



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DPTO. BIOANÁLISIS CLÍNICO
CÁTEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN
“Dr. José Rafael Luna”



**INCIDENCIA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO POR CITOLOGIA
CERVICAL EN MUJERES EMBARAZADAS**

Trabajo presentado como requisito para optar al grado de Licenciado en
Bioanálisis

Autora:

Yessica Lorena Miranda Castillo
C.I. V- 25498388

Tutora:

Dra. María Carolina Moreno

Mérida, Abril de 2023

DEDICATORIA

Dedico con todo mi amor y mi corazón este trabajo de investigación a mi madre, quien es mi ejemplo de lucha, fortaleza y constancia, quien con su esfuerzo me ha permitido llegar hoy hasta aquí y demostrar que las metas si se cumplen.

A mi amado hijo Juan Manuel, quién ha sido mi mayor fuente de motivación e inspiración para nunca rendirme en los estudios y poder llegar a ser un ejemplo para él.

A mi compañero de vida, quien estuvo apoyándome en cada decisión, por estar conmigo en aquellos momentos en los que el estudio ocuparon mi tiempo y esfuerzo.

A mi hermana, por ser un apoyo en momentos críticos y alegrarse con mis logros.

A mi familia, especialmente a mi Abuelita Delfa gracias por confiar en mí y ser parte de mi vida.

Yessica Miranda

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios y a la Santísima Virgen de la Consolación, quienes me han guiado en esta etapa de mi vida y me han dado la fortaleza espiritual y mental para alcanzar esta meta.

A mi madre por darme la oportunidad de tener educación de calidad, por brindarme su apoyo incondicional y siempre tenerme en sus oraciones para alcanzar el éxito propio.

Gracias a mi tutora, la Profesora María Carolina Moreno. Gracias por su paciencia, dedicación, criterio y esfuerzo. Sin sus palabras y correcciones oportunas no hubiese podido llegar a lo que es hoy esta investigación.

A la Universidad de los Andes de la cual me siento profundamente orgullosa, a los profesores y personal que forman parte de ella, que la mantienen en pie y que representan todo lo que es nuestra universidad: fortaleza, rebeldía y coraje!

Gracias a mi amiga, hermana de vida, comadre y futura colega Yusmily, gracias por ser mi confidente y consejera, por brindarme tu apoyo en todo momento y lugar.

A mis compañeros de universidad, personas maravillosas que me encontré en este camino y se han convertido en amigos, cómplices y hermanos: Sendy, Lauren, Grecia, Ámbar y German. Gracias por las horas compartidas y las historias vividas.

Gracias a mi compañero de vida Cristhian. Gracias por tu paciencia y apoyo incondicional.

A mi familia por su apoyo durante toda la realización de mi carrera y más aún en la realización de mi tesis de grado.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE ESQUEMAS	9
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE GRÁFICOS	11
RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	13
Antecedentes del problema	13
El problema	18
Antecedentes teóricos	18
Trabajos previos	18
Antecedentes históricos o Epistemológicos	23
Bases teóricas	25
Virus papiloma humano	25
Estructura y genoma	26
Patogenia	28
Factores de riesgo	29
Lesiones asociadas a la infección por VPH	30
Lesiones benignas	30
Lesiones premalignas	31
Cáncer cervico-uterino	31
Diagnóstico	32
Exploración clínica	32
Estudio colposcópico	32
Citología	33
Biopsia	36
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	36

Definición operacional de términos	37
Cérvix	37
Displasia cervical	37
Inmunosupresión	37
Papilomaviridae	38
Condiloma acuminado	38
Coilocitos	38
Disqueratocitos	38
Pústula	38
Operacionalización de las variables	38
Objetivos de la investigación	42
Objetivo general	42
Objetivos específicos	42
MATERIALES Y MÉTODOS	43
Tipo de investigación	43
Diseño de la investigación	43
Población y muestra	43
Unidad de investigación	43
Selección del tamaño de la muestra	44
Sistema de variables	44
Instrumento de recolección de datos	44
Procedimiento de la investigación	45
Toma de muestra exocervical	45
Test de Schiller y Colposcopia	45
Ficha informativa y consentimiento informado	46
Análisis de las muestras	46
Diseño de análisis de los datos	48
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
Resultados	49
Discusión	54

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	58
Conclusiones	58
Recomendaciones	58
REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS	60
ANEXOS	65

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA		Pág.
1	Reconstrucción 3D de una partícula de Papilomavirus bovino	26
2	Mapa genómico del VPH-16	27
3	Verrugas venéreas tipo condiloma acuminado	28
4	Coilocito	47
5	Disqueratocito	47

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA		Pág.
1	Procedimiento de la coloración Pap-Mart®	46

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		Pág.
1	Terminología colposcópica según IFCPC 2011	32
2	Clasificación Sistema Bethesda 2014.	34
3	Operacionalización del evento de estudio Incidencia del virus papiloma humano.	39
4	Operacionalización del criterio de análisis: Citología cervical.	41
5	Clasificación de las variables estadísticas según su naturaleza y escala de medida.	48
6	Categorización general según el sistema Bethesda de los resultados obtenidos en la citología cervical de las mujeres embarazadas.	50
7	Atipias de significado indeterminado halladas en la citología cervical de las mujeres embarazadas	52
8	Análisis de los hallazgos colposcópicos en correspondencia con el test de Schiller aplicado en las mujeres embarazadas	53
9	Análisis de las anormalidades en células epiteliales en correspondencia con las citologías anteriores de las mujeres embarazadas	53

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO		Pág.
1	Distribución de grupos etarios de las mujeres embarazadas.	49
2	Incidencia de la infección por VPH mediante la citología cervical.	50
3, 4, 5 y 6	Factores de riesgo asociados a la infección por VPH en las mujeres embarazadas.	51
7	Hallazgos colposcópicos encontrados en las mujeres embarazadas.	52

www.bdigital.ula.ve



REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO
CATEDRA DE CITOLOGIA EXFOLIATIVA
LABORATORIO Lcda. Celina Sánchez Rincón



INCIDENCIA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO POR CITOLOGIA CERVICAL EN MUJERES EMBARAZADAS

Trabajo de grado

Autora:

Yessica Lorena Miranda Castillo
C.I. V- 25498388

Tutora:

Dra. María Carolina Moreno

www.bdigital.ula.ve

RESUMEN

El virus papiloma humano se caracteriza por ser epiteliotropico, teniendo mayor afinidad por las mucosas anal, oral y vaginal, produciendo así cambios en las células fácilmente detectables por la citología. El objetivo de este trabajo fue analizar la incidencia del virus papiloma humano (VPH) por citología cervical en mujeres embarazadas. El tipo de investigación fue analítica y el diseño de campo, de laboratorio, contemporáneo, transeccional y univariable. Formaron parte del estudio 91 mujeres embarazadas con previo conocimiento de la investigación, a las cuales se les tomó una muestra cervical y colposcopia en la consulta prenatal del Hospital “Dr. Carlos Roa Moreno”, la coloración de Pap-Mart® fue realizada en el Laboratorio Docente Asistencial Lcda. Celina Sánchez Rincón de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Los datos clínicos y epidemiológicos se recolectaron a través de una ficha informativa y se analizaron bajo un enfoque cualitativo. Los resultados arrojaron que el 13,19% de las pacientes presentaron alteraciones citológicas, distribuidas así: 8,79% para ASC-US y 4,40% para LSIL, de las cuales en el 3,30% se encontraron hallazgos citológicos compatibles con la infección por VPH. Se concluyó que la incidencia para la infección por el VPH se encuentra por debajo de la media en relación a investigaciones similares, tomando en cuenta solo la citología cervical como método de tamizaje.

Palabras clave: virus papiloma humano, citología cervical, incidencia, mujeres embarazadas, Pap-Mart, lesiones atípicas, lesiones premalignas.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes del problema

La incidencia del Virus Papiloma Humano (VPH), se refiere al número de casos nuevos de la infección causada por el mencionado virus, éste, pertenece a la familia Papilomaviridae, posee un genoma circular de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena como material genético, se encarga de infectar a la célula huésped del estrato basal del epitelio que ha sufrido micro traumatismos, para así poder replicarse y auto perpetuarse. En la actualidad existen más de 100 genotipos virales, los cuales afectan el tracto ano-genital y oral, de acuerdo con la capacidad de persistencia y proliferación este puede desarrollar un proceso neoplásico clasificándolos en genotipos virales de alto riesgo y bajo riesgo oncogénico¹. Los primeros poseen mayor riesgo de progresar a una lesión premaligna o desarrollo de cáncer, mientras que el genotipo de bajo riesgo se puede observar la aparición de lesiones de tipo condiloma acuminado (verrugas), siendo poco probable su progreso a malignidad².

La citología cervical, consiste en la observación microscópica de células que descaman del epitelio cervical. La muestra se obtiene mediante un raspado de 360° del exocervix con una espátula de madera y por cepillado del endocervix, se realiza un frotis para luego fijarlo y teñirlo por la técnica inicialmente descrita por Papanicolaou; las observaciones se clasifican según el sistema Bethesda³. Este tipo de prueba permite ofrecer un diagnóstico clínico a través de la clasificación y cuantificación de los microorganismos que pueden ser patógenos o no y, que pueden afectan la microbiota normal produciendo cambios sugestivos en el epitelio que son observables en el frotis tal como ocurre con el virus papiloma humano⁴.

La infección producida por el virus papiloma humano se basa en la capacidad que tiene el virus de infectar las células y perpetuarse en el epitelio de la mucosa anal, vaginal y oral¹. En cuanto a la carcinogénesis del VPH este hace alusión al daño genético que pueden sufrir los genes reguladores a causa de una mutación que produce el virus en las células, originando alteración en el tejido normal pudiéndose producir una neoplasia³.

Por otra parte se describe la aproximación teórica sobre el virus papiloma humano relacionado con los factores de riesgo, refiriéndose así a factores como: estado inmunológico, inicio de relaciones sexuales a temprana edad, múltiples compañeros sexuales, actividad sexual desprotegida, consumo de tabaco, multiparidad y coinfección con otros agentes de transmisión sexual pueden aumentar la probabilidad de persistencia del virus⁵.

Finalmente la aproximación teórica del virus papiloma humano relacionado con la citología cervical describe que a través de este criterio de análisis se puede detectar la aparición de cambios morfológicos en las células inducidas por el virus en el epitelio cervical⁶.

En los últimos años se han descrito diferentes trabajos que relatan la situación actual de la temática estudiada en el presente, el primero de ellos tuvo como objetivo establecer la evolución de las lesiones del cuello uterino durante la gestación y el puerperio. Se analizaron muestras de 43 pacientes que previamente habían tenido un diagnóstico de patología pre invasora de cuello uterino comprobado por citología o biopsia. Empleando el método de diagnóstico citológico obtuvieron como resultado que 17 pacientes arrojaron Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), de las cuales 9 de ellas tenían signo de infección por VPH durante la gestación, mientras que durante el puerperio 10 resultaron con LSIL teniendo 6 de ellas signos claros de infección por VPH⁷. Las conclusiones muestran la relación que existe entre la infección de cuello uterino por VPH y la detección por citología cervical⁷.

También se revisa la eficacia de la inspección visual con ácido acético en el diagnóstico de neoplasias intraepiteliales cervicales. Se les realizo

citología cervical junto con inspección visual con ácido acético más colposcopia a 111 pacientes que acudieron a la consulta de patología cervical de la Maternidad Concepción Palacios⁸. Determinaron que la asociación entre la colposcopia y la citología fue media, obteniendo una sensibilidad de 65,5% y especificidad del 100%, finalmente concluyeron que la inspección visual con ácido acético permite observar lesiones cervicales sugestivas de tipo LSIL puesto que hay mayor asociación con las características observadas por la colposcopia⁸.

Continuando con la revisión de la literatura se analiza un estudio observacional, descriptivo y transversal el cual tuvo como objetivo calcular la prevalencia de Lesión intraepitelial escamosa en citología cervical de tamizaje, utilizando una muestra de 379 pacientes de 21 a 64 años de edad a las cuales se les realizó citología cervical de tamizaje. En el análisis descriptivo de los datos encontraron una prevalencia de Lesión intraepitelial escamosa de 4,49%, en el que un 3,17% corresponde a LSIL y 1,32% a Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), pudiendo concluir que hay congruencia con la literatura⁹.

Seguidamente, se estudia la prevalencia de la infección por VPH, mediante un estudio prospectivo en 91 mujeres embarazadas y 91 mujeres no embarazadas cuyas muestras fueron analizadas por citología vaginal y PCR, los resultados obtenidos fueron la detección del ADN del VPH en 23/91 muestras cervicales de mujeres embarazadas y en 12/92 muestras cervicales de mujeres no embarazadas, los resultados sugieren una mayor prevalencia de infección por VPH en mujeres embarazadas vs. mujeres no embarazadas, este hallazgo puede estar relacionado con la inmunosupresión relativa observada en mujeres embarazadas, destacando la importancia del control apropiado de la infección viral en esta población específica¹⁰.

