



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Prevalencia genotipo-específica de Virus de Papiloma Humano no vacunables y factores asociados a la infección en mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Lima, Perú durante el año 2019

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR(ES)

Quesada Huertas, Elena Beatriz	0000-0002-9999-8880
Revolledo Guerra, Paulo César	0000-0002-8866-8659

ASESOR(ES)

Buleje Sono, José Luis	0000-0002-2834-8290
-------------------------------	----------------------------

Lima, 01 de diciembre de 2023

Resumen

Introducción: El cáncer de cuello uterino (CCU) es una de las principales neoplasias prevenibles del sexo femenino. El Virus de Papiloma Humano está presente como causa en el 99% de los casos. Desde el 2011 se incluyó en el Plan Nacional de Vacunación la vacuna tetravalente contra VPH que protege contra los genotipos 6, 11, 16 y 18. En otros países existe mayor prevalencia de otros genotipos no incluidos dentro de la cobertura vacunal. Ergo, esta investigación busca determinar la prevalencia genotípica de VPH de alto riesgo y de esta manera valorar la utilidad de la vacunación.

Metodología: Estudio transversal analítico de 128 historias clínicas del departamento de Ginecología del INEN. Para el análisis univariado se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, para el bivariado los tests de Chi², Test exacto de Fisher y el Test de Shapiro Wilk; y la regresión lineal de Poisson para el modelo crudo y ajustado. Se utilizó el RP como razón de prevalencia.

Resultados: 78.9% de las pacientes estuvo infectada por otros genotipos de alto riesgo, mientras que el 35.9% presentó infección por VPH 16 y el 6.25% por VPH 18. Los factores de riesgo más asociados fueron lugar de procedencia, afiliación a un sistema de seguros de salud y presencia de comorbilidades.

Conclusiones: Existen varios pacientes infectados por genotipos de VPH no incluidos en la vacuna tetravalente, ergo tienen riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas y CCU. Es necesario ponderar aplicar una vacuna que brinde protección contra más genotipos además de ampliar la edad de cobertura.

Palabras clave: Infecciones por Papillomavirus; Neoplasia Intraepitelial Cervical; Pruebas de ADN del Papillomavirus Humano; Vacunas contra Papillomavirus (Fuente: Decs-Bireme).

Abstract

Introduction: Cervical cancer is currently one of the main preventable neoplasms in female patients. The Human Papillomavirus is present as the etiology in 99% of cases. Since 2011, the quadrivalent HPV vaccine has been included in the National Vaccination Plan, which protects against genotypes 6, 11, 16 and 18. In other countries, it has been seen that there is higher prevalence of other genotypes not included in the vaccination coverage. Therefore, the objective of this research is to determine the genotypic prevalence of high-risk HPV and thus be able to assess the usefulness of vaccination in this population.

Methodology: Analytical cross-sectional study carried out from 128 medical records from the Gynecology department of the INEN. The tests of Chi² and Fisher's Exact Test were used for the bivariate analysis, and Poisson's linear regression for the raw and adjusted model. The RP was used as the prevalence ratio.

Results: 78.9% of the patients studied were infected with other high-risk genotypes, while 35.9% had HPV 16 infection and 6.25% HPV 18. The risk factors most associated with infection were place of origin, affiliation to a health insurance system and comorbidities.

Conclusions: There is a considerable number of patients who have an infection by HPV genotypes that are not included in the quadrivalent vaccine, so they are at risk of developing preneoplastic cervical lesions and cervical cancer. It is necessary to consider applying a vaccine that provides protection against a greater number of genotypes in addition to extending the age of coverage.

Keywords: Papillomavirus Infections; Human Papillomavirus DNA Tests; HPV-16; HPV-18; HPV vaccine (Source: Mesh-Medicine)

U201711687_QUESADA HUERTAS, ELENA
BEATRIZ_Prevalencia genotipo-específica de Virus de
Papiloma Humano no vacunables y factores asociados a la
infección en mujeres atendidas en el Instituto Nacional de

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	repositorioacademico.upc.edu.pe Fuente de Internet	<1%
4	docplayer.es Fuente de Internet	<1%
5	Submitted to Universidad Privada San Juan Bautista Trabajo del estudiante	<1%
6	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1%
7	fdocuments.ec Fuente de Internet	<1%

Índice

Resumen	2
Abstract	3
I. Introducción	7
II. Métodos	10
1. Diseño y contexto.....	10
2. Población de estudio.....	10
3. Variables.....	11
4. Recolección de datos.....	13
5. Aspectos éticos.....	13
6. Plan de análisis de datos.....	14
III. Resultados.....	16
IV. Discusión	19
V. Limitaciones	24
VI. Conclusión	25
VII. Conflictos de interés.....	26
VIII. Fuentes de financiamiento	26
IX. Bibliografía	27
Anexos	35

Índice de Tablas

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas a partir de los datos de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical.

Tabla 2.1: Asociación entre variables sociodemográficas y clínicas y los genotipos de VPH oncogénicos en una muestra de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical.

Tabla 2.2: Asociación entre genotipos de VPH oncogénicos y resultados de exámenes histológicos y patológicos en una muestra de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical

Tabla 3: Análisis multivariado. Asociación entre los genotipos de VPH y distintas variables sociodemográficas en una muestra de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2019: Modelo crudo y ajustado

Índice de Figuras

Figura 1: Distribución de infección por genotipos de VPH en las 128 pacientes.

Figura 2. Flujograma del Estudio

I. Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU) representa una de las pocas neoplasias que son totalmente prevenibles; sin embargo, sigue cobrando la vida de miles de personas del sexo femenino anualmente. Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de cuello uterino (CCU) corresponde a una de las cinco neoplasias con mayor incidencia a nivel mundial, diagnosticándose la mayoría en países en vías de desarrollo (1) y siendo el continente sudamericano responsable del 13% de los casos (2). En América Latina y el Caribe, el CCU representa la causa principal de años de vida potencialmente perdidos (3); afectando principalmente países como El Salvador, Nicaragua y Paraguay (4). En Perú, esta enfermedad produjo alrededor de 1800 muertes en el año 2018, y alcanzó una letalidad de 44.7% (5).

El Virus de Papiloma Humano (VPH) además de ser la infección vírica más común del aparato reproductor, está presente como factor causal en el 99% de casos de CCU (6). Este virus, contiene más de 100 genotipos distintos, los cuales han sido clasificados de acuerdo con su potencial oncogénico en 2 grupos: VPH de alto riesgo y de bajo riesgo (7). A nivel mundial, se conoce que los genotipos 16 (57%) y 18 (16%), son causantes de 7 de cada 10 casos de cáncer (8). En contraste, la mayoría (90%) de infecciones no cancerosas causadas por VPH se atribuyen a las variantes 6 y 11, asociadas con la aparición de condilomas o verrugas a nivel genital (7,9). No obstante, se han realizado estudios a nivel internacional, que han logrado demostrar la variabilidad genotipo específica del VPH de acuerdo con cada población. Una investigación realizada en mujeres de Italia identificó que los genotipos más prevalentes fueron el 16, 31 y 51 (10). En España, los genotipos más prevalentes de acuerdo con el Programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérnix fueron el 16, 51, 58, 68 (11). Con respecto al contexto sudamericano, en una población mixta de Venezuela, los genotipos más prevalentes fueron 52, 51 y 16 (12), mientras que en mujeres chilenas fueron el 33, 16 y 52 (13).

