

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Análisis comparativo entre los resultados de pruebas de tamizaje por PCR para Virus Papiloma Humano de alto riesgo, contra los resultados citológicos, colposcópicos y reportes de biopsias en pacientes del Servicio de Ginecología Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia en el período comprendido entre octubre 2015 y octubre 2016.

Tesis sometida a la consideración del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas para optar el grado y título de Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

DRA. GABRIELA NAVARRO CARPIO
DR. EDWIN SALAS JIMÉNEZ.

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria

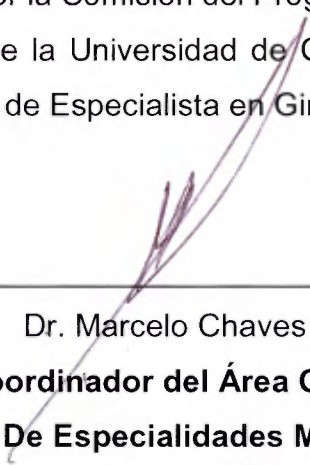
Dedicado con todo cariño y esfuerzo a nuestros padres que han sido nuestro ejemplo de trabajo y entrega en cada uno de nuestros pasos.

Agradecimientos

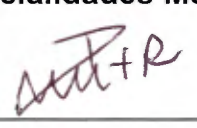
Agradecemos a nuestros profesores de quienes hemos aprendido en el ámbito académico y profesional.

Un agradecimiento especial a la Dra. Rita Peralta Rivera por siempre confiar en nosotros y toda la ayuda brindada.


“Esta tesis fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Ginecología y Obstetricia.”



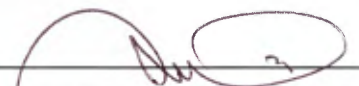
Dr. Marcelo Chaves Sandí
**Coordinador del Área Quirúrgica
De Especialidades Médicas**



Dra. Rita Peralta Rivera
Directora de Tesis



Dra. Sandra Vargas Lejarza
Coordinadora Nacional Comité Investigación



Dra. Flory Morera González
**Coordinadora Nacional de la Unidad
De Posgrado en Ginecología y Obstetricia**



Gabriela Navarro Carpio

Sustentante



Edwin Salas Jiménez

Sustentante

Tabla de contenidos

Portada.....	i
Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Hoja de aprobación.....	iv
Tabla de contenidos.....	v
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
Lista de tablas.....	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Introducción.....	x
Metodología.....	xiv
Resultados.....	xvii
Discusión.....	xxi
Conclusiones.....	xxv
Bibliografía.....	xxvi
Anexos.....	xxix

Resumen

El cáncer de cérvix constituye un problema que afecta a mujeres de todo el mundo, en Costa Rica ocupa el tercer lugar en incidencia de tumores malignos. El mismo se atribuye, principalmente, a la infección por VPH.

A nivel internacional se ha observado que la prevalencia es mayor en pacientes con mayor edad, menor educación, temprana edad de inicio de relaciones sexuales, múltiples parejas, no uso de métodos de barrera, multiparidad, menopausia, erosión cervical y pobre control con citologías.

A nivel nacional se ha concluido que la citología cervical no constituye un método adecuado de diagnóstico del VPH. Un estudio arrojó que en las mujeres con lesiones de alto grado o cáncer de cérvix el serotipo más comúnmente encontrado correspondió al VPH-16.

El presente estudio observacional, analiza la relación entre los resultados positivos obtenidos con la prueba de PCR para tamizaje de VPH de alto riesgo con respecto al análisis clínico, citológico, colposcópico y resultados de biopsia que fueron tomados en las pacientes consideradas de riesgo para la infección por VPH del Servicio de Ginecología del Hospital Calderón Guardia durante el período comprendido entre octubre 2015 a octubre del 2016.

Se estudió la totalidad de pacientes que cumplían los criterios de inclusión, y se revisó el expediente. Con los datos de registro se realizó un análisis de las variables dependiendo de la naturaleza de las mismas y las asociaciones posibles con otras variables utilizando el software STATA IC 14®. Se aplicó un nivel de significancia del 95% y una potencia estadística del 80%.

Se encontraron variables cuantitativas y cualitativas, se calcularon las distribuciones de frecuencia absoluta y relativa y se relacionaron variables de interés con otras variables para identificar posibles asociaciones.

Los factores de riesgo para la infección por VPH descritos en la bibliografía mostraron baja correlación con los resultados encontrados. En cuanto a la prevalencia de serotipos de VPH positivos en las pacientes con lesiones de alto grado, se encontró que la mayoría de pacientes tenían un serotipo de alto riesgo de otro tipo ya sea 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ó 68.

