 y la edad más de 65 años, lo cual influyó para un análisis limitado de estas variables.

Además, la validez externa de los resultados podría verse afectada debido a que la población de este estudio provino de una institución de salud privada, entonces, podría darse el caso de que las pacientes no presenten las mayores severidades de la enfermedad.

Finalmente, no se pudo recolectar la información de otros potenciales confusores (principalmente, el número de parejas sexuales, antecedente familiar de cáncer de cuello uterino, tabaquismo, infección por VIH y Clamidia, y el uso prolongado de anticonceptivos orales).

No obstante, esto probablemente afectaría en menor medida a los resultados de este estudio, dado que parte de la información de estos potenciales confusores no medidos, estaría reflejándose en otras variables que sí se pudieron medir. Por ejemplo, la presencia de VPH16 estaría probablemente, reflejando la información sobre el número de parejas sexuales de la paciente, la infección por VIH o Clamidia.

## VI. CONCLUSIONES

La presencia de lesión cervical identificada por la prueba de Papanicolaou (PAP) estuvo asociada a la presencia de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG). Esto demostraría que el PAP sería un buen predictor de LIEBG en personas sin un historial previo de lesión cervical.

La presencia de lesión cervical identificada por la prueba de Papanicolaou (PAP) estuvo asociada a la presencia de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) o carcinoma invasor (CI). Esto demostraría que el PAP sería un buen predictor de LIEAG o CI en personas sin un historial previo de lesión cervical.

La presencia de lesión cervical identificada por la prueba de Papanicolaou (PAP) no estuvo asociada al grado de lesión intraepitelial (LIE). Esto demostraría que el PAP no sería un buen predictor del grado de LIE, es decir, no sería útil como prueba de ayuda diagnóstica en los casos dudosos de LIEBG vs. LIEAG o CI.

La presencia del virus papiloma humano (VPH) - genotipo 16 estuvo asociado tanto a la presencia de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) o carcinoma invasor (CI), así como también, al grado de lesión intraepitelial (LIE), pero no se asoció a la presencia de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG). Esto demostraría que la identificación de VPH - genotipo 16 sería un buen predictor de LIEAG o CI, en personas sin un historial previo de lesión cervical y, también, para ayuda diagnóstica en los casos dudosos de LIEBG vs. LIEAG o CI.

La presencia del virus papiloma humano (VPH) - genotipo 18 no estuvo asociado al grado de LIE. Esto demostraría que la identificación de VPH - genotipo 18 no sería un buen predictor del grado de LIE, es decir, no sería útil como prueba de ayuda diagnóstica en los casos dudosos de LIEBG vs. LIEAG o CI.

## VII. RECOMENDACIONES

Este estudio no pudo evaluar si la presencia del virus de papiloma humano - genotipo 18 sería un buen predictor para LIEBG o LIEAG/CI, debido a la poca cantidad de casos positivos hallados de este genotipo en este estudio. Por lo tanto, se sugiere realizar investigaciones con un mayor tamaño de muestra y enfocados en poder confirmar ello.

Se sugiere realizar investigaciones longitudinales (seguimiento) enfocadas en poder determinar el tiempo estimado, en el cual, los VPH – genotipo 16 y 18 influyen en la evolución de los cambios citológicos. Esta información complementaría de forma importante lo hallado en esta tesis, con el fin de tener mejor definido la relevancia del hallazgo de estos genotipos.

Realizar este tipo de investigaciones sobre pruebas diagnósticas citológicas en diversas clases de entidades de salud, tanto públicas como privadas, para captar la mayor variabilidad de la enfermedad, y así, poder generar una mayor validez externa del estudio.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World [Internet]. [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://hpvcentre.net/datastatistics.php>
2. Matah M, Sareen S. Detection of HPV by PCR—A Novel Step in the Prevention of Cancer Cervix. *J Obstet Gynaecol India*. abril de 2012;62(2):188-91.
3. Leal-Berumen I. Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas para CaCu: Muestras de mestizas y tarahumaras del Hospital General Salvador Zubirán de la ciudad de Chihuahua. 2010;(2):9.
4. Valderrama C M, Campos FE, Cárcamo CP, García. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. julio de 2007;24(3):234-9.
5. ESMO. World Cancer Report 2014 [Internet]. [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/world-cancer-report-2014>
6. OPS/OMS. Cáncer Cervicouterino [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es)
7. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010–2012. Lima de 2016;Volumen 5:173.
8. Karimi Zarchi M, Heydari E, Tabatabaie A, Moghimi M, Kooti W. Diagnostic Value of the Care™ HPV Test in Screening for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or Worse. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 1 de marzo de 2017;18(3):687-93.
9. Adamopoulou M, Kalkani E, Charvalos E, Avgoustidis D, Haidopoulos D, Yapijakis C. Comparison of cytology, colposcopy, HPV typing and biomarker analysis in cervical neoplasia. *Anticancer Res*. agosto de 2009;29(8):3401-9.
10. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*. noviembre de 2012;30:F55-70.

11. Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe [Internet]. Pan American Health Organization; 2004 [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/762>
12. Sanabria Negrín JG, Fernández Montequín ZC, Cruz Hernández I de la C, Pérez LO, Llanuch Lara M. El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras: revisión bibliográfica. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. diciembre de 2011;15(4):295-319.
13. Egede J, Ajah L, Ibekwe P, Agwu U, Nwizu E, Iyare F. Comparison of the Accuracy of Papanicolaou Test Cytology, Visual Inspection With Acetic Acid, and Visual Inspection With Lugol Iodine in Screening for Cervical Neoplasia in Southeast Nigeria. *J Glob Oncol*. diciembre de 2018;(4):1-9.
14. Wong LP, Wong YL, Low WY, Khoo EM, Shuib R. Knowledge and awareness of cervical cancer and screening among Malaysian women who have never had a Pap smear: a qualitative study. *Singapore Med J*. enero de 2009;50(1):49-53.
15. Ventocilla V, Ingrid G. Valoración de la citología y la colposcopia como pruebas de detección precoz del cáncer de cuello uterino en pacientes del Instituto Nacional Materno Perinatal. 2016 [citado 24 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://core.ac.uk/display/289070024>
16. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 24 de mayo de 2013;2:35.
17. Rojo RG. Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino. *Arch Méd Actual En Tracto Genit Infer*. 2011;3(5):16-23.
18. Gravitt PE, Paul P, Katki HA, Vendantham H, Ramakrishna G, Sudula M, et al. Effectiveness of VIA, Pap, and HPV DNA Testing in a Cervical Cancer Screening Program in a Peri-Urban Community in Andhra Pradesh, India. *PLoS ONE* [Internet]. 28 de octubre de 2010 [citado 16 de marzo de 2021];5(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2965656/>
19. Tao X, Zheng B, Yin F, Zeng Z, Li Z, Griffith CC, et al. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results. *Am J Clin Pathol*. 1 de mayo de 2017;147(5):477-83.

20. Cox T, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: From evidence to policies. *Gynecol Oncol*. 1 de octubre de 2006;103(1):8-11.
21. Zhao F-H, Lewkowitz AK, Chen F, Lin MJ, Hu S-Y, Zhang X, et al. Pooled Analysis of a Self-Sampling HPV DNA Test as a Cervical Cancer Primary Screening Method. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 8 de febrero de 2012 [citado 16 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3274511/>
22. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 21 de agosto de 2018;320(7):674-86.
23. Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* [Internet]. 4.<sup>a</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 1994 [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9781475738896>
24. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. marzo de 1953;6(2):224-34.
25. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu*. 1973;8:301-28.
26. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ*. 24 de noviembre de 2007;335(7629):1077.
27. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. abril de 1993;12(2):186-92.
28. Demay RM. *The Art & Science of Cytopathology*. Chicago, IL.; 2011. 2076 p.
29. Santamaría JS de, Costa JR, Vázquez DDA. *Citología líquida. Cuadernos de Citopatología-5* [Internet]. 2006 [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=297499>
30. Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: an overview. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. 1991;10(4):323-5.
31. Biesecker LG. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | NHGRI [Internet]. *Genome.gov*. [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Reaccion-en-cadena-de-la-polimerasa>

32. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. marzo de 2005;32 Suppl 1:S16-24.
33. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop Doct*. 1 de enero de 2019;49(1):34-9.
34. Paluszkiewicz A, Pruski D, Iwaniec K, Kędzia W. Comparison of the diagnostic value of cervical cytology and HPV HR DNA testing for the diagnosis of low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions across different age groups. *Ginekol Pol*. 2017;88(3):141-6.
35. Khan M, Sultana SS, Jabeen N, Arain U, Khans S. Visual inspection of cervix with acetic acid: a good alternative to pap smear for cervical cancer screening in resource-limited setting. *JPMA J Pak Med Assoc*. febrero de 2015;65(2):192-5.
36. Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*. 2002;9(2):86-91.
37. Dumont A, Bessières N, Benbassa A, Razafindrafara G, Rabearison F, Philippe H-J. [Cervical cancer screening in rural Madagascar: Feasibility, coverage and incidence]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. abril de 2017;46(4):327-32.
38. Ryu K-J, Lee S, Min K-J, Hong JH, Song JY, Lee JK, et al. Management of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix with human papilloma virus infection among young women aged less than 25 years. *Diagn Cytopathol*. diciembre de 2016;44(12):959-63.
39. Crothers BA, Ghofrani M, Zhao C, Dodd LG, Goodrich K, Husain M, et al. Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion or High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion? Concordance Between the Interpretation of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in Papanicolaou Tests: Results From the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch Pathol Lab Med*. 1 de enero de 2019;143(1):81-5.