En los últimos 10 años, se ha implementado a nivel mundial el programa de vacunación contra el VPH como una estrategia de prevención primaria; contando en la actualidad con vacunas bivalentes, cuadrivalentes e incluso nonavalentes (14). Con respecto a nuestro país, desde el 2011 se incluyó dentro del Plan Nacional de Vacunación, la vacuna tetravalente que protege contra cuatro de los genotipos más comunes, es decir el 16, 18, 6 y 11 (15). Si bien el Ministerio de Salud del Perú llevó a cabo un estudio piloto durante el año 2009, que tuvo como finalidad de identificar la eficacia de la vacuna tetravalente sobre la población peruana, este solo se limitó a recolectar información sobre el impacto y costos que esta estrategia preventiva podría tener para el país (17). Lamentablemente, en la actualidad son pocos los estudios que han determinado la prevalencia genotípica del VPH en la población de mujeres peruanas, ya que la mayoría se limita a mencionar la prevalencia de los genotipos con mayor poder oncogénico. Esto hace que el real valor de la vacunación como medida preventiva y el impacto que esta podría tener sobre la prevalencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino no haya podido ser evaluado. A diferencia de nuestro país, otras naciones sí han realizado investigaciones acerca de la distribución genotipo específica, con amplia variación en los resultados dependiendo de la distribución geográfica.

Por otra parte, distintos estudios han podido explorar algunos factores sociodemográficos, conductuales y clínicos asociados al desarrollo de cáncer de cuello uterino en personas con infección persistente por VPH; ya que, si bien el virus representa el único factor necesario, este no es suficiente como para causar enfermedad. Incluso, se sabe que la gran mayoría (90%) de infecciones por VPH son eliminadas naturalmente por el sistema inmune competente del huésped (16), lo que sugiere que existen otros factores que hacen a ese 10% restante más susceptible a la infección persistente y por ende al desarrollo de cáncer en un periodo de 10 a 20 años. Sin embargo, la información obtenida por varios de ellos se limita únicamente a establecer una

asociación causal entre el desarrollo de infección y el factor de riesgo, sin indagar cómo cada uno de los factores asociados podría relacionarse con los genotipos virales.

Debido a todo lo descrito anteriormente, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo identificar la prevalencia genotipo específica del VPH en la población femenina atendida en el INEN, estableciendo una clara relación entre la misma y algunos factores sociodemográficos, conductuales y clínicos. Esto además de permitir evaluar la utilidad de la cobertura vacunal en el país, permitirá enfocar las estrategias preventivas a grupos en riesgo específicos, con la finalidad de que a mediano y largo plazo se pueda reducir la prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en nuestra población.

II. Métodos

1. Diseño y contexto

El diseño del estudio es de tipo observacional, cuantitativo, de corte transversal analítico y se llevó a cabo en el departamento de ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), ubicado en el distrito de Surquillo, Lima -Perú. Este es un establecimiento de alta complejidad (III-2) perteneciente a la red de hospitales del Ministerio de Salud del Perú. Al año, se atiende alrededor de 54 mil pacientes (18), de los cuales la mayoría acude a los servicios de ginecología y urología (19).

2. Población de estudio

Para la investigación, el universo estuvo conformado por todas las pacientes atendidas en el servicio de ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019. Por su parte la población de estudio la representaron todas las mujeres de 18 a 60 años a las que además se le realizó prueba de Papanicolau, colposcopia con biopsia e identificación de VPH mediante la prueba molecular Cobas 4800, la cual realiza la tipificación mediante en 3 grupos: 16, 18 y Otros de Alto Riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Se excluyó de la investigación a (1) las historias clínicas de pacientes que en el estudio citológico (Papanicolau) tuvieron un resultado negativo para LIE o cáncer, (2) en el estudio patológico se haya consignado como resultado cervicitis o cualquier tipo de lesión neoplásica establecida (carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma) o (3) aquellas que tuvieron un resultado negativo a la genotipificación mediante PCR.

Con ello, se consideró como unidad de muestreo y análisis a toda mujer mayor de edad y hasta los 60 años en cuya historia clínica se haya consignado: (1) citología cervical con resultado positivo, (2) resultado histológico compatible con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y (3) genotipificación positiva para VPH. El marco muestral se obtuvo a partir del total

de historias clínicas registradas en el sistema del hospital durante el año 2019 y que cumplieran con los criterios antes mencionados.

Inicialmente se realizó el cálculo de tamaño muestral, mediante el programa Epidat en su versión 3.1, utilizando como base, a un estudio realizado en España en el año 2015, donde se encontró que la prevalencia de genotipos de VPH que no coincidían con la vacuna empleada fue de 58.88% (11). No obstante, debido a que se tuvo acceso a la totalidad de historias clínicas del servicio, se decidió finalmente optar por una investigación censal.

3. Variables

La variable dependiente y principal del estudio la representan los genotipos virales mientras que las independientes están conformadas por distintas variables sociodemográficas, conductuales y clínicas como edad, lugar de procedencia, ocupación, menarquia, comorbilidades y antecedentes familiares.

Genotipo viral (20, 21). Es una variable categórica politómica nominal y se describió en tres categorías (VPH 16, VPH 18 y otros VPH de alto riesgo). La identificación se realizó a través de la prueba cualitativa Cobas del laboratorio Roche, la cual permite la amplificación de un fragmento de ADN viral mediante la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo real (PCR-RT).

Variables sociodemográficas. La edad en años fue categorizada en 4 grupos en base a los puntos de corte de la investigación realizada por Sullcahuaman-Allende et al (22). El estado civil se consideró como categórica politómica nominal, en base a lo consignado en el Documento Nacional de Identidad de cada paciente. Para el lugar de procedencia, se decidió agrupar a las participantes en dos categorías, según sean provenientes de Lima y Callao o de

provincia. La ocupación se consignó como una variable categórica politómica. Por otro lado, el seguro médico se tomó como una variable categórica dicotómica en base a si la paciente tenía o no seguro de salud, independientemente del tipo del mismo (SIS, EsSalud o seguro privado).

Variables conductuales. La edad de inicio de vida sexual o coitarquia se consideró como una variable categórica politómica según los puntos de corte establecidos por la investigación realizada por Flores et al (23). El número de parejas sexuales se agrupó en dos categorías, utilizando el punto de corte de 2 parejas sexuales en base al estudio de Ribeiro et al. y Liang, et al (24, 25). La realización de exámenes citológicos de rutina fue tomada como variable categórica dicotómica, mientras que la presencia de embarazos previos como variable categórica politómica ordinal. Todas las variables que involucraban hábitos nocivos (alcohol, tabaco y tabaquismo pasivo), se consideraron categóricas dicotómicas nominales (23, 26).

Variables clínicas. La menarquia se consideró como variable numérica y se describió en años. La presencia de enfermedades previas se dividió en una lista de 8 opciones posibles dentro de las cuales se incluyó condiciones que en otros estudios han sido consideradas como factores de riesgo para desarrollar infección por VPH de alto riesgo (27, 28, 29, 30). Los antecedentes familiares de cáncer se agruparon de acuerdo con el grado de consanguinidad del familiar involucrado, resultando en una variable categórica politómica nominal.