Abstract

Cervical cancer constitutes a problem that affects women worldwide, occupying the third place of malignant tumor incidence in Costa Rica, due mainly to HPV infection. International HPV studies have shown a higher prevalence in patients with older age, lower education, early sexual activity, multiple partners, absence of barrier contraceptive methods, multiparity, menopause, cervical ectropion and poor cytologic screening.

Nationally, it has been concluded that cervical cytology doesn't constitute an adequate method for HPV diagnosis. A Costa Rican study showed that in women with high grade epithelial lesions or cervical cancer the most commonly found serotype corresponded to HPV-16.

The following is an observational study that analyzes the relationship between positive results obtained from PCR screening for high risk HPV serotypes and clinical analysis, cytologic, colposcopic, and biopsy results taken from patients considered at risk for HPV infection in the obstetrics and gynecology department of the Calderon Guardia Hospital between October 2015 and October 2016.

All patients that met the inclusion criteria were included in this study. Once information was obtained, we proceeded to tabulation and statistical analysis upon selection criteria, such as date of HPV diagnosis and cervical biopsy results.

Risk factors for HPV infection as described in the bibliography showed a low correlation with the results found. In regards to the prevalence of HPV serotypes in patients with high grade lesions, it was found that most patients had a high risk serotype other than HPV 16 and HPV 18.

Lista de tablas y gráficos

Tabla 1: Distribución por Cantón de las pacientes con VPH de alto riesgo atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2015-2016.

Tabla 2: Distribución por Provincia de las pacientes con VPH de alto riesgo atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2015-2016.

Tabla 3: Reporte de Citología previa a la toma de PCR por VPH de alto riesgo.

Tabla 4: Reporte de Biopsia de las pacientes con lesiones colposcópicas y VPH de alto riesgo.

Gráfico 1. Distribución de VPH de alto riesgo en la población del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante 2015-2016

Lista de Abreviaturas

PAP: Prueba de Papanicolau o Citología

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

VPH: Virus de Papiloma Humano

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

LIEBG: Lesión Intraepitelial de bajo grado

ASCUS: Células escamosas atípicas de significado incierto

LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado

AGUS: Células glandulares atípicas de significado incierto

ASC-H: Células escamosas atípicas que orienta a lesión de alto grado

Grupo de VPH: Serotipos de alto riesgo, no 16, no 18 que incluye 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

NIVA: Neoplasia Intraepitelial Vaginal

Introducción

El cáncer de cérvix es un problema de salud mundial, se diagnostican más de 500000 casos nuevos cada año y se registran más de 250000 muertos por esta causa en Estados Unidos, en ese mismo país hay más de 300 millones de pacientes con infección por VPH, 30 millones con diagnóstico de lesiones de bajo grado y 10 millones con lesiones de alto grado. (1).

Costa Rica no escapa a la tendencia mundial y esta neoplasia ocupa el tercer lugar en incidencia de tumores malignos. (2,3). Se atribuye, principalmente, a la infección por VPH (4).

El Registro Nacional de tumores del Ministerio de Salud de Costa Rica ha informado acerca de una reducción de la tasa de incidencia ajustada por 100.000 mujeres, del 2001 al 2006 de 17.8 a 10.9. Igualmente indica una reducción en la tasa de mortalidad ajustada por 100.000 mujeres del 2001 al 2009 de 8.8 a 5.9. (2).

Esta disminución se atribuye a los métodos de tamizaje, diagnóstico y tratamiento oportunos. La prueba de tamizaje principal para la detección de la población en riesgo de desarrollar la neoplasia es el PAP. El mismo es adecuado para las lesiones inducidas por el virus, sin embargo, esta técnica no detecta la presencia o ausencia del VPH. (5).

Los dos componentes fundamentales de la detección temprana del cáncer son: a) el diagnóstico precoz, basado en el reconocimiento de los síntomas y signos tempranos de cáncer; b) el tamizaje, que consiste en identificar, dentro de una población sin síntomas, lesiones precancerosas o cánceres no reconocidos, por medio de pruebas que se puedan aplicar con facilidad a toda la población. (2).

Tradicionalmente se ha visto un modelo lineal de progresión, en el que de una displasia cervical grado 1 se avanza paulatinamente hasta desarrollar cáncer, sin embargo, se ha planteado un modelo funcional en el que infecciones tempranas pueden sufrir regresión completa, inclusive las lesiones de bajo grado, siempre y cuando se aclare el virus. Las lesiones de alto grado es más probable

que evolucionen a una tumoración maligna sin el tratamiento oportuno, asociado a infección persistente. (6, 7).

Otro método utilizado para el apoyo diagnóstico de cáncer de cuello uterino es la colposcopia, la cual ayuda en la identificación de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino aumentando la sensibilidad de la citología, siendo el *gold standard* de lesiones precancerosas con biopsia dirigida. (8).