Finalmente, se estudia la incidencia de displasias cervicales en embarazadas a través del examen Papanicolaou, para ello se analizaron 250 pacientes gestantes y se obtuvieron los siguientes resultados: 14,4% de

anormalidades cervicales y 0,8% de cáncer cervico uterino. Concluyeron que se debe realizar sin excepción la toma de muestra cervical en la primera consulta prenatal debido a que la tasa de incidencia de lesiones cervicales es mayor en relación a lo establecido en la bibliografía¹¹.

Justificación e Importancia de la Investigación

La Justificación debe responder a los por qué o razones de la investigación. Específicamente, estas razones pueden ser categorizadas como necesidades, curiosidades y preocupaciones, motivaciones, intereses, valores, potencialidades, oportunidades, tendencias, contradicciones.¹² La autora de esta investigación identificó potencialidades tales como: El VPH tiene la capacidad de infectar las células y perpetuarse en el epitelio de la mucosa anal, vaginal y oral¹, ocasiona un daño en los genes reguladores produciendo así una mutación en las células la cual se traduce en la alteración del tejido normal hasta llegar a una neoplasia, esto es conocido como la carcinogénesis del VPH, siendo causada por los genotipos de alto riesgo oncogénico del virus.³ La citología cervical es un método de diagnóstico a través del cual se pueden observar los cambios sugestivos en las células que descaman del epitelio cervical, este consiste en la observación microscópica de las células escamosas obtenidas con una espátula de madera y/o por cepillado de la zona endo-exocervical tras ser fijadas y teñidas con la técnica de Papanicolaou³⁻⁴.

Se han identificado razones de potencialidad que a su vez mostraron necesidad, motivación e interés por parte de la autora, siendo estas: Epidemiológicamente cuando nos referimos a incidencia hablamos de la aparición de casos nuevos de una enfermedad. Las tasas de infección por VPH en mujeres jóvenes son altas después del inicio de las primeras relaciones sexuales y se mantienen elevadas con cada nueva pareja sexual⁵. En la actualidad existen más de 100 genotipos virales de VPH, de los cuales

40 de ellos afectan el tracto ano genital, de acuerdo con su capacidad de desarrollar un proceso neoplásico se clasifican en genotipos de alto riesgo y bajo riesgo oncogénico¹. Las tasas de incidencia y prevalencia son generalmente más altas para los tipos de VPH de alto riesgo, en particular el VPH 16, aunado a ello existen diferentes cofactores que contribuyen con la persistencia del virus en el tejido, entre los más importantes tenemos el estado inmunológico, inicio temprano de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, actividad sexual desprotegida, multiparidad, consumo de tabaco y la coinfección con otros agentes de transmisión sexual⁵.

Existen otras razones que despertaron la motivación y el interés de la investigadora: Se ha demostrado que la inspección visual con ácido acético (IVA) junto a la colposcopia complementan muy bien el análisis de la citología, esto se debe a que la IVA tiene mejor sensibilidad y la citología mayor especificidad teniendo como resultado que la aplicación de ambos tendría más eficacia en el diagnóstico⁸. Durante el embarazo, la evolución natural de la infección por el VPH se modifica en función de los cambios naturales en la inmunidad del huésped y los niveles hormonales, es por ello que este en la gestación suele inducir una alteración temporal de la inmunidad mediada por células que facilitan la expresión clínica bien sea de infecciones recientes o latentes. De allí que los hallazgos citológicos sugestivos de lesiones por el VPH, son más frecuentes durante el embarazo⁹.

Finalmente, se presentan las razones de tendencia: Se observó que la citología posee una sensibilidad del 65,5% y especificidad del 100% durante el uso de IVA como método de tamizaje independiente primario para diagnóstico de Neoplasia intraepitelial cervical en comparación con la IVA y la colposcopia en relación a la biopsia⁸.

El problema

Después de describir la situación actual del evento de estudio la autora de esta investigación formula el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuál es la Incidencia del virus papiloma humano en embarazadas usando la citología cervical como método diagnóstico y la relación de aparición con los siguientes factores de riesgo: edad de inicio de relaciones sexuales, numero de compañeros sexuales, multiparidad e infecciones de transmisión sexual asociadas en las mujeres que acudieron a la consulta de planificación familiar del Hospital “Dr. Carlos Roa Moreno” de La Grita, estado Táchira y cuyas muestras serán analizadas en el Laboratorio Docente Asistencial Lcda. Celina Sánchez Rincón de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis durante el periodo octubre de 2022 a marzo de 2023?

www.bdigital.ula.ve

Antecedentes teóricos

Trabajos Previos

Rodríguez Priscila, Jaimes Katleya, Cohen Aaron, Cortes-Charry Rafael y Acosta Humberto (2018), Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Lesiones preinvasoras de cuello uterino en el embarazo: incidencia, evolución, conducta y persistencia en el puerperio. Establecer la evolución durante la gestación y puerperio de las lesiones preinvasoras de cuello uterino diagnosticadas en la consulta prenatal. La población en estudio la conformaron 43 pacientes que acudieron entre agosto 2013 y agosto 2014 a la consulta prenatal del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Caracas y

fueron referidas para alto riesgo obstétrico del mismo centro por hallazgos de LSIL o HSIL en la citología; NIC 1, NIC 2 o NIC 3 en biopsia, con edades comprendidas entre 19 y 40 años. Durante la consulta, se completó el instrumento de recolección para posterior realizar la colposcopia, seguidamente se aplicó ácido acético y solución de lugol, dejándose por escrito en el instrumento de recolección de datos los hallazgos obtenidos. Las pacientes fueron evaluadas colposcópicamente en los próximos trimestres de la gestación y una última vez 6 semanas posteriores al parto o cesárea, en esta última consulta se tomó muestra para citología o biopsia según lo observado. Los datos fueron agrupados en tablas comparativas para así establecer la presencia o no de modificaciones en los hallazgos presentados en las evaluaciones sucesivas, empleándose para el análisis estadístico medidas de resumen descriptivas, expresadas en porcentaje. En la primera evaluación colposcópica se encontró que de 43 pacientes, 17 (39,5%) resultaron con LSIL, 4 (9,3%) con HSIL, 9 (20,9%) con cambios sugestivos de infección por VPH, 8 (18,6%) resultaron con NIC 1, 1 (2,3 %) presentó NIC 2, en 3 (7 %) pacientes la biopsia resultó NIC 3 y en 1 (2,3 %) de las pacientes resultó CIS y para la última evaluación se encontró que el 58,33% (21) de las citologías negativas, el 16,67% (6) LSIL, ningún HSIL, el 11,11 % (4) VPH, 9,33% (3) NIC1, 2,78 % (1) NIC 2, el 5,56 % (2) NIC 3 y ningún CIS. A partir de estos resultados concluyeron que la mayoría de las lesiones experimentaron regresión en el puerperio, sin embargo se requiere de otros estudios como la tipificación viral, la persistencia del contacto sexual y otros factores que pudiesen explicar los hallazgos de persistencia y progresión de las lesiones⁷.

Suleiman Al Esper Magdalena y González Blanco Mireya (2018), Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Neoplasia intraepitelial cervical: utilidad de la inspección visual con ácido acético (IVA) en el despistaje. Evaluar la eficacia de la inspección visual con ácido acético como método de despistaje en el diagnóstico de neoplasias intraepiteliales

cervicales. Se utilizó una muestra de 111 pacientes que cumplían con las siguientes características: citología anormal, biopsia cervical previa que reporte patología, indicación para procedimiento escisional o ablativo en cuello uterino, citología que reporte inflamación severa persistente, a pesar de tratamiento adecuado, o paciente de ingreso reciente a la consulta externa. Se tomó muestra exo-endocervical para análisis citológico, posterior a ello se colocó ácido acético al 5% en el cuello uterino y se dejó actuar por 1 minuto para luego realizar un diagrama de las lesiones encontradas detallando: localización horaria, tamaño, bordes, coloración y cambios vasculares; 30 minutos después se aplicó ácido acético al 5% y solución de lugol para realizar la colposcopia evaluando nuevamente el exocérvix y la zona de transformación. Los datos fueron evaluados mediante frecuencia absoluta, porcentaje, media y desviación estándar, mediana y moda comparada mediante diferencias de proporción, diferencias de medias para una $p < 0,05$, se midió la eficacia del método mediante la sensibilidad, especificidad, valor de predicción negativo y positivo y razón de probabilidades, con respecto a la colposcopia, y con respecto a la histología, en los casos en los cuales se practicó estudio histológico. Se calculó el coeficiente de contingencia entre IVA y colposcopia y entre citología y colposcopia obteniendo como resultado: con respecto a la IVA hubo 45 estudios normales (40,5 %) y 66 (59,5 %) que presentaron algún tipo de lesión; hubo 41 colposcopias sin cambios (36,9 %), en 70 (63,1 %) mujeres se detectaron lesiones en la colposcopia y para la citología en 40 casos resultó positiva para alteraciones de las células epiteliales (36,0 %), de ellas, 30 (27,0 % del total) correspondieron a lesión intraepitelial de bajo grado. Finalmente los investigadores concluyeron que la IVA tiene mejor sensibilidad y la citología mejor especificidad, la aplicación de ambos tendría mejor eficacia en la selección de pacientes que ameritan consultas más especializadas⁸.

Solís José Gabriel y Briones Torres Tomás Iván (2018), revista médica del instituto mexicano del seguro social. Prevalencia de lesión intraepitelial en

citología cervical de tamizaje en una unidad de primer nivel de atención. Calcular la prevalencia de lesión intraepitelial en citología cervical de tamizaje. Se estudió al grupo de pacientes que se realizaron una citología cervical de tamizaje en la Unidad de Medicina Familiar No. 36 del Instituto Mexicano de Seguros Sociales, en la ciudad de Matamoros, Tamaulipas, en el periodo de enero a diciembre del 2015 obteniendo una muestra de 379 pacientes, las variables estudiadas en cada paciente fueron: edad, grupo etario, tiempo transcurrido desde su última citología, condición ginecoobstétrica a la detección y diagnóstico citológico (negativo para lie o malignidad, LSIL, HSIL y carcinoma invasor). Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de los datos los cuales fueron; La edad promedio de la muestra general fue de 42.81 años, se encontró una prevalencia de 4.49% (17) de lesión intraepitelial, de las cuales 3.17% (12) correspondían a lesión intraepitelial de bajo grado y 1.32% (5) a lesión intraepitelial de alto grado, con un 95.51% (362) de citologías negativas para malignidad, además, no se encontró ninguna muestra con reporte de carcinoma invasor. La mayoría de las pacientes estudiadas pertenecían al grupo etario de 41 a 60 años, el cual fue también el más afectado y en el cual se incluyen todos los casos de HSIL, lo cual puede indicar la necesidad de promover el tamizaje en otros grupos de edad⁹.

Salcedo Mila, Damini Andrea, Agnes Grasiela, Pessini Suzana, Beitune Patricia, Alexandre Claudio, Schmeler Kathleen y Silveira Gustavo (2015), Medline, Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. Investigar la prevalencia del virus papiloma humano (VPH) en muestras cervicales de mujeres embarazadas y no embarazadas en el sur de Brasil. Se analizaron muestras de 91 mujeres embarazadas y 92 mujeres no embarazadas sin antecedentes de displasia cervical o cáncer, las muestras cervicales para la prueba de la genotipificación del VPH y la citología se obtuvo en cada trimestre del embarazo y en el puerperio para las mujeres embarazadas y en intervalos coincidentes para las mujeres no embarazadas, se aplicó el análisis de regresión logística multivariada, se usaron la medida

de odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%), por tanto el nivel de significación estadística se estableció en el 5% ($P \leq 0,05$). El ADN del VPH se detectó en 23/91 (25.3%) muestras cervicales de mujeres embarazadas y en 12/92 (13%) muestras cervicales de mujeres no embarazadas ($P = 0.035$), a partir de esto se obtuvo que de las 23 mujeres embarazadas con VPH positivo, 17 (73,9%) tuvieron citología cervical normal, los HPV16 y HPV18 fueron los tipos virales más frecuentemente detectados. Se demostró una mayor prevalencia de infección por VPH en mujeres embarazadas versus mujeres no embarazadas, este hallazgo puede estar relacionado con la inmunosupresión relativa observada en mujeres embarazadas, destacando la importancia del control apropiado de la infección viral en esta población específica. En dicha investigación se obtuvo una relación directa entre la infección por VPH y la inmunosupresión, puesto que este último es considerado factor de riesgo y, en caso de mujeres embarazadas aumenta tanto la probabilidad de aparición como reincidencia de la enfermedad¹⁰.