Variables citopatológicas. Los resultados del examen citológico fueron divididos en 4 categorías posibles de acuerdo con la clasificación del sistema Bethesda para displasia cervical y atipia escamosa. Los resultados del examen histológico se clasificaron de acuerdo con el grado de invasión de células atípicas en el espesor del tejido cervical, resultando en 3 grados de gravedad.

4. Recolección de datos

La recolección de información tomó lugar de manera presencial durante los meses de diciembre de 2021 y enero del 2022, a través de la revisión y selección de historias clínicas del departamento de ginecología facilitadas por el área de archivo del INEN.

Únicamente se consideraron las historias clínicas que cumplieran con los requisitos antes indicados, cuyos datos fueron transcritos a la ficha de recolección diseñada en el programa Google Forms de forma independiente por cada investigador (doble digitación) para posteriormente descargar los datos hacia una hoja de cálculo de Microsoft Excel, a partir de la cual se realizó la comparación y verificación de la información de ambas bases a través del programa Stata IC 17, garantizando de esta manera el control de calidad de la información.

5. Aspectos éticos

Para poder acceder a las historias clínicas, el protocolo de investigación fue revisado y aprobado tanto por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la universidad, como por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN.

En este caso, debido a que el estudio se realizó a partir de un análisis de datos secundario, no fue necesario emplear el consentimiento informado. Es importante resaltar que toda la información recolectada a partir de las historias clínicas se utilizó con fines netamente de investigación, y durante todo el proceso se mantuvo la información personal de cada paciente completamente confidencial. Esto debido a que toda la información fue manejada y digitada únicamente por los investigadores de este estudio y transcrita a las fichas de recolección de datos, en las cuales se asignó un código a cada participante para evitar utilizar su nombre.

6. Plan de análisis de datos

Con respecto al análisis estadístico, se realizó la selección y codificación de la base de datos en Microsoft Excel, para posteriormente cargar el archivo en el software Stata versión 17. Debido a que la fuente de información del trabajo fueron historias clínicas, estas no siempre consignaban la totalidad de datos necesarios para realizar la investigación; es por esto que cada para cada variable y categoría se trabajó con un número total de participantes distinto.

En relación al análisis descriptivo, para las variables categóricas se utilizó como medidas de resumen la frecuencia absoluta y relativa. Para la variable numérica ‘menarquia’, se evaluó normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk e histograma y debido a que no cumplió con el supuesto, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico.

Para el análisis bivariado, se utilizaron las pruebas de asociación Test exacto de Fisher y Chi cuadrado, dependiendo de la proporción de celdas con un valor esperado menor a 5. Las variables numéricas, debido a que no cumplían con el supuesto de normalidad, fueron evaluadas a través de la prueba estadística de suma de rangos de Wilcoxon.

En cuanto al análisis multivariado, la elección de variables explicativas se realizó según la significancia encontrada en el análisis bivariado ($p < 0.05$). Adicionalmente, se tomó en cuenta la relevancia de las mismas en otros trabajos de investigación y la factibilidad de abordaje en caso se encuentre asociación significativa. Previo a realizar el análisis estadístico, se evaluó la colinealidad de las variables explicativas a través de un análisis de regresión múltiple y la prueba VIF, resultando en una baja asociación entre ellas. Por último, se empleó la prueba estadística de regresión de Poisson, debido al tipo de estudio (transversal analítico) y a que las variables desenlace eran dicotómicas. Se utilizó el RP como razón de prevalencia. Las variables de ajuste fueron elegidas debido a que, si bien no fueron significativas en el

análisis bivariado, estuvieron cercanas a serlo, lo que puede sugerir una posible relación entre ellas y algunos genotipos de VPH.

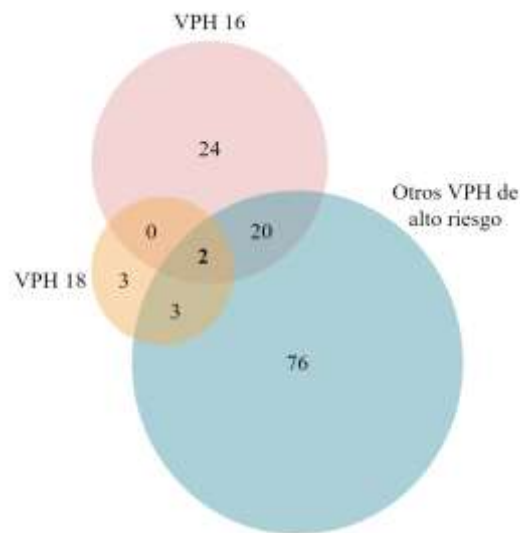
III. Resultados

La población de estudio estuvo compuesta por 320 historias clínicas, las cuales pertenecían a pacientes atendidas en el año 2019, que contaban con los resultados de estudio citológico, histológico y genotipificación para VPH. No obstante, algunas carecían de la totalidad de datos necesarios para la investigación o no cumplían con los criterios de inclusión, restando 220 historias clínicas. Por último, después de aplicar los criterios de exclusión el número de historias clínicas disponible para el análisis estadístico fue de 128 (Gráfico 1).

En relación con el análisis univariado (Tabla 1), alrededor de 70% de pacientes tenían edades entre 18-39 años, la mayoría eran mujeres solteras (80.47%) y provenientes de Lima y Callao (67.19%). Más de la mitad (65.08%) eran amas de casa. Asimismo, gran parte refirió haber tenido la primera relación sexual entre los 16-19 años (61.76%), y casi el 80% indicó haber tenido dos o más parejas sexuales. Por otro lado, la mayoría de las pacientes refirió nunca haberse realizado una prueba citológica de tamizaje (58.73%). Con respecto a los hábitos nocivos, la mayoría de las pacientes afirmó no consumir alcohol ni tabaco.

De todas las mujeres con resultado patológico, la mayoría presentó LIE-AG y NIC 3 (75.0% y 61.7% respectivamente). En cuanto a la genotipificación, un 35.9% presentó infección por VPH 16, un 6.25% infección por VPH 18 y un 78.9% por otros genotipos de alto riesgo. Por último, dentro de la muestra estudiada, la coinfección entre dos o más genotipos de VPH se limitó a menos del 20% de pacientes (Gráfico 2). El resto de los resultados puede apreciarse en la Tabla 1.

Figura 1. Distribución de infección por genotipos de VPH en 128 pacientes.



Con relación al análisis bivariado (Tabla 2), se evidenció que del total de pacientes infectadas por VPH 16, aproximadamente la mitad provenía de Lima y Callao (52.2%). Por otro lado, con respecto a las pacientes infectadas por otros genotipos de alto riesgo, la mayoría se encontraba afiliada a un sistema de seguros. Finalmente, se pudo identificar asociación entre la presencia de comorbilidades y la infección por VPH 18 y otros genotipos de alto riesgo. Todas estas asociaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Adicionalmente, se encontró asociación entre la infección por VPH 16 y cambios en el examen citológico o histológico. Específicamente, del total de pacientes infectadas por este genotipo, más del 90% tenía como resultado LIE-AG en la citología mientras que el 85% presentó como hallazgo NIC 3 en la histología. Los demás resultados pueden encontrarse en la tabla 2.2 en la sección de Anexos.