El fundamento de la prueba de Schiller es que el epitelio escamoso metaplásico original y el epitelio escamoso metaplásico maduro recién formado contienen glucógeno, en tanto que la NIC y el cáncer invasor contienen escaso o ningún glucógeno. (8).

En el año 2000, en Costa Rica se publicó un artículo referente a la prevalencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, la misma mostró dos picos, uno alrededor de los 30 años y otro después de los 64 años. (9).

Las anomalías de alto grado notificadas en la citología, como la NIC de alto grado (NIC 2 y NIC 3) pueden relacionarse con un carcinoma cervicouterino invasor de células escamosas o un adenocarcinoma subyacente. Es importante que todas las mujeres con anomalías de alto grado sean enviadas de inmediato a colposcopia y biopsia diagnóstica. (8).

La infección persistente es entonces el mayor predictor de riesgo para desarrollar cáncer de cuello útero. Así las mujeres menores de 24 años a pesar de tener alta prevalencia de VPH pocas desarrollaran alguna manifestación maligna contrario a mujeres de 30 años o más, no por que disminuya su capacidad para eliminar el virus si no por el riesgo de que sea por persistencia del mismo. La presencia de VPH de alto riesgo positivo por al menos dos años es un fuerte predictor para presentar la enfermedad. (8, 10).

El VPH es un virus ADN, se han descrito más de 15 serotipos capaces de producir cáncer, siendo los principales en un 60-80% el VPH 16 y 18. Se ha descrito que podrían llegar a producir cáncer los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 53, 56 y 58. (5).

El VPH es un virus altamente transmisible, la principal forma de contagio descrita es el contacto sexual. Se han determinado distintos factores de riesgo

para persistencia del virus, tales como el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, haber tenido más de dos compañeros sexuales, multiparidad, fumado y el uso de anticonceptivos orales por más de 20 años. (5,11).

Se ha calculado en forma conservadora la prevalencia del VPH en la población general de los Estados Unidos en 15 a 20%, esta cifra aumenta sorprendentemente en cohortes de mujeres jóvenes estudiadas con PCR con valores que alcanzan hasta el 46%. El curso de la infección depende principalmente del tipo de VPH, así como de la edad de adquisición y del estado inmune de la paciente. Las mujeres menores de 35 años son más susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus oncogénicos que en la mayoría de los casos desaparecen; en cambio, en las mujeres mayores de 35 años es más común la persistencia de la lesión. (10).

En el año 2005 un estudio epidemiológico estimó los factores de riesgo de mayor importancia en la población costarricense, y la asociación de los mismos con el serotipo de VPH encontrado y las lesiones. Se documentó una prevalencia global del VPH en 26.5% de las mujeres, el serotipo más comúnmente encontrado correspondió al VPH-16. La conducta sexual de las pacientes fue el principal determinante relacionado a la infección, tanto de los serotipos oncogénicos como de los no oncogénicos. (10).

Existen varias técnicas moleculares suficientemente sensibles y confiables para la detección del VPH, tales como la hibridación *in situ*, que implica el empleo de sondas para detectar secuencias específicas de ADN, además de la visualización de los núcleos teñidos infectados por el VPH, bajo visión microscópica. Desafortunadamente, este último método es relativamente inexacto y ha sido superado por métodos biológicos moleculares, tales como la PCR, el *Southern Blot* y la captura de híbridos. (13).

Se han puesto en práctica métodos como la PCR con el fin de determinar la prevalencia de infección por VPH de bajo y alto riesgo en diversas poblaciones. (14). Se ha utilizado como un predictor para desarrollo de lesiones de bajo o alto grado. (1).

A nivel internacional, se han realizado diversos estudios de detección de VPH con pruebas de PCR. (12). Se concluye que existe alta sensibilidad para lesiones premalignas de cérvix con baja especificidad, concluyen que la sensibilidad de la prueba es mayor con lesiones alto grado. (14).

En distintos estudios internacionales se ha concluido que, la prevalencia del VPH fue mayor en las pacientes con mayor edad, menor nivel educacional, temprana edad de inicio de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, no uso de métodos de barrera, multiparidad, menopausia, erosión cervical y ausencia de control con citología. (11,15).

La prevalencia de VPH de alto riesgo es mayor conforme aumenta la severidad de los hallazgos citológicos y colposcópicos. A nivel internacional, se encontró además que un 37% de las pacientes son VPH positivo, de ellas el 85% son de alto riesgo. En Latinoamérica la gran mayoría de estas lesiones son ocasionadas por el tipo 18 seguido por el tipo 16. (16). De ese porcentaje de pacientes con VPH positivo el 83% contaba con citología normal, 13% con lesión de bajo grado y un 0.65% lesión de alto grado. De manera global, el rol del VPH se encuentra bien establecido en el desarrollo del cáncer cérvico-uterino, presentándose en el 99.7% de los casos. (16).