40. Sarma U, Mahanta J, Borkakoty B, Sarmah B. Distribution of human papilloma virus infections of uterine cervix among women of reproductive age-- a cross sectional hospital-based study from North East India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;1519-23.
41. Argyri E, Papaspyridakos S, Tsimplaki E, Michala L, Myriokefalitaki E, Papassideri I, et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2013;13(1):53.
42. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer.* julio de 2006;95(1):56-61.

## ANEXOS

### **1. Solicitud de autorización de utilización de instalaciones e información para llevar a cabo estudio de investigación en Laboratorio Oncológico Taxa**

Director del Laboratorio Oncológico Taxa

Dr. Luis Manuel Taxa Rojas

Por medio de la presente, yo, Mercedes del Pilar Bravo Taxa, identificada con DNI N° 44681629 y domiciliada en Calle Las Dalias 351, La Molina vieja, ante usted respetuosamente me presento y pongo bajo su consideración la presente solicitud para que me autorice realizar el siguiente estudio de investigación: Citología Cervicovaginal comparada con PCR en la identificación del Virus Papiloma Humano, como método de detección de Neoplasias Cervicales en el Laboratorio Oncológico Taxa, periodo 2014-2018.

Para lo cual, solicito el acceso a la información almacenada en la base de datos de resultados citológicos cervicovaginales, resultados de biopsias cervicales y la re-evaluación microscópica de ambos tipos de muestras; así como las facilidades para hacer uso de la infraestructura, equipo y mobiliario. El trabajo habrá de realizarse de las 9 am a las 2 pm de lunes a viernes durante el mes de enero del 2020. La responsable de la manipulación de la información y re-evaluación microscópica de las láminas citológicas y de biopsias quirúrgicas, solo se realizará por la solicitante. Quien, además, se compromete a cumplir rigurosamente con las políticas y normas establecidas en el reglamento de su laboratorio.

Por lo expuesto, ruego a usted acceder a mi petición en pro de la investigación.

Atte,

Nombre del solicitante

DNI

Profesión

Celular

## **2. Solicitud de autorización de utilización de información para llevar a cabo estudio de investigación en Laboratorio Oncológico Taxa**

Director del Laboratorio Oncoprev

Dr. Dean Skelley

Por medio de la presente, yo, Mercedes del Pilar Bravo Taxa, identificada con DNI N° 44681629 y domiciliada en Calle Las Dalias 351, La Molina vieja, ante usted respetuosamente me presento y pongo bajo su consideración la presente solicitud para que me autorice realizar el siguiente estudio de investigación: Citología Cervicovaginal comparada con PCR en la identificación del Virus Papiloma Humano, como método de detección de Neoplasias Cervicales en el Laboratorio Oncológico Taxa, periodo 2014-2018.

Para lo cual, solicito el acceso a la información almacena en la base de datos de resultados citológicos cervicovaginales, resultados de biopsias cervicales y la re-evaluación microscópica de ambos tipos de muestras; así como las facilidades para hacer uso de la infraestructura, equipo y mobiliario. El trabajo habrá de realizarse de las 9 am a las 2 pm de lunes a viernes durante el mes de enero del 2020. La responsable de la manipulación de la información y re-evaluación microscópica de las láminas citológicas y de biopsias quirúrgicas, solo se realizará por la solicitante. Quien, además, se compromete a cumplir rigurosamente con las políticas y normas establecidas en el reglamento de su laboratorio.

Por lo expuesto, ruego a usted acceder a mi petición en pro de la investigación.

Atte,

Nombre del solicitante

DNI

Profesión

Celular

### **3. Declaración jurada: Convenio de confidencialidad con el Laboratorio Oncológico Taxa**

El objeto de la presente declaración jurada es precisar las cláusulas y condiciones bajo las cuales el investigador mantendrá la confidencialidad de la información y la máxima protección de los datos reclutados de la base de datos de resultados del Laboratorio Oncológico Taxa (LOT) ubicado en Calle Montegrande 109, oficina 506, Distrito Chacarilla del Estanque-Surco.