En cuanto al análisis multivariado, se pudo observar que las pacientes provenientes del interior del país tenían mayor prevalencia de infección por VPH 16 a comparación de las pacientes provenientes de Lima y Callao (RP: 1.88 IC 95% 1.20 - 2.94); siendo esta asociación estadísticamente significativa incluso antes de ajustar el modelo por edad, ocupación y menarquia ($p = 0.006$). Por otro lado, se pudo observar que las pacientes que no contaban con seguro médico

tenían menor prevalencia de infección por VPH 16 , ajustado por las variables edad, lugar de procedencia, ocupación y menarquia (RP: 0.68 IC 95% 0.49 - 0.93) siendo esta asociación significativa ($p = 0.018$). Los demás resultados del análisis multivariado pueden observarse en la Tabla 3.

IV. Discusión

Como se mencionó anteriormente, la infección por VPH de alto riesgo está presente en casi la totalidad de los casos de lesiones preneoplásicas y neoplásicas. La mayoría de las bibliografías (31, 32) indican que los genotipos frecuentemente asociados con el desarrollo de cambios cervicales son el 16 y 18, seguidos por otros genotipos de alto riesgo en menor proporción. Sin embargo, es importante tener en cuenta que no se suele considerar la variabilidad existente entre distintas poblaciones. Por ejemplo, un estudio realizado en Bangladesh evidenció que los genotipos más frecuentes fueron el 16 y 18 (33), mientras que otra investigación realizada en la región de Molise en Italia identificó como genotipos más prevalentes al 16 (22.2%) seguido por el 53 (14.4%) (34) y en el caso de China fueron el 52, 16 y 58 (35, 36). En cuanto a países sudamericanos, un estudio realizado en mujeres argentinas mostró que los genotipos más frecuentes fueron el 16, 58 y 31 (37), mientras que un estudio en Brasil identificó como más prevalentes al 16, 56 y 52 (38). Para nuestro caso, los resultados evidencian que hubo más prevalencia de otros genotipos de alto riesgo que no incluían los más frecuentes (16 o 18). Esto podría explicarse por la propia variabilidad inter-poblacional existente, lo que evidenciaría que en nuestra población existe una mayor prevalencia de genotipos que en la actualidad no están cubiertos por la vacuna administrada a nivel nacional. Esto implicaría que a pesar de la intervención preventiva que se lleva a cabo en la actualidad, una gran proporción de mujeres se encuentra desprotegida ante la infección por VPH y por ende, en mayor riesgo de desarrollar NIC y CCU. Estos resultados se correlacionan con un estudio realizado en México en el año 2020, en el cual identificaron que el 74.5% de pacientes incluidas en la muestra tenía infección por uno de los genotipos de VPH alto riesgo fuera del 16 y 18 (39). No obstante, es importante tomar en cuenta que en nuestro contexto no es posible hacer referencia a prevalencias individuales debido a que la prueba molecular utilizada únicamente puede identificar de forma específica el genotipo 16 y 18, mientras que el resto de los genotipos son agrupados en una sola categoría.

Adicionalmente, los resultados muestran que alrededor del 20% de las pacientes presenta coinfección por dos o más genotipos de VPH. En otros estudios, la prevalencia de coinfección ha sido variable. Por ejemplo, una investigación realizada en Países Bajos encontró una prevalencia de 26% (40), mientras que en Bangladesh e Italia fue de aproximadamente 35% (33, 34). Incluso, un estudio realizado en México determinó una prevalencia de 70.8% casos de coinfección (41). Con los datos expuestos previamente, se puede considerar que la prevalencia de coinfección puede estar correlacionada a la misma variabilidad genotípica inter-poblacional. Por ende, el número de casos será variable dependiendo de distintos factores sociodemográficos o conductuales.

Por otro lado, en cuanto a los factores de riesgo, se determinó que aquellas mujeres que poseían un seguro médico al momento de la consulta tenían una mayor prevalencia de infección por otros genotipos de alto riesgo. Esto puede deberse al hecho que aquellas pacientes sometidas a pruebas de tamizaje con regularidad tienen más probabilidad de que se identifique la presencia de infección por VPH sea identificada, tal y como se describe en el estudio de Cofie, Hirth y Wong (43), donde se evidenció una fuerte asociación entre la presencia de seguro médico con la realización de cribados para cáncer cervical de manera periódica. Los resultados descritos previamente, difieren con lo encontrado en otros estudios, como el realizado por Saadeh et al (42) en el 2019, donde no se encontró asociación significativa entre ambas variables. Es posible que esta diferencia sea debido al tamaño muestral, puesto a que el trabajo de Saadeh et al. tuvo una muestra de 1810 pacientes, a diferencia de nuestro estudio que utilizó una muestra de menor tamaño.

En relación al lugar de procedencia, se identificó una clara relación entre las pacientes provenientes de Lima y Callao y la infección por VPH 16, lo que también puede apreciarse en el estudio de Sullcahuamán-Allende et al (22). Esto se puede deber básicamente a que la mayor parte de nuestra muestra procedía de la capital. Además, si bien el INEN es un centro de referencia a nivel nacional, la mayoría de los pacientes que acuden al hospital son las que radican en Lima y

Callao mientras que aquellas de provincia acuden al mismo únicamente a través de referencias por parte de centros de salud de menor complejidad.

Por otro lado, en cuanto a los hábitos nocivos, se vio que la mayoría de las pacientes de la muestra no eran fumadoras, lo que es semejante a lo referido por Utami et al (44), donde se halló que el 95% de la población analizada y con VPH presente no eran consumidoras de tabaco. En nuestro estudio también se reconoció una relación entre el consumo de tabaco y la infección por otros genotipos de alto riesgo, siendo un hallazgo similar a lo encontrado en otros estudios como el de Rojas-Cisneros y Ruiz-Salcedo (45).

La investigación también mostró la asociación entre la presencia de comorbilidades y la infección por VPH 18 y otros genotipos de alto riesgo. Esto difiere de lo encontrado por Aleti et al (46), donde no se encontró significancia estadística entre la presencia de diabetes tipo 2 y la infección por VPH. Esto posiblemente se deba a que, en nuestra población, menos del 10% sufría de alguna enfermedad concomitante, lo que puede haber llevado a la presencia de una falsa asociación entre ambas variables.