A nivel nacional, se encuentran pocos estudios relacionados a la incidencia del VPH, la mayoría de ellos realizados en la región norte del país y enfocados en la efectividad de la vacuna en contra del VPH. (2). Otros estudios a nivel nacional concluyen que la citología cervical detecta solo el 3.6% de las pacientes portadoras del VPH a nivel cérvico-vaginal, y no constituye un método adecuado en el diagnóstico del virus. (17).

La presente investigación pretende analizar la relación entre los resultados positivos obtenidos con la prueba de PCR para tamizaje de virus de papiloma humano de alto riesgo con respecto al análisis clínico, citológico, colposcópico y resultados de biopsia que fueron tomados en las pacientes consideradas de riesgo para la infección por VPH del Servicio de Ginecología del Hospital Calderón Guardia durante el período comprendido entre octubre 2015 a octubre del 2016.

Materiales y método

A. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de VPH de alto riesgo por medio de la prueba de tamizaje por PCR en el Hospital Calderón Guardia en el periodo octubre 2015- octubre 2016.

B. Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

C. Variables

1. Dependientes

*Diagnóstico de VPH de alto riesgo por PCR.

2. Independientes

* Fecha del diagnóstico (Fecha de reporte de laboratorio).

* Resultados de la biopsia.

D. Criterios de Inclusión

* Pacientes diagnosticadas con VPH de alto riesgo por el método de PCR en el Calderón Guardia durante el periodo octubre 2015- octubre 2016.

* Paciente en control ginecología general o ginecología oncológica del Hospital Calderón Guardia durante el periodo octubre 2015- octubre 2016.

E. Criterios de Exclusión

* Pacientes con diagnóstico de VPH en la Clínica de Adolescentes.

* Expediente perdido o con imposibilidad para ser utilizado para fines de investigación.

* Pacientes sin resultado histopatológico o resultado inespecífico.

F. Método de recolección de datos y análisis de la información

Se estudiará a la totalidad de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

La información para obtener la población de estudio se obtendrá a través de las bases de datos del laboratorio clínico en donde se almacena los resultados de las pruebas de VPH del servicio de Microbiología del Hospital Calderón Guardia.

Posteriormente se revisará el expediente clínico de las pacientes para obtener la información correspondiente de las variables del estudio con la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

G. Análisis estadístico de los datos

Una vez obtenidos los datos de los registros y agregados a una base creada en Microsoft Excel 2016 ®, se procedió análisis de las variables dependiendo de la naturaleza de las mismas y las asociaciones posibles con otras variables, utilizando el software STATA IC 14® de licencia personal para correr las pruebas.

Las pruebas que lo así lo requirieron se les aplicó un nivel de significancia del 95%, por lo que el corte de valor p fue de 0.05 y una potencia estadística del 80%.

El tipo de población utilizado no permite realizar inferencia estadística, debido a que no corresponde a una muestra aleatoria y representativa, sino que corresponde a los casos reportados que cumplieron con los criterios de selección, por lo cual el análisis se centra en la descripción que permite comprender las características de la población estudiada y los resultados solo son aplicables a sujetos que coincidan con características similares a la población estudiada.

Análisis Descriptivo Univariado

Para las variables cuantitativas edad al diagnóstico, edad al tomar la muestra para tipificación de VPH, edad de inicio de relaciones sexuales, y número de compañeros sexuales, se calcularon las distribuciones de frecuencia absoluta y relativa, así como las medidas de resumen (tendencia central, posición, dispersión y forma), haciendo énfasis en la media y rangos, utilizando niveles de confianza del 95%.

Se determinó la normalidad en sus distribuciones con la prueba Shapiro-Francia con corte de $p > 0.05$, para determinar el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas en el análisis multivariado.

Las restantes variables estudiadas son de naturaleza cualitativa, siendo de tipo dicotómicas la vacunación, tabaquismo, menopausia y los reportes de presencia de anomalías en la colposcopia, mientras que entre las de tipo politómica se presentaron los sitios de residencia, el estado civil, el tipo de VPH, el reporte de la citología y el diagnóstico de biopsia. Para estas variables se determinaron las frecuencias absolutas y relativas.

Análisis Descriptivo Multivariado

En esta sección se relacionaron las variables de interés con otras variables para identificar las posibles asociaciones que presentó la población estudiada. El contraste entre dos variables cualitativas se aplicaron pruebas de chi cuadrado si ambas fueron dicotómicas o el test exacto de Fisher si una o ambas fueron variables politómicas, el corte de significancia para ambas pruebas fue de 0.05.

