

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO

Análisis de la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología de cuello uterino en el diagnóstico oportuno de esta condición para la interpretación de las nuevas recomendaciones de seguimiento y tratamiento de mujeres diagnosticadas con este virus.

Nombre de la Sustentante:

María Guadalupe Alvarado Jaén

Tutor:

Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Diciembre, 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y cirugía.

I Resumen

El cáncer de cérvix es uno de los más frecuentes en mujeres de todo el mundo, genera altas tasas de mortalidad, es el cáncer más prevenible, el inconveniente radica en que los países no cuentan con métodos de detección oportunos para detectar lesiones precancerosas a tiempo. El objetivo general de la investigación es analizar la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología de cuello uterino en el diagnóstico oportuno de esta condición para la interpretación de las nuevas recomendaciones de seguimiento y tratamiento de mujeres diagnosticadas. La metodología utilizada es de tipo revisión bibliográfica observacional transversal con diseño cuantitativo no experimental. Utilizar la prueba de VPH junto a la citología como método de tamizaje, genera mayor detección de neoplasia intraepitelial cervical, previniendo el desarrollo de cáncer in situ o invasivo en mujeres que presenten la infección por este microorganismo viral.

Abstract

Cervical cancer is one of the most frequent cancers in women worldwide, it generates high mortality rates, it is the most preventable cancer, the drawback lies in the fact that countries do not have timely screening methods to detect precancerous lesions intime. The general objective of the research is to analyze human papillomavirus serotyping as a complementary test to cervical cytology in the timely diagnosis of this condition for the interpretation of the new recommendations for follow-up and treatment of diagnosed women. The methodology used is a cross-sectional observational literature review with a non-experimental quantitative design. The use of the HPV test together with cytology as a screening method generates greater detection of cervical intraepithelial neoplasia, preventing the development of in situ or invasive cancer in women who present infection by this viral microorganism.

II. Agradecimientos

Quiero expresar mi eterna gratitud a esas personas que han sido parte fundamental en la culminación de mi tesis. A mi familia, que me han brindado su apoyo de forma incondicional. A mis amigos que han confiado en mí y me han brindado todo lo necesario para poder llegar hasta aquí. Quiero hacer una mención especial de agradecimiento a Doña Katty por su confianza y abrirme las puertas de su casa durante estos años de estudio para poder estar cada vez más cerca de mi meta y poder realizarme como profesional.

A mis compañeros de estudio, que durante estos años han estado cerca para brindarme su apoyo y cariño. A Paola y sus papás, gracias por estar ahí, siempre que los he necesitado. A Alisa, quién fue mi fiel compañera estos meses. A los profesores, que con dedicación y profesionalismo han sabido sacar lo mejor de mí en este proceso académico. Gracias por darme las herramientas necesarias para continuar en este proceso de aprendizaje que será constante.

Son muchas las personas que han estado a mi lado de una u otra forma y han sido claves para llegar a este momento tan importante de mi vida. A todos GRACIAS por creer en mí y hacer este sueño una realidad.

No quisiera cerrar este agradecimiento sin esta frase que resume todo lo que ha significado este trabajo arduo pero satisfactorio para mí. *“Bienaventurados los que saben dar sin recordar y recibir sin olvidar” Madre Teresa de Calcuta.*

Gracias a todos por todo y, por tanto.

III. Dedicatoria

Esta tesis la dedico a mi madre Odette, a mi hermano Valentín, a Jon y a mis padrinos Álvaro y Evelyn por ser parte fundamental en mi vida. Por enseñarme los principios y valores que son y serán mis pilares para salir adelante, pero especialmente por el amor incondicional de siempre.

No puedo dejar de mencionar a los que ya no están hoy físicamente conmigo y se marcharon creyendo fielmente que podría cumplir mis sueños.

Este logro es para ustedes.

IV. Tabla de contenidos

Tabla de contenido

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del problema.....	3
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo General.....	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación.....	6
1.5 Antecedentes	10
1.5.1 Antecedentes históricos	10
1.5.2 Antecedentes internacionales	11
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	14
2.1 Virus del papiloma humano	15
2.1.2 Estructura de los virus del papiloma humano	15
2.1.3 Ciclo de vida del VPH	16
2.1.4 Virología del VPH	17
2.1.5 Clasificación de los VPH según genotipos y enfermedades asociadas	19
2.1.6 Epidemiología.....	20
2.1.7 Transmisión	22
2.1.8 Factores de riesgo VPH	22
2.1.9 Fisiopatología de la infección por VPH.....	23
2.1.10 Manifestaciones clínicas	25
2.1.11 Evasión del sistema inmunológico	27

2.1.12	Diagnóstico Virus del Papiloma Humano	29
2.1.14	Vacunas en la prevención de VPH	41
2.2	Cáncer cuello uterino.....	49
2.2.1	Lesiones preinvasoras del cérvix	49
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....		74
3.1	Marco metodológico	75
3.1.1	Tipo de investigación.....	75
3.1.2	Diseño de la investigación	75
3.1.3	Alcance de la investigación	76
3.1.4	Fuentes de información.....	76
3.1.5	Criterios de búsqueda de información	77
3.1.6	Criterios de inclusión y exclusión.....	79
3.1.7	Proceso de selección de información.....	80
3.1.8	Clasificación de la información según niveles de evidencia	82
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS		84

V. Lista de tablas

Tabla 1. Funciones de las proteínas del VPH.	17
Tabla 2. Clasificación de tipos de VPH según riesgo oncogénico y enfermedades relacionadas.	20
Tabla 3. Mecanismos utilizados por el VPH para evadir el sistema inmune.	29
Tabla 4. Tipo de pruebas de VPH utilizadas para tamizaje.....	30
Tabla 5. Pruebas para detección de VPH aprobadas por la FDA.....	31
Tabla 6. Rendimiento de las pruebas de VPH utilizadas para tamizaje primario.....	38
Tabla 7. Vacunas profilácticas contra VPH.....	43
Tabla 8. Clasificación Richart para NIC.....	50
Tabla 9. Clasificación del sistema de Bethesda 2001.....	51
Tabla 10. Sistema Bethesda 2014, utilizado por profesionales de la salud ginecológica, para la interpretación adecuada del reporte de la citología cervical.....	61
Tabla 11. Comparativa de las recomendaciones anteriores y actuales emitidas por la ACS para la detección de CCU.....	70
Tabla 12. Criterios de búsqueda de la información.....	77
Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos.....	79
Tabla 14. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.....	83
Tabla 15. Artículos utilizados según el nivel de evidencia.....	85
Tabla 16. Distribución de frecuencias según nivel de evidencia utilizado.....	87
Tabla 17. Sensibilidad y especificidad según la técnica de detección utilizada en los diseños de estudio.....	88
Tabla 18. Información característica utilizada en los diseños de estudio para determinar las implicaciones del uso simultáneo de la prueba de VPH con la citología.	91

Tabla 19. Hallazgos e implicaciones de la pruebas de detección de ADN VPH.....	93
Tabla 20. Vacunas profilácticas utilizadas contra VPH en la prevención y eficacia contra lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino.	104
Tabla 21. Tipo de inmunogenicidad que producen las vacunas según el esquema de dosis utilizado.....	107
Tabla 22. Efectos de las vacunas sobre lesiones precancerosas y CCU.....	109

VI. Lista de figuras

Figura 1. Imagen genoma del VPH.....	16
Figura 2. Árbol filogenético de papilomavirus.....	18
Figura 3. Infección por VPH en cuello uterino.....	24
Figura 4. Diagrama de oncoproteínas E6 y E7, y de las proteínas supresoras tumorales p53, p21 y de retinoblastoma (Rb).	39
Figura 5. Mecanismo carcinogénico del VPH.....	40
Figura 6. Mecanismos de producción de vacunas profilácticas.....	42
Figura 7. Progresión de la infección natural de VPH a NIC y CCU.....	50
Figura 8. Estadificación del cáncer de cuello uterino. Clasificación FIGO.....	52
Figura 9. Tasas de incidencia (A) y mortalidad (B) estandarizadas por edad del cáncer de cuello uterino por país en 2020.....	53
Figura 10. Dispositivos de recolección de la muestra cervical.....	60
Figura 11. Análisis de la información.....	81
Figura 12. Niveles de evidencia según Sackett	82

Lista de abreviaturas

ACS: Sociedad americana contra cáncer

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGUS: Atipia de grado incierto en células glandulares

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ASC-H: Atipia en células escamosas que no excluyen lesión de alto grado

ASCUS: atipia en células escamosas de significado incierto

CCU: Cáncer cervicouterino

CH2: Captura de híbridos 2

CPA: célula presentadora de antígenos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

NIC: neoplasia intraepitelial cervical

OMS: Organización mundial de la salud

PCR: reacción en cadena de polimerasa

SIL: Lesión escamosa intraepitelial

TNF: Factor de necrosis tumoral

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VPH AR: Virus de papiloma humano de alto riesgo

VPH: virus de papiloma humano

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

En la presente investigación se pretende realizar un análisis de la literatura actual, sobre el uso de la serotipificación como prueba complementaria de la citología de cuello uterino. Ambas son pruebas de detección de serotipos de virus de papiloma humano. Esto con el propósito de lograr una adecuada interpretación sobre el uso simultáneo de las pruebas de tamizaje en el diagnóstico de cáncer cervicouterino según las nuevas recomendaciones de seguimiento de la Sociedad Americana Contra el Cáncer.

Es de vital importancia concientizar a la población sobre el problema de salud pública que representa el Virus del Papiloma Humano. El presente trabajo de investigación describirá las principales características de la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología en el diagnóstico de alteraciones del cuello uterino en mujeres adultas.

En esta misma línea de investigación, el presente trabajo pretende señalar las implicaciones del uso simultáneo de la citología de cuello uterino y de la serotipificación del virus del papiloma humano en el diagnóstico oportuno de lesiones premalignas y malignas de cérvix en mujeres adultas.

Así mismo brindar recomendaciones sobre las pruebas de tamizaje de detección temprana, con la finalidad de generar intervenciones adecuadas según resultados obtenidos de las pruebas diagnósticas.

Por último, se pretende determinar los efectos protectores de las vacunas contra el virus de papiloma humano en la prevención y protección en el desarrollo de cáncer cervicouterino, y finalmente mencionar las nuevas recomendaciones de seguimiento de las pruebas de detección de cáncer cervicouterino de la Sociedad Americana.

1.2 Planteamiento del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que el cáncer cervicouterino, se posiciona como el cuarto tipo de cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo, con una estimación de 604,000 casos nuevos y 342,000 muertes en el 2020. Más del 90% de las muertes estimadas se atribuyen a países de bajos o medianos ingresos¹.

En Costa Rica, se diagnostican anualmente alrededor de 367 casos nuevos por cáncer cervicouterino, además se posiciona como el quinto cáncer más frecuente en mujeres, y el tercero más frecuente, en mujeres en un rango de edad entre 15 y 44 años. La prevalencia de VPH 16 y 18 es de 3.3% en citologías normales².

La Sociedad Americana Contra el Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés), menciona diversos factores de riesgo que pueden favorecer el contagio de VPH. Dentro de estas se menciona el ser sexualmente activo desde una edad temprana, tener muchas parejas sexuales o una pareja considerada de alto riesgo³.

Aunque la sexualidad en todas las etapas del ser humano debe ser bien informada, se debe educar y reforzar de forma especial en la adolescencia. Durante ese periodo de descubrimiento y cambio, los adolescentes inician cada vez en edades más tempranas, su vida sexual sin la protección adecuada para evitar enfermedades de transmisión sexual tales como VPH.

Se debe sensibilizar a toda la población desde la óptica de la prevención primaria, sobre los riesgos de adquirir VPH, ya que el contacto directo durante las relaciones sexuales puede llegar a transmitirse, aun cuando no exista presencia evidente de lesiones que puedan advertir sobre dicha enfermedad.

El Instituto Nacional de Cáncer menciona que existen más de 200 tipos de virus de papiloma humano estudiados en la actualidad, los cuales se dividen en dos grupos

principales: serotipos relacionados con lesiones de bajo riesgo como las verrugas genitales y los serotipos de alto riesgo que invaden el cuello uterino, los cuales suelen causar lesiones que pueden desencadenar el desarrollo de cáncer cervicouterino, aunque en ocasiones los síntomas no son fáciles de detectar ⁴.

La OMS, menciona que, dentro de los análisis de detección de VPH, la prueba basada en la tipificación del VPH es más eficaz que la prueba citológica destinada a la detección del cáncer, con mayor frecuencia en países de medianos y bajos ingresos, ya que es menos propensa a problemas de calidad. Además, la prueba de VPH es objetiva, más sencilla, y permite con más eficacia prevenir lesiones asociadas al cáncer ¹.

Las pruebas de tamizaje para detección temprana del VPH son determinantes para realizar intervenciones adecuadas. Según resultados obtenidos de las pruebas diagnósticas, no todos los países a nivel mundial pueden realizar la prueba de VPH por sí sola o en conjunto con la citología uterina, debido a los costos que pueden generar.

Ante dicha problemática, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la utilidad de la serotipificación del virus del papiloma humano junto con la citología de cuello uterino, como método de tamizaje oportuno en la detección de lesiones precancerosas que ayuden a disminuir la mortalidad del cáncer cervicouterino?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología de cuello uterino en el diagnóstico oportuno de mujeres con esta condición para la interpretación de las nuevas recomendaciones de seguimiento y tratamiento de mujeres diagnosticadas.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Describir las principales características de la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología en el diagnóstico de alteraciones del cuello uterino en mujeres adultas.
2. Identificar las implicaciones del uso simultáneo de la citología de cuello uterino y de la serotipificación del virus del papiloma humano en el diagnóstico de esta enfermedad en mujeres adultas.
3. Determinar los efectos protectores de las vacunas contra el virus del papiloma humano en la prevención y protección en el desarrollo de cáncer cervicouterino.

1.4 Justificación

El principal agente viral asociado a cáncer cervicouterino corresponde al virus de papiloma humano, este es altamente transmisible a través de contacto sexual, se conoce como principal causa en 90 % de los casos. Se puede evidenciar a través de la literatura con gran evidencia científica que, el cáncer cervicouterino se puede prevenir de forma eficaz mediante programas de detección de alta calidad y bien organizados, sin embargo, la infraestructura y los recursos sanitarios no son suficientes para llevar a cabo estos programas de tamizaje. No obstante, las pruebas de detección del ADN del VPH son una herramienta ampliamente estudiada que genera grandes expectativas para mejorar la prevención de esta patología^{62,75}.

Según GLOBOCAN, (Observatorio Global de Cáncer por sus siglas en inglés) en 2020 el cáncer de cérvix se sitúa como la cuarta neoplasia maligna más frecuente en mujeres en todo el mundo².

La organización mundial de la salud (OMS), en el 2018 emitió un llamado global a tomar acciones en todos los países para eliminar el cáncer cervicouterino como problema de salud pública, determinando como objetivo de eliminación una tasa de incidencia menor o igual a 4 casos de cáncer invasivo por cada 100 000 mujeres. Para llevar a cabo dicho objetivo mencionan 3 pilares esenciales con metas que debe cumplir cada país dentro de estos se encuentra: 1. la vacunación en 90% de las niñas de 15 años, 2. realizar una prueba de alto rendimiento en el 70% de mujeres examinadas a los 35 años y otra a los 45 años, 3. Que exista un porcentaje atribuible al 90 % para tratar lesiones precancerosas y manejo adecuado de cáncer⁷⁴.

La Sociedad Americana contra el Cáncer en sus nuevas recomendaciones publicadas en el 2020, recomienda la prueba primaria de VPH (prueba por sí sola, aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)) como prueba de elección en detección de Cáncer cervicouterino para mujeres en un rango de 25 a 65 años. Así mismo, menciona que de no ser posible realizar la prueba de VPH sola, se recomienda hacer citología

cervicouterina, ya sea como prueba conjunta (Prueba de VPH + citología cervicouterina) o la citología cada 5 años³.

En Estados Unidos más del 50% de mujeres que son diagnosticadas con cáncer de cérvix, no han realizado una prueba de detección en los 5 años anteriores, principalmente aquellas que no cuentan con seguro médico, en este país la incidencia anual para el 2015 fue de 7,4 casos por 100 000 mujeres, con una mortalidad respectiva de 2,3 mujeres por 100 000 mujeres. ⁶²

Dado que la citología se basa en la interpretación clínica de los cambios celulares que ocurren en el cérvix, una prueba positiva genera que el médico a cargo del cribado este atento a anomalías reales que se pueden pasar por alto, aunque también pueden dar lugar a cambios celulares clínicamente insignificantes y producir falsos positivos debido a la baja especificidad y sensibilidad de la prueba⁵.

En Latinoamérica el uso de la citología cervical no ha logrado generar un adecuado impacto en la reducción de la mortalidad en relación con otros países desarrollados, ya que, aunque existe la disponibilidad de la citología cervical, mueren alrededor de 32 000 mujeres cada año por cáncer de cérvix, demostrándose que, aunque existe adecuado control de calidad el uso de la citología presenta una baja sensibilidad⁶.

Algunos países obtienen éxito con sus programas de tamizaje, aunque sea sólo con una prueba de tamizaje como la citología cervicouterina, esto se debe a la repetición constante de la misma y el seguimiento sistematizado en aquellas mujeres que presenten resultados con anomalías en la prueba citológica, no obstante programas de detección basados exclusivamente en cribado con citología convencional de cérvix ha sido el método de elección durante muchas décadas, si bien es cierto ha sido de ayuda en la disminución sustancial de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, rara vez han logrado disminuir la incidencia y mortalidad en países donde existe dificultad para alcanzar grandes porcentajes de cobertura, además de un amplio y complejo proceso para llevar a cabo la recolección de la muestra. ⁶.

La prueba de VPH en intervalos ampliados para el seguimiento y detección actualmente está sustituyendo el cribado cervical en el mundo. Es importante reconocer que la interpretación de la prueba de VPH tiene una tasa de positividad superior a la citología, y muchos de los resultados positivos obtenidos no indican un riesgo absoluto de cáncer⁷.

De acuerdo, con lo expuesto por diversos autores en distintas revisiones de la literatura, esta prueba de VPH como tal, permite mejorar la identificación de serotipos de alto riesgo de virus de papiloma humano, que pueden culminar en lesiones o alteraciones patológicas producidas por virus de alto riesgo oncogénico. Debido a sus características, y al alcance en la prevención del desarrollo de la enfermedad, es importante incluirla en programas de tamizaje que ayuden de forma más oportuna en la detección de lesiones.

La combinación de ambas pruebas (serotipificación junto con citología), puede presentar una sensibilidad hasta un 100% y especificidad de un 93%, pero la diferencia de costos sigue generando inconvenientes para realizarlas juntas, permitiendo que la citología cervical sea el principal método de tamizaje en países de bajos o medianos ingresos⁶.

Incorporar la prueba de ADN del VPH junto a la citología cervicouterina, ha logrado disminuir de forma significativa la incidencia de cáncer, además de adecuada detección de lesiones de alto grado en mujeres afectadas por esta condición. El objetivo principal de realizar estas pruebas radica en detectar el estado preinvasor o premaligno del cáncer, tratando estas lesiones a tiempo y evitando así el desarrollo o progreso de cáncer⁸⁰.

Introducir esquemas de vacunación profiláctica es una estrategia de prevención primaria utilizada en los últimos 10 años, esta ha sido ampliamente reconocida como una oportunidad eficaz en reducir sustancialmente la carga de enfermedades asociadas a VPH en países de América Latina⁵¹.

El uso de ambas pruebas son una consideración importante en el tamizaje de cáncer cervicouterino, ya que mejora la adherencia al diagnóstico. Además, una de las ventajas de realizar las pruebas juntas es que permite mejorar el valor predictivo negativo de la citología, lo que favorece que la periodicidad sea en intervalos prolongados y así se logre disminuir costos en programas de salud ⁶. Por otra parte, las nuevas recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de cáncer cervicouterino publicadas en 2020 pueden no estar al alcance de la salud pública de todos los países que realizan pruebas de detección y tamizaje, esto podría generar repercusión en la aparición de nuevos casos, así como en el porcentaje de mortalidad.

En relación con lo anterior, el presente trabajo de investigación pretende, realizar un análisis correlacional sobre las pruebas de tamizaje mencionadas en el presente estudio, además de la adecuada precisión y eficacia al utilizar dichas pruebas en conjunto, en la detección oportuna de lesiones premalignas o malignas en mujeres que puedan ser afectadas por esta patología.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

De acuerdo con, lo expuesto por Nieminen et al.⁸, en su estudio transversal, realizaron una comparación de la prueba de VPH versus la prueba convencional y automatizada de cribado de Papanicolau para prevenir cáncer de cuello uterino, con la finalidad de evaluar nuevas técnicas en programas de screening contra cáncer primario. La muestra consistió en 2032 muestras consecutivas de frotis cervicouterino. La población en estudio correspondía a 1999 mujeres de tres departamentos de ginecología del Hospital Central Universitario de Helsinki. Los resultados de este estudio lograron demostrar que sea cual sea el método para utilizar la citología vaginal es muy diferente a la prueba de ADN de VPH.

Sanoja⁹, en su estudio descriptivo y de corte transversal, analizó la detección y tipificación del virus del papiloma humano utilizado reacción en cadena de polimerasa (PCR) en citologías de estudiantes universitarias de Venezuela. La población consistió en mujeres estudiantes de la Universidad de Carabobo Venezuela que asistieron a jornadas de salud ginecológica responsable en los meses de mayo y agosto de 2009. La muestra utilizada consistía en 43 estudiantes entre los 17 y 41 años a las cuales se les realizó citología convencional y diagnóstico molecular. Los resultados demostraron que, de las 43 muestras obtenidas, el 34,9% presentaba ADN de virus de papiloma humano en la prueba PCR, y el 20,9% de los resultados citológicos demostraban casos con VPH, logrando identificar predominio de tipos de bajo riesgo. Aunque, se determinó la necesidad de hacer estudios más amplios, para identificar con mayor precisión la frecuencia y genotipos virales.

Curiel et al.¹⁰, en su estudio prospectivo, evaluaron la identificación mediante prueba citológica para identificar papiloma humano y la correlación existente con PCR. La población incluía 55 pacientes con cambios en el estudio citológico. La muestra en estudio se exploró mediante PCR en segunda toma bajo exploración colposcópica. Como parte de los resultados 33 (60%) de las 55 pacientes resultaron positivas para VPH, además 10 casos con lesión colposcópica el PCR no detectó ningún VPH.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Por otra parte, Yuxi et al.¹¹, en su estudio retrospectivo, evaluaron la prevalencia de serotipos causantes del virus de papiloma humano, asociados a lesiones cervicales en mujeres de Ecuador. La población consistió en 10 artículos de mujeres de diversas edades que tenían relaciones sexuales y presentaban o no alguna alteración relacionada a lesión intraepitelial, la muestra consistía en cepillado cérvico uterino. Con la investigación se logró evidenciar que no se podía establecer una prevalencia determinada de los serotipos de VPH global debido a las diferencias significativas, en variables, estudio, edad y zona geográfica, ya que no se contaba con estudios realmente confiables para ser considerados en la investigación.

Además, Medina et al.¹², en su estudio transversal descriptivo, evaluaron el conocimiento del virus del papiloma humano y su vacuna en mujeres de una zona rural de Querétaro, México. La población consistió en mujeres de 20 a 40 años y el tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia. Como instrumento se utilizó “el VPH y su salud” utilizando datos sociodemográficos, conocimientos de VPH y su vacuna, fuentes de información y aspectos de salud. Ante dicha investigación se evidenció que el 40% de las mujeres presentaban conocimiento deficiente, ya que las creencias socioculturales influían en la realización de conductas preventivas.

Méndez et al.¹³, en su estudio, evaluaron la prevalencia de la infección por virus del papiloma humano en pacientes con citología de cuello uterino negativa durante el periodo entre marzo 2006 y 2012. La población consistió en mujeres en un rango de edad de 13 a 89 años que acudieron a consulta de rutina de pesquisa de cáncer de cuello uterino, el tipo de muestra realizada corresponde a 3883 pruebas citológicas convencionales de cuello uterino según el sistema Bethesda. Se logró evidenciar 3551 (94,0%) de las pruebas citológicas eran negativas para lesión intraepitelial o malignidad, 201 (5,2%) de las muestras mostraron anomalías en las células epiteliales, además la prevalencia general de la infección por virus de papiloma humano en casos de lesión intraepitelial o malignidad fue de 28,5%.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Aparicio et al.¹⁴, en su estudio transversal descriptivo, evaluaron la medición de resultados en el programa de detección temprana y atención oportuna de cáncer cervicouterino en 3 redes de atención (Hospital México, San Juan de Dios y Calderón guardia) en el sistema público de salud de Costa Rica, la población en estudio se obtuvo mediante registros de la Caja Costarricense de Seguro social (CCSS) basados en un censo del 2000, la muestra consistió en 639.229 citologías realizadas en un período de 2004-2005, además de muestra representativa de citologías alteradas que corresponden a 7.342 muestras, y 7.729 colposcopías realizadas en 2005. Esta prueba aportó que existe variabilidad en la oportunidad de la confirmación diagnóstica de las citologías cervicovaginales que se encuentran alteradas entre áreas sanitarias y redes de atención, además de que existen problemas en la gestión de citas y debilidades en la educación de las usuarias respecto al diagnóstico confirmatorio. Como parte de los resultados de este estudio un 42% de las áreas sanitarias presentaban una cobertura de Papanicolau inferior al promedio nacional. En el primer nivel de atención oportunamente se realizaban derivaciones de citologías alteradas para su confirmación en un 97% de los casos. Por otro lado, la red del hospital Calderón Guardia presentaba el mejor desempeño respecto a la gestión de citas para confirmación diagnóstica, en relación con la red del hospital San Juan de Dios, donde se perdían oportunidades por el otorgamiento tardío de las citas brindadas por el personal de salud.

Santamaría et al.¹⁵, en su estudio descriptivo de corte transversal realizado a partir de la encuesta nacional de hogares de 2014, evaluaron las inequidades en la detección temprana del cáncer de cérvix, como parte de una realidad en la población costarricense. La muestra final consistió en 11 578 mujeres. La población estaba basada en mujeres en un rango de edad de 20 a 40 años que pertenecían a 6 regiones de planificación del país. La población en estudio debió contestar el módulo específico sobre tamizaje del cáncer cervicouterino (CCU) de la encuesta que formaba parte del estudio. Los resultados demostraron que aquellas mujeres residentes de la región central, en comparación a las de las regiones Chorotega, Pacífico central y Huetar Caribe eran más propensas a haberse realizado la última citología vaginal en un lapso de 5 años o más, y no en 1 o 2 años. Además, se encontraron brechas

generacionales respecto al uso del Papanicolau, ya que hay una asociación entre la edad y la predisposición a no aplicar adecuadamente la prueba, de modo que en Costa Rica la mortalidad y morbilidad asociado a CCU presenta brechas regionales que están marcadas por distintas diferencias sociales y económicas, generando desventajas que promuevan la vulnerabilidad de las mujeres que residen en diversos lugares.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

A continuación, se presenta una serie de definiciones que ayudan a contextualizar y mejorar la comprensión del análisis de la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología de cuello uterino en el diagnóstico oportuno de esta condición para la interpretación de las nuevas recomendaciones de seguimiento y tratamiento de mujeres diagnósticas con este virus.

2.1 Virus del papiloma humano

En el siguiente apartado se describe información sobre el virus del papiloma humano, como principal precursor de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

2.1.1 Definición

El virus de papiloma humano es el principal agente asociado a cáncer de cérvix, en la actualidad se han identificado más de 200 tipos de VPH, se clasifican de acuerdo con la estructura del genoma viral y el tropismo (preferencia) por tejidos epiteliales escamosos¹⁷.

2.1.2 Estructura de los virus del papiloma humano

Este virus consta de un diámetro de 55nm, el cual se replica en el núcleo de las células epiteliales escamosas. La cápside (proteínas que recubren el material genético) contiene dos proteínas estructurales: L1 y L2). El genoma del VPH está constituido por ADN circular, de doble cadena, además el genoma está constituido por tres regiones fundamentales: La región de control o no codificadora (RNC) esta representa un 10% del genoma, se encarga de regular el ciclo de vida del virus. La región temprana (E por sus siglas en inglés) codifica en un 50% la estructura del genoma, esta región tiene la función principal de codificar las proteínas E1, E2, E3, E4, E5, E6 Y E7 para la expresión, replicación y supervivencia de los genes virales. Mientras que la región tardía (L, por sus siglas en inglés) codifica el 40 % de la estructura del genoma y se encarga de codificar proteínas estructurales L1 y L2¹⁸.

Figura 1. Genoma del VPH.