Treviño Emilio, Vidal Oscar, Saldivar Donato, Luna Marcelo, Castillo Lorena, Nuñez Rey, Gomez Heidi (2010), Evaluación de la incidencia de displasia cervical en embarazadas en un hospital Universitario. Evaluar la incidencia de la displasia cervical en mujeres embarazadas. Se realizó el examen de Papanicolaou en 250 pacientes en estado de gravidez que acudieron a la consulta de obstetricia del hospital universitario de enero 2006 a julio 2007, los datos de los factores de riesgo se tomaron del expediente clínico. En el caso de resultados anormales se realizó revaloración de la paciente 6 semanas después del nacimiento. Los resultados obtenidos fueron: 85,6% arrojaron alteraciones inflamatorias inespecíficas, en cuanto a anomalidades se ubicaron en 14,4% distribuidas de la siguiente manera 3,2% Atipias de significado indeterminado (ASC-US), 8% LSIL, 2,4% HSIL y un 0,8% para Cancer cervico uterino. En este estudio se observó que la incidencia de displasias cervicales en pacientes embarazadas es más alta en relación a lo

que indica la literatura y también se evidencio que el 75% de las pacientes nunca se había hecho un Papanicolaou¹¹.

Antecedentes Históricos o Epistemológicos

Esta investigación está respaldada por estudios de hechos históricos referentes a citología como técnica de estudio microbiológico, pesquisa de cáncer y sus lesiones precursoras y valoración hormonal.

A partir de 1923 se introdujeron las primeras técnicas para diagnóstico de enfermedades del cuello uterino y vagina, específicamente en 1943 el Dr. George Papanicolaou incluyo la citología como método de diagnóstico de cáncer de cuello uterino con la técnica que lleva su nombre (PAP)¹³. Esta consistió en observar las células que descaman del cuello uterino (exocervix) y de la cavidad vaginal, las cuales son coloreadas por un método de tinción policrómica, que consta de un núcleo oscuro sobre un citoplasma de contraste⁶⁻¹⁴. Anteriormente, la prueba de Papanicolaou se usaba para detectar células anormales en el cuello uterino antes de que convirtieran en cáncer, en la actualidad se pueden diagnosticar otras patologías que inducen cambios en la morfología celular, provocados por microorganismos como la *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Cándida* spp, herpes virus y cambios provocados por el virus del VPH, así como obtener una valoración hormonal a través de cambios observados en las células que descaman del epitelio vaginal¹⁵.

A finales del siglo XIX científicos que buscaban la causa del mosaico del tabaco, descubrieron que la enfermedad podía transmitirse de planta a planta si se frotaban las hojas sanas con las nuevas, en 1898 Martinus Beijerinck obtuvo pruebas que el agente infeccioso que causaba esta enfermedad tenía características de un ser vivo por lo que planteo la hipótesis de que dicho agente se reproducía dentro de una célula viva a lo que llamo

virus. Posteriormente, Hoyle y Nalinc propusieron la hipótesis de la panspermia que supone que estos microorganismos caen sobre la tierra y la contaminan, por esto los virus son los responsables del origen de la vida en la tierra; esta teoría fue poco aceptada por lo que se propusieron otras hipótesis: Teoría regresiva, Teoría del origen celular y la Teoría de la coevolución que consistieron en: los virus son parásitos extracelulares dependientes de células hospederas, que se generaron a partir de ácidos nucleicos y por ultimo refiere que los virus y las células evolucionaron juntos a partir de polímeros complejos de ácidos nucleicos¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸. El VPH pudo observarse por primera vez en 1950, en imágenes obtenidas con microscopio electrónico proveniente de muestras de papilomas de piel. Los virus de la familia Papillomaviridae fueron clasificados inicialmente como una subfamilia de los Papovaviridae en 1962, pero se reclasificaron en 2002 como una familia independiente, se identificaron las clases de los 2 primeros genotipos VPH1 y VPH2 en 1977, posteriormente con el genoma del VPH1 como sonda se identificó y aisló el genoma del VPH6 de un condiloma acuminado, demostrando así el genotipo que genera este tipo de lesiones. El punto decisivo ocurrió en 1983 cuando aislaron el VPH16 y un año después el VPH18 a partir de muestras de cáncer de cuello uterino¹⁹.

Hacia el año 2002, García en su trabajo de grado dedujo que el riesgo de infección por VPH en las mujeres y por lo tanto de cáncer de cuello uterino aumenta cuando ocurren otros factores relacionados con el comportamiento sexual y los estilos de vida de las mujeres y sus parejas, en este estudio la mayoría de las mujeres infectadas que se realizaron la citología cervico-vaginal fueron profesionales y monógamas puesto que por ser casadas o con unión estables no utilizan métodos protectores contra las infecciones de transmisión sexual²⁰. Posteriormente, para el año 2013, Moreira en su tesis doctoral concluyo que el VPH como diagnóstico de ingreso en el hospital Gineco-Obstetrico Enrique C. Sotomayor ocupan una alta incidencia, teniendo en cuenta la importancia del papel que juega el control prenatal puesto que

pueden haber infecciones oportunistas como las provocadas por el virus, que puede poner en riesgo el embarazo²¹.

Bases Teóricas

Los virus son parásitos intracelulares obligados que carecen de ribosomas, membrana citoplasmática y maquinarias de replicación, de allí que utilizan a la célula hospedadora para causar la infección bien sea a nivel celular o humoral. Estos poseen características específicas como su genoma y morfología que les permite infiltrarse en la célula huésped causando diferentes efectos: citopático, lítico e hiperplásico²².

Virus Papiloma humano

Las infecciones por VPH son comunes en adolescentes y adultos sexualmente activos, es una de las infecciones de transmisión sexual más prevalentes en la actualidad¹⁷. La evolución de los papiloma virus les ha permitido adaptarse a diferentes epitelios vinculándose así a diferentes enfermedades. Por lo tanto, dependiendo del tropismo del VPH se ha dividido en 2 grupos: cutáneos y mucosos²³. Los primeros incluyen 5 géneros que afectan a los humanos y conducen al desarrollo de verrugas que aunque se consideran tumores benignos el riesgo de desarrollar carcinoma cutáneo de células escamosas aumenta significativamente en inmunocomprometidos, así como también en individuos sanos expuestos crónicamente a radiación UV²⁴⁻²⁵. En cuanto a los VPH mucosos solo comprende el género Alphapapilomavirus de los cuales se desprenden los genotipos de bajo y alto riesgo oncogénico, solo se contagian por contacto sexual coital o no coital²⁶.

Estructura y genoma

Los Papilomavirus son virus de ADN que agrupan una gran variedad de tipos virales que infectan tanto al hombre como a otras especies. Son virus desnudos, pequeños de forma icosaédrica con un ADN bicatenario circular con 2 genes, uno temprano y uno tardío. Sus partículas tienen un diámetro de 52 a 55nm formado por aproximadamente 8000pb de longitud^{17, 27}.

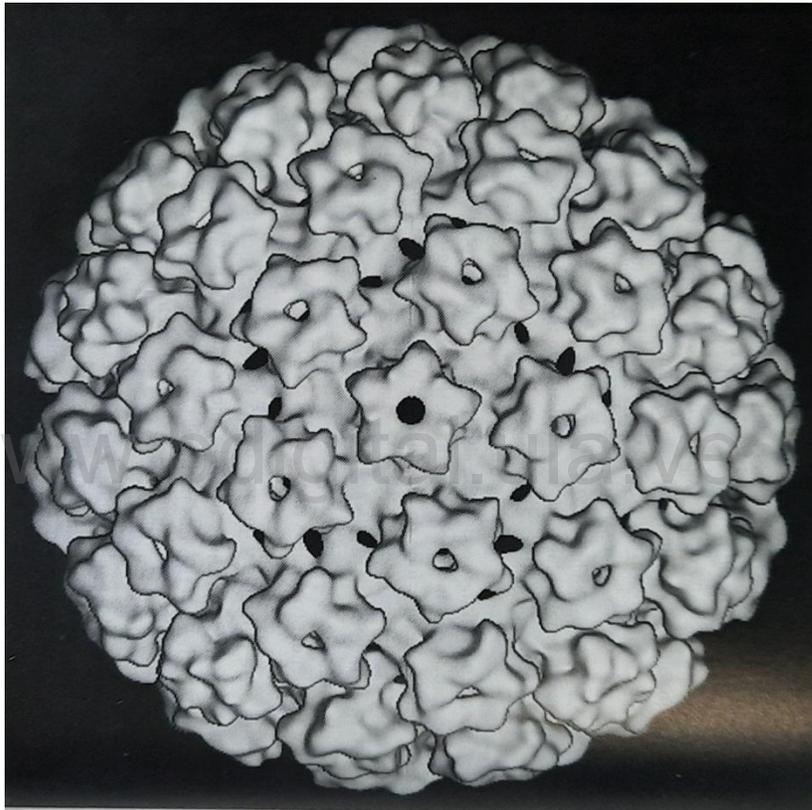


Figura 1. Reconstrucción 3D de una partícula de Papilomavirus bovino¹⁷.

El mapa genómico del VPH está constituido por 3 regiones que codifican para proteínas que tienen funciones específicas indispensables para el virus, estas regiones se encuentran distribuidas de la siguiente manera: región de transcripción temprana que codifica las proteínas involucradas en la replicación viral comprende 6 genes (E1, E2, E4, E5, E6, E7), región de transcripción tardía que contiene 2 genes (L1, L2) necesarias para el

ensamblaje del virus y una región controladora (LCR) rica en elementos que actúan en cis, que son esenciales para la replicación y transcripción del ADN viral¹⁷. Las proteínas virales E1 y E2 son necesarias para la replicación viral, ya que, después de unirse a secuencias de ADN específicas, forman un complejo que inicia la síntesis de ADN de la progenie, mientras que se cree que E4 facilita la liberación y transmisión viral. Debido a su papel en la promoción del cáncer, las proteínas E5, E6 y E7 se denominan oncoproteínas. Se ha demostrado que cooperan con éxito en la tumorigénesis, no solo al dirigirse a las moléculas reguladoras del ciclo celular negativo, como los supresores de tumores p53 y p105Rb, sino también al facilitar el proceso de reingreso en la fase S de las células en diferenciación²⁸⁻²⁹.

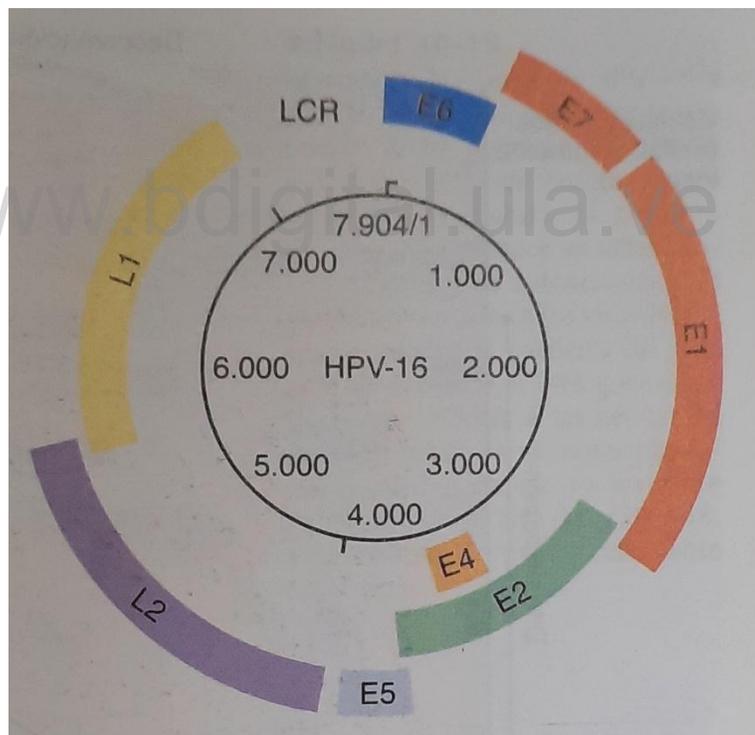


Figura 2. Mapa genómico del VPH-16¹⁷.

Se han descrito más de 100 VPH con aislamientos de genomas complejos, la base de datos reunida durante 30 años con las secuencias de

miles de aislamientos de Papilomavirus se usó para generar un sistema de clasificación: riesgo bajo y riesgo alto²⁶⁻²⁷.

Los tipos de bajo riesgo son oncológicamente benignos y causan papilomas benignos de tipo condiloma acuminado que suelen resolverse espontáneamente o pueden aumentar y persistir durante el embarazo y en individuos inmunocomprometidos (genotipos 6 y 11).