Debido a que las variables cuantitativas no mostraron una distribución normal, se aplicaron no paramétricas; en el caso de la asociación entre variables cualitativas politómicas y cuantitativas se implementó la prueba de Kruskal-Wallis, para identificar diferencias o asociaciones entre las distintas categorías, aplicando una prueba post hoc de Dunnett si fuera necesario especificar la magnitud de la diferencia entre las categorías.

Mientras que el contraste entre dos variables cuantitativas con una posible relación no lineal, se aplicó la prueba rho de Spearman, esta prueba estima el grado de asociación de cualquier tipo sin exigir la linealidad, con puntos de corte para determinar el nivel de esta correlación como baja o débil si $r < 0.3$, moderada si $r < 0.7$ y fuerte si $r > 0.7$.

Resultados

La población analizada corresponde a 92 casos de mujeres atendidas en el Servicio de Ginecología del Hospital Calderón Guardia. La edad media fue de 39.49 años (IC95% 36.45-42.52) con un rango entre 18 y 76 años.

La distribución por cantón se muestra en la tabla 1 y por provincia en la tabla 2.

Tabla 1: Distribución por Cantón de las pacientes con VPH de alto riesgo atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2015-2016.

Cantón/ Distrito	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)
Curridabat	21	22.83
Goicochea	21	22.83
Moravia	16	17.38
Montes de oca	11	11.96
Zapote	5	5.43
Central	3	3.26
Coronado	3	3.26
La Unión	3	3.26
Desamparados	2	2.17
Paraíso	2	2.17
Hatillo	1	1.09
Limón	1	1.09
San isidro	1	1.09
Siquirres	1	1.09
Talamanca	1	1.09
Total	92	100

Fuente: Expediente Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Tabla 2: Distribución por Provincia de las pacientes con VPH de alto riesgo atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2015-2016.

Provincia	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)
San José	83	90.22
Cartago	5	5.43
Limón	3	3.26
Heredia	1	1.09
Total	92	100

Fuente: Expediente Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

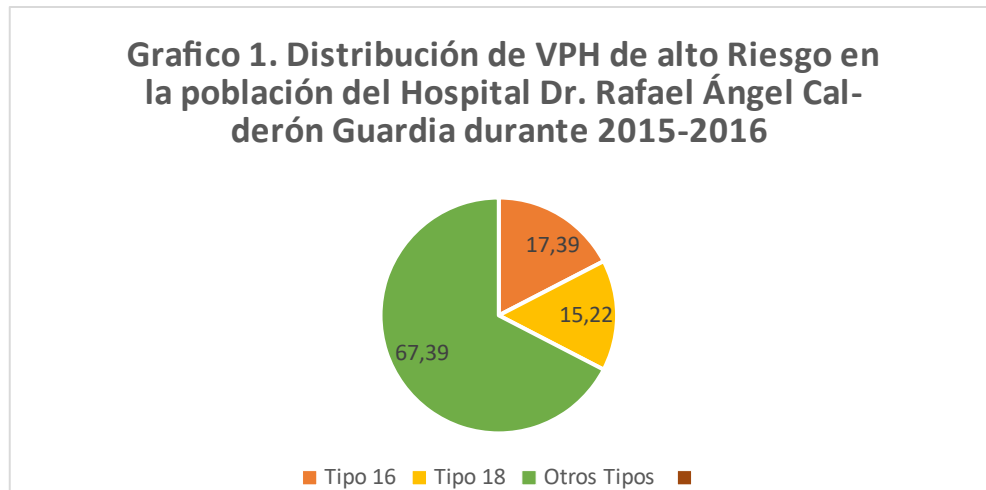
La edad de inicio de relaciones sexuales tuvo una media de 18.25 años (IC95% 17.51-18.98), con una mínima de 11 años y máxima de 30 años. La media de compañeros sexuales de 4.58 (IC95%3.76-5.40) con un rango entre 1 y 20 compañeros. Por su parte la media de edad al diagnóstico fue de 39.32 años (IC95% 36.31-42.34) con rango entre 18 y 76 años.

Ninguna de las 92 pacientes tuvo vacunación contra el VPH.

En la población de estudio, 12 de los 92 casos (13.04%) reportan tabaquismo activo, 30 casos están en menopausia (32.61%).

La tipificación por VPH se hizo en tres categorías: serotipo 16, serotipo 18 y otros VPH de alto riesgo, encontrándose un 17.39% de los casos reportados como VPH 16, 15.22% como VPH 18 y un 67.39% como otros VPH de alto riesgo (gráfico 1).

Grafico 1. Distribución de VPH de alto Riesgo en la población del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante 2015-2016



Fuente: Base de Datos Laboratorio de Inmunología Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

El reporte de citología se ilustra en la tabla 3.

Tabla 3: Reporte de Citología previa a la toma de PCR por VPH de alto riesgo.