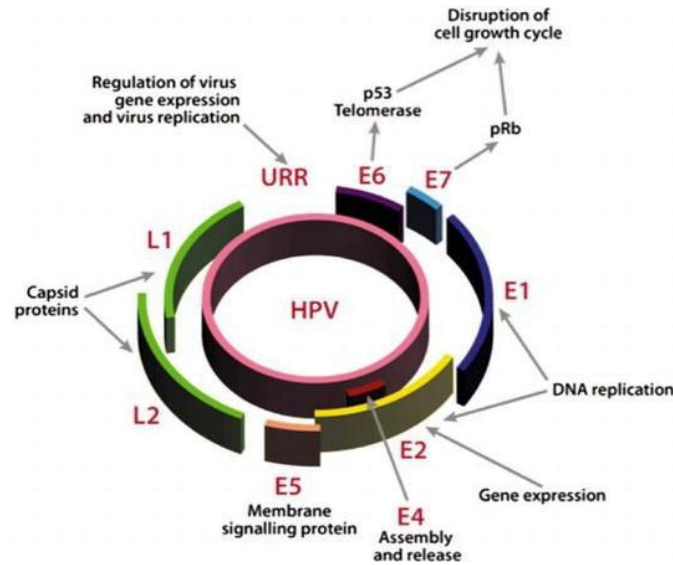


Imagen del genoma de VPH, en el cual se expresa el ADN circular de doble cadena del virus. está compuesta por la región reguladora que contiene sitios de unión activadores y represores de transcripción. Los genes E6 y E7 alteran los genes supresores de tumores p53 y del retinoblastoma. Y las proteínas tardías L1 y L2 codifican proteínas de la cápside viral.

Fuente: a partir de la referencia ¹⁹

2.1.3 Ciclo de vida del VPH

Los virus del papiloma son altamente epiteliotrópicos; específicamente, establecen infecciones productivas solo dentro de los epitelios estratificados de la piel, el tracto anogenital y la cavidad oral. El ciclo de vida viral está relacionado con la diferenciación de la célula epitelial infectada. Se cree que el ciclo de vida se inicia por la infección de las células epiteliales basales, presumiblemente en los sitios de lesión²⁰.

En el contexto del cáncer de cuello uterino asociado al VPH, el ciclo de vida viral se altera de dos maneras fundamentales. En primer lugar, los cambios histopatológicos progresivos que surgen en el epitelio cervical incluyen la pérdida de la diferenciación terminal. Esta inhibición del proceso de diferenciación conduce a un estado celular que no puede soportar el ciclo de vida viral completo. En segundo lugar, el genoma de ADN viral

circular, que normalmente reside como un plásmido nuclear, a menudo se integra en el genoma del huésped y, por lo tanto, se interrumpe y su replicación es defectuosa²⁰.

A continuación, se presenta la **(tabla.1)** la cual menciona las proteínas del VPH y además la función específica que cumple cada una.

Tabla 1. Funciones de las proteínas del VPH.

Proteína	Función
E1	Necesaria para replicación viral, se une a una secuencia de ADN específica.
E2	Principal regulador en la transcripción de genes virales
E4	Facilita el ensamblaje del virus y su liberación, actúa de manera tardía en el ciclo celular.
E5	Induce la proliferación celular no programada e inhibe la apoptosis.
E6	Incapacidad de unirse y degradar a la proteína supresora de tumores produciendo descontrol en la división y destrucción celular. Afecta vías transcripcionales, anula respuestas al daño del ADN e inmortaliza células.
E7	Interactúa en el ciclo celular con reguladores negativos, esta también participa en la inducción de la proliferación celular no programada.
L1	Es la proteína estructural viral más importante de los VPH, facilita el ensamblaje del virión, interactúa con el ADN y con los receptores celulares.
L2	Proteína estructural se encuentra en menor cantidad, facilita el ensamblaje del virión, interactúa con el ADN y con los receptores celulares.

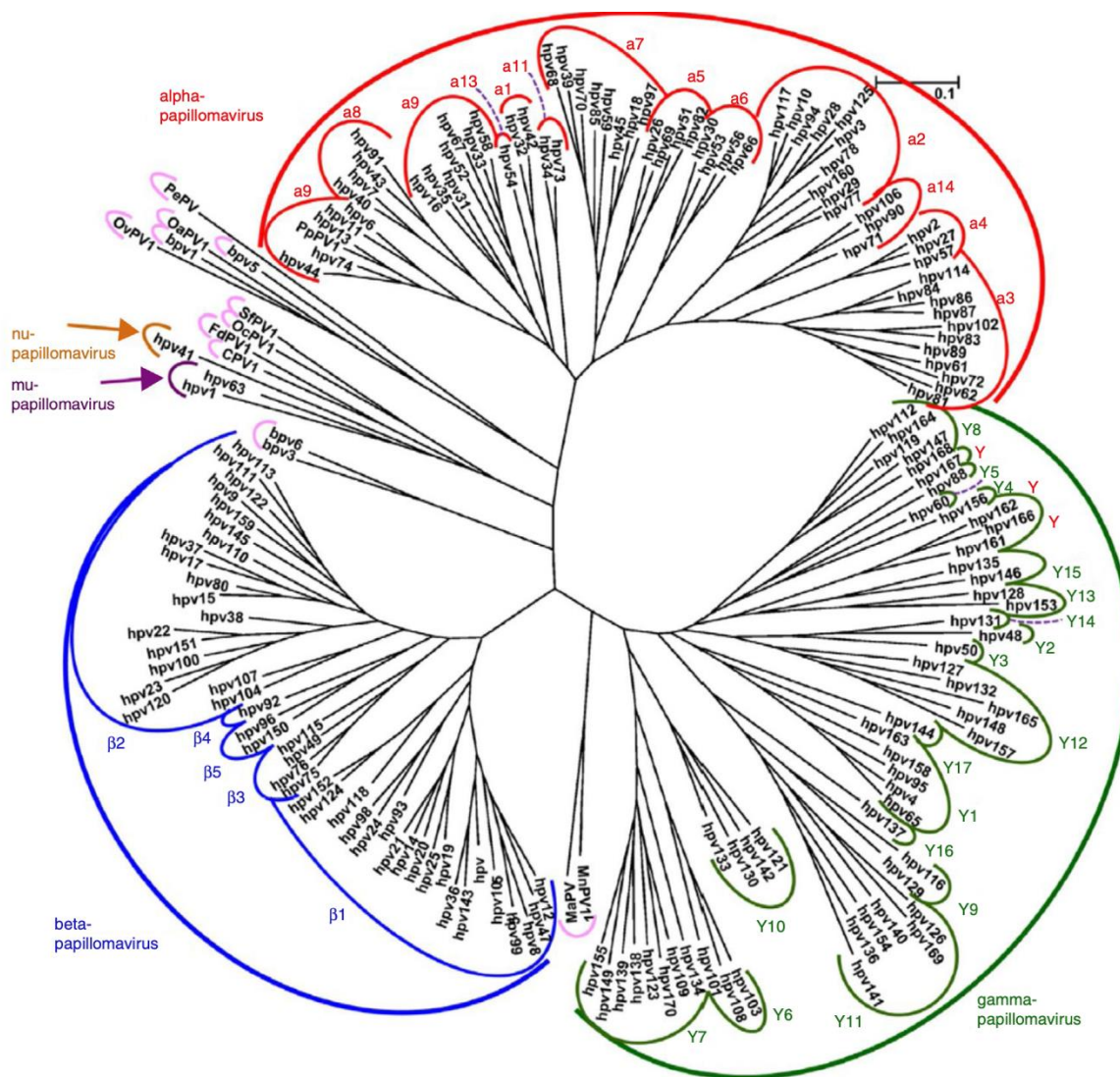
Fuente: imagen obtenida de la referencia²⁰.

2.1.4 Virología del VPH

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papillomaviridae. Se encuentra integrado en diversos géneros (Alpha-, Beta-, Un- y Mupapilloma-virus. En la **(fig. 2)** se ejemplifica el árbol filogenético, de los que se han identificado más de 200 tipos asociados al VPH ²¹. Los genotipos del género Alphapapillomavirus se han descrito como causantes de

cáncer. Los Betapapillomavirus y Gammapapillomavirus generalmente suelen producir infecciones asintomáticas, aunque los estados de inmunosupresión pueden provocar el desarrollo de papilomas cutáneos o bien, aumentar la predisposición al cáncer de piel ²².

Figura 2. Árbol filogenético de papilomavirus.



Nota: Árbol filogenético en el cual se ejemplifican la relación evolutiva de 100 tipos de VPH recalando especies alfa, principales VPH-AR.

Fuente: imagen obtenida de la referencia²¹.

2.1.5 Clasificación de los VPH según genotipos y enfermedades asociadas

De acuerdo con sus propiedades genéticas los VPH se dividen en 2 grupos principales: los de alto riesgo (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66), que son considerados los responsables del 70% de cáncer cervical invasor además de otros tipos de cáncer, y los de bajo riesgo (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 8) se asocian en un 90% en el desarrollo de lesiones benignas como por ejemplo las verrugas genitales²³. Los genotipos 16 y 18 del VPH se clasifican como carcinógenos cervicales, el genotipo 16 es el más importante ya que se asocia a un 50% de casos de CCU, mientras que el genotipo 18 es el segundo carcinógeno cervical más importante responsable del 15% de los CCU ²¹.

Cabe mencionar, que los genotipos de bajo riesgo, incluidos el VPH 6 o el VPH 11, generalmente causan enfermedades benignas, mientras que otros genotipos clasificados como probables o posiblemente cancerígenos rara vez se encuentran en los estudios con la frecuencia necesaria para establecer una correlación evidente ²¹.

Yokoji et al. ²⁴ en su revisión sistemática y metaanálisis sobre asociación de anticuerpos contra el VPH de tipo específico adquiridos de forma natural y posterior redetección del VPH, utilizaron modelos de forma aleatoria para agrupar las medidas de asociación de los anticuerpos contra el VPH que se adquieren de forma natural frente a la detección de incidentes posteriores y la persistencia del VPH. Dentro de su estudio se menciona que la infección causal por VPH en su mayoría desaparece en un rango de 1 a 2 años mediante la respuesta inmunológica mediada por células y la posterior generación de anticuerpos neutralizantes séricos (IgG) contra la proteína L1 de la cápside del VPH. Aunque la mayoría de las infecciones desaparecen espontáneamente, algunas no lo hacen y persisten a lo largo de los años generando alteraciones celulares y progresivamente desencadena el cáncer.

Tabla 2. Clasificación de tipos de VPH según riesgo oncogénico y enfermedades relacionadas.

Genotipos	Riesgo oncogénico	Enfermedad Asociada
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Alto riesgo	Cáncer cérvix, vaginal, vulvar, anal, pene, orofaríngeo, además de lesiones precursoras asociadas
6, 11	Bajo riesgo.	Condilomas acuminados, papilomatosis laríngea recurrente
68	Carcinogénico probable	Cáncer cérvix
5,8	Carcinogénico posible	Epidermodisplasia verruciforme
26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 73, 82, 85, 97	Carcinogénico posible	Asociación a cáncer y lesiones no confirmadas precancerosas

Fuente: elaboración propia, con base en la referencia ²¹.

2.1.6 Epidemiología

Como parte de la epidemiología existente del virus del papiloma humano, más de un 80% de la población sexualmente activa contraerá la infección por VPH en algún momento de la vida, ya que esta infección se considera la enfermedad de transmisión sexual más común a nivel mundial. La incidencia máxima ocurre en edades entre 15 a 25 años, relacionándose con el número de parejas y contactos sexuales. La prevalencia puede verse disminuida después de los 25 años debido a la rápida eliminación del virus mediante un sistema inmunológico competente y la estabilidad sexual. Generalmente la mayoría de las infecciones genitales producidas por VPH son asintomáticas y transitorias²¹.

Al ser el principal agente relacionado con cáncer de cuello uterino (CCU), le confiere actualmente una prioridad en salud pública en todo el mundo, geográficamente la prevalencia del VPH varía según regiones y continentes. Lugares como África Oriental y América Latina documentan ser regiones con alta prevalencia del virus, pero la prevalencia más alta se encuentra en mujeres que pertenecen a regiones asiáticas pertenecientes específicamente a las regiones oriental, central y meridional (en donde la mitad de los asiáticos son portadores del VPH), en comparación a países europeos donde la prevalencia es baja, lo cual demuestra que las tasas de infección son mucho mayor en países en vías de desarrollo que en aquellos países desarrollados. La incidencia en hombres por infección genital es casi similar a la existente en mujeres (3,5- 45% frente a 2-44 respectivamente).²¹

Los hombres portadores de VIH (virus inmunodeficiencia humana) y los homosexuales tienen un mayor riesgo de infección anal además de tener tasas de incidencia más altas en comparación a los hombres heterosexuales. Las tasas de infección en todos los hombres son igual de alta en jóvenes como en los de mayor edad, sin que exista fluctuaciones en picos de presentación asociados con la edad. Sin embargo, las mujeres, principalmente aquellas que se ubican en otras regiones con distinta cultura, o aquellos países donde se llevan a cabo matrimonios precoces inician relaciones sexuales a temprana edad generando tasas de mayor prevalencia, con predominio de genotipos de alto riesgo. El poco acceso a programas de tamizaje y la disminución en atención de salud sanitaria influye en la incidencia y prevalencia en diversas zonas geográficas²¹.

En esta misma línea, cabe mencionar que la prevalencia de los genotipos difiere según la zona geográfica en donde se presenten aunque las enfermedades asociadas descritas sean las mismas según los tipos virales, en consecuencia, los genotipos de VPH de alto riesgo 16 y 18 son menos prevalentes en regiones y países desarrollados, sin embargo en los países subdesarrollados su prevalencia aumenta, esto podría evidenciarse primordialmente por la diferencia en la carga viral asociada a las características moleculares, las altas tasas de personas con afectación del sistema inmunitario, la disminución en la atención de la salud y la fragilidad en la vacunación²¹.

2.1.7 Transmisión

La principal vía de transmisión de VPH es mediante el contacto sexual, aunque también se transmite mediante vías no sexuales, como lo es la transmisión vertical (exposición a través del tracto genital mediante el trabajo de parto), en la literatura actual se documenta que se puede detectar ADN de VPH en células placentarias a través de la transmisión intrauterina, células reproductivas en el instante de la fertilización o justo después de esta, en células sanguíneas, además de niños y lactantes que nunca tuvieron contacto sexual ²².

2.1.8 Factores de riesgo VPH

Un factor de riesgo es cualquier condición que potencie la probabilidad de contraer una infección o desarrolle una enfermedad, dentro de los factores de riesgo para contraer virus de papiloma humano se encuentran los antecedentes sexuales, ya que el riesgo aumenta con mayor exposición al VPH y esto podría ocurrir al ser sexualmente activo desde temprana edad, tener muchas parejas sexuales o bien, el hecho de tener una sola pareja que se considere de alto riesgo (con infección de VPH o tenga varios compañeros sexuales)³.

El tabaquismo genera que el sistema inmunológico sea menos eficaz a la hora de combatir las infecciones que se producen por VPH, ya que las sustancias presentes en el cigarrillo son absorbidas y se diseminan por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo, estas sustancias deterioran o alteran el ADN de las células, así contribuye al inicio de la infección. Un sistema inmunológico inmunodeficiente o inmunocomprometido, además de los pacientes que utilizan medicamentos para suprimir la respuesta inmunológica, producen mayor riesgo para contraer VPH ³.

La infección por Chlamydia Trachomatis es producida por una bacteria muy común que afecta el sistema reproductor, esta bacteria facilita el crecimiento y alojamiento del virus en las células del cuello uterino. La situación económica es un factor de riesgo importante a la hora de contraer el virus, esto debido a que mujeres con bajos ingresos pueden no tener fácil acceso a los servicios de salud, para realizarse las pruebas de detección de VPH por lo que no reciben ningún tipo de control en detección, manejo y seguimiento del virus ³.

2.1.9 Fisiopatología de la infección por VPH

El virus del papiloma humano inicia el ciclo de vida, ingresando su partícula viral a las células basales que se encuentran en división del epitelio estratificado cutáneo o mucoso mediante pequeñas microabrasiones o heridas producidas al epitelio. Una vez ingresado en la célula, debe existir unión de la partícula viral a proteoglicanos de sulfato de heparán justo en la membrana basal, posteriormente se producen una serie de cambios conformacionales importantes en los queratinocitos que favorece la entrada viral²⁵.

El ingreso de la partícula viral a los queratinocitos basales ocurre mediante el proceso de endocitosis, en donde la proteína L2 se introduce en la membrana y recubre el virus en una vesícula de membrana, luego de esta interacción esta proteína facilita el transporte del VPH al núcleo del huésped. Durante la fase de mitosis, se produce la ruptura de la envoltura nuclear, esto propicia que la vesícula ingrese al núcleo y se asocie con cromosomas del huésped. Son tres, las fases de replicación del ADN viral que utiliza el genoma del VPH: amplificación inicial, mantenimiento y amplificación vegetativa²⁵.

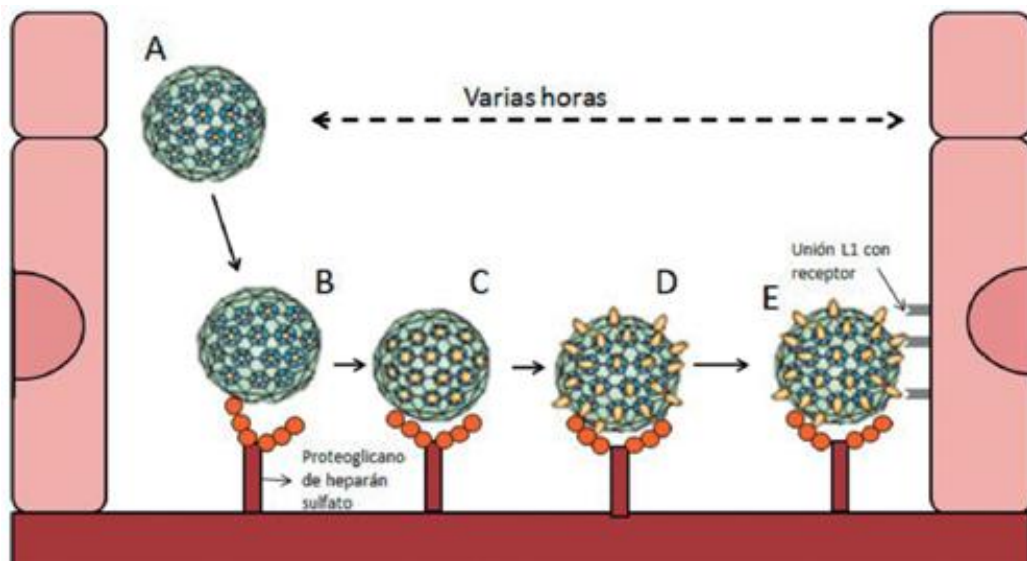
La primera es la ampliación inicial en donde el genoma viral se somete a rondas continuas de replicación del ADN para generar poca cantidad de genomas que persisten en las células basales autorrenovables del epitelio inferior, estas células basales infectadas son la base de la lesión infectada, ya que sirven como reservorio para la infección persistente por VPH. La segunda fase o de mantenimiento se lleva a cabo en las células de proliferación, donde los genomas virales se replican junto al ADN de la célula huésped. La cantidad de copias virales que mantiene constante hasta que ocurre la diferenciación y movimiento de las células hacia la superficie del epitelio. Por último, se empaqueta el genoma y la descendencia viral se elimina en escamas de la superficie del epitelio estratificado²⁵.

Los virus de alto riesgo alteran el ciclo celular promoviendo la división celular continua, con una proliferación de tipo monoclonal de células indiferenciadas y acumulación de daño genético en las células. Además, el virus es capaz de evadir el sistema inmunológico

mediante diversos mecanismos, principalmente en etapas tempranas el virus evita la inflamación aguda, lo que genera facilidad en la persistencia del virus y desarrollo de la enfermedad²³.

La fisiopatología de la enfermedad es determinante en la diferenciación y aparición del tipo de infección que va a afectar al huésped ya que existen 2 tipos de infecciones que se pueden presentar por el VPH. En la infección latente por VPH, el ADN viral permanece de forma circular libre, sin replicarse en el núcleo, tampoco produce cambios morfológicos que sean capaces de identificarse, únicamente se puede realizar mediante métodos moleculares. Por otra parte, la infección activa se caracteriza por una replicación del ADN viral con potente actividad, se generan viriones en la fase de mitosis, y una vez se han diferenciado las células mediante la producción de proteínas de cápside y grandes cantidades de ADN viral, se producen cambios morfológicos los cuales se pueden detectar mediante estudios histológicos y citológicos²⁶.

Figura 3. Infección por VPH en cuello uterino



Nota: proceso en el que ocurre la infección del VPH en el cérvix, A) se da la entrada del virión a la parte basal del epitelio. B) ocurre la compenetración del virión con los proteoglicanos de heparán sulfato presentes en la membrana basal. C y D) momento en donde las proteínas L1 (espículas de color amarillo) sufren cambio es su estructura para

ayudar su ensamblaje al receptor. E) Finalmente ocurre la unión del virión con el queratinocito que se encuentra en la parte basal.

Fuente: imagen obtenida de la referencia²⁷.

2.1.10 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas producidas por la infección de virus de papiloma humano son variables, se puede manifestar desde estadios asintomáticos con resolución espontánea de la enfermedad hasta la manifestación de lesiones benignas, lesiones precancerosas o procesos cancerígenos como tal. Actualmente en ambos sexos la infección por el virus de VPH suele ser transitoria en el 75-90% aproximadamente de los casos. El tiempo de eliminación del virus (aproximadamente 2 años) varía según la carga viral, el tipo de VPH, competencias inmunitarias o el sitio de lesión según la anatomía²⁸.

Los condilomas acuminados son parte de las manifestaciones clínicas más comunes presentes en el desarrollo de VPH, estas corresponden a lesiones benignas con características proliferativas, múltiples o únicas, de color blanco grisáceo, rosadas o pigmentadas, con superficies de tipo filiformes o papilomatosas. Suelen ser lesiones sésiles, pediculadas o aplanadas, localizadas con mayor frecuencia en zonas de mayor traumatismo durante el acto sexual como lo es la región anogenital. También se pueden encontrar en pubis, regiones inguinales, perianales, perineales, uretra, vagina, cavidad oral o canal anal. Pueden ser lesiones muy pequeñas de milímetros, lesiones de gran tamaño que abarquen varios centímetros. La evolución de las lesiones no se puede determinar de manera establecida, ya que estas pueden crecer y llegar a abarcar grandes dimensiones o bien, pueden estabilizarse y remitir espontáneamente hasta su completa desaparición²².

Con relación a lo anterior, el virus de papiloma humano también puede presentar manifestaciones clínicas que no están asociadas al contacto sexual, dentro de estas se incluyen las verrugas en piel (verrugas vulgares, plantares y planas), son lesiones benignas, usualmente pequeñas que tienen predominio de aparición en cara, cuello, plantas de manos

o pies. Se transmiten por contacto y suelen afectar con mayor predominio a adultos jóvenes y niños, estas lesiones suelen ser asintomáticas, desaparecen espontáneamente en 2 meses y los genotipos que se asocian a estas lesiones son 1,2,3 y 4²².

La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad asociada principalmente con niños pequeños, las lesiones características producidas por esta enfermedad se relacionan con los genotipos 6 y 11, son de tipo exofítico se encuentran en la tráquea y vía respiratoria, la transmisión para el desarrollo de estas manifestaciones es vía materno fetal al momento del parto. Otra manifestación asociada al VPH es la epidermodisplasia verruciforme que es una enfermedad cutánea hereditaria de tipo autosómica recesiva, en la cual se presentan muchas lesiones verrugosas con predominio en brazos y torso, puede complicarse y evolucionar a carcinomas escamosos invasivos, en esta manifestación los genotipos que se asocian a mayor riesgo de malignizar son el tipo 8 y 5²¹.

Además de las manifestaciones ya señaladas anteriormente, el VPH es capaz de causar lesiones premalignas, la displasia es una palabra designada que engloba todas las lesiones premalignas cervicales, así mismo el término neoplasia intraepitelial cervical (NIC) abarca aquellas lesiones premalignas con epitelios escamosos anormales que sufren alteración normal de la estructura y de su maduración, sin embargo, no existe invasión local o cáncer, tal definición fue descrita por Richart en 1968. Histológicamente las lesiones cuentan con características anormales específicas dentro de estas se encuentran: pérdida de estratificación, ausencia de maduración y diferenciación celular, variabilidad del tamaño de las células escamosas, modificación en el núcleo celular al generarse alteraciones en la cromatina nuclear, incremento del número de mitosis lo que desencadena mitosis anormales y alteraciones del epitelio de superficie con posibilidad de extenderse a las glándulas²⁹.

Las lesiones de bajo grado o NIC 1 en un 90% de los casos desaparece en pocos años, sin embargo, las lesiones de alto grado (NIC2 y 3) tienen la característica de tener menos probabilidad de resolver espontáneamente, e inclusive convertirse en cáncer con el pasar de los años.³⁰

Finalmente, el VPH debido a su potencial oncogénico puede provocar cáncer en cabeza y cuello, pene, orofaringe, ano, vagina, vulva y el más importante desde la perspectiva de salud pública, cáncer en cuello cérvico uterino ³¹.

2.1.11 Evasión del sistema inmunológico

La concordancia entre el proceso de diferenciación que ocurre en los queratinocitos con el ciclo viral induce la propagación del virus sin que se desencadene una respuesta inflamatoria importante, teniendo en cuenta que la replicación del virus del papiloma humano ocurre en el epitelio sitio en el cual el porte sanguíneo es deficiente predispone a que las células inmunológicas circulantes no logren acercarse al virus de manera accesible. Los queratinocitos infectados no liberan citocinas inflamatorias limitando la activación de las células de Langerhans y de las células dendríticas que son importantes en el inicio de la respuesta inmune adaptativa. Los queratinocitos son el sitio específico donde proliferan los papilomavirus, cuentan con características inmunológicas importantes al actuar como células presentadoras de antígenos ²³.

La inmunidad innata es la primera respuesta de defensa que produce el cuerpo humano para lograr defenderse contra patógenos, dentro de sus componentes se mencionan algunos tales como barreras epiteliales, células: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, células dendríticas (especializadas en producir respuesta antiviral efectiva) y células asesinas naturales ²³.

El VPH tiene la capacidad de evadir esta respuesta al reducir la activación del factor nuclear kb (NFkb) quien es el encargado de producir citoquinas proinflamatorias como las interleucinas (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferones (IFN- α e IFN- β) que activan la respuesta inmunológica. El sistema inmunológico innato por su parte cuenta con células que expresan receptores en la superficie celular con características específicas para reconocer patógenos y el genoma viral. Las células presentadoras de antígenos (CPA), células dendríticas (desempeñan un papel importante ya que son las más eficientes en

presentar el VPH), macrófagos y células B forman parte de células inmunológicas que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC clase II) en la superficie de la célula y se encargan específicamente de presentar antígenos a las células T²³.

Una de las vías más efectivas con las que cuenta el VPH para evadir el sistema inmunológico es deteriorando la función, y maduración de las células dendríticas, lo que genera que las células no sean capaces de estimular las células citotóxicas necesarias para que exista la respuesta adecuada y el sistema inmune sea capaz de combatir la infección, por lo tanto, esta interacción constituye una estrategia en la cual se evada el sistema inmune y que se propicie la infección persistente y de esta forma exista mayor probabilidad de transformación maligna. Los macrófagos cuentan con la capacidad de eliminar la infección mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias atrayendo la infiltración de otras células y mecanismos inmunitarios en el sitio afectado, no obstante, el VPH altera la función de estas interfiriendo en la llegada al sitio donde deben ser reclutados en el momento de la infección aguda ²³.

El siguiente punto por tratar respecto a la capacidad del VPH para evadir el sistema inmunitario radica en la inmunidad celular mediada por células T colaboradoras y las células T citotóxicas, ya que ambas desempeñan un papel importante en la eliminación y la regresión de lesiones premalignas inducidas por el virus del papiloma humano. El virus produce respuesta humoral específica contra los antígenos virales, los anticuerpos con capacidad para reconocer la proteína principal de la cápside (L1) protegen contra la enfermedad, el inconveniente que existe es el tiempo aproximado para desarrollarse (8-9 meses) y sólo se detectan en una pequeña fracción de personas que portan la infección ²³.

En conclusión, el virus predispone y altera las actividades antivirales del sistema inmune innato, se obstaculiza la presentación de antígenos y se reclutan los mecanismos reguladores de la apoptosis de las células T. Las oncoproteínas producen efectos inhibidores sobre el sistema inmune de la célula hospedadora, terminando en la alteración de la presentación antigénica y la deficiencia de vigilancia inmunológica promoviendo de esta forma infección persistente que desencadena la transformación maligna de las células ²³.

Tabla 3. Mecanismos utilizados por el VPH para evadir el sistema inmune.