En cuanto a la asociación entre el grado de severidad de las lesiones y la infección por distintos genotipos, los resultados mostraron que alrededor del 90% de pacientes con infección por VPH 16 tenían lesiones de alto grado a la citología cervical y lesiones NIC 3 en el examen patológico. En otras palabras, la mayoría de las pacientes con infección con este genotipo presentaba lesiones displásicas avanzadas con alta posibilidad de convertirse en cáncer en el corto o mediano plazo. Estos hallazgos se correlacionan con el estudio de Loffredo et al, donde llegaron a la conclusión que la infección por VPH 16 estaba asociada a la progresión de lesiones cervicales, específicamente avanzando de una neoplasia intraepitelial cervical grado 2 a una de grado 3 (47). Probablemente, esta asociación se deba al gran poder oncogénico del genotipo 16, razón por la

cual se le considera el principal causante de CCU a nivel mundial. Adicionalmente, se pudo identificar que las pacientes con infección por otros VPH de alto riesgo también tenían una mayor prevalencia de cambios displásicos de tercer grado (NIC 3) en el examen patológico. Esto resulta especialmente relevante en el contexto de nuestro estudio, donde casi el 80% de nuestra muestra tiene infección por otros genotipos que no son el 16 y 18. Una investigación realizada en una población de mujeres en Dinamarca, mostró que los genotipos 31 y 33 daban un 14.3% y 14.9% mayor riesgo de desarrollar NIC 3, respectivamente. El riesgo global conferido por otros genotipos (excluyendo al 16, 18, 31 y 33) fue de 6.0% (48). Considerando que estas pacientes suelen tener cambios avanzados y que muy probablemente desarrollen cáncer en el curso de la enfermedad, es sumamente importante enfatizar en la prevención y detección temprana de estos genotipos y no únicamente de los dos más comunes.

Los resultados descritos en el apartado anterior pueden dar origen al desarrollo de otros trabajos de investigación utilizando pruebas de detección más precisas con la finalidad de poder identificar la prevalencia individual de otros genotipos de VPH alto riesgo y de esa manera, poder estimar el impacto que podría tener la reestructuración de la estrategia de vacunación actual. Específicamente, sería de utilidad la implementación de sistemas de detección molecular para VPH que permitan identificar de forma individual la categoría de otros genotipos de alto riesgo, con la finalidad de conocer los genotipos más prevalentes dentro de ese subgrupo. Adicionalmente, la identificación de factores de riesgo asociados a genotipos específicos puede favorecer el desarrollo de campañas de prevención y tamizaje dirigido a poblaciones en mayor riesgo de adquirir la infección y desarrollar cambios cervicales preneoplásicos que en un tiempo determinado podrían originar un CCU. Por último, sería importante comenzar a considerar llevar a cabo la genotipificación del VPH como estrategia de tamizaje a nivel nacional, así como ya lo hacen otros países. Si bien la realización de esta prueba es más costosa que la citología cervical, la frecuencia es menor (cada 5

años) y tiene una mayor sensibilidad. Esto además de preservar la salud de la población, aminoraría los costos del sistema de salud a largo plazo.

Por ello, sugerimos que futuros investigadores decidan realizar estudios con mayor nivel de evidencia como casos y controles o cohortes además de utilizar fuentes de datos primarias e incluir un tamaño muestral considerablemente mayor, con la finalidad de obtener resultados que puedan extrapolarse a nivel nacional y puedan dar pie al desarrollo de intervenciones y políticas preventivas. Es importante que todos los esfuerzos del sistema de salud se dirijan en favor de la salud de las mujeres peruanas, que año a año siguen siendo víctimas de esta condición que resulta ser totalmente prevenible.

V. Limitaciones

Con respecto a las limitaciones, debido al diseño del estudio únicamente es posible establecer una relación más no causalidad entre la presencia de factores de riesgo y la infección por genotipos específicos. En segundo lugar, debido a que se utilizaron fuentes de datos secundarias algunas variables que consideramos relevantes para el estudio no pudieron ser medidas, como es el caso del uso de métodos anticonceptivos. Tercero, por el hecho de tratarse de un análisis de datos secundarios, la cantidad de datos disponibles fue limitada por lo que se pudo haber incurrido en el sesgo de no respuesta, aunque para resolver este inconveniente las pacientes que no consignaban la mayoría de las variables de estudio no fueron incluidas dentro del análisis estadístico. Además, es posible que haya ocurrido sesgo de selección de Berkson debido a que no se trabajó con la población general sino con la de un hospital especializado, por lo que la muestra estuvo compuesta principalmente por pacientes con una gravedad suficiente como para haber sido referidas al INEN. No obstante, el objetivo de nuestro estudio es enfocarnos exclusivamente en las pacientes con NIC las cuales son las más propensas a desarrollar cáncer de cuello uterino y sobre las cuales se debe dirigir la mayoría de las intervenciones preventivas.

VI. Conclusión

En conclusión, los resultados de nuestra investigación demuestran que existe un 78.9% de pacientes que tienen infección por genotipos de VPH que no están incluidos en la vacuna aplicada actualmente por el Ministerio de Salud del Perú. Por ello, sería importante empezar a considerar la aplicación de una vacuna con mayor cobertura genotípica, ya que ayudaría a prevenir incluso en mayor medida, el desarrollo de Neoplasia Intraepitelial Cervical y Cáncer de Cuello Uterino en la población femenina. Adicionalmente, considerando que el grupo de edad más afectado se comprende entre los 18-39 años, sería importante considerar ampliar el rango de edades entre las cuales se aplica la vacuna, ya que en la actualidad la cobertura únicamente abarca a niñas de 9 a 13 años de forma gratuita. Finalmente, es necesario incidir en el control de otros factores de riesgo, sobre todo en cuanto a hábitos nocivos, planificación familiar y comorbilidades, los cuales también tienen un papel importante sobre el desarrollo de tan peligrosa enfermedad.

VII. Conflictos de interés

No existieron conflictos de interés entre los autores de esta investigación.

VIII. Fuentes de financiamiento

Investigación autofinanciada.

IX. Bibliografía

1. Virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. Organización Mundial de la Salud [citado el 2 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>
2. Almonte M, Murillo R, Sanchez G, Jeronimo J, Salmeron J, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. Salud Pública Mex [Internet]. 2010 [citado el 2 de setiembre de 2020]; 52(6):554-559. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342010000600010
3. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang Z. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: An evaluation using years of life lost. Int J Cancer [Internet]. 2004 [citado el 23 de setiembre de 2020]; 109(3):418-424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4167424/>.
4. Cáncer de cuello uterino y de mama en las Américas: situación actual y posibilidades de actuación [Internet]. Organización Mundial de la Salud [citado el 2 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/91/9/12-116699-ab/es/>
5. International Agency for Research on Cancer [Internet]. World Health Organization - The Global Cancer Observatory; [citado el 2 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
6. Reigosa A, Fernández Á, Yang C, Graterol I, Fernández Y, et al. Genotipos del virus papiloma humano en el cuello uterino de mujeres de la región central de Venezuela. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2015 [citado el 23 de setiembre de 2020];75(3):177-186. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322015000300006
7. De Freitas AC, Diniz AP, Simas B, Campos E, Medeiros C. Susceptibility to cervical cancer: An overview. Gynecologic Oncology [Internet]. 2012 [citado el 2 de setiembre de 2020];

126(2):304-311.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009082581200248X#:~:text=Cervic al%20cancer%20is%20the%20second,will%20never%20develop%20cervical%20cancer.>

8. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders P, Clifford G. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* [Internet]. 2011 [citado el 23 de setiembre de 2020];128(4):927-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473886/>.
9. Rivera R, Aguilera J, Larraín A. Epidemiología del Virus Papiloma Humano (VPH). *Rev. chil. obstet. ginecol* [Internet]. 2002 [citado el 23 de setiembre de 2020];67(6):501-506. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013.
10. Martinelli M, Musumeci R, Sechi I, Sotgiu G, Piana A, et al. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) and Other Sexually Transmitted Infections (STIs) among Italian Women Referred for Colposcopy. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* [Internet]. 2019 [citado el 14 de octubre de 2020];16(24):5000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950209/pdf/ijerph-16-05000.pdf>
11. Paz-Zulueta M, Fernández A, Amparán M, Azofra A, Martín Y, et al. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix en Cantabria. *Aten Primaria* [Internet]. 2015 [citado el 14 de octubre de 2020];48(6):347-355. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877849/>.
12. Rivas E, Verlezza S, Flors M. Distribución genotipo-específico del virus de papiloma humano entre hombres y mujeres de Caracas, Venezuela. *Pev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2012 [citado el 14 de octubre de 2020];72(3):171-176. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322012000300005

13. Melo A, Montenegro S, Hooper T, Capurro I, Roa J, Roa E. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX Región-Chile. Rev. méd. Chile [Internet]. 2003 [citado el 14 de octubre de 2020];131(12):1382-1390. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001200004.
14. Vaccines and Preventable Diseases. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [citado el 14 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html#:~:text=Three%20HPV%20vaccines%E2%80%94valent,that%20cause%20most%20HPV%20cancers>.
15. Kajatt O. Vacunas contra el virus papiloma humano. Rev. peru. ginecol. obstet [Internet]. 2018 [citado el 14 de octubre de 2020];64(3):437-443. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000300018&lng=es&nrm=iso.
16. Gravitt P, Winer R. Natural history of HPV infection across the lifespan: Role of viral latency. Viruses [Internet]. 2017 [citado el 23 de setiembre de 2020];9(10):267. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691619/>.
17. Resumen de la experiencia y evaluación del proyecto piloto de la vacuna contra el VPH en el Perú. [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud [citado el 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1454.pdf>
18. INEN obtiene máxima categorización en nivel de atención que otorga el Ministerio de Salud [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud [citado el 15 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/inen-obtiene-maxima-categorizacion-en-nivel-de-atencion-que-otorga-el-ministerio-de-salud/>
19. Indicadores anuales de gestión INEN - 2018 [Internet]. Lima Perú: Ministerio de Salud [citado el 15 de setiembre de 2020]. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/07/Estadindgest2018_vf.pdf

20. Santos C, Muñoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2001 [citado el 2 de setiembre de 2020]; 85(7): 966-971. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6691948>
21. Burd E. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003 [citado el 30 de setiembre de 2020];16(1):1-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525422/>.
22. Sullcahuaman-Allende Y, Castro-Mujica M, Mejía R, Castaneda C, Castillo M, Cerna K, et al. Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2015 [citado el 3 de setiembre de 2020]; 32(3):509-14. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/rpmesp/2015.v32n3/509-514/es>
23. Flores Y, Bishai D, Shah K, Lazcano-Ponce E, Lörinicz A, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in México. *Salud Pública Mex* [Internet]. 2008 [citado el 2 de setiembre de 2020];50:49-58. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6800>
24. Ribeiro AA, Costa MC, Ribeiro Figueiredo R, Villa LL, Saddi V, Dos Santos Carneiro A, et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infect Agent Cancer. Infectious Agents and Cancer* [Internet]. 2015 [citado el 2 de setiembre de 2020]; 10: 1-7. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524198/pdf/13027_2015_Article_11.pdf.
25. Liang X, Carroll X, Zhang W, Zhang W, Liu G, Li S, et al. Socioeconomic and lifestyle factors associated with HPV infection in pregnant women: a matched case-control study in Beijing, China. *Reproductive Health* [Internet]. 2018 [citado el 30 de setiembre de 2020];200:2-9. Disponible en: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-018-0645-x>

26. Bairati I, Sherman KJ, McKnight B, Habel LA, Van den Eeden SK, et al. Diet and genital warts: a case-control study. *Sex Transm Dis* [Internet]. 1994 [citado el 30 de setiembre de 2020];21(3):149-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073343/>.
27. Zitkute V, Bumbuliene Z. Risk factors affecting HPV infection, persistence and lesion progression in women and men. *Clin Res Infect Dis* [Internet]. 2016 [citado el 2 de setiembre de 2020];3(2):1026. Disponible en: <https://www.jscimedcentral.com/InfectiousDiseases/infectiousdiseases-3-1026.pdf>
28. Huang X, Zhao Q, Yang P, Li Y, Yuan H, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Cervical Human Papillomavirus Incident and Persistent Infection. *Medicine* [Internet]. 2016 [citado el 30 de setiembre de 2020]; 95(9):e2905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782868/>
29. Zhao F, Varanasi A, Cunningham C, Graubard B, Shang-Ying H, Chen F. Tuberculosis and oncogenic HPV: potential co-infections in women at high-risk of cervical cancer in rural China. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2011 [citado el 30 de setiembre de 2020];12(6):1409-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22126473/>
30. Feng X, Lu H, Wei Y, Guan M, Wang J, et al. Prognostic impact of hepatitis B virus infection in patients with primary cervical cancer. *Cancer Med* [Internet]. 2021 [citado el 26 de junio de 2022]; 8310-8319. Disponible en: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8633261/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8633261/)
31. Braaten K, Laufer M. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 [citado el 30 de setiembre de 2020];1(1):2-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492590/>
32. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. [Internet]. HPV Information Centre [citado el 26 de junio de 2022]. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
33. Sharmin S, Sabikunnahar B, Aditya A, Khan A, Nessa A, Ahsan C, et al. Genotypic distribution and prevalence of human papillomavirus infection in an apparently healthy

- female population in Bangladesh. *IJID Regions* [Internet]. 2021 [citado el 26 de junio de 2022];130-134. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772707621000187>
34. Ripabelli G, Grasso G, Del Riccio I, Tamburro M, Sammarco M. Prevalence and genotype identification of human papillomavirus in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Molise, central Italy. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2010 [citado el 26 de junio de 2022];34(2):162-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080070/>
35. Zeng Z, Yang H, Li Z, He X, Griffith C, et al. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Infection in China: Analysis of 51,345 HPV Genotyping Results from China's Largest CAP Certified Laboratory. *J Cancer* [Internet]. 2016 [citado el 26 de junio de 2022];7(9):1037-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27326245/>
36. Luo Q, Jiang N, Wu Q, Wang J, Zhong J. Prevalence and genotype distribution of HPV and cervical pathological results in Sichuan Province China: a three years surveys prior to mass vaccination. *Virology Journal* [Internet]. 2020 [citado el 26 de junio de 2022];17(100). Disponible en: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01366-2>
37. Jordá G, Ramos J, Mosmann J, Lopez M, Wegert A, et al. Prevalencia del virus de papiloma humano y factores de riesgo asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Argentina). *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2020 [citado el 26 de junio de 2022];37(2): 111-116. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000200111
38. Martins R, Mendes de Oliveira C, Reis L, de Campos C, Rodrigues C, et al. HPV genotype distribution in Brazilian women with and without cervical lesions: correlation to cytological data. *Virol J* [Internet]. 2016 [citado el 26 de junio de 2022];13:138. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982268/>
39. Molina-Pineda A, López-Cardona M, Limón-Toledo J, Catón-Romero J, Martínez-Silva M, et al. High frequency of HPV genotypes 59, 66, 52, 51, 39 and 56 in women from Western