Figura 3. Verrugas venéreas tipo condiloma acuminado en la región anal del periné¹⁷.

Los tipos de alto riesgo son responsables de una gran proporción de lesiones pre neoplásicas y/o carcinoma de cuello uterino, vulva, vagina, ano, pene y orofaringe en individuos inmunocompetentes (genotipos 16 y 18). Hay un periodo de latencia de 4 a 24 años entre la infección y el desarrollo del cáncer.

Patogenia

Los Papilomavirus entran a través de lesiones en piel y mucosas, se ubican en las células basales del epitelio escamoso o mucoso donde se replican junto con la multiplicación celular, el virus tiene unas proteínas que

estimulan el crecimiento celular lo que conlleva el engrosamiento de la piel y produce la verruga o lesión. A medida que las células basales se dividen y se alejan gradualmente de la membrana basal hacia las capas suprabasales, normalmente sufrirían una interrupción del ciclo celular y progresarían hacia la diferenciación terminal. Sin embargo, las células infectadas no pueden detener el ciclo después de la división, lo que a su vez promueve la proliferación celular persistente. Posteriormente, la amplificación del ADN viral, junto con la expresión génica de la cápside y el ensamblaje del virus, tiene lugar con éxito en las capas suprabasales. Se ha demostrado que la expresión de la oncoproteína E7 media no solo en el deterioro de p105, sino también en el de p107 y p130, promoviendo así la entrada y reentrada en el ciclo celular en las capas epiteliales basales y suprabasales. Al mismo tiempo, la oncoproteína E6 conduce a la degradación de p53, al tiempo que aumenta la actividad de la telomerasa y ayuda al mantenimiento de los telómeros para respaldar las divisiones celulares repetidas. Al apoyar el reingreso a la fase S dentro de las capas suprabasales, la actividad combinada de E6 y E7 facilita la amplificación del genoma viral. A medida que la amplificación del genoma cambia gradualmente hacia el empaquetamiento del genoma en los queratinocitos moribundos superiores, aumenta la producción de E1, E4 y L1, para permitir la salida del ciclo celular, la encapsidación viral y la liberación³⁰.

El virus causa un efecto citopático a través de la producción de coilocitos, este es capaz también de inhibir la apoptosis celular a través del bloqueo de las proteínas P53 y PRB de las células hospedadoras. Sin estos frenos de crecimiento celular la célula es muy sensible a mutaciones y aberraciones cromosómicas que pueden llevar al desarrollo de tumores cancerígenos, como ocurre con los VPH de alto riesgo oncogénico²⁷.

Factores de riesgo

- Inicio precoz de las relaciones sexuales: el cuello uterino está formado por 2 tipos de epitelio que al unirse forma la zona

escamocolumnar, la cual es sumamente sensible a la infección viral. En adolescentes el epitelio cervical que forma el cuello uterino no se encuentra en su total madurez y esta zona se encuentra más expuesta a la acción viral³¹⁻³².

- Múltiples compañeros sexuales: está condicionado por la adquisición de infecciones con diferentes genotipos oncogénicos, así como con otras infecciones de transmisión sexual.
- Compañero sexual promiscuo: mayor número de parejas sexuales conlleva mayor probabilidad de contraer la enfermedad.
- Multiparidad: cambios hormonales e inmunitarios durante el embarazo
- Cofactores virales: dependen del genotipo oncogénico, persistencia de la infección y la carga viral presente en las células.
- Cofactores ambientales: tabaco, anticonceptivos orales, infecciones de transmisión sexual (ITS).
- Cofactores del huésped: genéticos, hormonales: como interviene la respuesta inmunológica.

Lesiones asociadas a la infección por VPH

- Lesiones benignas: verruga genital (condiloma acuminado y condiloma plano)

Es la enfermedad de transmisión sexual más difundida a nivel mundial, causada por los VPH de bajo riesgo oncogénico. Aparece como una lesión verrugosa exolítica de lento crecimiento que puede presentarse de forma aislada o en racimo y afecta vulva, vagina, cérvix, ano, pene, boca y laringe. El condiloma acuminado presenta estructuras en forma de coliflor visible, por otra parte el condiloma plano precisa de técnicas más profundas para su detección^{33, 34,35}.

- Lesiones premalignas

La infección por VPH es eliminada entre el primer y segundo año luego de adquirir la infección (esto ocurre si la paciente es inmunocompetente), si esta persiste aparecen una serie de alteraciones celulares que conllevan al desarrollo de lesiones premalignas, esto ocurre en un periodo no mayor de 5 años, dependiendo del hospedero y de los cofactores virales^{17,33,36,37}. A continuación se describe la clasificación de lesiones premalignas:

- I. NIC I: displasia ligera, neoplasia intraepitelial cervical grado I o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. Arroja un diagnóstico histopatológico de la infección por VPH, tiene una alta tasa de regresión espontánea^{33,36}.
- II. NIC II: displasia moderada, neoplasia intraepitelial cervical grado II o lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Constituye una lesión premaligna de alto riesgo aunque el 40% de ellas pueden regresar espontáneamente, se debe tratar clínicamente para que no avance^{33, 36}.
- III. NIC III o Carcinoma in situ (CIS): displasia severa, neoplasia intraepitelial cervical grado III o lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Lesión precursora del cáncer cervico-uterino o cáncer etapa cero^{33, 36}.

- Cáncer cervico-uterino (CCU)

Es la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino a nivel mundial, su distribución global muestra una relación con el nivel de desarrollo socioeconómico, donde las tasas de incidencia y mortalidad tienden a ser 5 veces mayor en países desarrollados con respecto a los países en desarrollo. Se distinguen los siguiente tumores epiteliales más frecuentes: Carcinoma de células escamosas, Adenocarcinoma cervical, Carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos³⁸.

El CCU está asociados a los VPH de alto riesgo oncogénico, donde los genotipos 16 y 18 son los responsables del 80% de los casos. Este tumor tiene su origen en la región escamocolumnar, la cual es altamente sensible a la acción de estos virus^{36, 37}.

Diagnóstico

- Exploración clínica de mujeres en la vulva y la región perianal; en el hombre en el glande, meato uretral, prepucio, tallo del pene, escroto y región perianal.
- El estudio colposcópico ofrece la posibilidad de estudiar in vivo el comportamiento biológico del epitelio cervical y proporciona un complemento a la exploración ginecológica. Para el año 2011 el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) aprueba la actualización para unificar terminologías en cuanto a su clasificación, estas se resumen en el siguiente cuadro:

Tabla 1.- TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA SEGÚN LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE COLPOSCOPIA Y PATOLOGÍA CERVICAL 2011.

TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DEL CUELLO UTERINO DE IFCPC 2011	
EVALUACION GENERAL	Adecuada/inadecuada a causa de ...(por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. Tipos de zona de transformación 1,2,3
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS NORMALES	Epitelio escamoso original: Maduro Atrófico Epitelio columnar: Ectopia Epitelio escamoso metaplásico: Quistes de Naboth

		Aberturas glandulares y/o criptas glandulares Deciduosis en el embarazo	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES	Principios generales	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular.	Mosaico fino, Puntillado fino.
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobre elevado.
	No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	
SOSPECHA DE INVASIÓN		Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
HALLAZGOS VARIOS		Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación,	Estenosis, Anomalía congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis.

- Citología consiste en el raspado de exo-endocervix con el cual se realiza un frotis y posterior se colorea con la tinción de Papanicolaou, puede detectar alteraciones celulares (Coilocitos y/o Disqueratocitos) que son indicativas de infección por VPH. El Sistema Bethesda permite a los patólogos realizar informes sistematizados y al clínico establecer la actitud a seguir en función de cada categoría diagnóstica, su última actualización data del año 2014 y se describe a continuación:

Tabla 2.- CLASIFICACIÓN SISTEMA BETHESDA 2014.

CLASIFICACION SISTEMA BETHESDA 2014
<p>TIPO DE MUESTRA Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida</p>
<p>ADECUACION DE LA MUESTRA</p> <p>Satisfactoria para evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación. • Indicador de calidad: parcialmente obscurecido por sangre, inflamación, etc. <p>Insatisfactoria para evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muestra rechazada no procesada por... (especificar la razón) • Muestra procesada y examinada pero inadecuada por.. (especificar la razón)
CATEGORIZACION GENERAL
<p>Negativo para lesión intraepitelial o malignidad Anormalidades en células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares) Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.</p>
<p>INTERPRETACIÓN/RESULTADO</p> <p>Negativa para lesión intraepitelial o malignidad No existe evidencia celular de neoplasia. <u>Hallazgos no neoplásicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo. • Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino. • Células glandulares en mujeres con histerectomía. <p><u>Organismos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas vaginalis</i> • Elementos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Cándida</i> spp. • Cambios de la microbiota vaginal sugestivos de Vaginosis bacteriana.

- Bacterias de características morfológicamente compatibles con *Actinomyces* spp.
- Cambios celulares compatibles con Herpes simple.
- Cambios celulares compatible con citomegalovirus

Anormalidad en células epiteliales

Células escamosas

Células escamosas atípicas

- Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).
- Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).

Lesiones intraepiteliales

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC1 / Displasia leve.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / Displasia moderada y severa.

Carcinoma de células escamosas.

Células glandulares:

Células glandulares atípicas

- Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen).

Células glandulares con atipias a favor neoplasia.

Adenocarcinoma endocervical in situ.

Adenocarcinoma

- Endocervical, endometrial, extrauterino.
- Sin especificar

Otras neoplasias malignas (especificar)

Otro

Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial o malignidad).

PRUEBAS AUXILIARES

Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que puedan ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección de ADN del Virus papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.

EVALUACIÓN AUTOMATIZADA

Si la evaluación fue automatizada especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.

NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL)

Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).

- Biopsia para determinar si está o no presente el virus, se recomienda biopsia en todos los condilomas cervicales localizados (verrugas) y de resto solo en casos de dudas, cuando la lesión no responde al tratamiento o incluso empeora durante el mismo.
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se encarga de detectar y genotipificar el VPH

La citología cervical es un método de diagnóstico clínico que permite detectar los cambios morfológicos presentes de las células que descaman del epitelio cervical (exo-endocervix), los cambios inducidos por el VPH se asocian a LIE de bajo grado y la presencia de Coilocitos, las cuales son células que por presentar cambios en su morfología se asocian a un grado variable de displasia, su característica principal es que se le ve una cavidad dentro de ella que podría asemejar una vacuola o halo^{6, 39},

Definiciones conceptuales

Los virus hacen uso de procesos celulares para poder entrar en la célula e infectarla, a esto se le denomina adquisición, posteriormente el virus interactúa con la célula hospedera mediante receptores pudiendo causar tres efectos sobre ella: citopático causado por alteraciones en organoides celulares, como el núcleo, la membrana celular y la formación de cuerpos de inclusión; lítico que ocurre liberación del virus, inhibición de la síntesis de proteína y expresión de antígenos víricos; hiperplásico ocurre una

transformación celular dada por virus oncógenos o productores de tumores, que involucran la formación de pústulas que conllevan a la muerte celular local. Finalmente ocurre la respuesta del huésped a la infección viral que puede ser mediante la producción de anticuerpos o de diferentes tipos de células como: linfocitos B, linfocito T, macrófagos y células asesinas²².

La lesión intraepitelial escamosa (LIE) ocurre en el epitelio cervical dependiendo del grado que tenga se clasifica en LIE de bajo grado (LIEBG/LSIL), y LIE de alto grado (LIEAG/HSIL). La primera clasificación está asociada a una displasia leve o neoplasia intraepitelial cervical I, esta generalmente ocurre en una infección por VPH en la cual se altera un tercio del epitelio cervical con cierto riesgo de progresar a un cáncer invasor. Por otra parte la LIEAG/HSIL abarca la neoplasia intraepitelial cervical II y III afectando todo el epitelio cervical y teniendo así mayor riesgo de progresar a cáncer invasor¹².

www.bdigital.ula.ve

Definición operacional de términos

- Cérvix: también llamado cuello uterino, es la porción más estrecha de dicho órgano que se continúa por arriba por el cuerpo uterino y por su parte inferior con la vagina. Normalmente su cavidad está llena de moco, cuya viscosidad cambia durante el ciclo menstrual⁴⁰.
- Displasia cervical: anomalía del desarrollo morfológico del cérvix, comprometiendo incluso la porción pavimentosa del endocervix⁴⁰.
- Inmunosupresión: estado anormal del sistema inmunitario caracterizado por un descenso importante de la capacidad de respuesta a los estímulos antigénicos⁴⁰.