Efectos sobre la respuesta inmune innata	Efectos sobre a respuesta adaptativa
Debilitamiento de la actividad viral en los queratinocitos.	Disminución de la respuesta inmunológica humoral.
Deterioro de células presentadoras de antígenos.	Promoción de células inmunosupresoras.
Degradación de la respuesta inmune por parte de los macrófagos.	Alteración de la actividad de las células citotóxicas.
Disminución de la toxicidad de las células asesinas naturales.	

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ²³.

2.1.12 Diagnóstico Virus del Papiloma Humano

A continuación, se presenta una serie características generales y de técnicas utilizadas en la detección de los virus del papiloma humano:

2.1.12.1 Características generales de las pruebas de detección del virus del Papiloma Humano

Para efectuar un correcto diagnóstico del cáncer de cuello uterino y sus precursores, es adecuado por la naturalidad de la patogénesis la detección de VPH, identificar este patógeno se puede llevar a cabo mediante pruebas de detección de ADN y pruebas de detección de ARNm E6 y E7, en la actualidad existen diversos programas de tamizaje de CCU para detectar el principal causante de esta afección (VPH) entre estos se encuentran:

Pruebas directas que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR), de amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación, o mediante la detección de ARNm (**Tabla 4**). Las primeras

identifican de manera directa el ADN de algunos de los 13 tipos de VPH que son considerados carcinogénicos sin realizar amplificación previa del ADN. Las segundas amplifican un fragmento del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener millones de copias de este, tanto de manera convencional como en tiempo real. Las pruebas de genotipificación permiten identificar los tipos virales de manera específica (usualmente el VPH 16 y 18) y las de ARNm identifican la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH³².

Tabla 4. Tipo de pruebas de VPH utilizadas para tamizaje.

Pruebas	Tipo de técnica	Nombre
ADN	Directas- Detección del genoma	Hybrid Capture 2
		Care HPV test
	Amplificación	G5+/ GP6+ bio PCR-EIA
		Cervista HPV HR
	Amplificación y genotipificación del VPH 16 y VPH 18	Cervista HPV 16/18
		Cobas HPV test
		Xpert HPV
		Real time High- Risk HPV
		PapilloCheck
ARN	Amplificación de proteínas E6/E7	Aptima HPV
		Prepect HPV-Proofer HV
	Anticuerpos monoclonales	AVantage HPV E6 Test

Fuente: elaboración propia, con base en la referencia ³².

La FDA, actualmente aprueba cinco de estas pruebas para el tamizaje de CCU, en la (tabla 5) se detalla más información al respecto.

Tabla 5. Pruebas para detección de VPH aprobadas por la FDA.

Nombre de la prueba	Tipo de VPH que detecta	Formato del resultado	Método de recolección/volumen por test
Cervista HPV HR	14 tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Positivo, negativo, indeterminado	ThinPrep, 2 mL
Cervista HPV 16/18	VPH 16; VPH 18	Positivo, negativo, indeterminado	ThinPrep, 2 mL
APTIMA HPV	14 tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	Negativo, positivo, inválido	Viales de Papanicolaou ThinPrep (procesador 2000) de 1 ml que contienen solución PreservCyt.
Cobas HPV	Channel 1 - VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 Channel 2 - VPH 16 Channel 3 - HPV 18	VPH alto riesgo positivo/negativo. Posibilidad de separar los resultados del VPH 16 y 18 en la misma prueba.	PreservCyt, 1 mL
Digene HC2 (Captura híbridos 2) ADN HPV	13 Tipos VPH AR 16,18,31,33,35,39,45,51, 52,56,58,59 y 68	VPH alto riesgo positivo/negativo.	Dispositivo de recogida de muestras HC2 (cepillo cervical y STM). Solución PreservCyt o BD SurePath

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia³².

Cabe señalar, que la utilidad de las pruebas diagnósticas se basa en la sensibilidad clínica, por lo tanto, se especifica un poco acerca de las pruebas moleculares utilizadas para el diagnóstico su evidencia científica y la relación de estas en programas de detección.

2.1.12.1.1 Pruebas directas

2.1.12.1.1.1 Captura de Híbridos 2 (CH2)

Desde la antigüedad es la prueba más utilizada en tamizaje de cérvix, consta de alta ventaja ya que ha sido incluida y validada por múltiples estudios. Es una técnica en la que se identifican híbridos de ADN con sondas de ARN. Al utilizar mecanismos especiales para los 13 VPH-AR, permite la de detección de los virus de alto riesgo del VPH. Se encuentra aprobada por la FDA desde el 2000, como uso rutinario para la detección En América Latina, esta técnica ha sido aprobada en Colombia, Argentina y México ³².

La toma de la muestra debe realizarla una persona con conocimiento en salud y con experiencia en realizar citología cervical, se realiza mediante un cepillo el cual se introduce en el canal endocervical. Este cepillo se coloca posteriormente en el tubo que acompaña la prueba de CH2, que contiene el medio para su transporte al laboratorio ³².

El procedimiento para llevar a cabo la detección del material genético ocurre mediante la exposición de las células cervicales obtenidas en la citología cervical, a una solución alcalina desnaturizante, después de esta interacción usando un cóctel de sondas de ARN que corresponden a los tipos considerados de alto riesgo (16,18,31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y mediante la presencia de alguno de los virus mencionados se reproduce la formación de un híbrido ADN viral-ARN. Cuando existe la presencia de híbridos se produce emisión de luz en un medio soluble quimio- luminiscente al identificarse anticuerpos específicos³².

Una vez se produce la quimioluminiscencia, la prueba resulta positiva cuando ocurre la emisión de luz o bien, negativa cuando no ocurre la emisión de luz. En el momento de interpretar la prueba, es positiva cuando la persona ha sido infectada por alguno de los VPH-HR mencionados con anterioridad, es importante destacar que la prueba no identifica cuál de los tipos está presente, tampoco denota si existe la presencia de uno o coexisten varios tipos³².

Parte de las ventajas con las que cuenta dicha prueba son la sensibilidad tan alta y el elevado valor predictivo negativo, por lo tanto, un resultado de citología negativa además de

determinación de prueba de VPH negativa le confiere una probabilidad casi que nula de desarrollar una lesión durante los siguientes 5 años. Por otra parte, dentro de sus desventajas se encuentra la limitación en la especificidad (ya que la mayoría de las infecciones no se asocian con desarrollo de lesiones ya que pueden cursar de modo asintomático), además de presentar alteraciones a la hora de realizar el procesamiento y hacer reacciones cruzadas con sondas de bajo riesgo³².

En Chile, en el 2015 se realizó un ensayo controlado poblacional sobre la detección de VPH asociado a serotipos 16 y 18, para el tamizaje primario de cáncer de cérvix, utilizando la prueba captura de híbridos 2, como la prueba principal de detección de VPHAR, además de usar la citología³³.

El procedimiento utilizado, para detectar el VPH-AR mediante la prueba de ADN del VPH de alto riesgo Hybrid Capture 2, se realizó a través de hibridación de ácidos nucleicos y utiliza un conjunto de sondas combinadas para 13 genotipos oncogénicos del VPH (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68); las muestras se consideraron positivas cuando la unidad de luz/corte relativo era $\geq 1,0$ ³³.

2.1.12.1.1.2 CareHPV

Dicha prueba tiene la característica de contar con el mismo principio de la técnica CH2, sólo que Care HPV detecta 14 de los tipos de VPH-HR, esto lo logra mediante un procedimiento automático y mucho más rápido es más accesible, tolera cambios en la temperatura, es más fácil de comprenderla y principalmente que no es necesario almacenarla en refrigeración, tomar la muestra es de la misma forma que la técnica CH2. Está disponible comercialmente en China e India y se está utilizando actualmente en varios proyectos de estudio de implementación en América Latina y otros países³².

2.1.12.1.2 Pruebas de amplificación de ADN:

Realizar amplificación de una prueba mediante la PCR, produce millones de copias a partir de un fragmento de ADN en particular. Actualmente existen conjuntos de primers o

cebos diseñados para la región L1, los cuales mediante sondas específicas diferencian los tipos más frecuentes de VPH ya sea de alto, intermedio o bajo riesgo se lleva a cabo una hibridación en placa de productos biotinilados previamente amplificados por PCR. Cuenta con alta sensibilidad ya que es capaz de detectar una sola copia viral, no obstante, por esta característica puede verse expuesta a contaminación. Entre las pruebas se encuentran, entre otras, GP5+/ GP6+, Cervista, Cobas, Abbott y GeneXpert³².

2.1.12.1.2.1 GP5+/GP6+ bio PCR-EIA

Una técnica que aún no se encuentra aprobada para programas de tamizaje en CCU, sin embargo, es ampliamente utilizada en ensayos. Se realiza mediante uso de los primers, o cebos, GP5+/ GP6+ bio amplificando fragmentos de la región del VPH de L1. Esta técnica permite la detección de 37 tipos virales: 14 VPH-AR y 23 VPH de bajo riesgo (VPH-BR)³².

Los productos de PCR se hibridan a una mezcla de oligonucleótidos específicos. Para la detección, se utiliza un ensayo inmunoenzimático (EIA). La aplicación de la técnica GP5+ / 6+ PCR-EIA en extractos crudos tiene una sensibilidad analítica alta, como parte de las ventajas que se presentan está el hecho de que es un formato simple, y su desventaja principal es que no está disponible comercialmente ³².

2.1.12.1.2.2 Cervista HPV HR y Cervista HPV 16/18

Cervista HPV HR corresponde a prueba diagnóstica in vitro que detecta 14 tipos de VPH de alto riesgo, una desventaja es que esta prueba no identifica específicamente el tipo de VPH específico. Para su procesamiento, utiliza señales de detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos como el método de amplificación, son 2 los tipos de reacciones utilizadas simultáneamente: reacción primaria en la secuencia del ADN objetivo, además de la reacción secundaria la cual genera una señal fluorescente ³².

Por otra parte, Cervista HPV 16/18 detecta específicamente estos tipos, forma parte de las pruebas aprobadas por la FDA para usarla en conjunto con la citología cervical en mujeres mayores de 30 años. La genotipificación de esta prueba es la misma que realiza

Cervista HPV HR Cuenta con la ventaja de ser muy reproducible y sensible, el problema a tomar en cuenta es que el bajo nivel de infección o error al tomar la muestra puede generar falsos positivos³².

2.1.12.1.2.3 COBAS 4800

Corresponde a una prueba cualitativa *in vitro* que detecta 14 tipos específicos de VPH-AR. Detecta 12 genotipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), y cuenta con la capacidad de reportar específicamente los genotipos de alto riesgo 16 y 18. Está aprobada por la FDA para el tamizaje primario³².

Para procesar la muestra es necesario un equipo que cuente con termociclador Cobas Z y un software para realizar la PCR (reacción en cadena de polimerasa) en tiempo real que utiliza primers o cebos dirigidos a la región L1 del genoma de VPH. Su procesamiento se lleva a cabo mediante extracción de ADN y análisis utilizando PCR en tiempo real, una de las ventajas principales es la disminución de errores y disminución de costos al eliminar la utilización de reactivos adicionales, por el contrario, dentro de las limitaciones es que puede producir bajo número de copias del virus, además de generar falsos negativos o resultados inválidos producidos por inhibidores de la PCR ³².

Perera et al.³⁴ en su estudio transversal sobre la viabilidad de una nueva prueba de VPH/ADN como método primario en el distrito de Kalutara, recolectaron muestras cervicales de VPH/ADN, las cuales se analizaron en el laboratorio por dos citocribadores (equipo especial para realizar la prueba), mediante detección basada en PCR cobas 4800, la máquina constaba de un instrumento cobas 4800x y un analizador de cobas. A esta se le incluyó control de calidad interno, externo y control de contaminación. Estos autores mencionan en su estudio que la sensibilidad y especificidad de esta prueba corresponde al 92,9 y 71% respectivamente para detectar NIC II. La misma es capaz de detectar 14 serotipos de alto riesgo.

2.1.12.1.2.4 Abbott RealTime

Esta prueba detecta 14 genotipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Informa de manera separada a los otros 2 genotipos de alto riesgo, 16 y 18³².

Es una prueba cualitativa in vitro, se usa internacionalmente en tamizaje en mujeres a partir de los 30 años. La muestra se analiza con PCR en tiempo real, usando múltiples primers para la amplificación y detección del ADN de alto riesgo. Dentro de las ventajas se encuentran automatización de múltiples pasos y disminución de contaminación de la muestra. Su desventaja radica en la subjetividad a la hora de la interpretación de la muestra³².

2.1.12.1.2.5 Xpert HPV (Cepheid)

Prueba realizada mediante PCR en tiempo real, simultáneamente detecta el ADN que codifica proteínas oncogénicas E6/E7 de 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68) además del 66³².

2.1.12.1.3 Detección de ARNm E6/E7

La detección de la expresión excesiva de los oncogenes E6/E7 (son principales asociados en el proceso de carcinogénesis para desarrollar CCU), se ha postulado que podría ser más específica y predice con más eficacia el riesgo de cáncer de cuello uterino que la prueba de ADN- VPH³².

Zhu et al.³⁵, en su estudio descriptivo sobre realización de la inmunotinción de p16/Ki67, la prueba de ARNm de VPH E6/E7 y el ensayo de ADN de VPH para detectar displasia cervical de alto grado en mujeres con ASCUS, realizado a un total de 300 mujeres en Zhenzhou, a estas se les realizó prueba de Papanicolaou, una biopsia por colposcopia y un examen histopatológico. Se utilizaron muestras de Papanicolaou residuales para detectar los 14 tipos de ARNm de HR-HPV E6/E7 mediante el ensayo de ARNm de QuantiVirus HPV E6/E7, utilizaron un software especial de cálculo para convertir unidades de luz en números de copias, tomando en cuenta que al emitirse luz esto directamente se relaciona con la cantidad de ARNm del VPH. Determinaron que, si el número de copias era igual o mayor a

1,0, el resultado de ARNm de E6/E7 era positivo, por el contrario si era menor a 1,0 el resultado era negativo.

El objetivo principal de un estudio alemán, era diseñar y evaluar el ensayo de criterio de valoración basado en E6/E7 para la detección y tipificación simultáneas de los 15 tipos más comunes de VPH de alto y bajo riesgo, Mudhigeti et al. ³⁶ describen lo siguiente:

Se obtuvo ADN a partir de 10 a 20 mg de muestras de biopsia/raspados endocervicales recolectadas en etanol al 70 %. Todas las muestras mostraron bandas brillantes del gen de la β -globina de 408 pb y no se observaron bandas en el carril de control sin plantilla. Aunque se utilizó el mismo conjunto de cebadores para todos los tipos de VPH, los tamaños de ampliaciones resultantes variaron de para diferentes tipos de VPH debido a la variación de secuencia en la región objetivo entre los diferentes tipos de VPH... En la segunda ronda de PCR, todos los controles se amplificaron con éxito y produjeron un tamaño correspondiente de ampliaciones. Cada muestra clínica se analizó para detectar los 15 tipos de VPH. Las 52 muestras con evidencia histológica de carcinoma de células escamosas invasivo dieron positivo para al menos un tipo de VPH ³⁶.

2.1.12.1.3.1 APTIMA HPV Assay:

Prueba cualitativa que detecta de forma directa la expresión de ARNm de las proteínas oncogénicas E6 y E7 de los 14 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) mediante una amplificación en tiempo real, se encuentra dentro de las pruebas aprobadas por la FDA para tamizar a mujeres junto con la citología. Puede generar falsos positivos al detectar VPH de bajo riesgo³².

En la (tabla 6) se presenta la sensibilidad para NIC3 así como la especificidad de las pruebas descritas anteriormente.

Tabla 6. Rendimiento de las pruebas de VPH utilizadas para tamizaje primario.

Prueba	Sensibilidad NIC3	Especificidad
Captura de híbridos 2	97,5	84,3
Care HPV	90,0	84,2
Cervista HPV 16/18	100	
Cobas 4800 HPV	97,3	84,5
Real time	95,0	87,2
Aptima HPV	97,6	90,2
Xpert HPV	100	81,5

Fuente: elaboración propia, según la referencia ³².

2.1.13 Proceso de carcinogénesis

El proceso por el cual inicia el mecanismo de carcinogénesis es mediante la inactivación de genes supresores de tumores p53 y pRb por parte de los oncogenes E6 y E7 respectivamente estos forman parte de componente viral del virus de papiloma humano, esta interacción provoca la resistencia a apoptosis y desarrollando proliferación celular anormal. La respuesta del sistema inmunológico en la mayoría de los casos asociados a infección por virus de papiloma humano es eliminar las células del virus espontáneamente, sin embargo, cierta cantidad de pacientes desarrollan infección persistente que culmina en cáncer de cuello cervicouterino ³⁷.

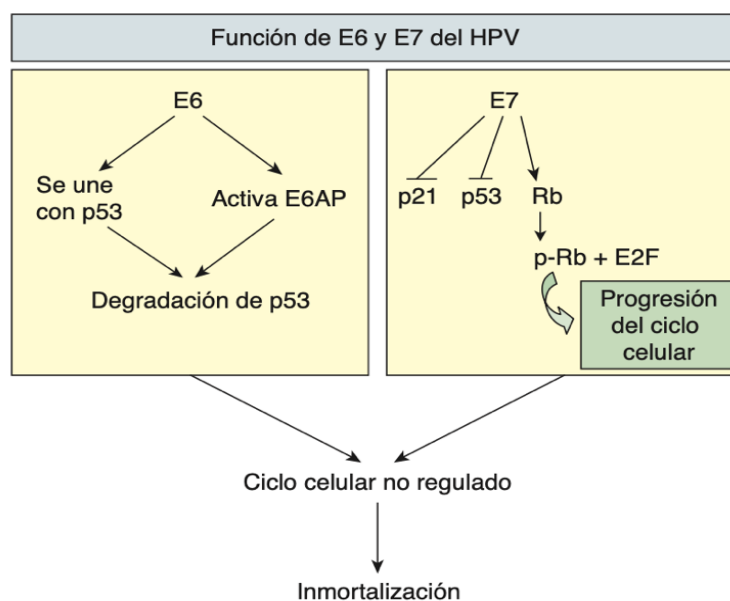
La transformación maligna de las células ocurre mediante la integración del VPH de alto riesgo al ADN celular, este acontecimiento bloquea la función del gen E2 perdiendo así su capacidad de expresión. Al bloquear la función de E2 que es el encargado de transcribir los genes E6 y E7, aumenta de la expresión de ambos genes. Las oncoproteínas E6 y E7 que son parte del genoma de los papilomavirus de alto riesgo, presentan alta afinidad por p53 y pRb culminando en unión de estas, como consecuencia se produce alteración de la función

normal de las proteínas celulares en el ciclo celular, lo que origina inestabilidad de los genes. Es importante recalcar que la oncoproteína E7 por sí sola, en cantidades aumentadas tiene la capacidad de immortalizarse en la célula infectada en la que se encuentre ³⁸.

Como resultado de estas interacciones, la célula que se encuentra infectada acumula ADN dañado que no se puede restaurar. E6 fabrica un complejo al bloquear la p53, generando así, pérdida en el arresto del crecimiento y la muerte celular programada desencadenando en la célula infectada el daño al material genético. Finalmente, la inestabilidad cromosómica, los oncogenes activados, los factores hormonales, la mutación que sufre el material genético y la respuesta del sistema inmunológico ante la infección conducen a la transformación maligna de las células³⁸.

Por otra parte, se menciona que la variación genética viral, más allá del genotipo del VPH, podría explicar en parte las diferencias en el aclaramiento, la persistencia y el riesgo de desarrollar cáncer entre infecciones positivas para el mismo tipo ²¹.

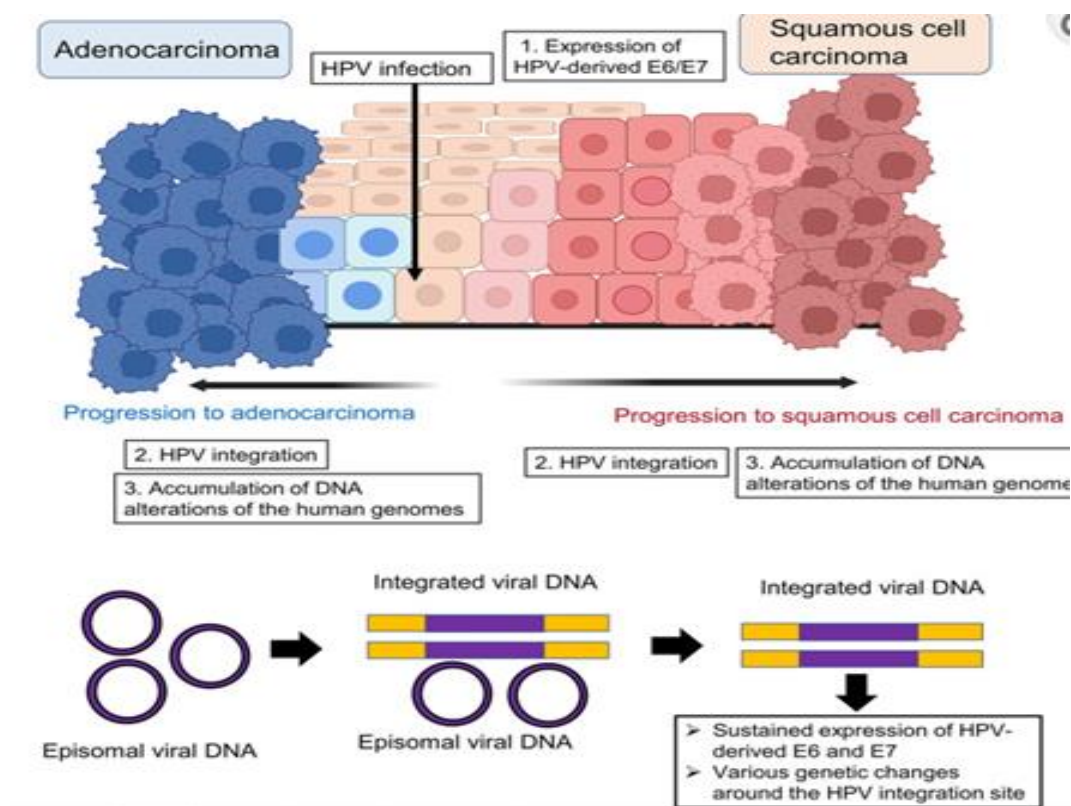
Figura 4. Diagrama de oncoproteínas E6 y E7, y de las proteínas supresoras tumorales p53, p21 y de retinoblastoma (Rb).



Nota: A la izquierda, la oncoproteína viral E6 se une en forma directa con p53 y también activa a E6AP para degradar la proteína supresora tumoral p53. A la derecha, la oncoproteína E7 fosforila a la proteína supresora tumoral de retinoblastoma, lo que causa la liberación de factores de transcripción E2F, que participan en la progresión del ciclo celular. También está demostrado que E7 regula en descenso la producción de la proteína supresora tumoral p21 y trastorna la función de p53. Al final, el efecto acumulado de las oncoproteínas E6 y E7 conduce a la alteración del ciclo celular, lo que promueve la proliferación celular descontrolada³⁰.

Fuente: imagen obtenida la referencia ³⁰.

Figura 5. Mecanismo carcinogénico del VPH.



Nota: El cáncer de cuello uterino se produce por un mecanismo de carcinogénesis que involucra el virus del papiloma humano (VPH) y que puede dar lugar tanto al carcinoma de células escamosas como al adenocarcinoma del útero. El VPH infecta las células de la capa basal del cuello uterino y, con el tiempo, provoca la carcinogénesis. En el caso del carcinoma

de células escamosas, se produce una progresión gradual de lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial cervical, NIC). El proceso de carcinogénesis implica la expresión de oncogenes E6/E7 derivados del VPH, la integración del VPH en el genoma humano y la acumulación de mutaciones en oncogenes humanos. La integración del VPH contribuye a la expresión sostenida de E6/E7 derivada del VPH e induce diversos cambios genéticos, como la amplificación de oncogenes, reordenamientos e inestabilidad cromosómicos alrededor del sitio de integración del VPH³⁷.

Fuente: imagen obtenida de la referencia ³⁷.

2.1.14 Vacunas en la prevención de VPH

Usar vacunas para estimular la respuesta inmunológica celular al activar las células citotóxicas de gran forma permite la prevención eficaz la infección provocada por VPH. Las vacunas profilácticas utilizadas contra la infección de VPH activan la inmunidad humoral y la producción de anticuerpos neutralizantes del virus, generando que se dé la inhibición de la entrada del virus a las células de la persona.

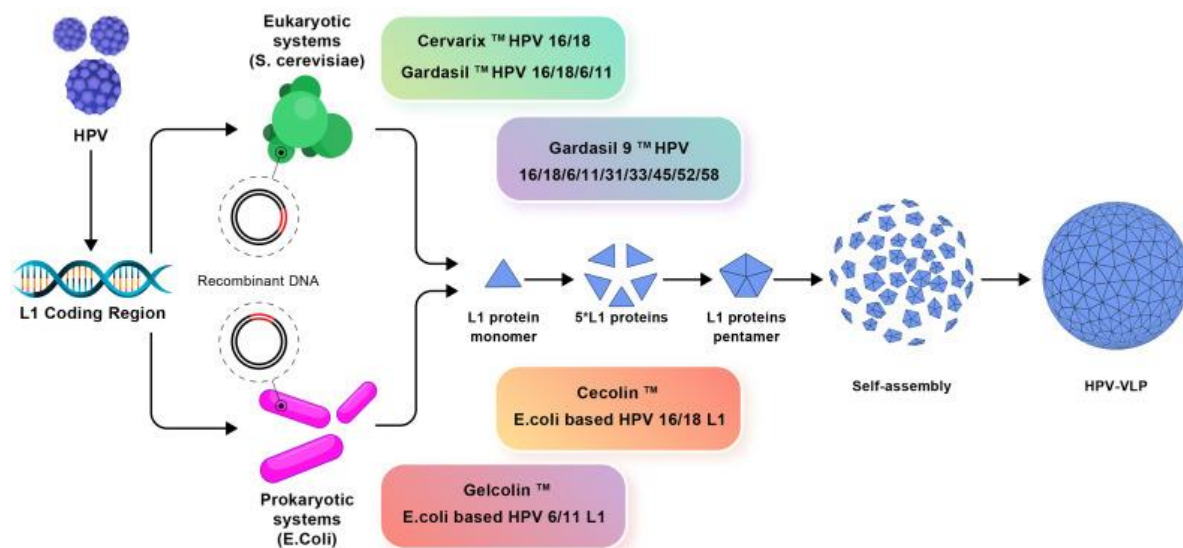
Actualmente en la mayoría de los países donde existe disponibilidad de las vacunas, se utilizan tres vacunas autorizadas para prevenir la infección de HPV producida por tipos de alto riesgo, entre estas se encuentra: Gardasil, Cervarix y Gardasil 9. Son vacunas que utilizan tecnología de ADN recombinante mediante el uso de proteínas de la cápside viral L1, se autoensamblaron en forma no infecciosa de partículas similares al virus (VLP por sus siglas en inglés). Estas VLP no están compuestas o contienen ADN del genoma viral ni mucho menos VPH activo (vivo).

Gardasil es una vacuna recombinante o tetravalente contra VPH, están compuestas por VLP que contienen VPH 6, VPH 11 que son de bajo riesgo y VPH 16 y VPH 18 correspondientes a los tipos de alto riesgo. Cervarix por su parte también es una vacuna recombinante de tipo bivalente contra VPH, contiene VLP de tipo HPV 16 y HPV 18 de alto riesgo. A su vez, Gardasil 9 es una vacuna recombinante 9-valente (nonavalente, por la cantidad de tipos de VPH) contra VPH, utiliza 2 VLP de bajo riesgo VPH 6 y VPH11, y utiliza 7 VLP contra los tipos de alto riesgo VPH 16, VPH18, VPH31, VPH 33, VPH 45,

VPH 52 y VPH 58. Estas 3 vacunas se administran de forma intramuscular, se recomienda un programa de 3 dosis (a los 0, 2 y 6 meses). Son vacunas seguras y los efectos secundarios que suele producir son, locales: dolor, hinchazón y enrojecimiento, suelen ser breves y reversible, y sistémicas: fiebre, náuseas, mareos, fatiga, dolor de cabeza y mialgia, pero no es común que se presenten después de vacunarse³⁹.

Yousefi et al.³⁹ mencionan que, el componente activo de las vacunas contra el VPH puede afectar la eficacia de la respuesta inmunitaria y los niveles de anticuerpos neutralizantes. La concentración de cada VLP L1 y la proporción de antígeno a adyuvante son diferencias importantes entre las diferentes vacunas profilácticas contra el VPH, incluidas Gardasil y Cervarix. Gardasil tiene el doble de concentraciones de HPV16 L1 VLP y una concentración equivalente de HPV18 L1 VLP en comparación con Cervarix. Gardasil-9 contiene el doble de VLP L1 de HPV18, un 50 % más de antígeno de HPV16 y el doble de adyuvante que Gardasil.

Figura 6. Mecanismos de producción de vacunas profilácticas.