- Mexico. BMC Infectious Diseases [Internet]. 2020 [citado el 26 de junio de 2022];20(889). Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05627-x>
40. Mollers M, Vriend H, van der Sande M, van Bergen J, King A, et al. Population- and Type-Specific Clustering of Multiple HPV Types Across Diverse Risk Populations in the Netherlands. American Journal of Epidemiology [Internet]. 2014 [citado el 26 de junio de 2022];179(10):1236-1246. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/179/10/1236/2739107>
41. Padilla-Mendoza J, Gómez-López L, López-Casamichana M, Azuara-Liceaga E, Cortés-Malagón E, et al. Human Papillomavirus Coinfection in the Cervical Intraepithelial Lesions and Cancer of Mexican Patients. BioMed Research International [Internet]. 2020 [citado el 26 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/4542320/>
42. Saadeh K, Park I, Gargano JW, Whitney E, Querec TD, Hurley L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV)-vaccine types by race/ethnicity and sociodemographic factors in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3/AIS), Alameda County, California, United States. Vaccine [Internet]. 2020 [citado el 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611099/>
43. Cofie LE, Hirth JM, Wong R. Chronic comorbidities and cervical cancer screening and adherence among US-born and foreign-born women. Cancer Causes Control [Internet]. 2018 [citado el 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-018-1084-2>
44. Utami TW, Kusuma F, Winarto H, Anggraeni TD, Peters AAW, Spaans V, et al. Tobacco use and its association with HPV infection in normal uterine cervix: A study from a Sustainable Development Goals perspective. Tob Induc Dis [Internet]. 2021 [citado el 26 de mayo de 2022];19(August):64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413719/>

45. Rojas Cisneros N, Ruíz Saucedo R. Tobacco Use and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2021 [citado el 26 de mayo de 2022];21(1):142–53. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312021000100157&script=sci_arttext&tlng=en
46. Aleti S, Ulrich MT, Ghozy S, Nayak SS. The association of Diabetes and the human papillomavirus: a nationwide population-based cohort study. *Minerva Endocrinol (Torino)* [Internet]. 2021 [citado el 26 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34825553/>
47. Loffredo D'Ottaviano MG, Discacciati MG, Andreoli MA, Costa MC, Termini L, Rabelo-Santos SH, et al. HPV 16 is related to the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: A case series. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2013 [citado el 26 de mayo de 2022];2013:328909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867922/>
48. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010 [citado el 26 de mayo de 2022];102(19):1478–88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950170/#:~:text=Infection%20with%20high%2Drisk%20human,cervical%20cancer%20screening%20more%20effective>

Anexos

Figura 2: Flujograma del Estudio

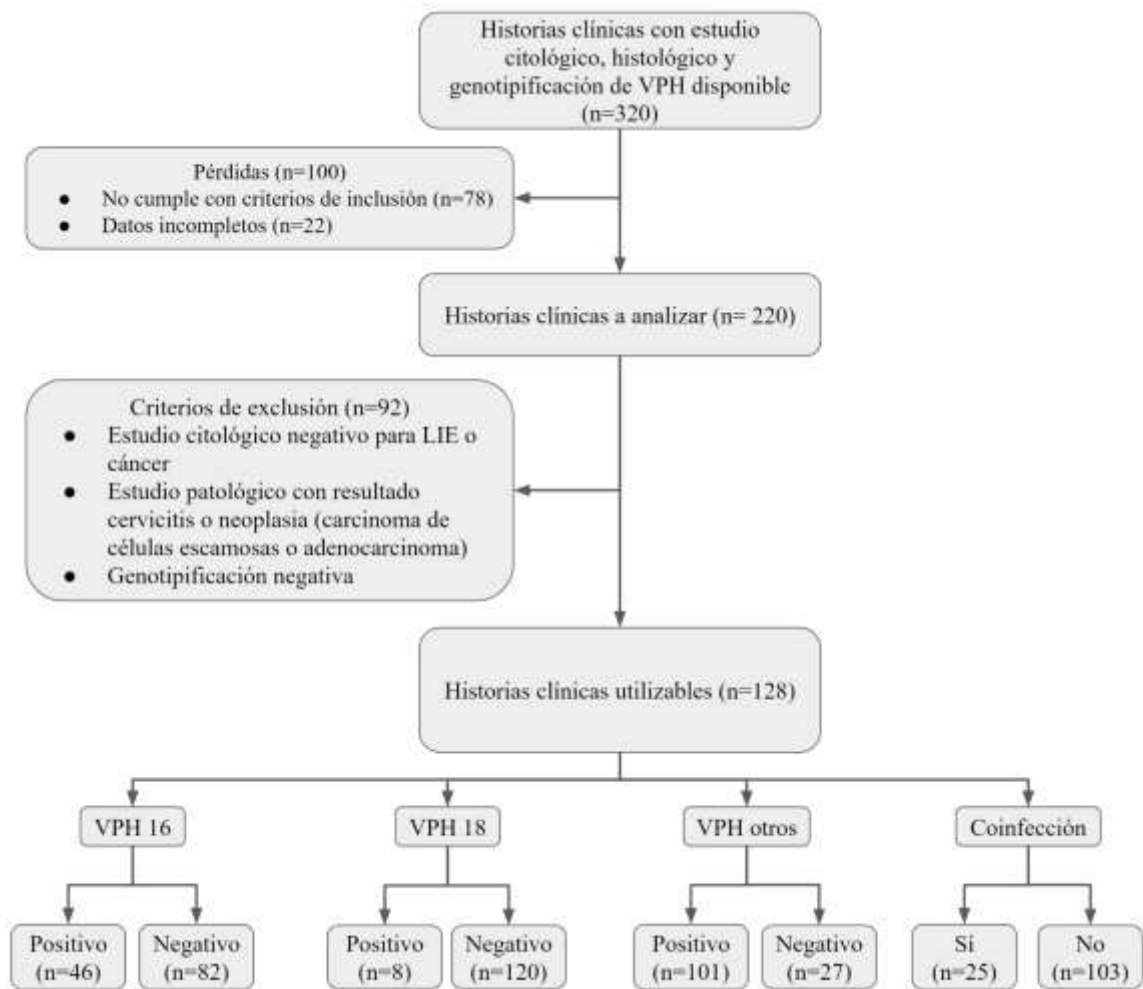


Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas a partir de los datos de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical.