Reporte	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)
LIEBG	40	43.48
ASCUS	29	31.52
LIEAG	18	19.56
Negativ	3	3.26
a		
AGUS	1	1.09
ASC H	1	1.09
Total	92	100

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

La presencia de lesiones acetoblanco fue reportada como positiva en 55 casos (59.78%), mientras que el test de Schiller fue reportado como positivo en 43 casos (46.74%), el patrón en mosaico estuvo presente en 22 casos (23.91%), mientras que la atipia vascular fue observada en 4 casos (4.35%) y el puntilleo

solamente se describe en 15 casos (16.30%). La toma de biopsia fue realizada en 65 casos (70.65%).

El reporte de biopsia se presenta en la tabla 4.

Tabla 4: Reporte de Biopsia de las pacientes con lesiones colposcópicas y VPH de alto riesgo.

Diagnóstico biopsia	de	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)
NIC I		37	55.23
NIC II		13	19.41
NIC III		9	13.43
Cervicitis crónica		3	4.48
Coilocitosis		1	1.49
NIC I + NIVA I		1	1.49
NIVA I		1	1.49
NIVA II		1	1.49
NIVA III		1	1.49
Total		67	100

Fuente: Expedientes Clínicos y reportes de Biopsia Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Las variables cuantitativas de edad durante el estudio, inicio de relaciones sexuales, edad al diagnóstico y número de compañeros sexuales no presentaron una distribución normal de sus datos (Shapiro-Francia, $p < 0.05$), permitiéndose solo pruebas no paramétricas para el análisis multivariado.

Se encontró asociación significativa entre el tipo de VPH y el patrón en mosaico (χ^2 , $p = 0.046$), sin embargo no se evidenció asociación estadísticamente significativa (χ^2 o test de Fisher) entre el tipo de VPH y el reporte de citología ($p = 0.241$), lesiones acetoblancas ($p = 0.083$), test de Schiller ($p = 0.286$), atipia celular ($p = 0.364$), puntillado ($p = 0.395$), el requerimiento de biopsia ($p = 0.183$) y el diagnóstico. Tampoco se evidenció una asociación entre el tipo de VPH y la provincia de residencia ($p = 0.930$) o cantón de residencia ($p = 0.333$), de manera similar entre el tipo de VPH y tabaquismo ($p = 0.641$) o el VPH con la menopausia ($p = 0.673$).

Se encontró asociación entre el reporte de la biopsia y el reporte celular de la citología inicial (χ^2 , $p = 0.024$), además entre el reporte de biopsia y los hallazgos

en los test de ácido acético (χ^2 , $p=0.000$), Schiller (χ^2 , $p=0.000$), patrón en mosaico (χ^2 , $p=0.000$) o la presencia de puntilleo (Fisher, $p=0.047$), en este último para la identificación de NIC I o la ausencia de neoplasia; la presencia de menopausia mostró significancia (Fisher, $p=0.018$) también entre los casos con NIC I o la ausencia de neoplasias, encontrándose más casos de NIC I y menor cantidad de casos negativos a lo esperado.

De manera homóloga no se encontró asociación entre el reporte de biopsia y la residencia de la paciente por provincia ($p=0.999$) o cantón ($p=0.155$), tampoco se demostró asociación entre el diagnóstico de la biopsia y la presencia de atipia vascular observada ($p=0.566$).

Un análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis, para esta población, no encontró asociación entre el tipo de VPH reportado y la edad de inicio de relaciones sexuales ($p=0.09$), número de compañeros sexuales ($p=0.706$), edad del diagnóstico ($p=0.482$).

Similarmente no se encontró significancia estadística para demostrar asociación entre el diagnóstico de la biopsia y el inicio de relaciones sexuales ($p=0.670$), compañeros sexuales ($p=0.618$) o la edad de diagnóstico ($p=0.617$)

Existió una correlación baja entre el inicio de relaciones sexuales y el número de compañeros sexuales (Spearman, $r= -0.370$), una correlación baja entre el inicio de relaciones sexuales y la edad del diagnóstico (Spearman, $r= 0.330$), débil también entre el número de compañeros sexuales y la edad de diagnóstico (Spearman, $r= -0.280$).

Discusión

Dentro de la población analizada, mujeres atendidas en el Hospital Calderón Guardia, el 90% corresponde a población de San José, principalmente los cantones de Goicochea, Curridabat, Montes de Oca y Moravia, esto acorde a la distribución que realiza la institución para referencias a Hospitales Centrales, importante mencionar que otras provincias como Cartago y Limón presentan un bajo porcentaje, esto se podría explicar por la mejora en los hospitales periféricos como el Hospital Max Peralta y Hospital Tony Facio.