Nota: en la figura se logran apreciar los sistemas eucariotas, incluidas las vacunas Cervarix, Gardasil y Gardasil-9, y los sistemas procariotas, incluidas las vacunas Cecolin y Gelcolin, utilizadas contra el VPH y cómo producir VLP.

Fuente: imagen obtenida de la referencia³⁹.

Es importante recalcar que los programas de prevención de VPH, mediante la vacunación actúan para producir la respuesta de anticuerpos producidas por el cuerpo de manera fuerte y prolongada, generando que una vez la persona se exponga al patógeno viral, el sistema inmunológico tenga la capacidad de prevenir la infección de manera eficaz.

Tabla 7. Vacunas profilácticas contra VPH.

Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®
Fabricante	GlaxoSmithKlin	Merck, Sharp & Dome	Merck, Sharp & Dome
Tipo de vacuna	Vacuna bivalente	Vacuna tetravalente	Vacuna nonavalente
Tipo de VPH	VPH16 y VPH18.	VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18.	VPH31, VPH33, VPH45, VPH52 y VPH58.
Dosis vacunas	A partir de 9-14 años: 2 dosis (0 y 5-13 meses) - A partir mayor o igual 15 años: 3 dosis (0, entre 1-2.5 y 5-12 meses)	A partir de 9-13 años: 2 dosis (0 y 6 meses) - A partir de 14 años: 3 dosis (0, 1-2 y 4-6 meses)	- A partir de 9-14 años: 2 dosis (0 y 6-12 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 1-2 y 4-6 meses)
Producida por tecnología recombinante usando	Baculovirus en <i>Trichoplusia</i> en células de insectos	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura de panadería)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura de panadería)

Fuente: imagen obtenida de la referencia⁴⁰.

Arbyn et al.⁴¹ en la revisión sistemática y metaanálisis sobre vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores, realizado con la intención de calificar la certeza de la evidencia sobre la protección contra el cáncer de cuello uterino (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y superior [CIN2+], NIC de grado 3 y superior [CIN3+] y adenocarcinoma in situ [AIS]), y por daños. Incluyeron 26 ensayos de los cuales 10 ensayos contaban con seguimiento de 1,3 a 8 años, en los cuales se hacía un abordaje contra la protección contra NIC/AIS. Las vacunas utilizadas en el estudio eran de tipo monovalentes, bivalentes y tetravalente.

Estos autores sugieren que existe evidencia de alta certeza de que las vacunas contra el VPH protegen contra el cáncer de cuello uterino en adolescentes y mujeres jóvenes de 15 a 26 años. El efecto es mayor para las lesiones asociadas con el VPH 16/18 que para las lesiones independientemente del tipo de VPH. El efecto es mayor en aquellos que son negativos para el ADN del VPHar o del VPH16/18 en el momento de la inscripción que en aquellos no seleccionados para el estado del ADN del VPH. Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el VPH reducen el NIC2+ en mujeres mayores con VPH 16/18 negativo, pero no cuando no están seleccionadas según el estado del ADN del VPH⁴¹.

En un metaanálisis realizado por Bergman et al ⁴². en el cual participaron mujeres y hombres de 9 a 26 años, realizado para comparar diferentes tipos de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y esquemas de dosis para la prevención de enfermedades relacionadas con el VPH en mujeres y hombres se menciona que as vacunas bivalentes, tetravalentes y nonavalentes contra el virus del papiloma humano (VPH) parecen ser eficaces para provocar respuestas inmunogénicas tanto en hombres como en mujeres para los genotipos de VPH específicos y, típicamente, la conversión a seropositividad es casi del 100% entre los receptores. Estos autores también mencionan que, para prevenir la infección por VPH, todas las vacunas contra el VPH deben administrarse, cuando sea posible, antes de la primera exposición al VPH, es decir, antes del inicio de la actividad sexual.

Dos dosis de la vacuna contra el VPH versus tres dosis de la vacuna contra el VPH en mujeres o hombres de 9 a 15 años dos dosis no fueron inferiores que tres dosis para los nueve genotipos de VPH medidos excepto el VPH 45 (donde la no inferioridad no fue concluyente) un mes después de la última dosis. Mientras que Vacuna nonavalente contra el VPH versus vacuna tetravalente contra el VPH en mujeres y hombres de 9 a 26 años, los resultados en mujeres determinaron que hubo poca o ninguna diferencia entre las vacunas contra el VPH nonavalentes y tetravalentes en la incidencia del resultado combinado de NIC3, ACIS o CCU. En el caso de la NIC alto grado relacionada con el VPH 31, 33, 45, 52 o 58 (es decir, genotipos cubiertos por la vacuna nonavalente, pero no por la vacuna tetravalente), el efecto fue a favor de la vacuna nonavalente, (pero se informaron pocos casos en el grupo de la vacuna tetravalente)⁴².

Un estudio retrospectivo realizado en Holanda, Schurink-Van et al.⁴³ exploraron sobre el efecto temprano de la vacunación bivalente contra el virus del papiloma humano en los resultados de la citología en muestras de cuello uterino entre mujeres jóvenes en los Países Bajos, estos autores lograron determinar que:

Al vincular los resultados de las pruebas cervicales y el estado de vacunación contra el VPH de las mujeres, mostramos reducciones estadísticamente significativas para la positividad del VPHar, LSIL y HSIL en las primeras muestras de cuello uterino de mujeres completamente vacunadas y para la positividad del VPHar y HSIL en mujeres no completamente vacunadas en comparación con mujeres no vacunadas. A las mujeres vacunadas se les ha tomado una muestra del cuello uterino antes de los 25 años con la misma frecuencia que a las mujeres no vacunadas. La vacunación tiene un mayor efecto sobre HSIL que sobre las tasas de positividad para el VPHar. Esto sugiere que el valor predictivo de la positividad del VPHar para las lesiones subyacentes también disminuirá en las mujeres vacunadas⁴³.

La revisión sistemática realizada sobre actualización de la vacunación contra el VPH en mujeres jóvenes logra demostrar que sí existe un efecto protector al vacunar contra el

virus de papiloma humano contra la neoplasia intraepitelial cervical asociadas con todos los tipos de VPH que se incluyen en las vacunas⁴⁴.

En esta revisión se menciona que las lesiones NIC son precursoras del cáncer de cuello uterino invasivo y, si bien la mayoría de las NIC de grado inferior regresan espontáneamente a la normalidad, un porcentaje mayor de NIC2 se vuelven malignas, lo que hace que estas lesiones sean un resultado más apropiado para examinar. Sin embargo, cuando se investiga la eficacia de la vacunación contra el VPH, el principal resultado de interés sigue siendo el cáncer de cuello uterino, y las lesiones NIC2 se examinan principalmente para extrapolar el posible efecto de la vacunación contra el VPH sobre el cáncer de cuello uterino⁴⁴

En 2020 una revisión sistemática sobre beneficios y daños de las vacunas contra el virus del papiloma humano procedentes de informes de estudios clínicos logra evidenciar que las vacunas utilizadas contra el VPH dentro de los 4 años posteriores al seguimiento sí redujeron significativamente los precursores que se relacionan con el cáncer de cérvix. Dentro de los participantes se encuentran 79 102 mujeres y 16 568 hombres de 8 a 72 años; 393.194 años-persona; y 49 meses de seguimiento medio ponderado⁴⁵.

El estudio de cohorte retrospectivo en Fiji, realizado por Reyburna et al.⁴⁶ en mujeres jóvenes embarazadas de menor o igual a 23 años que asistieron a clínicas de atención prenatal de rutina en Fiji desde octubre de 2015 hasta marzo de 2019, entre 6 y 11 años después de la vacunación, las cuales resultaron elegibles para recibir una dosis única de la vacuna tetravalente contra VPH, demostró ser eficaz contra los genotipos 16 y 18 que se detectó mediante técnicas moleculares.

Por su parte Basu et al.⁴⁷ también realizaron un estudio de cohorte en este caso de tipo prospectivo, el objetivo principal de este estudio se basó en describir si una sola dosis de la vacuna tetravalente contra VPH era eficaz en comparación a dos o tres dosis para proteger contra infecciones producidas a nivel del cérvix de forma incidental y persistentes 10 años después de realizada la vacunación. En el mismo se demuestra la protección

temprana contra las lesiones precancerosas en diferentes esquemas de dosificación de la vacunación.

En este caso se logró demostrar una eficacia altamente significativa al utilizar una sola dosis de la vacuna tetravalente contra la infección persistente por VPH 16-18, que se mantiene hasta 10 años después de la vacunación. Mientras que la eficacia de la vacuna ya mencionada en una sola dosis no fue diferente en relación con dos o tres dosis de la misma vacuna. De tal forma que este estudio respalda que una sola dosis de la vacuna cumple con las características para ser considerada como protectora contra el cáncer de cérvix causado por los virus de alto riesgo 16 y 18. La fuerte protección sostenida que ofrece una sola dosis se demuestra ya que de forma orgánica los epítomos repetitivos en las partículas que son parecidas a las del virus de forma eficaz logran promover la inducción competitiva de células plasmáticas de larga vida mediante los receptores de células B además de que el nivel bajo de anticuerpos puede generar la neutralización eficaz del virus⁴⁷.

En estos últimos 2 estudios de cohorte mencionan en sus resultados el hecho de proteger contra virus oncogénicos 16 y 18 ya que son los principales causantes de alteraciones en el ADN de las células infectadas por el VPH que finalmente con el tiempo progresa a cáncer, por lo tanto, sí se demuestra que la vacuna tetravalente protege contra patologías producidas por este virus.

Un ensayo realizado en Guanacaste, Costa Rica sobre la eficacia de la vacuna bivalente (Cervarix) en la prevención de lesiones precancerosas y NIC2 VPH 16-18, 11 años después de la vacunación. En este estudio se abarcó una población al azar de mujeres sanas entre 18 a 25 años de forma doble ciego a tres dosis de la vacuna con HPV-16/18 o a la vacuna de control administradas por vía intramuscular y seguidas anualmente durante cuatro años. Es de tipo doble ciego de base comunitaria realizado en dos provincias de Costa Rica⁴⁸.

Guanacaste es una zona rural de Costa Rica con una incidencia tradicionalmente alta de cáncer de cuello uterino, donde se ha estudiado la epidemiología del VPH durante

los últimos 20 años, incluido un estudio de cohorte de 10,000 mujeres sobre la historia natural del VPH y la neoplasia cervical ⁴⁸.

En este estudio, Hildesheim et al. ⁴⁸ logran confirmar una eficacia significativamente alta de la vacuna contra la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o más (NIC3/ ACIS). Así mismo, determinan que la vacunación con Cervarix podría producir protección parcial contra algunos tipos de VPH oncogénicos que no están incluidos en la formulación de la vacuna, principalmente aquellos que comparten características genéticas con VPH 16 (31, 33, 35, 52, 58), en el caso de los relacionados con VPH 18 se sugirió eficacia contra VPH 68.

La vacunación contra VPH es una estrategia con el objetivo de prevenir la infección producida por el virus de papiloma humano, la organización mundial de la salud incluye esta estrategia de forma global con la finalidad de erradicar el cáncer de cuello uterino, sin embargo, en muchos países esto es una limitación ya que muchos países no cuentan con la economía necesaria ni los programas de salud adecuados para poder llevar a cabo esta óptima estrategia.

Whitworth et al. ⁴⁹ realizaron una revisión sobre eficacia e inmunogenicidad de una sola dosis contra el Virus de papiloma humano, en comparación con ninguna dosis o esquemas de dos y tres dosis. Esta revisión sistemática logra respaldar la evidencia científica disponible en la que una sola dosis puede resultar igual de eficaz que dos o tres dosis en mujeres sanas en la prevención de infecciones provocadas por VPH, después de 7 años de ocurrida la vacunación.

Un estudio controlado aleatorizado el cual tenía como objetivo eficacia de la vacuna con adyuvante AS04 contra VPH 16-18, en las infecciones precursoras y cáncer de cuello uterino causados por tipos oncogénicos de VPH (PATRICIA), se realizó en mujeres de 15 a 25 años y fueron vacunadas dentro de calendario de vacunación en los meses 0, 1 y 6 ⁵⁰.

Sternberg y colaboradores realizaron un estudio controlado aleatorizado para evaluar la eficacia inmunogenicidad y seguridad de la vacuna nonavalente contra VPH en mujeres jóvenes de 16 años de América Latina, las participantes recibieron la vacuna en intervalo de 1 día, 2 y 6 meses. En este estudio se evidenció la eficacia de la vacuna nonavalente en

prevención de la displasia cervical, además de tener un alto índice de respuesta de los anticuerpos a los 9 tipos de VPH, debido a la persistencia por más de 5 años de parte de los anticuerpos ⁵¹.

2.2 Cáncer cuello uterino

2.2.1 Lesiones preinvasoras del cérvix

A continuación, se presenta una descripción de lesiones preinvasoras del cérvix, vinculando como principal agente causal de estas, inducidas por la infección asociada a VPH:

2.2.1.1 Neoplasia Intraepitelial cervicouterina (NIC)

Las lesiones preinvasoras muestran regresión espontánea al cuadro normal, permanecen estables por largo tiempo o evolucionan a un grado mayor de displasia. Escasas lesiones de tipo NIC tienen la capacidad de evolucionar y llegar a la forma francamente invasora de cáncer, pero el potencial neoplásico aumenta conforme lo hace el grado NIC ³⁰.

2.2.1.1.1 Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervicouterina

El tratamiento actual de NIC incluye métodos locales de ablación o extirpación. Los métodos de ablación destruyen el tejido cervical en tanto que los de extirpación permiten generar muestras histológicas en las cuales es posible valorar los bordes extirpados y tener mayor seguridad de que no existe cáncer invasor. La selección de modalidades terapéuticas depende de múltiples factores, como la edad de la mujer, paridad, deseo de conservar la fecundidad en el futuro, tamaño y gravedad de una lesión o lesiones, contorno del cuello uterino, tratamiento previo contra CIN y cuadros clínicos coexistentes como el deterioro inmunitario ³⁰.

Por otra parte, muchos de los estudios clínicos con asignación al azar que valoran con diferencias en los buenos resultados del tratamiento, carecen de fuerza suficiente y ninguna prueba nítida indica que alguna técnica de tratamiento sea mejor que otra. Los datos de muchos señalamientos sugieren que con el tratamiento quirúrgico se obtiene un índice de buenos resultados aproximadamente de 90%. Elementos esenciales para la selección individualizada y la eficacia de una modalidad terapéutica particular son el conocimiento de

la anatomía del cuello uterino, como anteriormente se mencionó, la topografía de la zona de transformación y su estructura histológica y la distribución y los signos histopatológicos de CIN³⁰.

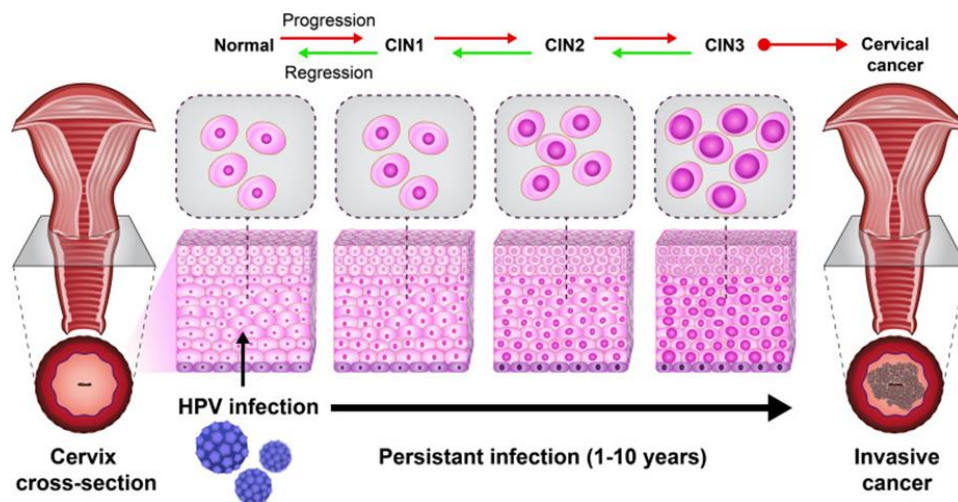
Las lesiones premalignas se clasifican en tres grados dependiendo de la intensidad de los cambios morfológicos e histológicos. Los detalles se describen en la siguiente tabla:

Tabla 8. Clasificación Richart para NIC.

Clasificación Richart para neoplasia intraepitelial cervical (NIC)	
Grado de NIC	Alteración morfológica
NIC 1 (displasia leve)	Alteraciones localizadas en el tercio inferior del epitelio.
NIC 2 (displasia moderada)	Alteraciones localizadas entre uno y dos tercios del espesor total del epitelio.
NIC 3 (displasia severa)	Anormalidades abarcan el espesor completo del epitelio.

Fuente: imagen obtenida de la referencia²⁹.

Figura 7. Progresión de la infección natural de VPH a NIC y CCU.



Fuente: imagen obtenida de la referencia⁴⁰.

El instituto nacional de cáncer de los Estados Unidos documenta otra clasificación conocida como el sistema Bethesda, aunque la misma se actualizó en el 2014, describe las alteraciones morfológicas que ocurren en las células, esta clasificación introduce el término lesión intraepitelial escamosa (SIL según sus siglas en inglés) el cuál se subdivide en 2 grados: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL por sus siglas en inglés) y alto grado (HSIL por sus siglas en inglés). Además, dentro de la clasificación se agrega una categoría para describir aquellas alteraciones anormales, pero no cumplen características para ser parte de la categoría de SIL: ASCUS (por sus siglas en inglés) atipia en células escamosas de significado incierto, ASC-H (por su significado en inglés) atipias en células escamosas que no excluyen lesión de alto grado y AGUS que corresponde a las atipias localizadas en células glandulares de significado incierto²⁹.

Tabla 9. Clasificación del sistema de Bethesda 2001.

Clasificación sistema Bethesda 2001	
SIL (Lesión intraepitelial escamosa)	LSIL (bajo grado)
	HSIL (alto grado)
ASCUS	Atipia en células escamosas de significado incierto
ASC-H	Atipia en células escamosas que no excluyen lesión de alto grado
AGUS	Atipia de grado incierto en células glandulares

Fuente: elaboración propia a partir de la referencia ²⁹.

2.2.1.2 Cáncer cervicouterino

El cáncer de cérvix es una alteración celular que se origina en el epitelio del cérvix debido a la persistencia de serotipos oncogénicos del virus del papiloma humano. Se manifiesta a través de lesiones precancerosas de lenta y progresiva evolución⁵⁷.

El cáncer de cérvix es una enfermedad que se puede prevenir en gran medida a través de la detección temprana mediante el tamizaje oportuno en mujeres que no presentan síntomas y se brinde un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuados. Es esencial señalar que la calidad de vida, la educación y la accesibilidad a la atención médica juegan un papel importante en la detección temprana del cáncer de cérvix. Por lo tanto, debido a estos factores, esta patología sigue siendo una de las más comunes⁵⁶.

Cabe recalcar, que el factor de riesgo más importante en la génesis del cáncer de cérvix es la infección persistente por el VPH de alto riesgo. Es causa necesaria pero no suficiente para la producción del cáncer de cérvix. Requiere de cofactores tales como: inicio de relaciones sexuales a temprana edad, alto número de parejas sexuales, otras enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo, consumo de anticonceptivos orales por más de 5 años y alteraciones inmunológicas como VIH⁵⁶.

Figura 8. Estadificación del cáncer de cuello uterino. Clasificación FIGO

<p>Estadio I: carcinoma estrictamente limitado al cérvix Estadio IA: invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm en superficie Estadio IA1: invasión inferior a 3 mm en profundidad y 7 mm en superficie Estadio IA2: invasión superior a 3 mm pero inferior a 5 mm en profundidad e inferior a 7 mm en superficie Estadio IB: lesiones clínicas limitadas al cuello uterino Estadio IB1: lesiones clínicas inferiores a 4 cm de tamaño Estadio IB2: lesiones clínicas mayores de 4 cm de tamaño</p> <p>Estadio II: carcinoma que se extiende más allá del cérvix uterino, pero sin alcanzar la pared pélvica, o con afectación de la vagina pero sin llegar al tercio inferior Estadio IIA: afectación de la vagina hasta dos tercios de la parte superior Estadio IIB: afectación parametrial, pero sin llegar a la pared pélvica lateral</p> <p>Estadio III: carcinoma extendido hasta la pared pélvica o hasta el tercio inferior de la vagina. Incluye todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal Estadio IIIA: extensión al tercio inferior de la vagina Estadio IIIB: extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal</p> <p>Estadio IV: carcinoma extendido más allá de la pelvis o que afecta la vejiga o el recto Estadio IVA: propagación del tumor a órganos adyacentes a la pelvis Estadio IVB: propagación a órganos distantes</p> <p>FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.</p>
--

Fuente: imagen obtenida de la referencia⁵⁷.

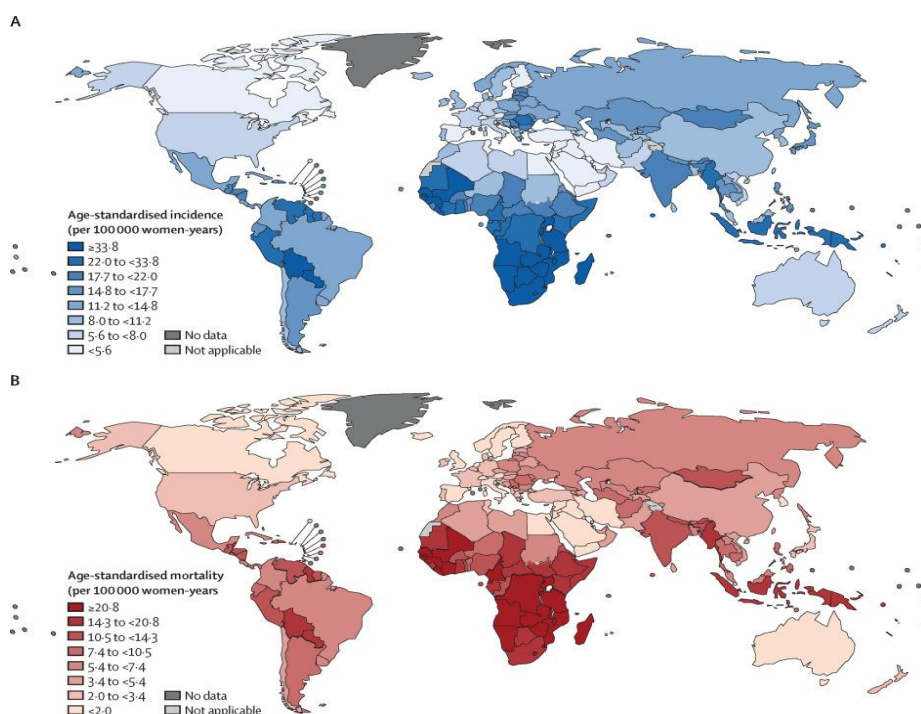
2.2.2 Epidemiología del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres. Mundialmente más del 70 % de la mortalidad atribuible a cáncer ocurre en países en vías de desarrollo, con economía baja y limitantes en servicios y programas de salud. Un 7% de muertes producidas por cáncer a nivel mundial, se le confiere al cáncer cervicouterino.

Sin embargo, es el tipo de cáncer más prevenible, mediante prevención primaria y secundaria⁵⁸.

En Costa Rica, existe una normativa aprobada desde el 2006 en la cual se decreta de forma obligatoria realizar pruebas de tamizaje (Citología) a mujeres de 20 años o más sexualmente activas, a través de : «Norma y procedimientos de atención integral a la mujer para la prevención y manejo del cáncer de cuello de útero para el I y II nivel de atención y normas de laboratorios de citología», fundamentada en el resguardo al derecho humano de contar con servicios de salud de calidad y género sensitivos. En este país cada año se diagnostican en promedio 320 casos y fallecen 140 personas por esta enfermedad, según datos del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud⁵⁸.

Figura 9. Tasas de incidencia (A) y mortalidad (B) estandarizadas por edad del cáncer de cuello uterino por país en 2020



Nota: La incidencia más baja por edad se localiza en Asia occidental, con 4,1 casos por 100 000 mujeres al año. Lo que respecta a la mortalidad, sigue un patrón similar a la

incidencia variando en regiones, sin embargo es importante determinar que las tasas de mortalidad más altas a nivel mundial se encuentran en África Oriental con 28,6 muertes por 100 000 mujeres al año.

Fuente: imagen obtenida de la referencia ⁵⁹.

2.2.3 Factores de riesgo

El VPH es la infección de transmisión sexual más común, y un gran porcentaje de la población sexualmente activa entra en contacto con el virus a lo largo de su vida. Al ser en la mayoría de los casos una enfermedad asintomática, muchos de los infectados lo desconocen y, por lo tanto, la pueden transmitir. Un 90% de las infecciones por VPH se elimina sin necesidad de tratamiento durante los primeros dos años, y solo aquellas que se cronifican pueden dar lugar a lesiones precancerosas ⁵⁶.

Dentro de los factores de riesgo se encuentran: múltiples parejas sexuales, inicio de relaciones sexuales a edad temprana, parejas sexuales promiscuas, historia de enfermedades de transmisión sexual, inmunosupresión, multiparidad, primer embarazo a una edad temprana, tabaquismo y deficiencia de ácido fólico ⁵⁶.

Por último, la infección por VIH se asocia con un aumento de 5 veces en el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix, debido a un sistema inmune deteriorado. En una mujer con un sistema inmunocompetente, el desarrollo del cáncer de cérvix puede llevar de 15 a 20 años; sin embargo, en aquellas mujeres inmunosuprimidas, el tiempo de desarrollo de la enfermedad será significativamente menor, entre 5 y 10 años ⁵⁶.

2.2.4 Prevención de cáncer cervicouterino

En 2018 se aprobó la Estrategia para la eliminación del cáncer de cérvix como problema de salud pública. La Estrategia Global describe el siguiente umbral: se habrá eliminado el cáncer cervicouterino como problema de salud pública cuando todos los países alcancen una tasa de incidencia de menos de 4 casos por 100 000 mujeres¹.

La Estrategia Global tiene tres pilares principales: prevenir, detectar y tratar, que capturan un enfoque integral que incluye la prevención, la detección efectiva y el tratamiento

de las lesiones precancerosas, el diagnóstico temprano del cáncer y los programas para el manejo del cáncer invasivo¹.

2.2.4.1 Prevención primaria: Vacunas

Como se mencionó anteriormente, uno de los principales métodos de prevención son las vacunas contra el virus del papiloma humano, ya que han demostrado resultados al disminuir la infección contra el VPH, la aparición de verrugas y lesiones precancerosas.⁵⁶

La propuesta emitida por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, determina que la vacunación contra el VPH reduce significativamente el riesgo de por vida de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 3 o ACIS⁶⁰.

2.2.4.2 Prevención secundaria: Métodos de tamizaje

Los datos de ensayos clínicos, estudios de cohorte demuestran que, entre los pacientes de riesgo promedio de 25 a 65 años, las pruebas primarias de VPH de alto riesgo y las pruebas conjuntas detectan más casos de neoplasia intraepitelial de alto grado que la citología sola. La citología mediante la técnica de Papanicolaou tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de lesiones de alto grado, pero compensa con una alta especificidad. Sin embargo, al combinarla con la detección molecular del virus de papiloma humano, se logra una sensibilidad de hasta el 96%.⁵⁶

Actualmente existen pruebas específicas que ayudan en la detección de cáncer de cérvix, basadas en la opinión de expertos, estudios de control y guías de tamizaje para detectar con mayor precisión el CCU. Son 3 las estrategias principales de detección de VPH cervical disponible según menciona la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), entre estas se encuentran: citología cervical, prueba primaria de VPH, y la prueba simultánea con VPH⁶¹.

2.2.4.2.1 Prueba Primaria de VPH

La prueba de detección primaria del VPH tiene la ventaja de una mayor sensibilidad para detectar lesiones precancerosas. La FDA ha aprobado cuatro técnicas de detección para la detección con esta prueba, que se pueden utilizar después de un resultado citológico de células anormales de significado incierto o como prueba conjunta. La información detallada se especifica con anterioridad en la parte de detección de VPH ⁶¹.

Melnikov et al.⁶² en la revisión sistemática sobre la detección del cáncer de cuello uterino con pruebas del virus del papiloma humano de alto riesgo, incluyeron información a partir de 8 ECA, 5 estudios de cohorte y 1 metaanálisis con una población utilizada en estos estudios de 410 556, 402 615 y 176 464 participantes respectivamente. Cuatro ECA ofrecieron evidencia consistente de que la detección primaria del VPH detectará tasas más altas de NIC 3+ en una ronda de detección inicial en comparación con la citología, mientras que los ensayos de pruebas conjuntas no mostraron una mayor detección inicial de NIC 3+ en la primera ronda.