- Papilomaviridae: familia de virus de ADN del VPH, en la cual se han identificado más de 200 tipos, algunos de ellos asociados a tumores epiteliales como verrugas plantares, comunes y planas de tipo benigno⁴⁰.
- Condiloma acuminado: estructura en forma de verruga que aparece en los órganos sexuales femeninos y en varones; son unas excrescencias de color rojizo, puntiagudas y de tamaño variable; el agente causal es un subtipo de VPH que puede ser precanceroso según el genotipo viral y se caracteriza histopatológicamente por la presencia de coilocitos⁴⁰.
- Coilocitos: célula a la cual se le ve una cavidad dentro de ella y que posee un grado variable de displasia, no es maligna pero podrá estar asociada a figuras malignas en el epitelio adyacente al área de donde estas descaman, generalmente está asociada a la enfermedad viral provocada por el VPH⁶.
- Disqueratocitos: hallazgo citológico morfológicos queratinizados clásico de la infección por VPH o LSIL, consiste en la queratinización de las células epiteliales antes que estas maduren o sin haber llegado a las capas superficiales del epitelio⁴¹.
- Pústula: llagas pequeñas inflamadas similares a ampollas en la superficie de la piel, estas se encuentran llenas de pus y pueden ser signo de una infección⁴⁰.

Definición operacional de las variables

Una vez coordinado el sistema de variables es necesario operacionalizarlas. Según el autor de esta investigación esto se llevara a cabo convirtiendo los conceptos abstractos en empíricos, es decir que pueda medirse por la experiencia.

Tabla 3. Operacionalización del evento de estudio Incidencia del virus papiloma humano.

1. Evento de estudio	2. Definición Conceptual ¿Qué es?	3. Definición operacional ¿Cómo se mide?
<p>Incidencia del virus papiloma humano.</p>	<p>Se refiere al número de casos nuevos de la infección causada por este virus, el cual pertenece a la familia Papilomaviridae, posee un genoma circular ADN de doble cadena que infecta a la célula huésped del estrato basal del epitelio que ha sufrido micro traumatismos, para así poder replicarse y auto perpetuarse. En la actualidad existen más de 100 genotipos virales, de los cuales 40 de ellos afectan el tracto ano genital. De acuerdo con la capacidad de desarrollar un proceso neoplásico se clasifican en genotipos virales de alto riesgo y bajo riesgo oncogénico. Los primeros poseen mayor riesgo de progresar a una lesión premaligna o desarrollo de cáncer, mientras que el genotipo de bajo riesgo se puede observar la aparición de lesiones de tipo condiloma acuminado y plano (verrugas), siendo poco probable su progreso a malignidad.</p>	<p>Presencia o ausencia de lesiones en el cuello uterino, estas son verrugas de tipo condiloma acuminado o plano.</p>

Cont. Tabla 3. Operacionalización del evento de estudio Incidencia del virus papiloma humano.

4. Dimensiones	5. Indicador.
<ul style="list-style-type: none"> • Colposcopia • Citología • Biopsia • Tipificación viral 	<ul style="list-style-type: none"> • Observación del aclaramiento de las células y lesiones asociadas a la infección, va acompañado de los test de Hinselmann y Schiller. • Cambios citopáticos asociados a la infección por VPH: Coilocitos y/o Disqueratocitos. • Cambios celulares displásicos que afectan el primer tercio del epitelio correspondiente a Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1. • Arroja el genotipo viral: se encuentra la clasificación de alto y bajo riesgo oncogénico.

Fuente: Miranda y Hernández (2018).

Tabla 4. Operacionalización del criterio de análisis: Citología cervical.

1. Criterio de análisis.	2. Definición Conceptual ¿Qué es?	3. Definición operacional ¿Cómo se mide?
Citología cervical	Consiste en la observación microscópica de células que descaman fisiológicamente del epitelio cervical, que se obtienen mediante un raspado con una espátula de madera y por cepillado del cérvix, a partir de un frotis de ellas estas son fijadas y teñidas por la técnica de Papanicolaou. Esta prueba diagnóstica nos permite clasificar y cuantificar a los microorganismos que pueden ser patógenos o no y que afectan la microbiota habitual produciendo cambios sugestivos en el epitelio que son observables en el frotis y permiten realizar un diagnóstico oportuno.	Aparición de células escamosas morfológicamente alteradas, que se clasifican según los cambios que se observan en ellas. Sistema Bethesda.
4. Dimensiones		5. Indicador.
<ul style="list-style-type: none"> • ASC-US (células escamosas con atipias de significado indeterminado) • ASC-H (células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado) • L-SIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado: VPH, NIC I, displasia leve) • H-SIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado: NIC II-III, CIS, displasia moderada y severa) 		<ul style="list-style-type: none"> • Células superficiales con atipias, células intermedias con atipias, células metaplásicas maduras con atipias. • Células profundas con atipias, células metaplásicas inmaduras atípicas. • Células superficiales discarióticas, células intermedias discarióticas, Coilocitos y Disqueratocitos. • Células profundas discarióticas, células metaplásicas maduras e inmaduras discarióticas, células basales malignas, coilocitos y Disqueratocitos atípicos.

Fuente: Miranda y Hernández (2018).

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Determinar la incidencia del virus papiloma humano por citología cervical en las mujeres embarazadas de la consulta de planificación familiar del Hospital “Dr. Carlos Roa Moreno” de la Grita, estado Táchira en el Laboratorio Docente Asistencial Lcda. Celina Sánchez Rincón de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis durante el período de octubre de 2022 a marzo de 2023.

Objetivos específicos

www.bdigital.ula.ve

- Analizar la incidencia del virus papiloma humano por citología cervical en mujeres embarazadas.
- Clasificar según el sistema Bethesda los cambios observados en las células presentes en la citología cervical de mujeres embarazadas.
- Describir las lesiones observadas por la colposcopia y su concordancia con los resultados citológicos en mujeres embarazadas con infección por el virus papiloma humano
- Identificar la presencia de los factores de riesgo: inicio precoz de actividad sexual, múltiples parejas sexuales, multiparidad e infecciones de transmisión sexual (ITS) asociados al VPH en mujeres embarazadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Investigación

Hurtado (2012), refiere que el tipo de investigación se relaciona con la interrogante de estudio, en la cual se resalta lo que se quiere saber, esto marca el logro general que se desea conseguir con la investigación¹². En esta investigación se quiere saber si la incidencia del virus papiloma humano puede ser diagnosticada mediante la citología cervical en una unidad de estudio y contexto establecidos. De allí que este trabajo corresponde a una investigación de tipo analítica.

Diseño de la investigación

www.bdigital.ula.ve

El diseño de una investigación se debe determinar por medio de estrategias implementarias para recolectar información en una fuente determinada, tiempo específico y en amplitud a lo que se quiere saber¹². Por lo que, esta investigación tiene un diseño mixto, de campo donde las muestras fueron recolectadas y de laboratorio donde se procesaron y analizaron. Dicha investigación es contemporánea puesto que los datos se recolectaron durante el desarrollo de la misma; siendo esta univariable.

Población y Muestra

La unidad de investigación estará representada por las mujeres embarazadas que acudieron a la consulta de planificación familiar del Hospital “Dr. Carlos Roa Moreno” de la Grita, estado Táchira. El tamaño muestral fue

de 91 pacientes gestantes a las cuales se les tomo muestra exocervical, posterior a ello se realizó el test de Schiller y finalmente se visualizó el cuello uterino con colposcopia.

Selección del tamaño muestral

Se tomaron 106 muestras de mujeres embarazadas, a las cuales se les aplicaron los siguientes criterios:

Criterio de inclusión: 91 muestras analizadas cuyos resultados fueron satisfactorios para evaluación pudiéndose así categorizar según el sistema Bethesda.

Criterio de exclusión: 15 muestras analizadas que no se pudieron categorizar por presentar inflamación severa que no permitió ver detalles en las células.

Sistema de variables

www.bdigital.ula.ve

Las variables relacionadas con esta investigación son Incidencia del virus papiloma humano, células con cambios asociados a la infección por VPH y clasificación según el sistema Bethesda. Estas variables no se sistematizan como dependiente e independiente porque esta investigación no es confirmatoria.

Instrumento recolección de datos

Los datos fueron recolectados mediante una ficha informativa (anexo 1) que se le proporcionó al médico, fue llenada posterior a la toma de muestra y en la cual se incluyen: datos personales, antecedentes clínicos, hábitos de comportamiento sexual y preguntas asociadas a los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de incidencia y reincidencia del virus. Allí mismo, las pacientes firmaron un consentimiento informado (Anexo 2) para la aprobación

de la realización y divulgación de los resultados obtenidos en dicha investigación.

Procedimiento o Metodología

Toma de muestra exocervical

Para poder realizar la toma de muestra cervical la paciente debió cumplir algunas condiciones, tales como: no haber usado duchas vaginales, óvulos ni cremas, no estar sangrando, no presentar flujo abundante y evitar tener relaciones sexuales mínimo 48 horas antes de realizarse la citología.

El procedimiento de toma de muestra cervical la paciente se ubicó en posición ginecológica de Litotomía, el médico introduce el espejito sin lubricar y posteriormente ubica el cuello uterino sobre el cual realiza un raspado de 360° con la espátula de Ayre, este contenido es extendido en la lámina portaobjeto, posterior a ello se aplicó el fijador celular (Fixcell®) a una distancia de 50cm de la lámina aproximadamente.

Test de Schiller y Colposcopia

Con ayuda de un aplicador se impregnó el cuello uterino en primera instancia con ácido acético al 5%, la colposcopia se realizó utilizando un equipo que lleva su nombre mediante el uso de filtros y lentes de aumento que le permitió al médico observar en detalle el epitelio escamoso y así verificar si hay o no atipia colposcópica. Las atipias se clasificaron mediante la terminología colposcópica según el IFPC, encontrándose en este estudio solo 3 de ellas: Epitelio acetoblanco (EBA) delgado, Mosaico fino y vasos atípicos.

Posteriormente se aplicó solución de lugol al 80%. Se tomaron como criterios de clasificación las siguientes opciones:

- Schiller positivo: el cuello uterino no capta completamente el lugol dejando alguna(s) zona(s) al descubierto que se suelen observar de aspecto claro o blanco/amarillento (Anexo 3).
- Schiller negativo: el cuello uterino capta completamente el lugol tiñéndose uniformemente de color oscuro (Anexo 4).

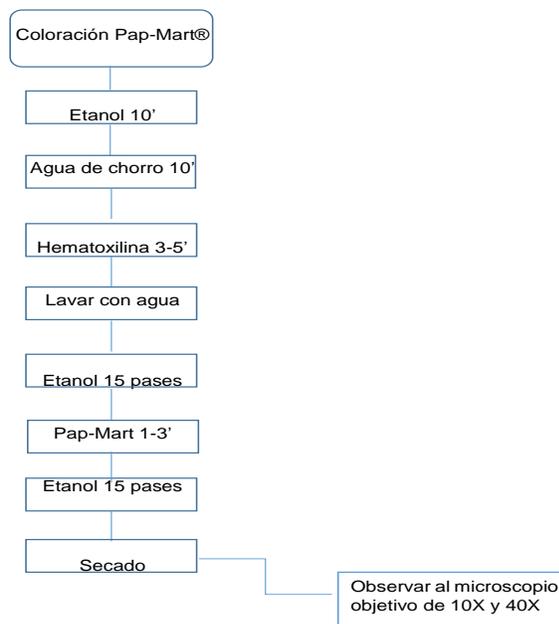
Ficha informativa y consentimiento informado

A la par del procedimiento el médico se encargó de llenar la ficha informativa descrita más adelante donde se encuentran datos epidemiológicos, ginecológicos y obstétricos de la paciente para finalmente esta última firmar el consentimiento informado.

Análisis de las muestras

La coloración que se utilizó en la presente investigación es una modificación de la coloración Papanicolaou hecha por el Farmacéutico Venezolano Arfilio Martínez, se le conoce comercialmente como Pap-Mart® y es la que se encuentra disponible en el país⁴², se describe a continuación:

Esquema 1: Procedimiento de la coloración Pap-Mart®



Posterior a ello se analizaron las muestras donde se buscaron células con cambios inducidos por el VPH, tales como:

- Coilocito: célula escamosa madura que presenta una gran vacuola perinuclear vacía con adelgazamiento del citoplasma. El núcleo puede presentar o no alteraciones⁴³.



www.bdigital.ula.ve

Figura 4. Coilocito con binucleación en ocho.

- Disqueratocito: Agrupación de células queratinizadas donde no se diferencia el citoplasma entre ellas y presentan núcleo picnótico⁴³.