La edad media de las pacientes, que se encontró en el estudio fue de 39,5 años, la misma correlaciona con la edad a nivel mundial de este diagnóstico, 40 años. (1). Es casi 10 años mayor a la edad que encontraron Otero y Ordoñez en España, 31 años, para el mismo diagnóstico. (11). Y concuerda con uno de los picos de diagnóstico que se ha reportado a nivel nacional. (9).

En nuestra investigación la edad al momento del diagnóstico y la edad en que se inicia el control en el Hospital de tercer nivel, es la misma. No hay diferencia en años entre el momento del diagnóstico de una citología alterada y la cita para colposcopia y eventual toma de serotipo de VPH de alto riesgo, y es un reflejo del sistema de salud de Costa Rica, con diagnóstico oportuno de lesiones premalignas de cérvix y la oportunidad de dar un tratamiento óptimo (2).

Con respecto al inicio de relaciones sexuales se encontró una media de 18,25 años con una edad mínima de 11 años, esto especialmente importante por una cantidad no despreciable de mujeres con vida sexual durante su adolescencia, y la monogamia secuencial propia de esta etapa, que constituye una de las teorías para persistencia de la infección por VPH y la integración del virus a la célula y desarrollo de neoplasia. (18).

Así mismo con respecto al número de compañeros sexuales la media es de 4.58, con un rango que inicia desde uno, lo que corresponde con los factores de riesgo clásicos para cáncer de cérvix, ya sea múltiples compañeros sexuales o con una pareja de alto riesgo. (15). Es importante mencionar que en los

expedientes no siempre se constataba el número de parejas sexuales como un número absoluto, y se colocaban rangos o la expresión “más de” cierto número.

Ninguna de las 92 pacientes tuvo vacunación contra el VPH. Esto se explica porque en los años del estudio no existía esta vacuna dentro del esquema de vacunación nacional, además se trata con mujeres con edad media en 39,5 años, lejos de la edad en que se recomienda la vacunación. (19, 20). Se ha descrito que se debe esperar al menos 20 años para valorar el impacto de la vacunación en la prevención del desarrollo de lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino. (19).

Dentro de los factores de riesgo para la progresión de VPH a lesiones más severas se encuentra el fumado (15), en la población analizada solamente el 13% tenían fumado activo, no se constataba en el expediente los paquetes/año, fumado pasivo u duración del mismo. No se consideró dentro del estudio otros factores como el uso de anticonceptivos orales combinados. El 32% de las mujeres se encontraban en la menopausia. Llama la atención que no fue posible establecer una relación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo clásicos y el desarrollo de estas lesiones. Se explica porque el tamaño de la población estudiada, además de que no se ampliaron otros factores de riesgo u otras características del fumado como se mencionó anteriormente.

Un aspecto importante del estudio es la prevalencia de VPH de alto riesgo diagnosticado por PCR, donde el serotipo 16 y 18 corresponden únicamente a un 32,6% y la gran mayoría corresponden al grupo de otros serotipos con un 67,4% (Gráfico 1). Esto es distinto a la tendencia que se ha dado a nivel internacional, donde se ha encontrado una relación entre los serotipos 16 y 18 con la progresión a cáncer de cérvix (aproximadamente en 60% de los casos). (10, 16,19). En nuestro estudio no se logró evidenciar dicha correlación y se encontró una inversión con más incidencia de los otros serotipos, que internacionalmente corresponden al 30% de los casos. (10,19). Es importante a considerar por los serotipos que se tipifican y el impacto de la vacunación a largo plazo, especialmente la vacuna nonavalente que incluye los serotipos que tienen mayor prevalencia en nuestro estudio. (20).

Con respecto a las citologías con la que se refirió al tercer nivel de atención, la LIEBG corresponde a un 43,5% y ASCUS a un 31,5% de referencias, se evidencia una vez más el sistema de salud de Costa Rica. (2). Un 3,25% corresponde a citologías negativas que se incluyen en el estudio pues se realizó un test de VPH en conjunto con la toma de citología.

En el análisis de colposcopias se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lesiones y alteración en la biopsia. Hay un 27% de los casos que no requirió la toma de biopsia y solamente un 6% de las biopsias realizadas no evidenció la presencia de lesiones premalignas. Existe un porcentaje de 27,6% que no se les realizó biopsia al no encontrar lesiones.

Conclusiones

- Los serotipos 16 y 18 se presentan en 32,6% en la población en estudio.
- El 67,4% de la población con VPH de alto riesgo corresponde al grupo con otros serotipos de alto riesgo, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- Existe una relación entre los hallazgos de colposcopia con las alteraciones en la biopsia, aunque la relación con VPH de alto riesgo no es lineal.
- El test de VPH es una herramienta útil en el manejo de pacientes con lesiones inciertas en la citología, colposcopias no satisfactorias o biopsias no concluyentes.
- La vacunación contra el VPH no es una práctica usual en las mujeres del estudio.
- La mayoría de las pacientes atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Calderón Guardia corresponde a los cantones de Curridabat, Goicochea, Montes de Oca y Moravia.
- Se encontró una baja correlación con factores de riesgo clásico para el desarrollo de lesiones premalignas de cáncer de cérvix, como el fumado y el inicio de relaciones sexuales.