Jans et al.⁶³ en 2021 publicaron un estudio sobre el valor de agregar una única prueba conjunta en el cribado primario del VPH, se incluyeron todas las mujeres de 41 a 45 años que asistieron al programa de detección de cáncer de cuello uterino en la región del condado de Örebro durante los años 2012-2016. Como conclusión de este estudio, las pruebas conjuntas, como control adicional para mujeres en el grupo de edad de 41 a 45 años en un programa de detección de cáncer de cuello uterino basado en el VPH, encuentran muy pocas muestras adicionales con displasia cervical de alto grado.

En 2017 se realizó un estudio holandés de tipo retrospectivo en mujeres de 30 a 60 años, el cual trató acerca de la detección de cáncer de cuello uterino y cómo en los países bajos la prueba de detección primaria de VPHAR reemplazó a la citología. Finalmente, este estudio determinó que la positividad de las pruebas de detección y las tasas de derivación directa fueron significativamente mayores en el programa basado en VPH AR. La detección de CIN2+ aumentó de 11 a 14 por cada 1000 mujeres examinadas al utilizar VPH AR⁶⁴.

Un estudio observacional, publicado en 2019 y realizado en Inglaterra acerca del cribado cervical primario con prueba de VPHAR, Rebolj et al ⁶⁵ mencionan lo siguiente según las conclusiones del estudio:

El cribado primario de rutina del VPHar aumentó la detección de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o peor y de cáncer de cuello uterino en aproximadamente un 40% y un 30%, respectivamente, en comparación con la citología líquida⁶⁵.

Se llevó a cabo un estudio transversal a partir de la implementación del programa de detección cervical primaria del virus del papiloma humano (VPH) que tomó lugar en Australia, Botherton et al ⁶⁶ 2023, mencionan que se esperaba el nuevo programa sería más eficaz y costaría menos, y se esperaba una mayor reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino entre un 20 % y 30 % respectivamente, finalmente este estudio manifestó información importante:

Australia proporcionan información útil para otros países, tanto aquellos con un entorno similar de altos ingresos como también para los países de ingresos medianos bajos donde la implementación de la detección del VPH es vital para abordar la actual carga global desigual del cáncer de cuello uterino⁶⁶.

Otro estudio realizado en Australia, 6 años antes que el estudio anterior, tenía como objetivo evaluar la eficacia y economía del Programa Nacional de Detección Cervical utilizando la prueba primaria de VPH versus detección cervical basada en citología en mujeres de Australia vacunadas contra el VPH y no vacunadas⁶⁷.

Lew y colaboradores en el 2017 a través de su estudio transversal, lograron evidenciar lo siguiente: se muestran la incidencia y mortalidad por cáncer específicas por edad para estrategias seleccionadas, que se encontraban entre las más efectivas para cada enfoque de detección primaria. Si el cribado finaliza a los 64 años, las estrategias que implican la citología convencional a intervalos impuestos por la IARC dan como resultado una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres de todas las edades en comparación con la práctica actual. Las estrategias que incluyen la citología

líquida con pruebas de clasificación del VPH generalmente disminuyen la incidencia en mujeres de 30 a 69 años. Los enfoques de detección primaria del VPH fueron los más efectivos. Estas relaciones relativas entre la eficacia de los diferentes enfoques de detección primaria fueron similares para la incidencia y la mortalidad, y para las cohortes no vacunadas y las cohortes a las que se les ofreció vacunación⁶⁷.

Caeiro y colaboradores⁶⁸ en el estudio retrospectivo que se llevó a cabo en Portugal tenían como objetivo evaluar si se debe realizar una citología refleja después de una prueba positiva para VPH 16 y 18, en la detección de cáncer de cuello uterino, la prueba de VPH se utilizó como método principal y se realizó con una prueba de VPH Cobas 4800, utilizando el medio líquido Surepath. En este estudio se menciona que prueba del VPH mejora la estratificación del riesgo NIC3+, lo que permite la detección temprana del cáncer de cuello uterino, con una mayor sensibilidad y valores predictivos negativos muy cercanos al 100%.

Por su parte Vahteristo et al.⁶⁹, realizaron un ensayo controlado aleatorizado publicado en el 2022, en el cual utilizaron información a partir de datos del ensayo finlandés aleatorizado de detección del VPH. Estos determinaron los siguientes resultados:

El seguimiento de los resultados positivos del VPH con una repetición de la prueba mostró una sensibilidad del 86 % y una especificidad del 97 %. Las cifras correspondientes con dos pruebas repetidas fueron del 84% y del 98%. En los algoritmos de VPH, donde los individuos positivos para VPH con citología negativa no tuvieron seguimiento, las sensibilidades fueron del 65 al 82 % y las especificidades del 98 al 99 %. El algoritmo de Citología tuvo una baja sensibilidad (69%) con una alta especificidad (99%)⁶⁹.

Un ECA publicado en 2018 acerca de las pruebas de ADN de VPH vs la prueba de ARNm mensajero con seguimiento de 48 meses tenía como objetivo el rendimiento comparativo de estas pruebas, en un ensayo llamado HPV FOCAL⁷⁰.

Hernández et al.⁷¹ realizaron un estudio prospectivo acerca del test VPH con genotipado parcial en primera línea frente a otras estrategias de cribado poblacional del cáncer de cérvix. (Estudio CRYGEN 16/18), la detección molecular se realizó por la

plataforma Cobas 4800HPV. El estudio obtuvo resultados importantes, a tomar en cuenta en la presente investigación, esto mencionan dentro de los resultados que:

La prueba molecular detectó presencia de VPHar en el 12,5% de las mujeres, mientras solo el 8,1% de las citologías fueron patológicas. El 19,5% de las pacientes derivadas a colposcopia revelaron lesiones de alto grado, estando VPH-16 presente en el 65,3% de ellas. En 6 de esas ocasiones (VPH-16 siempre presente) la citología había sido informada como normal⁷¹.

2.2.4.2.2 Citología de cuello uterino

Es el método tradicional utilizado hoy en día y a lo largo de los años, prueba de Papanicolau o también conocida como citología cervical. Se ha utilizado de manera general desde 1950-1959 logrando reducir en más del 80% la mortalidad e incidencia causada por cáncer de cérvix. Cuenta con alta especificidad, 98% aproximadamente, sin embargo, la sensibilidad para detectar lesiones tipo NIC 2 o NIC 3 es baja, a pesar de su baja sensibilidad la misma no es relevante, ya que el repetir la prueba de manera constante a lo largo de la vida de la paciente le contrarresta su limitación³⁰.

Se debe advertir a la paciente, que debe realizarse en fechas de ausencia de menstruación, abstenerse de relaciones sexuales vaginales, uso de medicamentos locales vaginales, duchas vaginales, uso de anticonceptivos intravaginales en un tiempo mínimo de 24 a 48h. Para tomar la muestra es importante la colocación de espéculo vaginal con tamaño de acuerdo con la edad y anatomía de la paciente, es aceptable usar un lubricante a base de agua en el exterior de las hojas del espéculo sin que se comprometa la calidad o bien la interpretación de la muestra, un aspecto importante a considerar es el evitar tocar el cuello uterino de manera accidental, ya que el epitelio afectado puede eliminarse durante esta interacción³⁰.

El tamizaje con citología cervical puede realizarse mediante la citología convencional o la citología en medio líquido. En la citología convencional la muestra se extiende y se fija a un portaobjetos, es importante obtener una muestra adecuada donde se realice correcta

extensión de la muestra que se mantenga la morfología de las células, además que no presente grumos o exceso de la muestra que pueda influenciar en la lectura de la misma³⁰.

Por su parte, la citología en medio líquido, conocida también como monocapa, es una alternativa a la citología convencional, permitiendo fijar inmediatamente la muestra, que se realice la extensión de la célula en monocapa, y principalmente disminuir considerablemente artefactos obteniendo un fondo limpio al eliminar células inflamatorias. Este método tiene la ventaja de brindar mejora en la calidad de la muestra, además de contar con menor porcentaje de citologías inadecuadas o de tomas incorrectas. La FDA (Food and drug Administration) ha validado tanto el ThinPrep de Hologic y SurePath de BD, como sistemas desarrollados para llevar a cabo la muestra ⁶¹.

Figura 10. Dispositivos de recolección de la muestra cervical.



Nota: **A.** Dispositivos de recolección de la citología cervical: (1) Espátula de plástico. (2) Cepillo endocervical. (3) Escoba de plástico. **B.** Preparaciones para la prueba de Papanicolaou. La citología cervical convencional se prepara al untar las células recolectadas de manera directa con el dispositivo de en un portaobjetos de vidrio seguido de su fijación inmediata (portaobjetos superior). La citología basada en líquido implica la transferencia de las células recolectadas desde el dispositivo de recolección a un medio de transporte de líquido con procesamiento posterior y transferencia a un portaobjetos de vidrio. Las células se distribuyen en un área más pequeña y se eliminan en gran medida los desechos, el moco, la sangre y la superposición celular (deslizamiento inferior)³⁰.

Fuente: imagen obtenida a partir de la referencia³⁰.

Tabla10. Sistema Bethesda 2014, utilizado por profesionales de la salud ginecológica, para la interpretación adecuada del reporte de la citología cervical.

<p>TIPO DE MUESTRA</p> <p>Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.</p>
<p>ADECUACIÓN 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).
<p>CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativo para lesión intraepitelial o malignidad. • Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares). • Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.
<p>INTERPRETACIÓN/RESULTADO</p> <p>Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • No existe evidencia celular de neoplasia. <p>Hallazgos no neoplásicos (opcional):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia, 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>Organismos:</p>

- *Trichomonas vaginalis*
- Elementos micóticos morfológicamente compatibles con *Cándida*.
- Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.
- Bacterias de características morfológicamente compatibles con *Actinomyces*.
- Cambios celulares compatibles con herpes simple.
- Cambios celulares compatibles 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).
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / 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 o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).

PRUEBAS AUXILIARES

Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del 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)

Fuente: elaboración propia, con base en la referencia ⁷².

Ambas clasificaciones (Clasificación de Richart y el sistema Bethesda) son utilizadas para reportar e interpretar los resultados de la citología cervical, se utiliza una u otra dependiendo de la zona geográfica, cabe recalcar que la clasificación de Richart deja por fuera una mejor caracterización de las lesiones al tener pocas definiciones dentro de su clasificación, por su parte la clasificación Bethesda describe un rango más amplio de lesiones y puede utilizarse con mayor facilidad a la hora de reportar las alteraciones citológicas. No obstante, ambas son ampliamente usadas según el país y su sistema de salud.

La detección de ADN del VPH-AR se asocia significativamente con la presencia de cambios morfológicos en las células epiteliales en las muestras de cuello uterino analizadas. El número necesario para provocar un evento desfavorable en un momento determinado es de 7, por lo tanto cada 7 mujeres con VPH-AR detectable por biología molecular, se espera que una presente cambios morfológicos en células epiteliales relevantes, pudiendo así progresar a cáncer de cuello uterino ⁷³.

Ramírez et al.⁷⁴ tenían como objetivo principal evaluar los resultados del estudio ESTAMPA de detección de cáncer de cuello uterino más grande realizado hasta la fecha en América Latina, donde investigaron el desempeño de la citología y las pruebas de VPH entre más de 30.000 mujeres de once centros en nueve países de la región. Según los resultados mencionados cabe resaltar la siguiente información:

El uso de pruebas conjuntas con citología y VPH no parece ser una opción, ya que funcionaría casi igual que el VPH solo. Observamos que la citología solo detectó 9 casos de NIC3 (ningún cáncer) entre mujeres con pruebas de VPH negativas; la mayor parte de la detección de CIN3+ proporcionada por las pruebas conjuntas se derivó del componente de la prueba del VPH (100% de detección de CIN3+ para las pruebas conjuntas frente al 98% con la detección primaria únicamente con la prueba del VPH). Las pruebas conjuntas no parecen ser rentables ya que muchas pruebas citológicas (al menos el 97,5% correspondientes a mujeres VPH negativas) serían infrutilizadas a expensas de un coste elevado e innecesario⁷⁴

2.2.4.2.3 Prueba simultánea con VPH (Co-test)

Esta prueba consiste en combinar la citología cervical junto a la prueba de VPH, la sensibilidad que brinda una sola prueba aumenta para la detección de lesiones precancerosas además de poder brindarle a la paciente un manejo más temprano ante la correcta identificación. Combinar las pruebas (prueba primaria de VPH y la citología) genera un valor predictivo negativo que se acerca al 100% en el caso de las neoplasias de alto grado, aunado a esto, la progresión lenta de una nueva infección por VPH de que progrese a NIC 2 o 3, o bien a cáncer, y el mayor costo de la prueba, produce que la misma se repita en intervalos de 5 años si los resultados de la citología y la prueba de VPH son negativos³⁰.

Incorporar la prueba de detección primaria de VPH junto a la citología como una prueba conjunta en el diagnóstico oportuno de lesiones precancerosas y cáncer de cérvix conduce a pruebas superiores que la citología sola, esto se explica debido a:

Aumento de la sensibilidad: la detección de la presencia de tipos de VPH de alto riesgo identifica a las personas con mayor riesgo de displasia de alto grado y

cáncer de cuello uterino y conduce a pruebas o tratamientos adicionales antes de la transformación en un cáncer invasivo⁶⁰.

Mejorar la estratificación del riesgo: la infección persistente por VPH, clínicamente definida como dos o más pruebas positivas para infección en un período de 12 meses, es necesaria para la carcinogénesis y, por lo tanto, identifica a las con mayor riesgo de displasia cervical⁶⁰.

Limitar el daño de los procedimientos de colposcopia adicionales innecesarios encontrados al agregar citología: los estudios de cohorte han demostrado repetidamente el beneficio adicional limitado en la detección de lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino con la citología como complemento de la prueba del VPH. Las estrategias de pruebas conjuntas conducen a más colposcopias sin ningún aumento en el número de cánceres de cuello uterino invasivos identificados⁶⁰.

Un metaanálisis publicado en 2017 , sobre la citología versus prueba de VPH para la detección del cáncer de cuello uterino en la población general, en este se evaluaron 40 estudios con más de 170 000 mujeres participantes con edad entre 20 y 70años. Koliopoulous et al.⁷⁵ mencionan lo siguiente:

La alta sensibilidad producida por la prueba del virus del papiloma humano (VPH) es muy importante ya que reduce los resultados falsos negativos. Bajo el supuesto de que el VPH también detecta lesiones más progresivas que no son detectables mediante citología, se puede esperar que el cribado basado en el VPH dé lugar a una menor incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Por otro lado, su menor especificidad podría tener implicaciones de costos debido a la derivación de un gran número de mujeres con resultados falsos positivos a la colposcopia. Además de producir más derivaciones para colposcopia, la prueba de captura híbrida 2 (HC2) era, hasta hace poco, más costosa como prueba que el examen citológico cervical. Sin embargo, desde los últimos años, el precio de coste de las pruebas del VPH ha disminuido drásticamente⁷⁵.

Un estudio transversal realizado en Suecia, en mujeres entre 40-42 años sobre la evaluación de pruebas conjuntas con citología y prueba de virus del papiloma humano en el cribado cervical en el 2019 ⁷⁶.

En este estudio Nordqvist y colaboradores ⁷⁷ demostraron que usar la citología cervicouterina como detección primaria, y la prueba refleja del VPH la cual es útil para dividir los diagnósticos dando lugar a HSIL/AGC VPH positivo en lesiones de alto grado confirmadas histológicamente, pero HSIL/AGC VPH negativo no produjo ninguna. Concluyendo que las pruebas conjuntas tienen un valor limitado en el cribado cervical.

Por su parte Zhang et al. ⁷⁷, realizaron un estudio retrospectivo en China, realizado con la finalidad de observar el papel que tiene la detección de VPH para detectar NIC o ACIS en mujeres positivas por VPH y tenían una citología normal.

La prueba de VPH basada en PCR para detectar tipos de VPH oncogénicos, utilizados en este estudio, detectaron que los genotipos más comunes en mujeres positivas para VPHAR con citología normal coincidieron en su mayoría con los de todas las mujeres positivas para VPHAR, esta prueba permitirá una caracterización más precisa del riesgo de enfermedad cervical⁷⁷.

Chatzistamatiou y colaboradores ⁷⁸ en 2017, evaluaron la precisión diagnóstica del ADN del VPH AR en la detección primaria del CCU y la clasificación de mujeres VPH positivas, en comparación con la citología.

Se realizó en una población de estudio que corresponde a mujeres entre 30 y 60 años que asistían a exámenes de detección de cáncer de cuello uterino de rutina en el Centro de Planificación Familiar del Hospital Hippokratio de Tesalónica, Grecia, y en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de Mare Klinikum, Kiel, Alemania. Todas las muestras de las participantes se recolectaron utilizando CervexBrush® para el ectocérvix y luego Cytobrush® para el muestreo intracervical de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cada cepillo se giró cinco veces en el sentido de las agujas del reloj. Después de la recolección de la muestra, ambos dispositivos se sumergieron directamente en el líquido de recolección. Una fracción

se utilizó para la preparación de un portaobjetos ThinPrep para examen citológico, mientras que el resto se transportó en dos semanas al laboratorio para realizar el genotipado del ADN del PV ⁷⁸.

Los datos obtenidos a partir de este estudio determinaron que las NIC2+ fueron positivas para VPHAR, de tal forma que en el umbral de NIC2+ la prueba de VPH tenía una sensibilidad del 100%, en comparación con la sensibilidad obtenida por la citología cervical en el umbral de ASCUS o LSIL que correspondió al 50% cada una. Aunado a este resultado, también se mencionó que la prueba de VPH para detectar serotipos 16/18 identificó mas casos de NIC2+ que la citología por sí sola, respecto a la estrategia de prueba conjunta de detección del cáncer de cuello uterino, que remite a las mujeres positivas para citología o VPHar a la colposcopia, la sensibilidad fue del 100% ⁷⁸.

Zhao et al .⁷⁹ realizaron un ensayo controlado aleatorizado acerca de la eficacia del tamizaje primario con pruebas de virus de papiloma humano de alto riesgo en la detección de cáncer de cuello uterino en China, el estudio demostró lo siguiente:

La detección primaria con prueba del VPH mejoró la efectividad del programa nacional de detección del cáncer de cuello uterino. Nuestros resultados respaldan la introducción de la prueba del VPH en China y países similares de ingresos medios y tienen implicaciones para la eliminación global del cáncer de cuello uterino ⁷⁹.

Tártaro evaluó la necesidad de incorporar el tipo de VPH 33 a las pruebas de detección de VPH 16/18 junto a la citología, se incluyó un total de 1043 pacientes en este estudio, los resultados obtenidos en este indican que la citología contribuye significativamente a la detección de lesiones NIC2+ en pacientes VPH negativos, además la citología de mujeres con VPH AR negativo aumenta las tasas de detección de lesiones NIC 2+ ⁸⁰.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo con 11 años de seguimiento en España, se presentaron resultados del co-examen Citología-VPH, en este participaron 1600 mujeres. Dentro de todo el estudio sobresale información acerca de las pruebas conjuntas en donde se Olmos. ⁸¹ identificó que: con la citología se detectaron 31,68 % de lesiones: ASCUS, 14,81 %; LSIL, 13,18 %; hsil, 1,93 %, y carcinoma, 0,25 %. Mientras que VPHAR fue positivo en

42,06 %. Los tipos más frecuentes de vph fueron: 16 (17,02%) y 18 (3,95%), al presentar VPHAR + se aumenta su frecuencia en relación con la gravedad de las lesiones: 60 % en ASCUS, 75 % en LSIL, 87 % en HSIL y 100 % en carcinoma.

2.2.5 Directrices para detección CCU según la Sociedad Americana contra Cáncer

Como se mencionó anteriormente en el apartado de VPH, este virus es el principal causante de cáncer de cuello uterino a nivel mundial, por lo tanto, la ACS determina que usar la prueba de VPH como una prueba primaria de tamizaje, resulta más eficaz que la citología cervicouterina por sí sola.

En el 2020 la sociedad estadounidense de cáncer (ACS) emite una nueva actualización sobre las directrices para detección de cáncer de cuello uterino para personas con riesgo promedio, esta actualización ocurre como resultado de la evolución a lo largo de los años, mejor comprensión de la enfermedad y mejora en la tecnología utilizada para las pruebas de detección ⁸².

Las recomendaciones surgen a partir de un grupo de desarrollo de directrices (GDG) como pautas necesarias para la detección adecuada de cáncer de cuello uterino, son diseñadas siguiendo protocolos donde se mantenga el rigor, transparencia, independencia y coherencia. Se utiliza información a partir de revisiones sistemáticas basadas en evidencia científica, además de análisis de modelos que integran tanto los beneficios como los daños realizados en las intervenciones de detección ⁸².

Cabe recalcar que existen 4 aspectos importantes en los que difieren las guías actuales en comparación a las guías anteriormente redactadas en el 2012, en la nueva actualización como primer punto se menciona que la estrategia de detección preferida es la prueba primaria del VPH cada 5 años, cuando no es posible el acceso a las pruebas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés) es aceptable realizar las pruebas conjuntas o la citología por sí sola. Como segundo punto se menciona que la edad a la cual se recomienda el inicio de cribado es a partir de los 25 años en lugar de 21 años como se recomendaba en las guías anteriores. El tercer punto recomienda que en el momento de no tener disponible la prueba primaria del VPH, se puede utilizar la prueba conjunta o la

citología sola a partir de los 25 años en lugar de 30 años. En el cuarto punto la directriz emitida es transitoria, esto quiere decir que se brindan opciones para la detección de VPH ya sea con pruebas conjuntas o la citología por sí sola, sin embargo, se deben eliminar paulatinamente una vez se tenga disponibilidad y acceso total a la prueba primaria de VPH en la detección de CCU ⁸².

En la nueva actualización, las recomendaciones para detección de cáncer de cuello uterino del 2020 se aplican en mujeres asintomáticas con cuello uterino, sin importar el historial sexual o el estado de vacunación contra el VPH, incluidas aquellas que fueron sometidas por histerectomía supracervical y hombres transgénero. Las mismas representan una guía para las personas que inician las pruebas de cribado de cérvix o aquellas que han tenido en el pasado pruebas de detección de CCU con todos los resultados normales o que han regresado a las pruebas de detección de CCU de rutina según las recomendaciones de ACS. Estas recomendaciones excluyen a personas que tengan mayor riesgo de cáncer de cuello uterino por trasplante de órganos sólidos o células madre, infección por VIH, aquellos con inmunosupresión debido a otras causas o bien, quienes estuvieron expuestos a dietilestilbestrol de forma intrauterina ⁸².

Las recomendaciones actualizadas se detallan a continuación, la guía menciona que la detección de cáncer de cuello uterino debe iniciar a los 25 años y deben someterse cada 5 años a la prueba primaria de VPH hasta los 65 años (preferiblemente). En el caso de no tener disponibilidad de las pruebas primarias de VPH, este rango etario (25-65 años) deben realizarse pruebas conjuntas (prueba de VPH junto con la citología) cada 5 años o citología sola cada 3 años (aceptable), considerada de tipo recomendación fuerte. La recomendación fuerte se describe según la ACS como un consenso en el cual los beneficios del cumplimiento de la intervención superan los efectos indeseables que pueden resultar de la detección ⁸².

La ACS también recomienda que las personas con cuello uterino mayores de 65 años, sin antecedentes personales de NIC grado 2 o un diagnóstico más grave en los últimos 25 años, aunado a esto documenten pruebas de detección previas negativas en los últimos 10 años antes de los 65 años, se debe suspender el tamizaje de CCU con cualquier modalidad de prueba, se considera recomendación de tipo calificada. La recomendación calificada por su parte indica según la ACS que existe clara evidencia del beneficio, no obstante, menos

certeza sobre el equilibrio entre el beneficio y el daño o sobre los valores y preferencias de parte de los pacientes, lo que conlleva a diferentes decisiones sobre la detección ⁸².

Adicionalmente, una prueba de detección previa negativa adecuada se define como 2 pruebas de VPH negativas consecutivas, o 2 pruebas consecutivas de VPH conjuntas negativas, o bien, 3 pruebas de citología negativas consecutivas dentro de los últimos 10 años y que la prueba más reciente se haya realizado dentro del intervalo recomendado para la prueba que se utilizó. Sin embargo, estos criterios no son aplicables a personas que actualmente están bajo vigilancia por resultados anormales de detección ⁸².

Aquellas personas mayores de 65 años, sin condiciones que limiten la esperanza de vida para quienes no se dispone de documentación suficiente de pruebas de detección anteriores, deben ser evaluados hasta que se cumplan los criterios para suspender las pruebas. En personas que se encuentren en cualquier rango etario con esperanza de vida limitada, se pueden suspender las pruebas de tamizaje de CCU ⁸².

Tabla11. Comparativa de las recomendaciones anteriores y actuales emitidas por la ACS para la detección de CCU.

Población (Edad)	Recomendaciones para detección de cáncer cérvix	
	ACS 2012	ACS 2020
<25 años	Sin proyección	Citología sola cada 3 años a partir de los 21 años

<p>25- 65 años</p>	<p>Preferiblemente a partir de los 25 años, prueba primaria de VPH sola cada 5 años.</p> <p>Utilizar una prueba de VPH que esté aprobada por la FDA para la detección primaria.</p> <p>Las opciones aceptables son pruebas conjuntas cada 5 años o la citología sola cada 3 años.</p> <p>Las pruebas conjuntas o las pruebas citológicas por sí solas son pruebas aceptables cuando el acceso a las pruebas primarias del VPH no está disponible o son limitadas. A medida que Estados Unidos haga la transición a las pruebas primarias del VPH, el uso de pruebas conjuntas o citología únicamente para la detección de cáncer de cuello uterino no se incluirá en futuras directrices.</p> <p>Para la gestión de resultados positivos y la vigilancia posterior, se debe consultar la guía de conceso de gestión basada en riesgos de la ASCCP (Sociedad americana de colposcopia y patología cervical) 2020</p>	<p>Citología sola cada 3 años hasta los 29 años.</p> <p>Entre 30 y 65 años, se debe cambiar a pruebas conjuntas (preferiblemente), citología sola cada 3 años (aceptable).</p> <p>La detección mediante la prueba primaria del VPH por sí sola no se recomienda en la mayoría de los entornos clínicos.</p>
--------------------	---	---

<p>>65años</p>	<p>Suspender el cribado si el cribado previo es negativo y adecuado.</p> <p>Personas >65años sin documentación de exámenes de detección previos, deben continuar con los exámenes hasta que se cumplan los criterios para suspenderlos.</p> <p>Actualmente, una prueba de detección previa negativa adecuada se define como 2 pruebas primarias de VPH negativas consecutivas, o 2 pruebas conjuntas negativas, o 3 pruebas de citología negativas en los últimos 10 años, y la prueba más reciente se realizó dentro de los últimos 3 a 5 años, dependiendo de la prueba usada.</p>	<p>Sin cribado, después de un cribado previo negativo adecuado.</p>
<p>Después de la histerectomía</p>	<p>Personas sin cuello uterino y sin antecedentes de NIC2 o un diagnóstico más grave en los últimos 25 años o cáncer de cuello uterino, no deben someterse a pruebas de detección.</p>	<p>No realizar pruebas de detección después de la histerectomía (con extirpación del cuello uterino) por motivos no relacionados con el cáncer de cuello uterino y sin antecedentes de CCU o lesiones precancerosas graves.</p>
<p>Vacunado contra VPH</p>	<p>Seguir recomendaciones de detección específicas por edad (igual que las personas no vacunadas).</p>	<p>Seguir las recomendaciones de detección específicas por edad.</p>

Fuente: información obtenida a partir de la referencia ³.

Dentro de las recomendaciones emitidas por este ente, es importante señalar que implementar esta prueba de detección primaria del VPH conlleva tiempo, además de ser necesario tomar en cuenta aspectos importantes como los factores adicionales, que pueden tomar tiempo en llevar a cabo estas directrices.

Landy et al.⁸³ en el estudio prospectivo realizado sobre riesgos absolutos de precáncer de cuello uterino entre mujeres que cumplen con las pautas vigentes basadas en pruebas conjuntas de VPH y citología.

Las directrices estadounidenses recomiendan que la mayoría de las mujeres mayores de 65 años dejen de realizar pruebas de detección cervical después de dos pruebas conjuntas negativas consecutivas (pruebas de VPH y citología simultáneas) en los 10 años anteriores, y una en los últimos 5 años. Sin embargo, esta recomendación se basó en la opinión de expertos y en modelos más que en datos empíricos sobre el riesgo de cáncer. Por lo tanto, estimamos los riesgos a 5 años de precáncer cervical (NIC3) después de una, dos y tres pruebas conjuntas negativas entre 346.760 mujeres de 55 a 64 años sometidas a pruebas conjuntas⁸³.