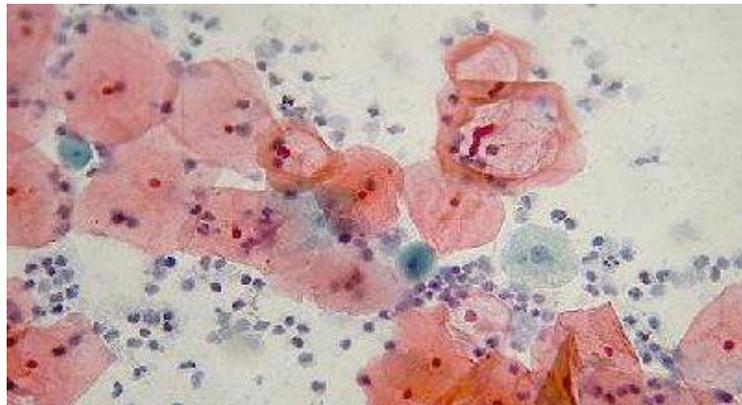


Figura 5. Disqueratocitos.

Finalmente los datos obtenidos tanto de la ficha informativa como del resultado de la citología fueron plasmados en una base de datos de Excel. Así mismo, estos últimos fueron clasificados según el sistema Bethesda.

Diseño de Análisis de los Datos

Los datos recolectados en un proceso de investigación pueden ser analizados a través de dos enfoques, cualitativo y cuantitativo. En esta investigación los datos serán estudiados a través del enfoque cualitativo en escala de medida nominal, ordinal y nominal para para la incidencia del VPH, clasificación según el sistema Bethesda y células con cambios ocasionados por la infección del VPH respectivamente.

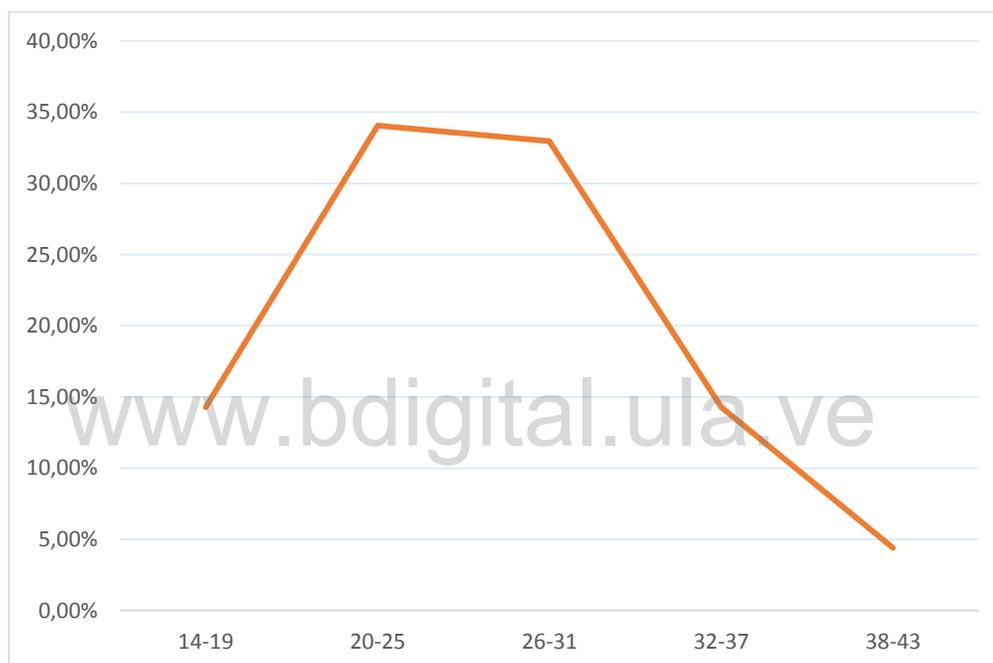
Tabla 5. Clasificación de las variables estadísticas según su naturaleza y escala de medida.

Variables	Tipo de variable			Escala de medida				Indicador estadístico
	cualitativa	cuantitativa		Nominal	Ordinal	Intervalo	Razón	
		Discreta	continua					
Incidencia del virus papiloma humano	X			X				Análisis de frecuencias relativas y absolutas
Células sugestivas de la infección	X			X				Análisis de frecuencias relativas y absolutas
Clasificación según el sistema Bethesda	X				X			Análisis de frecuencias relativas y absolutas

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

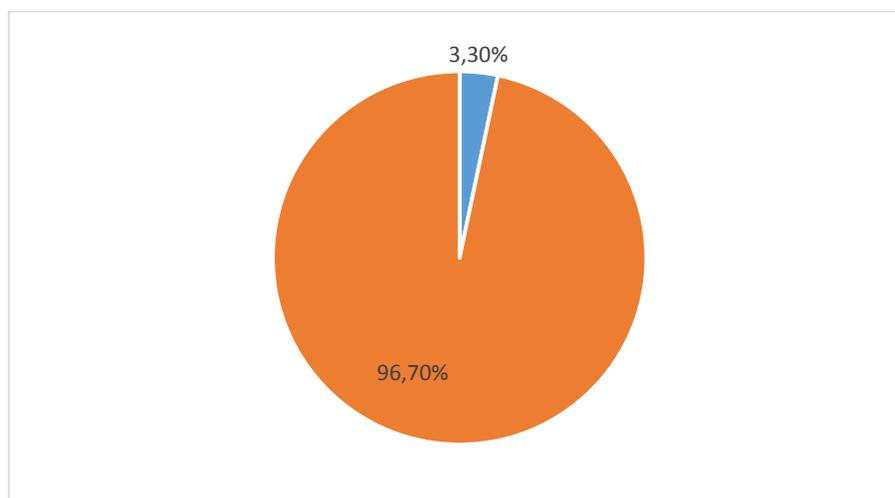
Resultados

Gráfico 1. Distribución de grupos etarios de las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta de planificación familiar del hospital Dr. Carlos Roa Moreno de La Grita, estado Táchira, Octubre de 2022 a Marzo de 2023.



La edad promedio de las mujeres embarazadas fue de 26 años, encontrándose el mayor porcentaje en el grupo etario de 20 a 25 años con un 34,07% seguido de 26 a 31 años con un 32,97%. Por otra parte el mayor porcentaje de las mujeres se encontraba en el segundo trimestre para el momento de la toma de muestra.

Gráfico 2. Incidencia de la infección por VPH mediante la citología cervical en las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal del hospital Dr. Carlos Roa Moreno de La Grita, estado Táchira, Octubre de 2022 a Marzo de 2023.



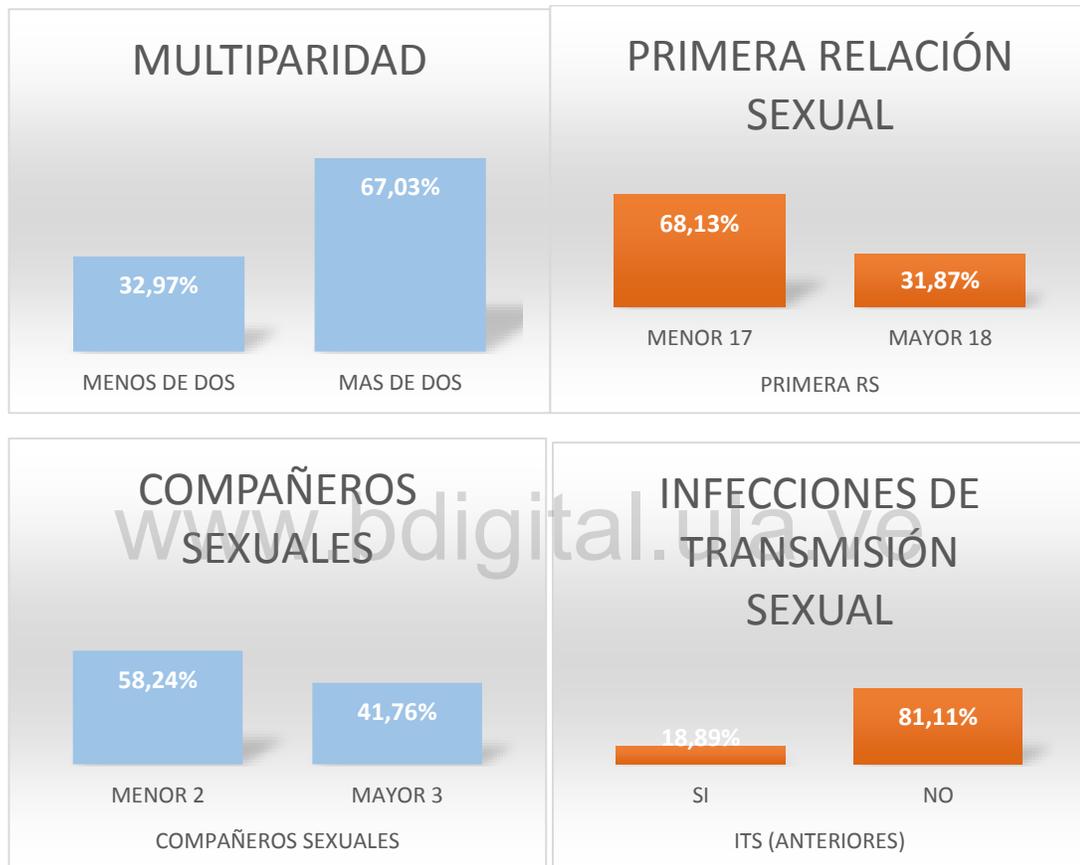
En relación a la tabla 6 el 4,40% (n=4) de las pacientes arrojaron resultados de LIEBG según la citología cervical, de las cuales en el 3,30% de ellas (n=3) se encontraron hallazgos compatibles con la infección por el VPH como lo son Coilocitos y Disqueratocitos, esto queda representado con respecto al total en el gráfico 3.

Tabla 6. Categorización general según el sistema Bethesda de los resultados obtenidos en la citología cervical de las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal del hospital Dr. Carlos Roa Moreno de La Grita, estado Táchira, Octubre de 2022 a Marzo de 2023.

	CATEGORIZACION GENERAL					TOTAL
	Negativo	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	
NUMERO	79	8	0	4	0	91
%	86,81%	8,79%	0,00%	4,40%	0,00%	100,00%

El 86,81% (n=79) de las pacientes arrojaron resultados “negativo” que se encontraría según la clasificación del sistema Bethesda en el ítem Negativo para lie o malignidad; por otra parte el 13,19% (n=12) de las pacientes presentaron alteraciones citológicas, distribuidas de la siguiente manera: 8,79% (n=8) para atipias de significado indeterminado (ASC-US) y 4,40% (n=4) para Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL).

Gráfico 3, 4, 5 y 6. Factores de riesgo asociados a la infección por VPH en las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal del hospital Dr. Carlos Roa Moreno de La Grita, estado Táchira, Octubre de 2022 a Marzo de 2023.



Como factores de riesgo asociados encontramos un mayor porcentaje en 3 de ellos, siendo estos: Multiparidad (para 2 embarazos o más) con un 67,03% (n=61), Primera relación sexual a los 17 años o menor con un 68,13% (n=62) y la prevalencia de 3 o más compañeros sexuales para un 41,67% (n=38); por otra parte, el factor encontrado en menor proporción fue ITS anteriores para un 18,89% (n=17). Es importante mencionar que la ITS anterior para todos los casos fue infección por VPH comprobada por biopsia.

Tabla 7. Atipias de significado indeterminado halladas en la citología cervical de las mujeres embarazadas en correspondencia con el trimestre gestacional en el que se encontraban.

	I TRIMESTRE		II TRIMESTRE		III TRIMESTRE		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ASC-US	0	0%	4	50%	4	50%	8	100%

El hallazgo citológico conocido como ASC-US generalmente se encuentra asociado a inflamación, desequilibrio hormonal (concentraciones demasiado bajas o demasiado altas) o la presencia de quistes y/o pólipos; en este caso, el 50% (n=4) correspondiente a pacientes en el segundo trimestre de gestación se encontraron atipias como: megalocariosis, halos perinucleares rígidos e hiperqueratosis en placa, por otra parte el otro 50% (n=4) de las atipias corresponde a las pacientes del III trimestre y en ellas se encontraron atipias más marcadas como megalocariosis e hiperromasia nuclear, una de ellas asociada a infección tricomoniasis y otra a vaginosis bacteriana donde también se encontraron células de paraqueratosis.

Gráfico 7. Hallazgos colposcópicos encontrados en las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal del hospital Dr. Carlos Roa Moreno de La Grita, estado Táchira, Octubre de 2022 a Marzo de 2023.



Con respecto a los hallazgos colposcópico se encontraron que el 69,23% (n=63) no se apreciaron atipias aparentes, mientras que el 30,77% (n=28) se apreciaron atipias del tipo: epitelio acetoblancodelgado (EBA) para el 28,57% (n=26), mosaico fino para el 1,10% (n=1) y vasos atípicos con el 1,10% (n=1).