Bibliografía

1. Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, et al. Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Cytology Screening, Colposcopy, and Treatment. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(5):752-760. doi:10.1093/aje/kwt047.
2. Situación epidemiológica del Cáncer en Costa Rica. Centro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud. Junio, 2015.
3. Corrales D, Balmaceda I. Plan nacional para la prevención y el control del cáncer 2011-2017. Ministerio de Salud Pública de Costa Rica. 1ªed. 2012.
4. Screening for Cervical Cancer. American College of Obstetricians and Gynecologist. 2012. Practice Bulletin 131.
5. Zaldívar, G., Martín, F., Sosa, C., Ávila, J., Lloret, M., Lara, M., Vega, G. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*. 2012.
6. Carter, J. Ding, Z. Rose, B. HPV infection and cervical disease: A review. 2011. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*.
7. Schiffman, M. Wentzensen, N. From Human Papillomavirus to Cervical Cancer. 2010. *Obstetrics & Gynecology Volumen 116*.
8. Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, et al. Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Cytology Screening, Colposcopy, and Treatment. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(5):752-760. doi:10.1093/aje/kwt047.
9. Herrero R., Hildesheim A., Bratti C., Sherman M., Hutchinson M, Morales J., Balmaceda I., Greenberg M., Alfaro M., Burk R., Wacholder S., Plummer M., Schiffman M. Estudio poblacional de infección por el virus del papiloma humano y neoplasia cervical en el área rural de Costa Rica: Costa Rica en el exterior. *Acta Médica Costarricense*. San José, Costa Rica, 2000. Volumen 42. No. 2.

10. Herrero R., Schiffman M., Bratti, M., Hildesheim A., Morales J., Alfaro M., Sherman M., Wacholder S., Chen S., Rodríguez A., Burk R. Epidemiologic profile of type-specific human papilloma virus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. Epub 2005. Volumen 191. No 11.
11. Otero, A., Ordoñez, J., González, R., Belen, L., García, M., Bullo, A. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologic abnormalities from unvaccinated women living in north-western Spain. APMIS. 2011.
12. Cheng, J., Bian, M., Cong, X., Sun, A., Li, M., Ma, L., Chen, Y., Liu, J. Evaluation of a novel real-time fluorescent polymerase chain reaction assay for high-risk human papilloma virus DNA genotypes in cytological cervical screening. Department of Gynecology and Obstetrics, China-Japan Friendship Hospital. 2012
13. Sellors W., Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. Organización Panamericana de la Salud. Unidad de Enfermedades no Transmisibles. Washington DC, 2003. Publicado por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon cédex 08, Francia
14. Nieminen, P., Vuorma, S., Viikki, M., Hakama, M., Anttila, A. Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Papscreening as potential screening tools for preventing cervical cancer. International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004.
15. Zhang, R., Ting-Yan Shi. *et al.* Risk factors for human papilloma virus infection in Shanghai suburbs: A population-based study with 10000 women. Shanghai, China. Elsevier. 2013.
16. Téllez, L., Michelli, E., Mendozal, J., Vielma, S., Noguera, M., Callejas, D. Cavazza, M., Correnti, M. Persistent infection with high-risk human papilloma viruses: cohort study, Mérida, Venezuela. *ecancer*. 2015.
17. Fernández S., Soto P., Fuster F., Montiel A. La Citología Cervical como método diagnóstico de VPH. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica. 1998.

18. Mateos, M. Pérez, S. Rodríguez, M. Pérez, M. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Revista enfermedades Infecciosas. Microbiología Clínica*.
19. Crosbie, E. Einstein, M. Silvia Franceschi, Henry C Kitchener, Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013; 382: 889–99.
20. Elfström, K. Herweijer, E. Sundström, K. Arnheim-Dahlström, L. Current cervical cancer prevention strategies including cervical screening and prophylactic human papillomavirus vaccination: a review. *Current Opinion Oncology* 2014, 26:120–129.

Anexo 1 Hoja de Recolección de datos

Consecutivo #:

Paciente (Siglas):

Residencia:

Estado civil:

Edad:

IRS:

CS:

Menopausia:

Tipo VPH +:

16 ()

Otros de alto riesgo

18 ()

()

Citología:

AGUS ()

LIEAG ()

Negativa ()

ASCUS ()

LIEBG ()

Colposcopia:

Lesiones acetoblancas:

Otros hallazgos patológicos:

Schiller:

Biopsia:

Si ()

Diagnóstico

No ()