En este estudio se demostró que ningún criterio en la actualidad puede garantizar al 100% seguridad absoluta contra el CCU, no obstante, tampoco es viable integrar en un programa específico de detección cuando el riesgo de desarrollar cáncer en el futuro es sumamente disminuido. Por otra parte, los autores mencionan que los riesgos de desarrollar NIC3 en 5 años después de hasta 3 pruebas conjuntas negativas, es muy bajo.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Marco metodológico

A continuación, se detalla la metodología de investigación utilizada, permitirá resolver la pregunta del planteamiento del problema y finalmente los objetivos planteados con anterioridad en el primer capítulo

3.1.1 Tipo de investigación

El presente trabajo de investigación corresponde a una revisión bibliográfica de tipo observacional transversal, los estudios observacionales son un tipo de investigación clínica cuyo objetivo es la observación y descripción de eventos sin intervención alguna en el curso natural de estos, de tipo transversal, ya que recolecta información en un momento específico con la característica de describir dos o más variables en un tiempo determinado.⁸⁶

Hernández et al indican que los diseños de investigación transeccional o transversal recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado. Es como tomar “tomar una fotografía de algo que sucede” ... Pueden abarcar varios grupos o subgrupos de personas, objetos o indicadores; así como diferentes comunidades, situaciones o eventos... Pero siempre, la recolección de los datos ocurre en un momento único.⁸⁶

3.1.2 Diseño de la investigación

El diseño utilizado en esta investigación corresponde a cuantitativo no experimental, estos observan o miden fenómenos tal como ocurren en su contexto natural, sin operacionalizar las variables, investigan hechos ya existentes no provocados en la investigación.⁸⁶

Hernández et al. mencionan que: el diseño de investigación no experimental cuantitativa se define como la investigación que se realiza sin manipular deliberadamente variables. Es decir, se trata de estudios en los que no hacemos varias en forma intencional las variables independientes para ver su efecto sobre otras

variables. Lo que hacemos en la investigación no experimental es observar fenómenos tal como se dan en su contexto natural, para analizarlos... Las variables independientes ocurren y no es posible manipularlas, no se tiene control directo sobre dichas variables ni se puede influir en ellas, porque ya sucedieron, igual que sus efectos.⁸⁶

3.1.3 Alcance de la investigación

El alcance de la siguiente investigación corresponde al tipo descriptivo, correlacional y explicativo, los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades, características y perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, los alcances descriptivos buscan recolectar datos sobre diversos conceptos, variables, aspectos dimensiones o componentes del fenómeno que se investiga. Los alcances de tipo correlacional pretender conocer la relación o la asociación entre 2 o más variables en un determinado contexto, por su parte el alcance explicativo tiene como finalidad la descripción de la relación que existe entre las variables⁸⁶.

El alcance de una investigación se define según Sampieri et al como: una especie de “pivote” entre lo que encontró en la revisión de la literatura y la formulación de la hipótesis. Del alcance dependerá la estrategia de investigación, incluido el diseño, los procedimientos y otros elementos... Las investigaciones que se realizan en un campo de conocimiento pueden incluir diferentes alcances en las distintas etapas. Es posible que una investigación se inicie como exploratoria, después puede ser descriptiva y correlacional, y terminar como explicativa.⁸⁶

3.1.4 Fuentes de información

Para sustentar los resultados de esta investigación, se utilizarán artículos de carácter científico de fuentes primarias, que fueron previamente seleccionadas bajo criterios estrictos del nivel de evidencia.

Se utilizaron motores de búsqueda científica como Pubmed, Scielo, Elsevier, Springer Link, Science Direct, Cochrane Library, Dialnet, JAMA Network, Lancet y SCOPUS,

además de utilizar técnicas de información y comunicación para facilitar la búsqueda de la información mediante operadores booleanos como AND, OR y NOT.

Inicialmente se utilizaron técnicas empleadas para la búsqueda de palabras clave para poder simplificar la búsqueda de la literatura, algunas de las palabras claves fueron: papiloma humano, VPH, Cáncer de cérvix, Vacunas, Gardasil, Cervarix, NIC, prueba VPH, cotest VPH, screening, tamizaje, entre otras. Una vez recolectada la información con las palabras clave, se seccionaron los artículos científicos según la fuente de información a la que pertenecen. Finalmente se creó con estos una tabla en Excel con la información obtenida, en la cual se clasificaron los artículos que tienen mayor importancia, para ser utilizados en esta investigación.

3.1.5 Criterios de búsqueda de información

En este apartado de la investigación se permite identificar cuáles son los criterios de búsqueda de información utilizados, en la tabla 13 se detallan los objetivos, descriptores, motores de búsqueda y el periodo de estudio, así como el idioma y el año.

Tabla 12. Criterios de búsqueda de la información

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir las principales características de la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología en el diagnóstico de alteraciones del	Características serotipificación.	Pubmed Scielo Elsevier Springer Link Science Direct Cochrane Library Dialnet JAMA Network Lancet Scopus	2017-2023	Español /inglés

cuello uterino en mujeres adultas.				
	Papiloma humano	Pubmed Scielo Elsevier Springer Link Science Direct Cochrane Library Dialnet JAMA Network Lancet Scopus	2017-2023	Español/inglés
Señalar las implicaciones del uso simultáneo de la citología de cuello uterino y de la serotipificación del virus del papiloma humano en el diagnóstico de esta enfermedad en mujeres adultas.	Co- test VPH	Pubmed Scielo Elsevier Springer Link Science Direct Cochrane Library Dialnet JAMA Network Lancet Scopus	2017-2023	Español/inglés
Determinar los efectos protectores de las vacunas contra el virus del papiloma humano	Efectos protectores de vacunas contra VPH.	Pubmed Scielo Elsevier Springer Link Science Direct	2017-2023	Español/inglés

en la prevención y protección del desarrollo de cáncer cervicouterino.		Cochrane Library Dialnet JAMA Network Lancet Scopus		
--	--	---	--	--

Fuente: elaboración propia, 2023.

3.1.6 Criterios de inclusión y exclusión

En la siguiente sección se mencionan los criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos científicos utilizados en la presente investigación, se detallarán a continuación en la tabla 14.

Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos sobre características de papiloma humano.	Artículos sobre características en otras patologías, distintas a la mencionada en la presente investigación.
Artículos sobre serotipificación en mujeres adultas.	Artículos sobre pruebas de tamizaje en otras patologías, distintas a la mencionada en la presente investigación o en personas menores de edad.
Artículos sobre mortalidad de cáncer cervicouterino.	Artículos sobre cáncer de esófago relacionados al VPH.
Artículos sobre factores de riesgo asociado a papiloma humano.	Artículos sobre cáncer de laringe relacionados con el virus de papiloma humano.
Artículos sobre citología cervicouterina en mujeres adultas.	Artículos sobre otros agentes virológicos distintos al mencionado en la presente investigación.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

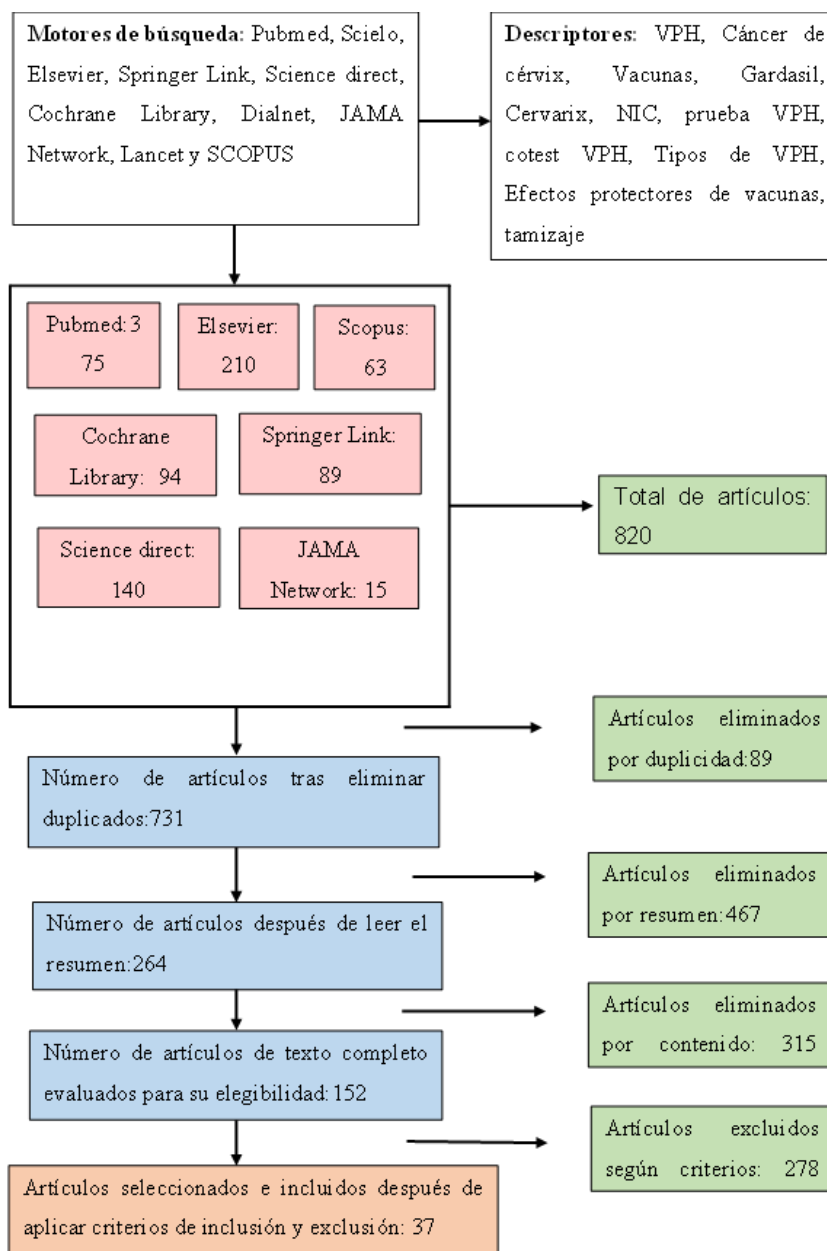
3.1.7 Proceso de selección de información

Para la presente investigación, se realizó una búsqueda en la cual se consultaron 820 artículos científicos publicados entre 2017 y 2023, en los idiomas inglés y español. Una vez fijados los criterios y eliminados los artículos por duplicidad se redujo el número a 731, se continuó a la eliminación de artículos por resumen obteniendo 264, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionó un total de 37 artículos. Los criterios de exclusión utilizados se encuentran artículos sobre características en otras patologías distintas a la mencionada en la presente investigación, artículos sobre pruebas de tamizaje en otras patologías distintas a la mencionada en la presente investigación, artículos sobre cáncer de esófago relacionados al VPH, artículos sobre cáncer de laringe relacionados con el virus de papiloma humano y finalmente artículos sobre otros agentes virológicos distintos al mencionado en la presente investigación.

Estos 37 artículos fueron seleccionados así por su nivel de evidencia y su relación directa con el tema propuesto en la presente revisión bibliográfica. Además, fueron analizados y utilizados para poder responder a la pregunta que se planteó en la investigación además de los objetivo general y objetivos específicos. En la Figura 14 se desglosa la búsqueda realizada y se evidencia el proceso de selección de los artículos.

Se incluyó una totalidad de 37 artículos científicos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y que abordaron información consistente para realizar el análisis de la serotipificación del virus del papiloma humano como prueba complementaria de la citología de cuello uterino en el diagnóstico oportuno de esta condición para la interpretación de las nuevas recomendaciones de seguimiento y tratamiento de mujeres diagnosticadas con este virus.

Figura 11. Proceso de selección de información.



Fuente: elaboración propia, 2023.

3.1.8 Clasificación de la información según niveles de evidencia

En el siguiente apartado, se pretende realizar la clasificación de la cantidad de artículos utilizados según el nivel de evidencia disponible.

Figura 12. Niveles de evidencia según Sackett

GR	NE	Terapia, prevención, etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Estudios económicos
A	1a	RS de EC con AA	RS con homogeneidad y Meta-análisis de estudios de cohortes concurrentes	RS de estudios de diagnóstico nivel 1	RS de estudios económicos nivel 1
	1b	EC con AA e intervalo de confianza estrecho	Estudio individual de cohortes concurrente con seguimiento superior del 80% de la cohorte	Comparación independiente y enmascarada de un espectro de pacientes consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Análisis que compara los desenlaces posibles contra una medida de costos. Incluye un análisis de sensibilidad
B	2a	RS de estudios de cohortes	RS de estudios de cohortes históricas	RS de estudios de diagnósticos de nivel mayor que 1	RS de estudios económicos de nivel mayor que 1
	2b	Estudios de cohortes individuales. EC de baja calidad	Estudio individual de cohortes históricas	Comparación independiente y enmascarada de pacientes no consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Comparación de un número limitado de desenlaces contra una medida de costo. Incluye análisis de sensibilidad
	3a	RS con homogeneidad de estudios de casos y controles			
	3b	Estudio de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o carentes de un estándar de referencia	Análisis sin una medida exacta de costo, con análisis de sensibilidad
C	4	Serías de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad	Serías de casos. Estudios de cohortes de mala calidad	Estudios de casos y controles sin la aplicación de un estándar de referencia	Estudio sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en investigación económica

AA: Asignación aleatoria.

Fuente: a partir de la referencia ⁸⁷

Este sistema de clasificación corresponde a la jerarquización de los niveles de evidencia (NE) propuestos por el epidemiólogo David Sackett, en esta se informa la evidencia de los diversos diseños de estudios y se pueden brindar recomendaciones en, los niveles de evidencia van de 1 a 5 donde 1 corresponde al mejor nivel de evidencia posible, mientras que el 5 hace referencia a la peor, más mala o la menos buena. A partir de los niveles de evidencia se pueden emitir grados de recomendaciones (GR), por lo tanto niveles de evidencia grado 1 conllevan a un grado de recomendación A, el nivel 2 reciben recomendación B y finalmente las recomendaciones C se asignan a los niveles 4 o 5. En el grado de recomendación A las conclusiones realizadas se generan a partir de la evidencia más fuerte de la investigación y son los más definitivos, el grado B evidencia que las conclusiones se basan principalmente en pruebas débiles y sólo son orientativas, mientras que el grado C indican que las

conclusiones se basan principalmente en pruebas débiles, por lo tanto son las menos fiables.

87.

Tabla 14. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según tipo de evidencia	%
1	Revisión sistemática	2	9	24
	Metaanálisis	7		
2	Cohortes prospectivas	6	22	59
	Cohorte retrospectiva	9		
	ECA	7		
3	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	1	1	3
4	Transversales	5	5	14
5	Revisión bibliográfica	0	0	0%
Total		37	37	100%

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este apartado de la investigación se realiza un análisis de resultados a partir de la revisión bibliográfica utilizada en el marco teórico de esta investigación. Este capítulo tiene la finalidad de presentar información relevante que logre responder o contestar los objetivos junto a la pregunta de investigación previamente planteados.

Se recopiló un total de 37 artículos, de los cuales 11 cumplían con características para lograr responder el objetivo específico sobre los efectos protectores de las vacunas contra el virus del papiloma humano en la prevención y protección en el desarrollo de cáncer cervicouterino, 7 artículos ayudaron a describir las principales características de la prueba primaria de VPH, y finalmente 19 de los artículos tuvieron importancia significativa para lograr un análisis adecuado sobre las implicaciones al utilizar tanto la prueba de VPH con la citología cervical.

Tabla 15. Artículos utilizados según el nivel de evidencia.

Autor nombrado en la investigación.	Tipo de estudio.	Nivel de evidencia según clasificación Sackett.	Población
Arbyn et al	Metaanálisis.	1	73 428
Bergman et al	Metaanálisis.	1	31 940
Schurink-Van't et al	Cohorte retrospectiva.	2	42 171
Couto et al	Metaanálisis.	1	40 000
Jorgensen et al	Metaanálisis.	1	95 670
Reyburna et al	Cohorte retrospectiva.	2	5 674
Basu et al	Cohorte prospectiva.	2	17 729
Porras et al	Ensayo controlado Aleatorizado	2	7 466
Whitwhort et al	Revisión sistemática	1	31 236
Sternberg et al	Ensayo controlado Aleatorizado (ECA)	2	5 312
Paavonen et al	Ensayo controlado aleatorizado.	2	18 644

Zhu et al	Cohorte prospectiva	2	300
Perera et al	Transversal	4	918
Kyrgiou et al	Metaanálisis	1	11 466
Cook et al	Ensayo controlado aleatorizado	2	3476
Mudhigeti et al	Estudio de caso	3	75
Arbyn et al	Metaanálisis	1	30 023
Lagos et al	Ensayo controlado aleatorizado	2	8265
Nordqvist et al	Transversal	4	208 701
Melnikov et al	Revisión sistemática	1	989 635
Zhang et al	Cohorte retrospectiva	2	34 587
Chatistamatiou et al	Cohorte prospectiva	2	1762
Chaves et al	Cohorte retrospectiva	2	1042
Aitken et al	Cohorte retrospectiva	2	483 146
Zhao et al	Ensayo controlado aleatorizado	2	1 160 981
Tátar	Cohorte retrospectiva	2	1043
Landy et al	Cohorte prospectiva	2	346 760
Rebolj et al	Cohorte retrospectiva	2	578 547
Brotherton et al	Transversal	4	87
Lew et al	Transversal	4	119 612
Jans et al	Cohorte retrospectiva	2	10 511
Caeiro et al	Cohorte retrospectiva	2	6376
Vahteristo et al	Ensayo controlado aleatorizado	2	236 727
Ramírez et al	Transversal	4	42 502
Hernández et al	Cohorte prospectiva	2	11 864
Olmos	Cohorte prospectiva	2	1600
Koliopolous et al	Metaanálisis	1	140 000
Total:	37 artículos		4 799 276

Fuente: elaboración propia, 2023.

En la tabla 15 se demuestran los estudios utilizados clasificados según nivel de evidencia según la tabla de jerarquización de Sackett, nombre del autor y el tipo de estudio con la finalidad de responder tanto al objetivo específico como a los objetivos específicos de la presente investigación. Es importante recalcar que la evidencia según el tipo de estudio que predominó es de tipo moderada- alta. Los niveles de evidencia 1,2, 4 y 3 formaron parte de los estudios, excluyendo aquellos estudios correspondientes a un bajo nivel de evidencia (5). El total de la población utilizado en los múltiples estudios corresponde a 4 799 276.

Tabla 16. Distribución de frecuencias según nivel de evidencia utilizado

Nivel de evidencia	Frecuencia	Frecuencia relativa	Frecuencia Acumulada
1	9	24,3%	9
2	22	59,5%	31
3	1	2,7%	32
4	5	13,5%	37
Total:	37	100%	

Fuente: elaboración propia, 2023.

Se realizó la distribución de frecuencias según el nivel de evidencia utilizado en esta investigación, de estos 37 diseños de estudio 9 pertenecieron al nivel de evidencia 1, presentando un valor de 9% tanto para la frecuencia acumulada como para la frecuencia relativa, mientras que 22 diseños de estudio correspondían a nivel de evidencia 2 siendo la evidencia más utilizada en la investigación, estos acumularon una frecuencia de 31 con una frecuencia relativa de 59,5%, a su vez lo correspondiente al nivel de evidencia 3 sólo fue utilizado por un solo diseño de estudio, con un valor de 2,7% y 32 respectivamente. Finalmente 5 de los diseños de estudio correspondían al nivel de evidencia 4, con una frecuencia acumulada de 37 y frecuencia relativa de 13,5%. Por lo tanto, se demuestra a través de estos valores, que el presente trabajo de investigación se encuentra fundamentado

por diseños de investigación con gran evidencia científica para respaldar tanto a los objetivos y la pregunta formulada en el planteamiento del problema.

Tabla 17. Sensibilidad y especificidad obtenidas según la técnica de detección utilizada en los diseños de estudios.

Autor	Diseño de estudio	Técnica de detección usada	Especificidad	Sensibilidad	Tipo de lesión estudiada	Población
Lagos et al.	ECA	VPH: CH2	92%	92%	NIC2+	8265
		Citología	23%	22%		
Mudhigeti et al.	Estudio caso	ARNm E6/E7		100%	NIC2	75
Arbyn et al.	Metaanálisis	VPH: CH2	94%	98%	NIC2+	30 023
		GP5 +/6+: PCR-EIA	96%	98%		
Perera et al.	Transversal	Cobas 4800	No determinada	92%	NIC2+	918
		Citología		53%		
Zhu et al	Prospectivo	Inmunohistoquímica: p16 ki67	82%	98%	NIC2+	300
			74%	100%	NIC3+	
		ARNm E6/E7	42%	87%	NIC2+	
			39%	88%	NIC3+	
		CH2	17%	98%	NIC2+	
	16%	100%	NIC3+			
Cook et al.	ECA	ARNm E6/E7	96%	80%	NIC2	3476
		CH2	96%	83%	NIC3+	
Total:						43 057

Fuente: elaboración propia 2023, a partir de las referencias ^{33,34,35,36,70,86,87}.

En la tabla 17 se detallan las técnicas de detección de VPH además de la citología utilizadas según los diseños de estudios utilizados a lo largo de la investigación, también se describe la cantidad de mujeres que fueron parte de las investigaciones, al sumar todas se obtiene un valor de población total correspondiente a 43 057. El tipo de lesión a detectar según los estudios correspondía a NIC2+ (quiere decir que también se abarca NIC3, carcinoma in situ), NIC3+(abarca a parte de NIC3, el carcinoma in situ e invasor). Se tomaron en cuenta 5 diseños de estudios, en los diversos estudios utilizaron 6 técnicas de

incluida la citología cervical, la prueba de CH2, ARNm E6/E7, cobas 4800, P16ki67 y GP5 +/6+: PCR-EIA que son pruebas de detección de ADN VPH.

Las lesiones de estudio pertenecen a NIC 2+ y NIC 3+, la alteración más estudiada corresponde a la neoplasia intraepitelial cervical grado 2. En el ECA la sensibilidad corresponde a un 92% al utilizar la prueba de detección de VPH captura de híbridos 2 para detectar la NIC2+, muy por encima de la citología que sólo obtuvo un 22% en su sensibilidad de detección de NIC 2+, en una población total de 8 265 participantes.

Por su parte, el estudio de caso realizado en India reflejó una sensibilidad de 100% para detectar lesiones de NIC2+ al utilizar la prueba de detección de VPH ARNm E6/E7 en una población correspondiente a 75 personas, al ser un estudio con poca población genera el porcentaje que se obtuvo en los resultados, sin embargo, esto podría variar al realizar un estudio a una cantidad de población más grande.

Mientras tanto Cook y colaboradores, en su ensayo controlado aleatorizado sobre el rendimiento comparativo de las pruebas de VPH, Áptima versus Captura de híbridos 2, realizado en rango de edad de 30 a 65 años determinaron en su estudio especificidad de 96% en comparación a la sensibilidad de 80% utilizando a prueba de ARNm E6/E7 para detectar lesiones NIC2. La otra prueba en estudio fue la Captura de híbridos 2 para descubrir lesiones NIC3, presentó sensibilidad de 83% en comparación a la especificidad que correspondía a 96%.

En Kalatura, región que pertenece a Sri Lanka (Sur de Asia), se llevó a cabo un estudio transversal con una población de 918 mujeres, utilizando la prueba de detección de VPH Cobas 4800 y citología cervicouterina, de estas la prueba cobas posee una sensibilidad de 92 % en comparación al papanicolaou que sólo presentó un 53%, mientras que la especificidad no fue indicada en el estudio.

Mientras que, Arbyn y colaboradores en su metaanálisis utilizaron las pruebas de detección VPH CH2, y GP5 +/6+: PCR-EIA. Al ser un metaanálisis evaluaron 52 artículos de los cuales 11 estudios fueron incluidos para llevar a cabo su análisis de información, la población estudiada correspondió a 30 023 mujeres con alteraciones en cuello uterino. La

sensibilidad obtenida fue de igual porcentaje (98%) en ambas pruebas, para la detección de lesiones precancerosas de grado 2, en comparación a la especificidad 94% y 96% respectivamente.

El estudio prospectivo realizado en China en 300 mujeres, al utilizar las pruebas de detección de VPH: Inmunohistoquímica: p16 ki67, ARNm E6/E7 y CH2 detectaron mayor sensibilidad para detectar lesiones de tipo NIC 3+ en relación a la NIC2+, sin embargo no había tanta diferencia entre sus porcentajes. La especificidad fue menor al utilizar al utilizar la prueba CH2 en comparación con la prueba ARNm E6/E7 y la inmunohistoquímica p16 ki67.

Kyrgiou et al. en su metaanálisis indicaron que los programas basados en cribado cervical reducen el riesgo de cáncer de cérvix al utilizar la prueba de citología cervicouterina, ya que esta tiene como objetivo detectar cambios en las células de tipo precanceroso que suelen desencadenar el desarrollo de enfermedad invasiva, reportes de citologías con ASCUS o LSIL eran comunes en mujeres jóvenes, sin embargo existió discrepancia respecto al manejo de las lesiones de bajo grado en pacientes jóvenes principalmente en edad reproductiva debido a que las mismas suelen remitir espontáneamente por la capacidad de aclaramiento de la infección en dicho grupo etario.

Por lo tanto, se logra determinar que las pruebas de detección de VPH tienen alta sensibilidad para detectar lesiones premalignas y malignas asociadas al cáncer cervicouterino, el inconveniente de estas radica en su baja especificidad, lo que evidencia la gran problemática de no poder diferenciar con claridad entre las mujeres que tienen con certeza o no la enfermedad. Generando mayor derivación a centros de atención, sobresaturando los servicios, además de mayor sobre diagnóstico.

Utilizar las pruebas en conjunto es una estrategia acertada para equilibrar las ventajas y desventajas que presentan por separado tanto las pruebas de detección de ADN del VPH como la citología cervicouterina. Estas pruebas de VPH al tener mayor sensibilidad logran detectar con seguridad lesiones precancerosas y la citología al contar con mayor especificidad por sí sola le confiere la capacidad de determinar si existe alteración morfológica de las células y si existe verdaderamente daño en la estructura normal, lo cual

determina la idoneidad al utilizar la prueba de VPH junto a la citología cervicouterina en detectar lesiones precancerosas a tiempo, generando detección oportuna además de disminuir sustancialmente la mortalidad de las mujeres afectadas por esta condición.

Tabla 18. Información obtenida de los diseños de estudio para determinar las implicaciones del uso simultáneo de la prueba de VPH junto con la citología cervical.

Autor et al.	País	Población incluida en la muestra	Edad	Seguimiento	Tipo de estudio
Nordqvist	Suecia	17 758	40-42	6m	Transversal
Melnikow	USA	989 635	30-35	7a	Rev sistemática
Zhang	China	4198	25-65	3a	Retrospectivo
Chatzistamatiou	Grecia	1723	30-60	3a	Prospectivo
Chaves	Brasil	1042	18-78	3a	Retrospectivo
Aitken	Holanda	483 146	30-60	21m	Retrospectivo
Ramírez	América Latina	30 606	30-64	10a	Transversal
Koliopoulos	USA	140 000	20-70	24 a	Metaanálisis
Jans	Suecia	468	41-45	5a	Retrospectivo
Tatar	Turquía	1043	20- 82	2a	Retrospectivo
Rebolj	Inglaterra	183 970	25-64	5a	Retrospectivo
Landy	USA	174 205	55-64	5a	Prospectivo
Zhao	China	520 000	35-64	3a	ECA
Brotherton	Australia	87	25-74	9m	Trasversal
Lew	Australia	119 612	25-64	5a	Transversal
Caeiro	Portugal	339	25-60	10a	Retrospectivo
Vahteristo	Finlandia	142 892	25-65	10a	ECA
Hernández	España	1973	35	3a	Prospectivo
Olmos	España	1600	24-57	11a	Prospectivo

Total:		2 812 324			
		Media:	Media: 44		
		148,017	Moda: 45		Media: 5,8
		Mediana:	Mediana:		
		17 768	45		

Fuente: elaboración propia 2023, a partir de las referencias ^{62,63,64,65,66,67,68,69,71,73,74,75,76,77,78,79,80,81,83.}

La tabla 18, detalla la información de los autores, país donde se llevó a cabo el estudio, la edad de las pacientes, el seguimiento a lo largo del estudio y la población incluida a la cual se le realizó la toma de muestra. En la misma se realizó distribución de frecuencias como media, moda y mediana de los datos agrupados.

Según la población a la cual se le realizaron métodos de detección tanto de VPH como de citología convencional se determina una totalidad de 2 812 324, la media de la población corresponde a 148, 017 y el valor de la mediana 17 768. Respecto a la edad se obtuvo un valor de 45 tanto para la moda como para la mediana, el valor de la media de edad corresponde a 44 años. Mientras que, en la columna relacionada al seguimiento se calculó una media de seguimiento realizada por los estudios la cual correspondió a 5 años y 8 meses de seguimiento.