Tabla 8. Análisis de los hallazgos colposcópicos en correspondencia con el test de Schiller aplicado en las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal del hospital Dr. Carlos Roa Moreno de La Grita, estado Táchira, Octubre de 2022 a Marzo de 2023.

COLPOSCOPIA	SCHILLER POSITIVO		SCHILLER NEGATIVO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
SIN ATIPIAS	28	31%	35	38%	63	69,23%
CON ATIPIAS	28	31%	0	0	28	30,77%
TOTAL	56	61,54%	35	38%	91	100,00%

La significancia estadística se evaluó con la prueba de chi cuadrado. Los valores de p ($p < 0,02$) se encontraron estadísticamente significativos.

El test de Schiller es una prueba que se hace en conjunto con la colposcopia, en el presente estudio se halló una correlación de Schiller positivo asociado a atipias del 31% ($n=28$) y de Schiller negativo sin atipias aparentes del 38% ($n=35$), obteniendo una asociación exitosa entre ambos estudios del 69%.

Tabla 9. Análisis de las anomalías en células epiteliales en correspondencia con las citologías anteriores de las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal del hospital Dr. Carlos Roa Moreno de La Grita, estado Táchira, Octubre de 2022 a Marzo de 2023.

Citologías anteriores	Anormalidades en células epiteliales		
	Presente	Ausente	TOTAL
Ninguna	3	24	27
Una	5	8	13
más de una	4	47	51
	12	79	91

La significancia estadística se evaluó con la prueba de chi cuadrado. Los valores de p ($p < 0,02$) se encontraron estadísticamente significativos.

Para este estudio se encontró que la mayor proporción de pacientes que presentaron anomalías en células epiteliales tenían sólo una citología anterior a este estudio 5/12, por otra parte en menor proporción se encontraron 3/12 pacientes que no tenían citologías previas y 4/12 pacientes que afirmaron haberse realizado el examen ginecológico más de una vez.

Discusión

En esta investigación se evaluaron 105 pacientes quienes asistieron a control prenatal, de las cuales 91 cumplieron con el criterio de inclusión para la citología cervical.

La edad promedio de las pacientes del estudio fue de 26 años con una desviación estándar de $\pm 6,232$; con un 34,07% en el grupo etario de 20-25 años no se encuentra ninguna paciente con infección por VPH, ya que el mayor porcentaje de ellas se ubica en los grupos etarios de mayor edad así como lo indican Rodríguez⁷ y Solis⁹ en sus respectivos estudios donde los grupos de edades más elevadas presentan lesiones de alto grado.

En relación a la edad gestacional el 17,58% se encontraba en el I trimestre, el 56,04% en el segundo trimestre y 26,37% para un avanzado estado de embarazo; de acuerdo a esto el mayor porcentaje de pacientes se encontraba en la mitad o más de su embarazo como también lo indican Treviño¹¹ y Vazquez⁴⁴.

Se obtuvo que el 13,19% presentó cierto grado de displasia lo cual concuerda con Treviño y colaboradores¹¹ quienes analizaron 250 citologías de gestantes y cuyo resultado fue del 14,4%, mientras que Rodríguez y col⁷ al evaluar a 43 pacientes encontraron displasias en 34 de ellas mediante estudios anatomopatológicos.

Del 13,19% correspondiente a alteraciones cervicales el 4,40% (n=4) pertenece a lesión intraepitelial escamosa de bajo grado encontrándose hallazgos compatibles con VPH en el 3,30% (n=3) al igual que Solis y Briones⁹ quienes en su estudio observacional, descriptivo y transversal con una muestra de 379 pacientes tuvieron un 3,17% de pacientes con LSIL, a su vez también se presenta similitud en porcentaje con Salcedo¹⁰ y colaboradores quienes para 2015 analizaron 91 muestras de mujeres embarazadas vs 92 de

no embarazadas, teniendo como resultado en la citología cervical de 6 (6,6%) mujeres embarazadas células compatibles con la infección por VPH.

Existen diferentes factores previamente descritos en la literatura que asociados al VPH producen lesiones cervicales, entre ellos sobresalen los siguientes: Edad de la primera relación sexual, donde el 68,13% inicio su vida sexual a los 17 años o menos al igual que en el estudio de Rodríguez et al⁷ donde para el mismo ítem ellos obtuvieron un resultado del 72,1%. En una situación similar Mayorga y colaboradores⁴⁵ describen que el inicio de relaciones sexuales entorno a los 16 años de edad conlleva acortar el tiempo de 5 a 3 años para la aparición de lesiones premalignas/malignas.

Por otra parte la Multiparidad es un factor que está en discusión puesto que diversos autores afirman que no es asociante a la infección por VPH, en este caso Rodríguez y cols⁷ difieren de este estudio al presentar 51,2% de pacientes con un parto o más con respecto al 67,3% de la presente investigación.

Entre otros factores evaluados el 41,76% respondió a haber tenido 3 o más compañeros sexuales mientras que en diferentes investigaciones se observa una tendencia más elevada en este ítem: 74,4%⁷ y 85,6%⁸.

Solo el 18,89% afirmaron antecedente de infección por transmisión sexual, siendo en todos los casos por el VPH, dada la estrecha relación que existe entre la presencia y persistencia de ITS con la aparición de lesiones premalignas/malignas se intuye que esta negativa está condicionada por el pobre control ginecológico que presenta la mayoría de la población, esto se deduce ya que el 29,67% de las pacientes negaron haber tenido citologías anteriores y el 14,29% solo se había realizado un estudio ginecológico en toda su vida.

En el presente estudio se pudo apreciar que en las pacientes con infección por VPH 3,30% (n=3) se encuentran por lo menos 2 de 4 factores de

riesgo asociados en cada una de ellas, en el 66,6% de las mencionadas pacientes hay un promedio de 6 años desde el inicio de las relaciones sexuales hasta el primer control ginecológico lo que demuestra lo descrito en los factores de riesgo, la falta de información está asociada a la ausencia de revisiones ginecológicas periódicas y por consiguiente a la falla en un diagnóstico precoz.

El cuello uterino suele ser modificado de parcial a total durante el embarazo, produciendo así una hiperplasia endocervical como lo expone Vazquez⁴⁴ en su investigación, de allí que este se hace más propenso a infecciones, desequilibrio en la microbiota por causas bien sea hormonales o agentes externos provocando cambios atípicos en el epitelio que no indican lesión propiamente dicha pero que no se descartan, en este estudio se encontraron 8 (8,74%) pacientes con cambios de este tipo en su mayoría asociados a inflamación tal como lo indica Suleiman⁸ donde 5 pacientes (4,5%) arrojaron resultados de ASC-US relacionados con inflamación marcada.

Para este estudio el 91,1% (n=83) de las pacientes presentaron algún tipo de infección, asociadas a agentes inespecíficos, ITS, infecciones micóticas y vaginosis bacteriana; el grado de inflamación está dado por el grado de cronicidad de la infección, de allí que si una paciente posee una infección crónica presentara atipias más marcadas con respecto a otra que no la posea, así lo describe Treviño en su estudio donde encontró un 85,6% de alteraciones inflamatorias inespecíficas y un 3,2% (n=8) de ASC-US.

Los hallazgos colposcópicos para el presente estudio van íntimamente relacionados con el test de Schiller y su aplicación en la ginecología, en cuanto a la colposcopia el hallazgo más encontrado fue la atipia de tipo epitelio acetoblanco delgado (EBA) con un 28,57% comparable con el trabajo de Vázquez donde la incidencia del VPH (según la atipia antes mencionada) en embarazadas fue del 21,1%; ahora bien, del porcentaje antes mencionado en el presente estudio el 100% de las pacientes con LSIL arrojaron atipias del tipo

EBA y esto va en concordancia con lo que plantea Suleiman⁸ que se refiere a la elevada asociación entre la citología y la colposcopia teniendo mayor porcentaje de especificidad y mayor porcentaje de sensibilidad para cada una respectivamente.

Las atipias de significado indeterminado y las lesiones intraepiteliales de bajo grado se encuentran en el ítem Anormalidades en células epiteliales de la clasificación según el Sistema Bethesda. Para este estudio se observó una correlación entre la mencionadas alteraciones y las citologías previas, puesto que la mayor proporción de pacientes que resultaron con anormalidades tenían una o ninguna citología anterior a la realizada en la presente investigación (n=8/12) como lo expone Treviño¹¹ y cols en su investigación en la cual el 75% de las pacientes nunca se había realizado el examen de Papanicolaou y la mayor proporción de ellas arrojaron resultados citológicos con alteraciones.

También es importante destacar que el 6,59% (n=6) de las pacientes arrojaron hallazgos citológicos compatibles con ITS, siendo estas la infección por el Virus papiloma humano y la infección tricomoniasis provocada por el parásito *Trichomonas vaginalis* en un 3,30% (n=3) para cada una de ellas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La incidencia de la infección causada por el virus papiloma humano en mujeres embarazadas para este estudio se encontró por debajo de la media en relación a investigaciones similares anteriores, tomando en cuenta como único método diagnóstico para ello la citología cervical de tamizaje en la mencionada población.

En general la tasa de incidencia de alteraciones citológicas encontradas en las mujeres embarazadas resultó siendo alta, esto en correlación con lo descrito en la literatura. Este hallazgo se encuentra íntimamente relacionado con la inmunosupresión relativa que presentan las mujeres durante el estado de gravidez.

Para este estudio los factores de riesgo que están directamente relacionados con la infección por VPH son el inicio temprano de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales y la multiparidad en menor grado. Demostrando así que el tiempo de aparición de una lesión premaligna se acorta cada vez más cuanto menor sea la edad de la primera relación sexual y el riesgo de adquirir dicha ITS aumenta con cada nueva pareja.

Recomendaciones

Es importante resaltar que se debe incluir en el control prenatal el análisis citológico y colposcópico del cuello uterino puesto que la evidencia demuestra que las embarazadas poseen mayor porcentaje de lesiones premalignas con respecto a las no embarazadas, para ello, es necesario

educar tanto a las pacientes como a su círculo cercano acerca de los beneficios que genera este estudio y erradicar así la errónea percepción que se tiene al pensar que se puede ocasionar algún daño a la madre o al feto durante la toma de muestra.

Para este estudio se observaron muchas limitaciones en cuanto a este tema, ya que la mayoría de las pacientes estaban predispuestas a la toma de muestra confirmando el tabú que existe en nuestro país en relación a este examen en la mencionada población, esto ocurre puesto que no hay políticas de salud pública que incluyan el análisis citológico durante el estado de gravidez.

Sin embargo, es importante señalar que aunque la citología junto a la colposcopia tiene un valor de eficacia elevado se deben realizar estudios complementarios como la PCR para obtener un diagnóstico confirmatorio en aquellas pacientes VPH positivas, permitiendo así conocer el genotipo viral el cual orientara al especialista sobre la conducta clínica a seguir a corto y mediano plazo posterior al diagnóstico.

Se sugiere hacer seguimiento citológico posterior al puerperio a aquellas pacientes con resultados anormales y corroborar por medio de biopsia los hallazgos encontrados en las citologías de las pacientes que arrojaron lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS

1. Tatti S, Fleider L, Maldonado V, Suzuki V. *Enfermedades de la vulva, la vagina y región anal*. 1ª ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana; 2013.
2. Burk R, Chen Z, Van K. Human Papilomaviruses genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genom*. 2009; 12 (1): 90-281.
3. Testa R. *Ginecología, fundamentos para la práctica clínica*. 1ª ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana; 2011. 40-52.
4. Clarke D, Soper J. *Manejo del cáncer ginecológico, identificación, diagnóstico y tratamiento*. 1ª ed. Caracas, Venezuela: Amolca; 2011. 40-52.
5. Carreras R, Xercavins J, Checa M. *Virus del Papiloma Humano y Cáncer de cuello de útero*. 1ª ed. Madrid, España: Médica Panamericana; 2013.
6. Carvalho G. *Citología del tracto genital femenino, primer paso para detener el cáncer de cuello uterino*. 5 ed. Venezuela: Amolca 2010.
7. Rodríguez P, Jaimes K, Cohen A, Cortes R, Acosta H. Lesiones preinvasoras de cuello uterino en el embarazo: incidencia, evolución, conducta y persistencia en el puerperio. *Revista de Obstetricia y Ginecología Venezolana* 2018; 78 (4): 286-294.
8. Suleiman M, González M. Neoplasia intraepitelial cervical: utilidad de la inspección visual con ácido acético en el despistaje. *Revista de Obstetricia y Ginecología Venezolana* 2018; 78 (3): 168-178.
9. Solis J, Briones T. Prevalencia de lesión intraepitelial en citología cervical de tamizaje en una unidad de primer nivel de atención. *Revista médica del Instituto Mexicano del seguro social* 2018; 56 (2): 167-172.
10. Salcedo M, Damin A, Agnes G, Pessini S, Beitune P, Alexandre C, Schmeler K, Da Silveira G. *Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil*. 2015 Dec 8; 292:a1273. MedLine ID: mdl-25990479.