Por ello, yo, Mercedes del Pilar Bravo Taxa, con DNI 44681629 y domiciliada en Calle las Dalías 351, La Molina Vieja, tomo conocimiento que la información recopilada para fines del presente estudio es confidencial y se encuentra protegida por la ley n° 25.326, cuyo artículo 10 dispone: “El responsable y las personas que intervengan en cualquier fase del tratamiento de datos personales están obligados al secreto profesional respecto de estos. Tal obligación subsistirá aún después de finalizada su relación con el titular del archivo de datos”. En vista de ello, me comprometo a:

- a) Mantener discreción máxima sobre la información personal a la que tenga acceso para recopilar la población de estudio
- b) Utilizar los datos a los que tenga acceso, única y exclusivamente para los fines de la investigación
- c) Acoger y ejercer todas las medidas de seguridad posibles para asegurar la confidencialidad, secreto e integridad de los datos a los que tenga acceso
- d) En ninguna circunstancia, divulgar los datos a los que tenga acceso, ni siquiera con fines de conservación.

Estos compromisos persistirán inclusive tras el término del uso de la base de datos de resultados del Laboratorio Oncológico Taxa, comprometiéndome a incluso no guardar copia de los datos a los que pudiera haber accedido en función a la investigación a realizar. En este sentido, adquiero en forma personal y exclusiva la responsabilidad en caso de incumplimiento de lo estipulado en la presente declaración jurada.

Debido a ello, adoptaré todo tipo de previsión para evitar que terceras personas no autorizadas tomen conocimiento de la información personal recopilada y ejecutaré las indicaciones que puedan ser dadas por el director del Laboratorio Oncológico Taxa para la protección de dicha información.

Lima, 1 de diciembre de 2020

Firma y DNI

#### **4. Declaración jurada: Convenio de confidencialidad con el Laboratorio Oncoprev**

El objeto de la presente declaración jurada es precisar las cláusulas y condiciones bajo las cuales el investigador mantendrá la confidencialidad de la información y la máxima protección de los datos obtenidos a partir de software de datos del Laboratorio Oncoprev ubicado en la avenida José Gálvez Barrenechea 387, San Isidro.

Por ello, yo, Mercedes del Pilar Bravo Taxa, con DNI 44681629 y domiciliada en Calle las Dalias 351, La Molina Vieja, tomo conocimiento que la información recopilada para fines del presente estudio es confidencial y se encuentra protegida por la ley n° 25.326, cuyo artículo 10 dispone: "El responsable y las personas que intervengan en cualquier fase del tratamiento de datos personales están obligados al secreto profesional respecto de estos. Tal obligación subsistirá aún después de finalizada su relación con el titular del archivo de datos". En vista de ello, me comprometo a:

- a) Mantener discreción máxima sobre la información personal a la que tenga acceso para recopilar la población de estudio
- b) Utilizar los datos a los que tenga acceso, única y exclusivamente para los fines de la investigación
- c) Acoger y ejercer todas las medidas de seguridad posibles para asegurar la confidencialidad, secreto e integridad de los datos a los que tenga acceso
- d) En ninguna circunstancia, divulgar los datos a los que tenga acceso, ni siquiera con fines de conservación.

Estos compromisos persistirán inclusive tras el término del uso del software de resultados del Laboratorio Oncoprev, comprometiéndome a incluso no guardar copia de los datos a los que pudiera haber accedido en función a la investigación a realizar. En este sentido, adquiero en forma personal y exclusiva la responsabilidad en caso de incumplimiento de lo estipulado en la presente declaración jurada.

Debido a ello, adoptaré todo tipo de previsión para evitar que terceras personas no autorizadas tomen conocimiento de la información personal recopilada y

ejecutaré las indicaciones que puedan ser dadas por el director del Laboratorio Oncoprev para la protección de dicha información.