Es importante resaltar que la mayoría de los autores cuentan con gran evidencia científica para respaldar la información propuesta en sus estudios, además, se abarcan diseños de estudios realizados en varios países alrededor del mundo. Los estudios reflejaron la utilidad e implicaciones de las pruebas de detección o conjuntas en sus respectivos países.

Tabla 19. Hallazgos relevantes e implicaciones obtenidas a partir de información propuesta por distintos autores al utilizar pruebas como cribado en el diagnóstico de CCU.

Autor et al	Prueba utilizada en el estudio.	Hallazgos obtenidos mediante las pruebas de detección de CCU.	Implicaciones obtenidas al utilizar pruebas en la detección de CCU.
Nordqvist	Co-test	Mayor detección adicional de NIC2+ en comparación con el cribado de VPH por si solo.	Mayor aumento de derivaciones a colposcopia, a pesar de mayor sensibilidad y menor especificidad que se obtiene con las pruebas.
Melnikow	Prueba detección VPH-AR con o sin citología.	Mayor detección de NIC3+ en comparación a la citología cervicouterina.	Mayor tasa de derivación a colposcopia en pruebas de detección de VPH-AR, que las mujeres a las cuales se les realiza citología por si sola. Positividad de pruebas de VPH AR se asocia a mayor daño psicológico, ansiedad, menor

			satisfacción sexual y preocupación por parejas sexuales.
Zhang	Citología convencional. HPV Genoarray.	VPH + con citología normal: Tipo de VPH más prevalente fue 16 seguido de 58, 31 y 33.	Genotipado de tipos específicos puede no ser suficiente, ya que este estudio permite la caracterización específica del riesgo de llegar a desarrollar cáncer de cérvix.
Chatzistamatiou	Citología líquida. Prueba detección ADN VPH .	Prueba de VPH alcanzó sensibilidad de 100%, en comparación a la citología en el diagnóstico de ASCUS o LSIL. Mayor diagnóstico de NIC2+ con prueba de VPH que citología por sí sola.	Utilizar pruebas conjuntas para detección de ccu resulta en mayor derivación a colposcopia. Mayor costo, tratamiento excesivo, mayor carga psicológica para la paciente.
Chaves	Citología líquida (LBC). Prueba VPH AR.	Prueba VPH AR es más adecuada en detección de CCU primario en relación con la LBC, principalmente en mujeres mayores.	Prueba de VPH es eficaz en el diagnóstico de lesiones malignas y premalignas, la sensibilidad y estratificación

		Prueba cobas 4800 aporta mayor sensibilidad para detectar lesiones NIC2+.	adecuada, además de la alta especificidad obtenida por la citología confiere las características necesarias para usar las pruebas de manera simultánea como prueba de tamizaje.
Aitken	Prueba detección ADN VPH.	Mayor proporción de mujeres derivadas a colposcopia por el aumento significativo en pruebas de detección de VPH positivas. Mayor detección de NIC2+, principalmente en mujeres entre 29-39 años.	Positividad en las pruebas produjo mayor malestar psicológico, también la detección de falsos positivos con la prueba de VPH.
Zhao	Citología convencional. Prueba de ADN VPH.	Mayor detección de lesiones NIC2+ en comparación a la citología en áreas de ingresos mediano-bajo por lo tanto la derivación a colposcopia fue	Menor derivación a colposcopia después de pruebas de detección de VPH en comparación a la citología, debido a la falta de seguimiento en

		<p>mayor, no obstante, en lugares de ingresos mediano-alto derivación a colposcopia por pruebas de VPH fue menor que citología que se puede otorgar a los programas de detección o alteraciones a la hora de procesar la muestra.</p>	<p>mujeres VPH + con citología -.</p>
Tatar	Co-test	<p>Aumento significativo de la sensibilidad al incorporar otros tipos de vph como 31, 33 y 45 en el genotipado de VPH junto a la citología.</p> <p>Cuanta mayor edad tiene la paciente, menor positividad en las pruebas de detección de VPH.</p>	<p>Implementar pruebas de detección de VPH únicamente por tipos 16/18 no es suficiente, se puede pasar por alto detección de lesiones producidas por otros tipos de VPH carcinogénicos.</p>
Rebolj	Citología líquida. Prueba ADN VPH	<p>Utilizar pruebas de detección de VPHAR sustancialmente aumentó la detección de NIC3+ en</p>	<p>Evitar colposcopias innecesarias, en pacientes con citología negativa</p>

		<p>comparación a la citología líquida.</p> <p>Mujeres con infección por VPH 16-18 cumplen con mayor probabilidad de obtener resultados de citología positiva concurrente.</p> <p>Mayor asociación con tipos 16 y 18 en lesiones NIC2+.</p>	<p>junto a una prueba de ADN VPH.</p>
Lew	<p>Prueba primaria detección ADN VPH.</p> <p>Citología convencional.</p>	<p>Menor prevalencia del VPH tanto en mujeres vacunadas como aquellas que no estuviesen vacunada, esto debido a la inmunidad colectiva.</p> <p>Mayor eficacia de las pruebas de ADN VPH para detectar lesiones malignas y premalignas en relación con la citología cervicouterina.</p>	<p>Menor riesgo de NIC posterior en resultados negativos obtenidos en pruebas de ADN VPH con relación a resultados negativos por parte de la citología.</p> <p>Mayor costo al utilizar co-test en países de ingresos medio alto, sin embargo, confiere mayor eficacia.</p>
Jans	Co test	Utilizar pruebas conjuntas en relación con una sola prueba de VPH en programas de	Pruebas conjuntas conllevan a aumento de pruebas en laboratorios donde

		seguimiento, es cuestionable. Ya que mayoría de pruebas VPH – no requieren pruebas adicionales.	se procesan las muestras, mayor derivación a colposcopia. Sufrimiento en mujeres con procedimientos innecesarios.
Caeiro	Co test	Citología de seguimiento en mujeres con prueba de VPH 16 y 18 +, puede ser necesaria para diferenciar pacientes que deben remitirse a colposcopia.	Derivación inmediata a colposcopia por una prueba de ADN VPH sugiere saturación en sistemas de salud.
Vahteristo	Co test	Mayor sensibilidad y especificidad al usar 2 pruebas de VPH de seguimiento de forma repetida.	Aumento de sobrediagnóstico al utilizar la prueba de VPH con clasificación citológica.
Ramírez	Citología cervical. Prueba VPH.	Riesgo de NIC 3+ es 27 veces mayor en mujeres con citología negativa con relación a una prueba VPH negativa. Prueba de VPH con sensibilidad 2 veces	Angustia provocada por espera de resultados en caso de obtener diagnóstico de cáncer y el respectivo tratamiento.

		<p>más sensibilidad que la citología cervicouterina.</p> <p>Especificidad aumentó en lesiones NIC3+ al utilizar citología en mujeres con más edad.</p> <p>Utilizar prueba de VPH como cribado primario en lugar de la citología de cérvix en países de ingresos bajos.</p>	<p>Repercusión familiar.</p> <p>Resultados de citología requieren de laboratorios y personal altamente calificado.</p> <p>Co test no es rentable debido a mayor costo.</p>
Hernández	Prueba detección VPH.	<p>Lesiones de alto grado asociadas a tipo 16 con mayor frecuencia.</p> <p>Detección molecular del VPH con genotipado parcial de primera línea aumenta la detección de lesiones NIC2+.</p>	<p>Mayor protección con prueba molecular en comparación a la citología en el diagnóstico de CCU, lo que permite prolongar de forma eficaz y segura los intervalos en el tamizaje.</p>
Koliopoulos	Citología. Prueba detección VPH.	<p>Prueba VPH negativa suele generar menos preocupación en el personal de salud en</p>	<p>Pruebas de VPH generan mayor derivación a</p>

		comparación a la citología negativa, que la misma tiene posibilidad de producir falsos negativos, lo que desencadena retraso en el tratamiento.	colposcopia de forma innecesaria.
--	--	---	-----------------------------------

Fuente: elaboración propia, 2023, a partir de las referencias ^{76,62,77,78,73, 64, 79, 80, 65,67,63, 68, 69,74, 71,75.}

Nordqvist⁷⁶ et al determinaron que usar las pruebas conjuntas como medio de tamizaje, produjo mayor detección adicional de NIC2+ en comparación con el cribado de VPH por sí solo, aunado a esto las pruebas simultaneas como medio de tamizaje son efectivas, eficaz y seguras, sin embargo, el aumento de derivaciones a colposcopia, pueden llegar a superar el beneficio de mayor sensibilidad y menor especificidad al utilizar las pruebas de manera simultánea.

Por su parte Melnikow ⁶² et al, indican que: al utilizar cualquier prueba de detección de VPH como prueba primaria existió menor riesgo de cancer de cuello uterino invasivo en comparación con la citología sola.

Sin embargo Zhang ⁷⁷ y colaboradores mencionan en su estudio realizado en China, la importancia de realizar la prueba conjunta de forma rutinaria en los hospitales, teniendo en cuenta que todas las mujeres con citología anormal y prueba VPHAR + deben ser remitidas para colposcopia, no obstante no definen con claridad el tratamiento a seguir en mujeres con citología normal y prueba de VPHAR+, recalcan de manera significativa que detectar tipos específicos del VPH carcinogénicos puede excluir otros tipos que pueden desarrollar lesiones y terminan desarrollando alto grado de cancer sino se diagnostica a tiempo, la prueba de VPH tiene baja especificidad además de un bajo valor predictivo positivo, lo que conlleva a sobrecargar los procesos de colposcopia y tratamiento.

Chatzistamatiou ⁷⁸ et al usaron poblaciones en su estudio de Grecia y Alemania, este estudio reflejó que la citología cervical en comparación con la detección de pruebas para detectar los tipos de VPH identificaba menos lesiones precancerosas y menor derivación a colposcopia que la segunda prueba, es importante mencionar que estos autores apoyan y respaldan el uso de pruebas en conjunto como cribado inicial.

El estudio realizado por Chaves ⁷³ y colaboradores demostró que, al detectar el ADN del VPHAR se puede asociar francamente con la presencia de cambios morfológicos en las células. Esta prueba molecular es un método de mucha relevancia en el diagnóstico y seguimiento de la infección por VPH, además de ser gran apoyo al utilizarse como tamizaje ya que se puede realizar un diagnóstico preventivo para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer. El combinar la prueba de ADN de VPH junto a la citología permitió centrarse en las mujeres que en realidad necesitaban tratamiento agresivo, evitando colposcopias innecesarias, además de proporcionar tranquilidad en aquellas pacientes con niveles muy bajos de cáncer. Combinar ambas pruebas como tamizaje, es más eficaz además de prevenir lesiones de alto grado en comparación con la citología por sí sola.

Aitken ⁶⁴ et al, indicaron en su estudio que la detección primaria del ADN del VPHAR era más eficaz y rentable en comparación a las pruebas de citología para detectar lesiones precancerosas como CCU.

El estudio multicéntrico (ESTAMPA) en América latina, brindó información importante al explorar el uso y desempeño de la citología en lugares de Centroamérica donde la prueba de VPH aún no se encuentra disponible. El impacto en la detección podría verse influenciado por el bajo nivel de cobertura de los procedimientos de tamizaje, también, el hecho de que el proceso al obtener un resultado con citología anormal requiere de múltiples visitas para realizar el diagnóstico oportuno con el consecuente tratamiento. Ramírez ⁷⁴ et al respaldan en este estudio, la evidencia disponible de realizar la prueba de ADN VPH como prueba preferida de tamizaje de CCU, evidenciando que la citología no es un método de detección eficaz para el cribado primario de lesiones malignas o premalignas.

Koliopolous ⁷⁵ et al mencionaron que la prueba de VPH negativa brinda menos preocupaciones con relación a la citología negativa, esta última prueba tiene más probabilidades de ser falsamente negativa, generando más tiempo en recibir tratamiento oportuno, la mayor desventaja que determinaron los autores radica en las derivaciones innecesarias para seguimiento.

Por su parte Jans y colaboradores ⁶³ indicaron que usar las pruebas simultaneas como parte del control en mujeres en rango de edad entre 41 a 45 años, generaban pocas muestras adicionales con neoplasias intraepiteliales cervicales al utilizar estas pruebas como parte del abordaje realizado.

Tatar ⁸⁰ y colaboradores, cuestionaron la necesidad de realizar colposcopías para tipos de VPH distintos al VPH16/18 y la necesidad de utilizar las pruebas de manera conjunta, estos autores evidenciaron que el cribado o tamizaje basado en detección ADN VPH 16/18 sin citología, hubiese generado que se pasaran por alto lesiones NIC2+, por lo tanto el cribado basado únicamente en VPH16/18 puede no ser factible, describiendo la necesidad de implementar una estrategia de detección que pueda procesar varios tipos de VPH y no solo 2 específicos, en este caso por el país y la prevalencia de los tipos se sugirió incluir el VPH 33 en los protocolos de detección.

Una sola prueba del ADN VPH positiva se asocia con mayor derivación directa a colposcopia después de cualquier anomalía detectada, Rebolj ⁶⁵ y colaboradores evidencian que los programas de detección cervical con adecuado control de calidad puede evitar sobre clasificación utilizando ambas pruebas, principalmente por el hecho de que la citología se basa en la interpretación clínica de los cambios morfológicos celulares, información sobre positividad de la prueba de VPH hace que la persona que evalúa la muestra esté más atenta a las verdaderas anomalías que probablemente sin la positividad de la prueba se pueden pasar por alto.

En cuanto a Landy ⁸³ y demás autores, se basaron en las pautas vigentes de la ACS para realizar su estudio, mencionaron que la recomendación estadounidense sobre dejar de tamizar a pacientes después de los 65 años era calificada como tipo débil, ya que suspender el tamizaje se basaba en opinión de expertos sin tener datos empíricos para poder sustentar

la recomendación, los resultados principales se basaron en el riesgo a corto plazo (3 y 5 años) de NIC2, NIC3 y AIS, después de una, dos y tres pruebas conjuntas negativas. Los resultados principales demostraron que el riesgo absoluto de NIC3 a 5 años después de 2 pruebas conjuntas negativas entre mujeres de 55- 64 años es inferior a 1 entre 2400 pacientes (riesgo muy bajo) mucho menor que el riesgo después de pruebas citológicas anuales en el umbral de riesgo para 5 años, por lo tanto, los autores sugieren que mínimo, un intervalo de detección más largo puede ser apropiado en esta edad de pacientes de bajo riesgo.

Según la información recopilada en la literatura, se logra evidenciar que existen implicaciones importantes al utilizar de forma simultánea la prueba de citología cervicouterina junto a la serotipificación del VPH en el diagnóstico de cáncer de cérvix en mujeres adultas, dentro de estas resalta: mayor aumento de derivaciones a colposcopia, aumento en la detección de lesiones NIC2+ principalmente, mayor daño psicológico, más ansiedad, angustia y disminución en satisfacción sexual, aunado a esto, preocupación por parejas sexuales, mayor costo al realizar las pruebas de forma simultánea, sobrediagnóstico y sobre tratamiento, lo que produce saturación de sistemas de salud.

Es importante resaltar que las pruebas de VPH de ADN confieren alta sensibilidad que puede generar derivaciones a colposcopia innecesaria, este hallazgo puede delimitarse al utilizar la citología cervicouterina como prueba de clasificación ante resultados positivos por la prueba de VPH. Además, existe evidencia científica la cual respalda que la prueba de VPH puede realizarse en intervalos de detección más amplios.

Tabla 20. Vacunas profilácticas utilizadas contra VPH en la prevención y eficacia contra lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino.

Autor	Vacuna utilizada	Cantidad de participantes	Edad de participantes	Periodo de evaluación	Efecto contra CCU y precursores.
Arbyn et al	Bivalente y tetravalente	73 428	Mayoría de mujeres <26 años.	1,3 a 8 años.	Protección y Prevención.
Bergman et al	Tetravalente y nonavalente.	31 940	9-26 años	7 meses-5 años.	Prevención y Protección.
Schurink-Van't et al	Bivalente	42 171	≥ 14 -25 años	10 años.	Protección y prevención.
Couto et al	Bivalente y tetravalente	40 000	9-45 años	4 -8 años.	Protección y prevención.
Jorgensen et al	Bivalente, tetravalente y nonavalente	95 670	8-72 años	4 años.	Prevención.
Reyburna et al	Tetravalente	5 674	15-23 años.	6-11 años.	Protección.
Basu et al	Tetravalente.	17 729	10-18 años.	10 años.	Protección.
Hildesheim et al	Bivalente	7 466	18-25 años.	4 años	Protección y prevención.

Whitworth et al	Bivalente Tetraivalente	31 236	18-25 años	7 años	Protección
Sternberg et al	Nonavalente	5 312	16-26 años	6 años	Protección, prevención e inmunogenicidad
Paavonen et al	Bivalente	18 644	15-25años.	3 años	Protección y prevención.
Total:		368 270 Media: 33 479 Mediana: 31 236	 Media: 22 Mediana: 21	 Media: 6 Mediana: 6 Moda: 6	

Fuente: a partir de las referencias ^{41,42 43,44,45,46,47,48,49,51,50}

En la tabla 20 se demuestra información acerca de la prevención y la protección obtenida por parte de las vacunas Bivalente, tetraivalente y nonavalente contra lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino. No todos los autores utilizaron la misma vacuna para sus estudios, sin embargo, la vacuna Bivalente y tetraivalente fueron las que más se utilizaron en la realización de los estudios en comparación con la vacuna nonavalente, la cual solo se utilizó en tres estudios según la evidencia bibliográfica utilizada con anterioridad.

Esta misma tabla muestra la cantidad de pacientes utilizados en las revisiones, se incluyeron 11 cifras, la totalidad de la población corresponde a 368 270, de estos la cantidad más baja corresponde a 5312 participantes, en la columna de la respectiva tabla se calculó la media y mediana, de los cuales se obtuvo un valor de 33, 479 y 31 236 respectivamente. En la columna correspondiente a la edad también se realizó el cálculo de la media y mediana se obtuvo 22 y 21 respectivamente. En cuanto al periodo de seguimiento abarcaba un rango

mínimo y máximo combinado entre todos los estudios el cual abarcaba desde los 15 a los 72 años. En este caso la media calculada corresponde a 6, la mediana de 6 y la moda corresponde al valor 6. La información recopilada en la investigación para sustentar el tercer objetivo específico se sintetiza a continuación :

Arbyn ⁴¹ y demás participantes en la investigación, demostraron a través de su metaanálisis que las vacunas bivalente y tetravalente en mujeres < 26 años produjeron protección y prevención, además indican que este hallazgo se puede lograr con < 3 dosis, sin embargo puede que la protección sea no significativa contra cualquier NIC 2+ sin importar el tipo de VPH, esto ocurre porque las vacunas profilácticas no eliminan la infección de VPH que ya existe, esto sugiere menor eficacia en aquellas mujeres que ya se han expuesto al agente viral. Se debe señalar que el efecto de protección de las vacunas es mayor en lesiones NIC2+ asociadas a VPH 16/ 18 que en otros tipos de VPH. Los efectos ocurren al desencadenar la síntesis de anticuerpos que protegen contra futuras infecciones por VPH.

Bergman et al⁴². mencionaban en la revisión sistemática que las vacunas contra el VPH que contienen partículas parecidas a virus de la proteína L1 son profilácticas (previenen la infección y desarrollo de lesiones intraepiteliales causadas por los genotipos presentes en la vacuna), y tienen la capacidad de producir una respuesta de anticuerpos fuerte y duradera. En los calendarios de vacunación de 3 dosis, las 2 primeras dosis de las vacunas generan memoria inmunitaria a través de linfocitos B (la segunda dosis confiere niveles de anticuerpos más altos que la primera dosis, además de producir afinidad de unión del anticuerpo al antígeno. Mientras que la tercera dosis administrada 4 meses después de las primeras 2 dosis aumenta al máximo las respuestas para proteger de forma prolongada. En este estudio se señala que la vacuna tetravalente tiene la característica que puede llegar a reducir lesiones externas genitales. Los efectos producidos son sugestivos por alta respuesta de anticuerpos.

Las características que forman parte de la estructura de las VLP generan de forma eficiente la producción de células plasmáticas de larga vida, produciendo diariamente anticuerpos específicos de antígeno, lo que conlleva a la fuerte respuesta inmune, principalmente en esquemas de dosis disminuidos. Esta información se sintetiza en la tabla 21.

Tabla 21. Tipo de inmunogenicidad que producen las vacunas según el esquema de dosis utilizado.

Esquema dosis de vacunación	Tipo de células que producen inmunogenicidad
3 dosis	Linfocitos B
<3dosis	Células plasmáticas.

Fuente: elaboración propia a partir de la referencia ⁴¹.

Schurink- van t ⁴³ e investigadores, mencionan que el efecto producido por la vacuna bivalente tanto con 2 o 3 dosis es mucho mayor en pacientes vacunadas en comparación con las que no están vacunadas, evidenciaron que sí existen efectos tempranos importantes de la vacuna contra el VPH. En mujeres vacunadas se demuestra disminución significativa en positividad de tipos de VPH ar en LSIL y HSIL +, en comparación a mujeres no completamente vacunadas con VPH ar y HSIL+.

Por su parte, Couto et al ⁴⁴ indican que existe efecto protector al utilizar la vacuna bivalente y tetravalente contra lesiones NIC2+ principalmente, en el caso de prevención existió reducción significativa de lesiones NIC 2, NIC 2+ y condilomas. Estos autores apoyan que una sola dosis de vacuna es beneficiosa contra el VPH.

Jorgensen ⁴⁵ y colaboradores concluyeron que las vacunas en 4 años de seguimiento lograron reducir sustancialmente lesiones precursoras de cáncer. Reyburna ⁴⁶ e investigadores respaldan el uso de una sola dosis en relación con 2 o 3 dosis en la protección de lesiones malignas y premalignas asociadas a Ccu hasta 8 años después de la vacunación. Basu⁴⁷ et al mencionan que una sola dosis de la vacuna produce protección contra tipos de VPH 16 y 18 persistente, la fuerte protección y sostenida se asocia con epítomos reiterados en las partículas similares a los virus que impulsan las células plasmáticas de larga vida mediante los receptores de las células B, lo que conlleva que cantidades incluso bajas de anticuerpos logren eficazmente neutralizar el virus.

Hildesheim⁴⁸ e investigadores al utilizar la vacuna bivalente (Cervarix) demostraron que es eficaz en la prevención de nuevas infecciones persistentes por VPH 16/ 18 , además

esta vacuna confiere protección parcial contra los tipos de VPH incluidos en la vacuna, < de 3 dosis tienen el mismo equivalente de protección que utilizar las 3 dosis completas, ocurre debido a los niveles de anticuerpos que a largo plazo después de 2 dosis son sumamente altos y es ligeramente menor al título de anticuerpos adquirido con 3 dosis completas. La vacuna logra inducir potencial de neutralización cruzada en el suero de las pacientes vacunadas, y los niveles de anticuerpos que se generan por la infección natural del VPH produce protección parcial contra una nueva infección. Niveles de anticuerpos medidos mediante técnica ELISA después de la vacunación persistieron hasta 4 años de seguimiento.

Withworth ⁴⁹ fue otro autor en respaldar información en la cual una sola dosis de la vacuna confiere prevención contra VPH en comparación con esquemas múltiples de mujeres jóvenes sanas.

La vacuna nonavalente es una forma eficaz que logra prevenir la displasia vulvar, vaginal y cervical de alto grado, además se informan respuesta de anticuerpos persistentes hasta 5 años, según la información obtenida a partir de Sternberg et al ⁵¹.

Según la información recopilada, las vacunas contra el virus de papiloma humano producen efectos sobre lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino, se debe señalar que las vacunas son profilácticas y su principal característica es la prevención, por lo tanto previenen la infección inicial según los tipos de VPH que se encuentran en la composición de las vacunas, las vacunas son de tipo inactivadas que contienen partículas similares a los virus. Respecto a la protección conferida por las vacunas, se puede lograr incluso con esquema de dosis menor al expuesto por la OMS, ya que varios autores respaldan la eficacia en protección y protección con < 3 dosis de la vacuna.

Los efectos protectores se producen al iniciar el desarrollo de anticuerpos que protegen a la mujer contra infecciones por VPH a futuro, esta respuesta antigénica suele ser prolongada y duradera a partir de células plasmáticas de larga vida que producen anticuerpos específicos de antígeno diariamente, lo que genera que incluso títulos bajos de anticuerpos logren neutralizar el virus de forma efectiva.

Tabla 22. Efectos de las vacunas sobre lesiones precancerosas y CCU.

Autor	Diseño de estudio	Efecto
Paavonen et al	ECA	Protección y prevención
Hildesheim et al	ECA	Prevención y protección
Schurink et al	Cohorte retrospectiva	Protección y prevención
Basu et al	Cohorte prospectiva	Protección
Reyburna et al	Cohorte retrospectiva	Protección
Arbyn et al	Metaanálisis	Protección y prevención
Couto et al	Metaanálisis	Protección y prevención
Whitwhort et al	Revisión sistemática	Prevención
Sternberg	ECA	Protección, prevención e inmunogenicidad
Bergman et al	Metaanálisis	Protección y prevención
Jorgensen et al	Metaanálisis	Prevención

Fuente: elaboración propia,2023, a partir de las referencias ^{41,42 43,44,45,46,47,48,49,51,50}.

En la tabla 22 sobre los efectos de las vacunas sobre lesiones precancerosas y CCU, se agrega el diseño de estudio que utilizaron los autores para respaldar la información.

Seis de los autores lograron determinar en su estudio de investigación que las vacunas confieren protección y prevención contra lesiones precursoras y el cáncer de cuello uterino. A su vez otros 2 estudios evidencian sólo protección inducida por las vacunas contra lesiones y cáncer. Por su parte una revisión sistemática y un metaanálisis evidencian a través de sus estudios que el efecto obtenido al usar las vacunas es de tipo preventivo. Mientras que, Sternberg⁵¹ y colaboradores en su estudio utilizando sólo la vacuna nonavalente demostraron que esta no sólo producía protección y prevención, sino que también inducía una respuesta inmunogénica importante, los efectos protectores producidos por la respuesta inmunológica ocurrían al inducir anticuerpos protectores contra el VPH presentes en las diferentes formulaciones de las vacunas.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Las pruebas de VPH se pueden realizar mediante distintas técnicas de detección entre estas se encuentran las pruebas directas, cumplen con la finalidad de reconocer el ADN del VPH de alto riesgo presente, las pruebas de amplificación del ADN utilizan la reacción en cadena de polimerasa para su correcto procesamiento, mientras que las pruebas para detectar el ARNm E6/E7 se utilizan para detectar las proteínas de los virus capaces de producir carcinogénesis, usualmente E6/E7.

Existen diversas técnicas para detectar el ADN del virus de papiloma humano, la técnica de detección más utilizada en estudios suele ser la captura de híbridos, obtener positividad en la prueba indica que existe la presencia de alguno de los 13 tipos de VPH de alto riesgo integrados en la formulación de la prueba.

La lesión más estudiada según la evidencia suele ser la neoplasia intraepitelial cervical, la sensibilidad conferida por las pruebas de ADN del VPH suele estar por encima de la citología, lo que confiere mayor capacidad de detectar lesiones premalignas o malignas.

Utilizar la prueba de VPH junto a la citología como método de tamizaje, genera mayor detección de neoplasia intraepitelial cervical, previniendo el desarrollo de cáncer in situ o invasivo en mujeres que presenten la infección por este microorganismo viral.

Combinar ambas pruebas puede generar gran impacto en la detección eficaz de lesiones precancerosas, sin embargo, la cobertura en centros de atención puede verse influenciada según la técnica de detección que se utilice, muchos estudios utilizan la prueba donde solo se tamiza los principales tipos oncogénicos de VPH, excluyendo otros tipos que son capaces de llegar a desarrollar cáncer en las mujeres.

La citología cervical o Papanicolau es un método de detección usado en muchos países, es sencillo de realizar, detecta alteraciones en la estructura normal de las células, y es menos costosa en relación a las pruebas de detección del ADN del VPH que identifican el

virus que causa las lesiones morfológicas en las células, usar las pruebas de manera simultánea en el diagnóstico de cáncer cervicouterino implica mayor detección de lesiones, menor derivación de casos a colposcopías, mayor costo para implementar estrategias a nivel nacional por el alto costo que requieren los equipos y reducción en la mortalidad producida por el cáncer de cuello uterino.

El riesgo de presentar lesiones premalignas después de 65 años es muy bajo, sin embargo, no se debe dejar de tamizar a personas con factores de riesgo que puedan producir alteraciones, en mujeres que no presentan ningún riesgo no están exentas de desarrollar cancer, ya que ningún cáncer se puede evitar.

Las vacunas contra el VPH tienen la capacidad de producir efectos protectores, preventivos e inmunogénicos contra los precursores de lesiones malignas y cáncer. Además, tienen la capacidad de reducir los casos de precáncer en distintos rangos de edad.