11. Treviño E, Vidal O, Saldívar D, Luna M, Castillo L, Núñez R, Gómez H. Evaluación de la incidencia de displasia cervical en embarazadas en un Hospital Universitario. *Revista medicina universitaria* 2010; 12 (49): 213-215.
12. Hurtado J. El proyecto de Investigación, comprensión holística de la metodología y la investigación. 7ma ed. Caracas-Venezuela: Fundación Sypal; 2012.
13. Barter J. The life and contributions of doctor George Nicholas Papanicolau. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1999; 174 (6): 530-532.
14. Moreno, M C. Instrucción sobre introducción a la citología. En: Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, Mérida (Venezuela). *Complemento de la unidad de aprendizaje I de la unidad curricular citología*; (Marzo, 2017).
15. Atkinson, B. Atlas de diagnóstico citopatológico. España; 2011. http://books.google.co.ve/books?id=5jcMQg0ixfkC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false (Último acceso marzo, 2023).
16. Ocaña L. Biología I. Mexico DF: Cengage Learning; 2008. p 279.
17. Solomon E, Berg L, Martin D. Biología. China: Mc Graw-Hill; 2008. p 1340.
18. Shors. Virus: estudio molecular con orientación clínica. Buenos Aires, Argentina: Médica panamericana; 2009.
19. Ochoa F. Virus del papiloma humano desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna parte I/III. *Gaceta mexicana de Oncología* 2014; 13(5): 271-342
20. García Arredondo ME. Factores de riesgo de infección por virus de papiloma humano, en mujeres derechohabientes de un hospital de seguridad social en San Luis potosí, S. E. L. P. Junio 2002 - Julio 2003. Tesis de maestría. Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2004.
21. Hernández C, Smith J, Lorincz A, Arreola E, Lazcano E, Hernández M, Salmeron J. Prevalencia de infección por Virus de papiloma humano (VPH) de

- alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud pública Mexicana* 2005; 47(6):54-62.
22. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Virología. *Microbiología médica*. Séptima edición. Barcelona-España: Elsevier; 2014.
 23. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses, Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses* 2015; (7): 3863–3890.
 24. O'Reilly F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; (65): 253–261.
 25. Asgari M, Ray G, Quesenberry C, Katz K, Silverberg M. Association of Multiple Primary Skin Cancers With Human Immunodeficiency Virus Infection, CD4 Count, and Viral Load. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; (153): 892-896.
 26. Bertolotti A, Milpied B, Fouere S, Dupin N, Cabie A, Derancourt C. Local Management of Anogenital Warts in Non-immunocompromised Adults: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Dermatologic Therapy* 2019; (9): 761-774.
 27. Infección genital por VPH at “Centers of Disease Control and Prevention” (CDC). 2008.
 28. Doorbar J. The E4 protein: structure, function and patterns of expression. *Virology* 2013; (445): 80–98.
 29. Fehrmann F, Laimins L. Human papillomaviruses: Targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; (22): 5201–5207.
 30. Zanier K, Mohamed A, Boulade C, Rybin V, Chappelle A, Atkinson A, Kieffer B, Travé G. Solution structure analysis of the HPV16 E6 oncoprotein reveals a self-association mechanism required for E6-mediated degradation of p53. *Structure* 2012; (20): 604–617.
 31. Bosch. Otras enfermedades relacionadas con VPH. Curso de prevención de Cancer de cuello uterino. Especialidad: oncología. 2012.

32. Rodríguez A, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman M. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(5): 315-324.
33. IARC, Human papillomaviruses. IARC Monographs Eval Carcinogenic Risks to humans 2007; 90: 1-636.
34. Park I, Introcaso C, Dunne E. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 61(8): 849-855.
35. Dinh T, Stenberg M, Dunne E, Markowitz L. Genital warts among 18 to 59 year olds in the United States, national health and nutrition examination survey 1999-2004. *Sexually Transmitted disease* 2008; 35(4): 357-360.
36. Apgar B, Brotzman G, Spitzer M. Colposcopy Principles and Practice: An Integrated Textbook and Atlas. 2nd ed. Philadelphia, EEUU: Elsevier; 2008.
37. Tavassoli F, Devilee P. Pathology and Genetics of tumors of the Breast and Female Genital Organs. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon: IARC Press; 2003.
38. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer.
39. Castro S. Papilomavirus humanos 16 y 18: Prevalencia en lesiones cervicales, marcadores virales de progresión. Tesis doctoral universidad de Oviedo, España; 2014.
40. Elorza G, Oliveros J, Teitelbaum J, Bistrisk D, Clark M, Lucci H, Bolaños M, Oliveros D, Parra S, Bulla R, Silva J, Barrera E. Diccionario de medicina Barda. Segunda edición. Bogotá-Colombia: Zamora editores Ltda; 2007.
41. Méndez L, Rodríguez A, López M, Toro M. Signos citológicos no clásicos asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes de Mérida, Venezuela. *Investigación Clínica* 2011; 52 (2): 162-169.

42. Blandenier C, Montenegro E. Compendio de coloraciones histológicas. Facultad de medicina Universidad central de Venezuela. Caracas-Venezuela; 2004.
43. Bollmann M, Bankfalvi A, Trosic A, Speich N, Schmitt C, Bollmann R. Can we detect cervical human papillomavirus (HPV) infection by cytomorphology alone? Diagnostic value of non-classic cytological signs of HPV effect in minimally abnormal Pap tests. *Cytopathology* 2005; 16: 13-21.
44. Vázquez B, Coronel F, Iniesta A, Vázquez A. Hallazgos colposcópicos en embarazadas con sintomatología cervicovaginal. *Anales médicos* 2009; 54 (3): 148-155.
45. Mayorga C, Romo M, Villarreal R, Vargas E, Galicia L, Robledo O. Prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres de 15-25 años con el reporte de citología de infección por el virus papiloma humano. *Revista Ginecología y Obstetricia de México* 2021; 89 (12): 949-955.

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

www.bdigital.ula.ve

Anexo 1. Ficha informativa.

FICHA INFORMATIVA

fecha_____

Nombre completo_____

Edad_____ Domicilio_____

Estado civil_____ Nivel de instrucción _____

Edad gestacional_____ Menarquia_____

Gestas_____ Abortos _____

Sinusorragia: Si___ No___ frecuencia:_____

Dispareunia: Si___ No___ frecuencia: _____

Primera relación sexual_____ Compañeros sexuales_____

Citologías previas: Cuantas_____ Fecha de la ultima_____

Último resultado_____

Biopsias previas _____

ITS _____

Familiar con Ca de cuello uterino: Si___ No___ Parentesco_____

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Colposcopia_____

Test de Schiller _____

Firma

Cedula de identidad

Anexo 2. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO, _____
CI: _____ autorizo a Yessica Lorena Miranda Castillo, CI:
V-25.498.388 autora de la tesis de grado: Incidencia del virus papiloma
humano por citología cervical en mujeres embarazadas, a utilizar los datos
suministrados por mi en la ficha informativa y los resultados obtenidos en la
citología con el fin de contribuir con el desarrollo de la investigación.

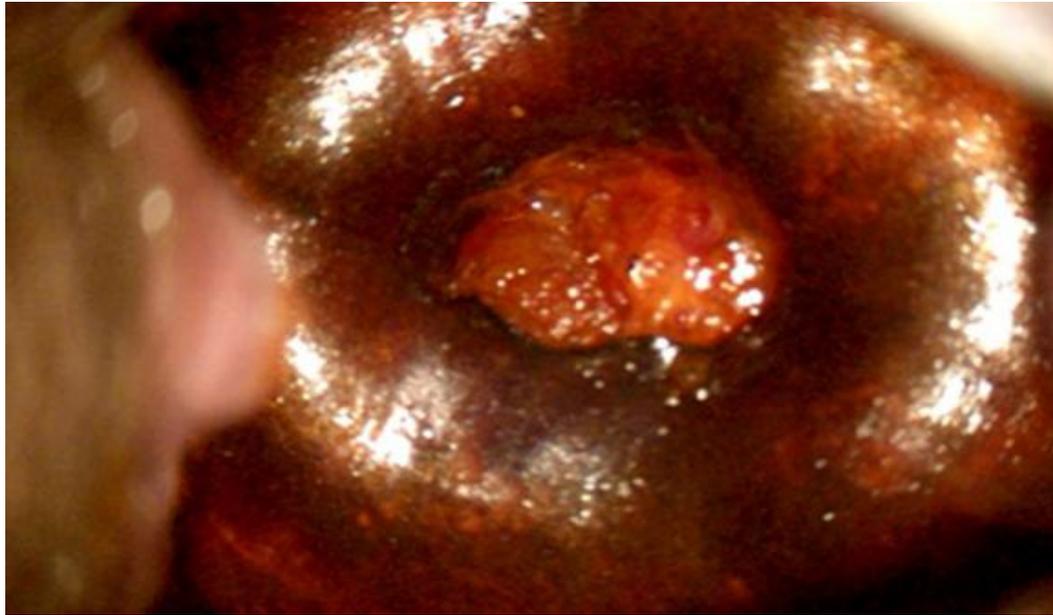
www.bdigital.ula.ve

Anexo 3. Cuello uterino con Schiller positivo



www.bdigital.ula.ve

Anexo 4. Cuello uterino con Schiller negativo.



www.bdigital.ula.ve

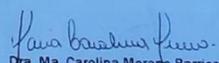
Anexo 5. Reporte de estudio citológico con resultado de LSIL/VPH



INFORME DE ESTUDIO CITOLÓGICO
Dra. María Carolina Moreno Barrios
Especialista en Citología Ginecológica y de glándula mamaria
Teléfono 0412-1236558

N°: [] Teléfono: [] Fecha: 01/03/2023
C.I.V: [] Edad: 33 Dirección: []
Fecha de la toma: 11/02/2023 FUR: [] Tipo de Muestra: Exo-endocervix
Embarazos: II Partos: I Abortos: [] Embarazo actual: ACO Hormonas DIU Mirena
Tratamientos previos: [] Bopsias previas: []
Citología anterior: hace 1 año, inflamatori moderado
Impresión clínica: Schiller (+)
Otra información: Lesion EBA R 9 Solicitante: []

Resultados:
Calidad de la muestra: Satisfactoria para valoración
En la muestra examinada se aprecian escasas células superficiales e intermedias con discariosis. Células intermedias con cambios colicíticos, patognomónicos de infección por papilomavirus. Citólisis. Reacción inflamatoria leve.

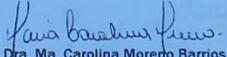

Dra. Ma. Carolina Moreno Barrios
Bioanalista-Citólogo
MSDS 10134

Categorización general: Anormalidades en células escamosas: Lesión Intraepitelial Escamosas de Bajo Grado/VPH

www.bdigital.ula.ve

Anexo 6. Reporte de estudio citológico con resultado de ASC-US.

 **INFORME DE ESTUDIO CITOLÓGICO**
Dra. Maria Carolina Moreno Barrios
Especialista en Citología Ginecológica y de glándula mamaria
Teléfono 0412-1236558 

Procedencia: La Grita N° Teléfono 0412-1236558 Fecha: 01/03/2023
Nombres: C.I.V: Edad: 19 Dirección:
Fecha de la toma: 16/02/2023 FUR: 25/07/2022 Tipo de Muestra Exo-endocervix
Embarazos: 1 Partos: Abortos: Embarazo actual: ACO Hormonas DIU Mirena
Tratamientos previos:
Citología anterior: no. Biopsias previas:
Impresión clínica: Schiller (+)
Otra información: Lesion labio posterior. EBA Solicitante:
Resultados:
Calidad de la muestra: Satisfactoria para valoración
En la muestra examinada se detectan cambios en la microbiota habitual que indican vaginosis bacteriana. Algunas células intermedias y superficiales muestran megalocariosis y geometrismo nuclear. Células de paraqueratosis presentes.
Células metaplásicas en diferentes grados de maduración, algunas con ligeros incrementos en el tamaño nuclear. Se sugiere seguimiento, según criterio clínico.

Dra. Ma. Carolina Moreno Barrios
Bioanalista-Citólogo
MSDS 10134

Categorización general: Anormalidades en células escamosas: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)

www.bdigital.ula.ve

Anexo 7. Fachada del Hospital Dr. Carlos Roa Moreno, La Grita Estado Táchira.