Lima, 1 de diciembre del 2020

Firma y DNI

## 5. Instrumento de recolección de datos

<b>Ficha de recolección de datos</b>		
<b>Número de diagnóstico:</b>		
<b>Edad</b>	<b>Categorías</b>	<b>Códigos para base de datos</b>
	18 a 29 años	1
	30-65 años	0
	>65 años	2
<b>Variables</b>	<b>Categorías</b>	<b>Códigos para base de datos</b>
<b>Citología cervicovaginal</b>	No existe LIE o neoplasia	0
	ASC-US	1
	ASC-H	2
	LIEBG	3
	LIEAG	4
	Carcinoma de células escamosas	5
<b>Identificación VPH de alto riesgo por PCR</b>	Ausencia	0
	Presencia	1
<b>Identificación del VPH 16 por PCR</b>	Ausencia de VPH	0
	Presencia de sólo VPH 16	1
	Presencia de VPH 16 y otro serotipo de alto riesgo	2
	Presencia de otros VPH, excepto VPH 16	3
<b>Identificación del VPH 18 por PCR</b>	Ausencia de VPH	0
	Presencia de sólo VPH 18	1
	Presencia de VPH 18 y otro serotipo de alto riesgo	2
	Presencia de otros VPH, excepto VPH 18	3
<b>Biopsia cervical</b>	Negativo	0
	Infección por VPH	1
	NIC 1	2
	NIC 2	3
	NIC3/Carcinoma in situ	4
	Carcinoma invasivo	5

**6. Carta de aprobación del plan de tesis por Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres**



La Molina, 26 de marzo de 2021

**Oficio No. 242 - 2021 - CIEI-FMH- USMP**

Señorita  
**Mercedes del Pilar Bravo Taxa**  
Alumna de posgrado  
Facultad de Medicina Humana  
Universidad de San Martín de Porres  
Presente

**Ref. Plan de investigación titulado: Citología cervicovaginal comparada con PCR en la identificación del virus papiloma humano como método de detección de neoplasias cervicales en un Laboratorio privado 2014-2018.**

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y en atención a su solicitud informarle que, en cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación peruana vigente en materia de investigación científica en el campo de la salud, el Comité de mi presidencia, en la sesión del 26 de marzo evaluó y aprobó el siguiente documento:

- **Plan de investigación titulado: Citología cervicovaginal comparada con PCR en la identificación del virus papiloma humano como método de detección de neoplasias cervicales en un Laboratorio privado 2014-2018.**

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines que correspondan.

Atentamente,



**Dr. Amaor Vargas Guerra**  
Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación  
de la Facultad de Medicina Humana de la  
Universidad de San Martín de Porres

AVG/ABZ/ad

**7. Evaluación de las variables para creación del modelo de regresión parsimónico para el desenlace presencia de LIEBG.**

<b>Nulo/Referencia</b>	<b>GL</b>	<b>-174.7734</b>	<b>Nivel 1: PAP</b>		
<b>Desenlace = Presencia de LIEBG</b>		<b>LL</b>	<b>LR chi2</b>	<b>p</b>	<b>exp (B)</b>
Edad categorizada	1	-173.9791	1.59	0.2075	1.25
PAP	1	-170.389	8.77	0.0031	1.73
VPH 16	2	-171.4557	6.64	0.0362	1.83 1.56
	<b>GL</b>	<b>-170.389</b>	<b>Nivel 2: Ninguna variable más ingresó</b>		
		<b>LL</b>	<b>LR chi2</b>	<b>p</b>	<b>exp (B)</b>
Edad categorizada	1	-170.1091	0.56	0.4543	1.15
VPH 16	2	-168.7225	3.33	0.1889	0.65 0.90

**8. Evaluación de las variables para creación del modelo de regresión parsimónico para el desenlace presencia de LIEAG o CI.**

<b>Nulo/Referencia</b>	<b>GL</b>	<b>-62.28418</b>	<b>Nivel 1: PAP</b>		
<b>Desenlace = Presencia de LIEBG</b>		<b>LL</b>	<b>LR chi2</b>	<b>p</b>	<b>exp (B)</b>
PAP	1	-53.70071	17.17	<0.001	4.77
VPH 16	2	-52.08099	20.41	<0.001	0.11 0.37
	<b>GL</b>	<b>-53.70071</b>	<b>Nivel 2: Todas las variables evaluadas ingresaron</b>		
		<b>LL</b>	<b>LR chi2</b>	<b>p</b>	<b>exp (B)</b>
VPH 16	2	-48.79662	9.81	0.0074	0.19 0.40

**9. Evaluación de las variables para creación del modelo de regresión parsimónico para el desenlace grado de lesión intraepitelial.**

<b>Nulo/Referencia</b>	<b>GL</b>	-79.65145	<b>Nivel 1:</b> VPH 16 (La única variable a evaluar ingresó al modelo al cumplir con los requisitos)		
<b>Desenlace = grado de lesión intraepitelial</b>		<b>LL</b>	<b>LR chi2</b>	<b>p</b>	<b>exp (B)</b>
VPH 16	2	-73.41802	12.47	0.0020	0.23 0.29