La protección de las vacunas es inducida por una fuerte respuesta inmunológica a través de las partículas parecidas a los virus, la respuesta del sistema inmune en esquemas de 3 dosis ocurre por los linfocitos B, mientras que la inmunogenicidad en esquemas menor a 3 dosis se lleva a cabo por las células plasmáticas.

Recomendaciones

El VPH es el principal agente asociado al cáncer de cuello uterino, se deben generar campañas de educación a la población en general por parte del personal de salud de atención primaria sobre métodos de protección y prevención para disminuir su contagio y de esta forma disminuir la incidencia de cáncer de cérvix.

Realizar estudios poblacionales por parte de la comunidad médica nacional e internacional que respalde con clara evidencia las recomendaciones de seguimiento y tratamiento acerca de la detección de cáncer de cérvix propuestas por la Sociedad Americana contra el Cáncer.

Fortalecer el conocimiento acerca de las características de las pruebas de VPH en el personal de salud a cargo del laboratorio que se encarga de tomar y procesar las muestras, para disminuir errores en los resultados y así disminuir los daños que pueden ocurrir a la hora de tomar decisiones importantes en el diagnóstico y tratamiento de mujeres afectadas por el VPH.

Realizar planes de tamizaje apropiados con algoritmos de clasificación por parte del personal de salud, utilizando la prueba de VPH junto a la citología cervicouterina con la finalidad de evitar colposcopías innecesarias en pacientes que tengan citologías cervicouterinas negativas.

Implementar material educativo además de desarrollar programas de apoyo psicológico en mujeres con afectación psicológica producida por los resultados obtenidos a partir de las pruebas de detección de CCU.

Se sugiere realizar estudios a nivel médico de forma nacional e internacional sobre investigación clínica acerca de esquemas de vacunación en diferentes edades, para determinar si una sola dosis es igual de eficaz que dos o 3 dosis de vacunas, en conferir

protección a largo plazo, tomando en cuenta grandes poblaciones y mayor tiempo de seguimiento.

Costa Rica es un país que ha realizado estudios importantes sobre VPH y las vacunas contra este, estos estudios sirven de ayuda y se tomaron en cuenta en grandes investigaciones a nivel mundial, se debe motivar a los investigadores clínicos en salud de nuestro país a realizar más investigaciones que demuestren con gran evidencia científica sus resultados sobre las dosis de vacunas y las pruebas de detección.

Se recomienda considerar las diferencias locales de cada país acerca de la prevalencia de tipos de VPH de alto riesgo oncogénico, con la finalidad de implementar medidas epidemiológicas por parte del sistema nacional de salud en la creación de políticas poblacionales sobre el uso de pruebas de tamizaje de Cáncer cervicouterino por parte de médicos de atención y especialistas.

Se recomienda a los sistemas nacionales de salud, aumentar cobertura de la vacuna contra el VPH por parte de programas de inmunización nacional, en mujeres jóvenes ya sea con esquema de 1 o 3 dosis con la finalidad de cumplir con la estrategia de eliminación mundial del VPH propuesta por la organización mundial de la salud.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización mundial de la salud [Internet]. Washington DC: La organización. 2022 [consultado el 27 enero del 2023]. Cáncer cervicouterino. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

2. Observatorio global de cáncer [Internet]. Lyon FR; La organización; 2020 [consultado el 27 enero del 2023]. Número estimado de casos nuevos en 2020, mundo, mujeres, todas las edades; [1 pantalla aprox]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0

3. Sociedad americana contra el cáncer [Internet]. New York: La organización, 3 enero 2020 [consultado el 29 enero del 2023]. Factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino; [4 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

4. Instituto nacional de cáncer [Internet]. Estados Unidos; La organización; 12 septiembre 2022 [consultado el 29 enero del 2023]. El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer; [1 pantalla aprox]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>

5. Rebolj M, Mathews C, Mathews K. Cytology interpretation after a change to HPV testing in primary cervical screening: Observational study from the English pilot. ACS journals [Internet]. 2022 [consultado el 02 febrero del 2023]; 7 (130): 531-541. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ency.22572>

6. Bravo D, Román C. Métodos diagnósticos de VPH para la prevención del cáncer cérvico uterino en Ecuador. *Vive Rev. Salud* [Internet]. 2021 [consultado el 02 febrero 2023]; 4 (11): 288-304. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2664-32432021000200176&script=sci_arttext
7. Schiffman M, Sanjosé S. False positive cervical HPV screening test results. *Papillomavirus Res* [Internet]. 25 abril 2019 [consultado el 12 febrero del 2023]; 2019 (7): 184-187. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.04.012>
8. Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A. Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. *BJOG* [Internet]. 16 Julio 2004 [consultado el 5 febrero del 2023]; 111 (8): 842-848. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00210.x>
9. Sanoja L. Detección y tipificación del virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de polimerasa, en muestras cervicales de estudiantes en Universidad de Carabobo. *Venezuela. Comunidad y salud* [Internet]. Diciembre 2013 [consultado el 9 febrero del 2023]; 11: 1-11. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932013000200002
10. Curiel J, Montes R, Berumen J, Briones J, Catarino A. Detección citológica de virus de papiloma humano y su correlación con PCR: estudio prospectivo en 55 casos. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* [Internet]. Junio 1999 [consultado el 9 febrero del 2023]; 46 (2): 76-78. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=2643>

11. Yuxi J, Gallegos S. Prevalencia de serotipos del virus de papiloma humano en mujeres de Ecuador. *Vive Rev Salud* [Internet]. 2021 [consultado el 10 febrero del 2023]; 4 (11): 262 – 287. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2664-32432021000200150&script=sci_arttext
12. Medina I, Gallegos R, Cervera M, Cob R, Jimenez J, Ibarra O. Conocimiento del virus del papiloma humano y su vacuna por parte de mujeres de una zona rural de Querétaro, México. *Enfermería Actual de Costa Rica* [Internet]. 2017 [consultado el 10 febrero del 2022]; 2017 (32): 26-39. Disponible en https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-45682017000100026&script=sci_abstract&tlng=es
13. Méndez M, López M. Infección por virus papiloma humano en pacientes con citología de cuello uterino negativa. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. Marzo 2017 [consultado el 10 febrero del 2023]; 77(1): 11-20. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322017000100003
14. Aparicio A, Morera M. Evaluación del programa «Detección temprana y atención oportuna del cáncer cervicouterino». *Atención primaria* [Internet]. 23 Mayo 2009 [consultado el 10 febrero del 2023]; 41(6): 300-305. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7021933/>
15. Santamaía C, Montero M, Quesada H, Quirós I. Inequidades en la detección temprana del cáncer de cérvix: una realidad en la población costarricense. *Población y salud en Mesoamérica* [Internet]. Junio 2022 [consultado el 6 febrero del 2023]; 19 (2): 1-20. Doi:<https://doi.org/10.15517/psm.v0i19.48122>

16. National Human Genome Reseach Institute [Internet]. Estados unidos: la organización; 16 febrero 2023 [consultado el 17 febrero 2023]. VIRUS; [2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Virus>
17. Toro A, Tapia L. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. Med. Lab. [Internet]. 5 abril 2021 [consultado el 16 febrero 2023]; 25 (2): 467-483. Doi: <https://doi.org/10.36384/01232576.431>
18. Domínguez S, Trujillo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2018 [consultado el 15 Febrero de 2023]; 44 (1): 1-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100017
19. Kuroki L. Cervical cancer, screening and prevention. Clinicalkey [Internet]. 2022 [consultado 15 de febrero del 2023]; 2022 (9): 1-22. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-V1274
20. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomavirus (HPV) Infection. Oxford, Inglaterra: International Agency for Research on Cancer; 2007. [Consultado el 19 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304347/>
21. Sendagorta E, Burgos J, Rodríguez M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica [Internet]. 2019 [Consultado el 19 febrero 2023]; 37 (5): 324-334. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-genitales-por-el-virus-S0213005X19301223>

22. Oyouni A. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health* [Internet]. 2023 [Consultado el 19 febrero 2023];16 (4): 626–631. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123000564>

23. Wakabayashi R, Nakahama Y, Nguyen V, Espinoza JL. The host-microbe interplay in human Papillomavirus-induced carcinogenesis. *Microorganisms* [Internet]. 2019 [citado el 27 de febrero de 2023];7 (7):199. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/7/199>

24. Yokoji K, Giguère K, Malagón T, Rön M, Mayaud P, Kelly H, et al. Asociación de anticuerpos contra VPH de tipo específico adquiridos de forma natural y posterior redetección del VPH: revisión sistemática y metaanálisis. *BMC*. [Internet]. 2023 [citado el 27 de febrero de 2023]; 18 (70): 1-52. Disponible en: <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-023-00546-3>

25. Della AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride A. Persistent human Papillomavirus infection. *Viruses* [Internet]. 2021 [citado el 1 de marzo de 2023];13(2): 321. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v13020321>

26. Guerrero MD, Maya A, García R, Olvera D. Lesions due to human papillomavirus in urology patients. *Medigraphic.com*. [Internet]. 2018 [citado el 1 de marzo de 2023]; 78(6):463-73. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2018/ur186j.pdf>

27. Rincón DF, Morales LA, Rincón Orozco B. Modernas metodologías diagnósticas para la detección del virus del Papiloma Humano y prevención del cáncer de cuello uterino. *Rev Univ*

Ind Santander Salud. [Internet]. 2017 [citado el 1 de marzo de 2023]; 49(3): 478-488. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/6655/6966>

28. Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G, Zhou Y, et al. Epidemiology and burden of human Papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. Front Public Health [Internet]. 2021 [citado el 05 de marzo de 2023]; 2020 (8): 1-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>

29. Torne B. Patología premaligna del cuello uterino. Clinical Key [Internet]. 2020 [citado el 10 de marzo de 2023]; 2020 (20): 369-392. Disponible en <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9788491133841000206>

30. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams Ginecología. 2a ed. México: Mc Graw Hill Education; 2013.

31. Malik S, Sah R, Muhammad K, Waheed Y. Tracking HPV infection, associated cancer development, and recent treatment efforts—A comprehensive review. Vaccines (Basel) [Internet]. 2023 [citado el 08 de abril de 2023];11(1):102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11010102>

32. Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. Washington, DC: OPS, 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31223>

33. Lagos M, Van De Wyngard V, Poggi H, Cook P, Viviani P, Barriga MI, et al. HPV16/18 genotyping for the triage of HPV positive women in primary cervical cancer screening in

Chile. Infect Agent Cancer [Internet]. 2015 [citado el 08 de abril de 2023] 10 (1): 1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-015-0038-5>

34. Perera KCM, Mapitigama N, Abeysena H. The feasibility of new HPV/DNA test as a primary cervical cancer screening method among 35- years- old ever-married women in Kalutara district; a cross-sectional study. BMC Public Health [Internet]. 2021 [citado el 08 de abril de 2023];21(1): 1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-021-10190-4>

35. Zhu Y, Ren C, Yang L, Zhang X, Liu L, Wang Z. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS. BMC Cáncer [Internet]. 2019 [citado el 16 de abril de 2023];19(1)1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5492-9>

36. Mundhigeti N, Kalawatb U, Hulikal, Gowtham R. Ensayo de PCR múltiple anidado basado en E6-E7 para la detección genital del VPH y tipificación simultanea de 15 tipos de VPH de alto y bajo riesgo. Revista india de microbiología médica [Internet]. 2022 [citado el 18 de abril del 2023]; 40 (1): 18-23. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S0255085721047174?via%3Dihub>

37. Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, Mori M, Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. Int J Clin Oncol [Internet]. 2023 [citado el 27 de abril de 2023]; 28(8): 965–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-023-02337-7>

38. Núñez J. Papel del virus del papiloma humano en el desarrollo del cáncer del cuello uterino. Invest Clin [Internet]. 2023 [citado el 28 de abril de 2023]; 64 (2): 233-254. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/40245/45680>
39. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An update on human papilloma virus vaccines: History, types, protection, and efficacy. Front Immunol [Internet]. 2022 [citado el 08 de mayo de 2023]; 27 (12): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695>
40. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. World Health Organization [Internet] 2022 [citado el 08 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
41. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Libr [Internet]. 2018 [citado el 13 de mayo de 2023]; 2020 (3): 1-180. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009069.pub3>
42. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Libr [Internet]. 2019 [citado el 14 de mayo de 2023]; 2019(11): 1-150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013479>

43. Schurink-van 't Klooster TM, Siebers AG, Hoes J, van Kemenade FJ, Berkhof J, Bogaards JA, et al. Early effect of bivalent human papillomavirus vaccination on cytology outcomes in cervical samples among young women in the Netherlands. *Cáncer Med* [Internet]. 2023 [citado el 15 de mayo de 2023]; 12(10):11786–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.5842>

44. Couto E, Saeterdal I, Kristin L, Klemp M. Vacunación de la actualización contra el VPH en mujeres jóvenes: una revisión sistemática y un metanálisis. *BMC Salud pública* [Internet]. 2014 [citado el 15 de mayo de 2023]; 2014 (867): 1-10. Disponible en: <https://link-springer-com.ezproxy.itcr.ac.cr/article/10.1186/s13643-019-0983-y>

45. Jorgensen L, Gotzsche P, Jefferson T. Beneficios y daños de las vacunas contra el virus del papiloma humano: revisión sistemática con metanálisis de datos de ensayos procedentes de informes de estudios clínicos. *BMC* [Internet]. 2020 [citado el 27 de mayo de 2023]; 2020 (9): 1- 87. Disponible en: <https://link-springer-com.ezproxy.itcr.ac.cr/article/10.1186/s13643-019-0983-y>.

46. Reyburna R, Tuivaga E, Ratu T, Joven S, Suzanne G, Murray G. Una dosis única de la vacuna tetravalente contra el VPH es muy eficaz contra la detección de los genotipos de 16 y 18 del VPH en mujeres embarazadas jóvenes ocho años después de la vacunación: un estudio de cohorte retrospectivo de Fiji. *Lancet Regional Health*. [Internet]. 2023 [citado el 01 de junio de 2023]; 2023 (37): 1-15. Disponible: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S2666606523001165#bib14>

47. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 05 de junio de 2023]; 22 (11): 1518–1529. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204521004538>

48. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* [Internet]. 2014 [citado el 17 de junio de 2023]; 32(39):5087–97. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14008275>

49. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwanji G, Kreimer AR, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* [Internet]. 2020 [citado el 26 de junio de 2023]; 38(6): 1302–14. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19316597>

50. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow S. Eficacia de la vacuna con adyuvante contra el virus del papiloma humano (VPH)- 16/18 AS04 contra la infección y el cáncer de cuello uterino causado por tipos oncogénicos del VPH: análisis final de un estudio aleatorizado, doble ciego en mujeres jóvenes. *THE LANCET* [Internet]. 2009 [citado el 2 de julio de 2023]; 374 (9686): 301- 314. Disponible: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/abs/pii/S0140673609612484>

51. Sternberg ÁM, Moreira ED Jr, Restrepo JA, Lazcano E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2018 [citado el 3 de julio de 2023];5:63–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2017.12.004>
52. Moore K, Dailey A, Agur. Moore anatomía con orientación clínica. 7ª ed. España Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
53. Lucas E. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes [Internet]. Iarc.fr. [citado el 4 de julio de 2023]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=1>
54. González Merlo. ClinicalKey. [Internet]. USA: La organización; [consultado el 25 setiembre 2023]. <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.B9788491138846000278>
55. Tuggy M, Garcia J, Newkirk G, Coffman D. ClinicalKey. [Internet]. USA: La organización;[consultado el 25 setiembre 2023]. PAP SMEAR PROCEDURE [4 pantallas aprox]. <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.B9788491138846000278>
56. Yanes A, Villalobos N, Cubas A. Cáncer de cérvix y su asociación con el virus del papiloma humano. *Rev Med Sinergia* [Internet]. 2023 (citado el 14 de julio 2023): 8 (8): 1-10. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/1083/2263>
57. Lucas E. Clasificación de FIGO de los carcinomas cervicouterinos [Internet]. Iarc.fr. [citado el 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php?lang=3>
58. Rivera AL, Calderón A. Cáncer de cérvix en Costa Rica, barreras según las dimensiones de la asistencia sanitaria: una revisión sistemática cualitativa. *Poblac Salud Mesoam*

[Internet]. 2022 [citado el 28 de julio de 2023];20 (1):353–72. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-02012022000200353

59. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby et al. Estimaciones globales de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino en 2020: un análisis de referencia de la iniciativa mundial de eliminación del cáncer de cuello uterino de la OMS. Métricas Plumx [Internet]. 2022 [citado el 08 de agosto de 2023]; 2022 (11): 197-206. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2822%2900501-0>

60. Einstein MH, Zhou N, Gabor L, Sahasrabudde VV. Primary human Papillomavirus testing and other new technologies for cervical cancer screening. Obstet Gynecol [Internet]. 2023 [citado el 15 de agosto de 2023];142(5):1036–43. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2023/11000/primary_human_papillomavirus_testing_and_other_new.8.aspx

61. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2020 [citado el 27 de agosto de 2023];24(2):102–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243307/>

62. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Detección del cáncer de cuello uterino con pruebas de virus del papiloma humano de alto riesgo. Informe de evidencia actualizada y revisión sistemática para el grupo de trabajo de servicios preventivos de EE.UU. JAMA Network [Internet] 2018 [citado el 08 de septiembre de 2023]; 320(7):687–705. doi:10.1001/jama.2018.10400

63. Jans L, Zetterstrom, Bergengren L, Helanio G. El valor de agregar una única prueba conjunta del cribado primario del VPH. *Medicina Preventiva* [Internet] 2021 [citado el 08 de septiembre de 2023]; 2021 (149): 1-18. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S0091743521002012>
64. Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, van Kemenade FJ, Niesters HGM, Melchers WJG. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Med* [Internet]. 2019 [citado el 14 de septiembre de 2023]; 17(1): 1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1460-0>
65. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K. Cribado cervical primario con prueba de virus de papiloma humano de alto riesgo: estudio observacional. [Internet] 06 febrero 2019 [Citado el 29 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364146/>
66. Brotherton J, McDermott T, Smith M, Machalek D, Cheilin H. Implementación del programa de detección cervical primaria del virus del papiloma humano en Australia: Estudio de experiencias y opiniones de las partes interesadas sobre la implementación y la renovación. *Informes de medicina preventiva* [Internet] 2023 [citado el 24 de septiembre de 2023]; (33): 101.132. disponible en: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S2211335523001043>
67. Bin Lew J, Simms K, Smith M, Hall M, Yoo J, Ming X. Prueba primaria de de VPH versus detección cervical basada en citología en mujeres de Australia vacunadas: evaluación de eficacia y economía del programa nacional de detección cervical. *The Lancet* [Internet] 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023]; 2 (2): 96-107. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S2468266717300075>

68. Caeiro V, Esteves B, Fonseca J. Prueba de VPH para la detección del cáncer de cuello uterino: ¿ se debe realizar una citología refleja después de una prueba positiva para VPH 16 Y 18?. SCIENCE DIRECT [Internet] 2023 [citado el 01 de octubre de 2023]; 2023 (36): 102-123. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S2468294223000503>

69. Vahteristo M, Heinava A, Anittlia A, Sarkeala T. Estrategias alternativas de triaje citológico para el cribado primario del VPH. Oncología ginecológica [Internet] 2022 [citado 10 octubre del 2023]; 167 (1): 73-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S0090825822004954>

70. Cook D, Smith L, Law J, Mei W, Gondara L, Van Niekerk D. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial [Internet] 2018 [Citado el 23 octubre 2023];108: (32-37). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.004>

71. Hernández JJ, de La Fuente J, Ramírez M, Ortega L, Vidart JA, Galán JC. Estudio piloto comparativo del test VPH con genotipado parcial en primera línea frente a otras estrategias de cribado poblacional del cáncer de cérvix. Estudio CRYGEN 16/18. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2023 [citado el 15 de octubre de 2023];41(5):262–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-estudio-piloto-comparativo-del-test-S0213005X21002317>

72. Barrios M, Carolina M. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2017 [citado el 15 de

octubre de 2023]; 77(1): 58–66. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322017000100008

73. Chaves R, Pinheiro I, Alves F, Dalzy L, Brasil I, Santana LC. Detección de cáncer de cuello uterino mediante asociación de citología líquida con PCR en tiempo real para virus de papiloma Humano de alto riesgo en mujeres asistidas en un laboratorio de análisis clínicos. *SN medicina clínica integral* [Internet] 2021 [citado el 17 de octubre de 2023]; 2021 (3): 1881-1890. Disponible en: <https://link-springer-com.ezproxy.itcr.ac.cr/article/10.1007/s42399-021-00958-5/tables/1>

74. Ramírez A, Valls J, Baena A, Rojas F, Ramírez K, Cristaldoc C, et al. Desempeño de la citología de cuello uterino en América Latina: un análisis dentro del estudio ESTAMPA. *The Lancet Regional Health* [Internet] 2023 [citado el 17 de octubre de 2023]; 2023 (26): 100-115. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.itcr.ac.cr/science/article/pii/S2667193X23001679>

75. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Libr* [Internet]. 2017 [citado el 17 de octubre de 2023] 2017 (8): 1-102 . Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008587.pub2>

76. Nordqvist Kleppe S, Andersson H, Elfström KM, Dillner J. Evaluation of co-testing with cytology and human papillomavirus testing in cervical screening. *Prev Med* [Internet]. 2023 [citado el 19 de octubre de 2023];166(2023): 1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743522004145>

77. Zhang J, Zhang D, Yang Z, Wang X, Wang D. The role of human papillomavirus genotyping for detecting high-grade intraepithelial neoplasia or cancer in HPV-positive women with normal cytology: a study from a hospital in northeastern China. BMC Cáncer [Internet]. 2020 [citado el 19 de octubre de 2023]; 20(1): 1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-06935-w>
78. Chatzimatiou K, Moysiadis T, Angelis E, Kaufmann A, Skenderi A. Precisión diagnóstica del genotipado del ADN del VPH de alto riesgo para la detección primaria del cáncer de cuello uterino y clasificación de mujeres VPH positivas, en comparación con citología: resultados preliminares del estudio PIPAVIR. Rev. Ginecol y Osbt [Internet] 2017 [citado el 23 de octubre de 2023]; 2017 (295): 1247-1257. Disponible en: <https://link-springer-com.ezproxy.itcr.ac.cr/article/10.1007/s00404-017-4324-x>
79. Zhao Y, Bao H, Ma L, Song B, Di J, Wang L, et al. Real-world effectiveness of primary screening with high-risk human papillomavirus testing in the cervical cancer screening programme in China: a nationwide, population-based study. BMC Med [Internet]. 2021 [citado el 27 de octubre de 2023]; 19(1): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02026-0>
80. Tatar B. Puede ser factible incorporar el VPH 33 y la citología en el cribado del VPH 16/18. Un estudio transversal. Rev de Ginecol y Obste [Internet] 2023 [citado el 1 de noviembre de 2023]; 2023 (308): 183-191. Disponible en: <https://link-springer-com.ezproxy.itcr.ac.cr/article/10.1007/s00404-022-06876-8>
81. López Olmos J. Coexamen citología -VPH: resultados de un estudio prospectivo de 11 años 2008- 2018. UAEMEX [Internet]. 2023 [citado el 5 de noviembre de 2023]; 11 (2): 17-25. Disponible en: <https://medicinainvestigacion.uaemex.mx/article/view/20669/16413>
82. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin [Internet]. 2020 [citado el 5 de noviembre de 2023]; 70 (5): 321–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21628>

83. Landy R, Schiffman M, Sasieni PD, Cheung LC, Katki HA, Rydzak G, et al. Absolute risks of cervical precancer among women who fulfill existing guidelines based on HPV and cytology cotesting. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 [citado el 5 de noviembre de 2023];146(3):617–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32268>

84. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2019; [citado 5 de noviembre del 2023]; 30(1):36–49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300057>

85. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la Investigación*. 6a ed. México: Mc Graw Hill; 2014.

86. Kyrgiou M, Kalliala I, Mitra A, Fotopoulou C, Ghaem S, Martim P. Remisión inmediata a colposcopia versus vigilancia citológica para anomalías cervicales menores en ausencia de pruebas de VPH. *Cochrane Libr* [Internet]. 26 enero 2017 [citado el 01 de Noviembre 2023] Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009836.pub2/full?highlightAbstract=dna%7Cvph>

87. Arbyn M, Simón M, Peeters E, Almonte M, Wentzensen N, Poljak M. 2020 list of human papilloma virus assays suitable for primary cervical cancer screening. *ESCMID* [Internet] Agosto 2021 [Citado el 03 noviembre 2023]: 27 (8): 1083-1095. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(21\)00219-6/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00219-6/fulltext)

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.

Autor¹/Revista² Año³/	Re⁴	Título del artículo	Tipo de Estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Koliopolous/Cochrane library/2017	75	Citología versus prueba de VPH para la detección del cáncer de cuello uterino en la población general	Metaanálisis	1	140 000	Búsqueda bibliográfica sistemática de artículos en MEDLINE y Embase (1992 hasta noviembre de 2015) que contienen datos cuantitativos y realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los artículos recuperados.	Se ha propuesto que la especificidad de la prueba del VPH está relacionada con la edad y es mayor en mujeres mayores, algo que se debe tener en cuenta al evaluar la relación costo-efectividad de la prueba de detección del VPH. Esto no fue confirmado por este metanálisis, que mostró sólo un aumento leve pero no significativo en la sensibilidad y especificidad de la prueba HC2 en mujeres mayores de 30 años en comparación con la población general.
Arbyn /Cochrane library/2017	41	Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores	Metaanálisis	1	73 428	Se realizaron búsquedas en MEDLINE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Embase (junio de 2017) para obtener informes sobre	Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el VPH protegen contra el cáncer de cuello uterino en adolescentes y mujeres jóvenes de 15 a 26 años. El efecto es mayor para las lesiones asociadas con el VPH 16/18 que para las lesiones independientemente del tipo de VPH. El efecto es mayor en aquellos que son negativos para el ADN del VPHar o del VPH16/18 en el momento de la inscripción que en aquellos no seleccionados para el estado del

						<p>los efectos de los ensayos. Se realizaron búsquedas en registros de ensayos y registros de resultados de empresas para identificar datos no publicados sobre mortalidad y eventos adversos graves.</p>	<p>ADN del VPH . Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el VPH reducen el NIC2+ en mujeres mayores con VPH 16/18 negativo, pero no cuando no están seleccionadas según el estado del ADN del VPH .</p> <p>No encontramos un mayor riesgo de efectos adversos graves. Aunque el número de muertes es bajo en general, hubo más muertes entre mujeres mayores de 25 años que recibieron la vacuna. Se ha considerado que las muertes informadas en los estudios no están relacionadas con la vacuna.</p>
Arbyn /ESCMID/2017	87	2020 list of human papilloma virus assays suitable for primary cervical cancer screening.	Metaanálisis	1	30 023	<p>Evaluación de la precisión clínica relativa (incluido el índice estadístico de no inferioridad frente al ensayo de comparación) y la reproducibilidad de la prueba en estudios individuales; Metaanálisis de efectos aleatorios de la sensibilidad clínica relativa y</p>	<p>Once ensayos de ADN del VPHar cumplen todos los requisitos para su uso en la detección del cáncer de cuello uterino utilizando muestras recolectadas por médicos.</p>

						la especificidad de las pruebas índice versus comparativas.	
Nordqvist/ Science Direct/ 2023	76	Evaluación de pruebas conjuntas con citología y prueba de virus del papiloma humano en el cribado cervical	Estudio transversal.	5	208 701	Todas las mujeres nacidas en 1977, 1978 y 1979, y que en 2019 tenían entre 40 y 42 años y eran elegibles para la prueba conjunta, fueron identificadas en el Registro de Población Sueco	Si se utiliza la citología como modalidad de detección primaria (como se hace en Suecia hasta los 29 años de edad), la prueba refleja del VPH es útil para dividir los diagnósticos citológicos HSIL o AGC en aquellos con riesgo muy bajo (VPH negativo) y riesgo muy alto. (VPH positivo). Los respaldan esto, ya que HSIL/AGC VPH positivo dio lugar a lesiones de alto grado confirmadas histológicamente (16 CIN1, 2 CIN2 y 92 CIN3, 3 AIS y 5 cáncer), pero HSIL/AGC VPH negativo no produjo ninguna.
Melnikow/ JAMA Network/ 2018	62	Detección del cáncer de cuello uterino con pruebas del virus del papiloma humano de alto riesgo Informe de evidencia actualizado y revisión sistemática para el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU	Rev sistemática.	1	989 635	Revisar sistemáticamente los beneficios y daños de la detección del cáncer de cuello uterino para detectar el VPHar para informar al Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU.	El cribado primario del VPHar detectó tasas más altas de NIC 3+ en la primera ronda de cribado en comparación con la citología. Los ensayos conjuntos no mostraron un aumento inicial en la detección de NIC 3+. Ambas estrategias de detección del VPHar tuvieron tasas de colposcopia y falsos positivos más altas que la citología, lo que podría conducir a más tratamientos con posibles daños.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