Variable	Categorías	N	%
Edad	18-29 años	45	35.2
	30-39 años	45	35.2
	40-49 años	22	17.2
	50-60 años	16	12.5
Estado civil	Soltera	103	80.5
	Casada	21	16.4
	Divorciada	3	2.3
	Viuda	1	0.8
Lugar de Procedencia	Lima y Callao	86	67.2
	Resto del País	42	32.8
Ocupación (n=126)	Ama de casa	82	65.1
	Estudiante	11	8.7
	Profesional	33	26.2
Seguro médico	Asegurada	101	78.9
	Sin seguro	27	21.1
Menarquia (n=114)	p50 [RIC]*		13 [12-15]
Edad de primera relación sexual (n=102)	Menor a 16 años	20	19.6
	De 16 a 19 años	63	61.8
	20 o más años	19	18.6
Número de parejas sexuales (n=106)	Menos de 2	23	21.7
	2 o más	83	78.3
Exámenes citológicos previos (Papanicolau)	Sí	52	41.3
	No	74	58.7
Embarazos previos (n=115)	Ninguno	15	13.0
	1 a 2	43	37.4
	3 a 5	47	40.9
	6 o más	10	8.7
Consumo de alcohol (n=126)	No	106	84.1
	Sí	20	15.9
Consumo de tabaco (n=126)	No	120	95.2
	Sí	6	4.8
Tabaquismo pasivo (n=126)	No	121	96.0
	Sí	5	4.0
Comorbilidades (n=119)	Ninguna	99	83.2
	Cáncer	4	3.4
	Diabetes	3	2.5
	Enfermedades de transmisión sexual	6	5.0
	Hepatitis B	1	0.8

	Hipertensión Arterial	3	2.5
	Tuberculosis	2	1.7
	VIH	1	0.8
Antecedentes familiares de neoplasia [†]	Sin antecedentes	105	82.0
	Primer Grado	7	5.5
	Segundo Grado	4	3.1
	Tercer Grado	11	8.6
	Cuarto Grado	1	0.8
Resultados de examen citológico [‡]	LIE BG	22	17.2
	LIE AG	96	75.0
	ASC-US	4	3.1
	ASC-H	6	4.7
Resultados de examen patológico [§]	NIC 1	24	18.8
	NIC 2	25	19.5
	NIC 3	79	61.7
Infeción por VPH 16	Sí	46	35.9
	No	82	64.1
Infeción por VPH 18	Sí	8	6.3
	No	120	93.8
Infeción por otros VPH de alto riesgo	Sí	101	78.9
	No	27	21.1
Coinfección	Sí	25	19.5
	No	103	80.5

*P50: mediana de la edad de los participantes del estudio, RIC: rango intercuartílico

[†]Primer grado: padres e hijos; Segundo grado: hermanos, abuelos y nietos; Tercer grado: tíos, sobrinos, bisabuelos, bisnietos; Cuarto grado: primos hermanos.

[‡]LIE: Lesión intraepitelial cervical; BG: bajo grado; AG: alto grado; ASC células escamosas atípicas; US: significancia indeterminada; H: no se puede descartar lesión intraepitelial de alto grado

[§]NIC: neoplasia intraepitelial cervical

^{||}Infeción simultánea con dos o más tipos de VPH.

Tabla 2.1: Asociación entre variables sociodemográficas y clínicas y los genotipos de VPH oncogénicos en una muestra de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical.

Variable	Categorías	VPH 16			VPH 18			VPH otros			Coinfección		
		Positivo n (%)	Negativo n (%)	valor p	Positivo n (%)	Negativo n (%)	valor p	Positivo n (%)	Negativo n (%)	valor p	Sí (%)	No (%)	valor p
Edad	18 - 29 años	15 (32.6)	30 (36.6)	0.152 [‡]	4 (50.0)	41 (34.1)	0.068 [†]	40 (39.6)	5 (18.5)	0.128 [†]	12 (48.0)	33 (32.0)	0.142 [†]
	30 - 39 años	19 (41.3)	26 (31.7)		-	45 (37.5)		32 (31.7)	13 (48.1)		6 (24.0)	39 (37.9)	
	40 - 49 años	4 (8.7)	18 (22.0)		2 (25.0)	20 (16.7)		18 (17.8)	4 (14.9)		2 (8.0)	20 (19.4)	
	50 - 60 años	8 (17.4)	8 (9.7)		2 (25.0)	14 (11.7)		11 (10.9)	5 (18.5)		5 (20.0)	11 (10.7)	
Estado civil	Soltera	37 (80.4)	66 (80.5)	0.773 [†]	8 (100.0)	95 (79.2)	0.499 [†]	80 (79.2)	23 (85.2)	0.571 [†]	20 (80.0)	83 (80.6)	0.343 [†]
	Casada	7 (15.2)	14 (17.1)		-	21 (17.5)		18 (17.8)	3 (11.1)		4 (16.0)	17 (16.5)	
	Divorciada	1 (2.2)	2 (2.4)		-	3 (2.5)		2 (2.0)	1 (3.7)		-	3 (2.9)	
	Viuda	1 (2.2)	-		-	1 (0.8)		1 (1.0)	-		1 (4.0)	-	
Lugar de procedencia	Lima y Callao	24 (52.2)	62 (75.6)	0.007 [‡]	6 (75.0)	80 (66.7)	0.478 [†]	72 (71.3)	14 (51.9)	0.056 [‡]	15 (60.0)	71 (68.9)	0.394 [‡]
	Resto del país	22 (47.8)	20 (24.4)		2 (25.0)	40 (33.3)		29 (28.7)	13 (48.1)		10 (40.0)	32 (31.1)	
Ocupación (n=126)	Ama de casa	28 (62.2)	54 (66.7)	0.867 [‡]	2 (25.0)	80 (67.8)	0.019 [†]	65 (65.0)	17 (65.4)	0.976 [‡]	13 (52.0)	69 (68.3)	0.309 [‡]
	Estudiante	4 (8.9)	7 (8.6)		2 (25.0)	9 (7.6)		9 (9.0)	2 (7.7)		3 (12.0)	8 (7.9)	
	Profesional	13 (28.9)	20 (24.7)		4 (50.0)	29 (24.6)		26 (26.0)	7 (26.9)		9 (36.0)	24 (23.8)	
Seguro médico	Asegurada	33 (71.7)	68 (82.9)	0.137 [‡]	5 (62.5)	96 (80.0)	0.223 [†]	84 (83.2)	17 (63.0)	0.022 [‡]	20 (80.0)	81 (78.6)	0.881 [‡]
	Sin seguro	13 (28.3)	14 (17.1)		3 (37.5)	24 (20.0)		17 (16.8)	10 (37.0)		5 (20.0)	22 (21.4)	
Menarquia (n=114)	p50 [RIC]*	13.5 [12;15]	13 [11;14]	0.115 [§]	13 [12;15]	13 [12;15]	0.914 [§]	13 [12;14]	14 [12;15]	0.061 [§]	12.5 [12;14]	13 [11;15]	0.838 [§]
Edad de primera relación sexual (n=102)	Menor de 16 años	9 (24.3)	11 (16.9)	0.641 [‡]	-	20 (20.6)	0.365 [†]	16 (20.0)	4 (18.2)	0.889 [†]	5 (26.3)	15 (18.1)	0.213 [†]
	16 a 19 años	22 (59.5)	41 (63.1)		5	58 (59.8)		50 (62.5)	13 (59.1)		13 (68.4)	50 (60.2)	
	20 o más años	6 (16.2)	13 (20.0)		(100.00)	19 (19.6)		14 (17.5)	5 (22.7)		1 (5.3)	18 (21.7)	
Número de parejas sexuales (n=106)	Menos de 2	7 (17.1)	16 (24.6)	0.359 [‡]	-	23 (23.0)	0.221 [†]	20 (24.4)	3 (12.5)	0.214 [‡]	4 (19.1)	19 (22.4)	0.501 [†]
	2 o más	34 (82.9)	49 (75.4)		6 (100.0)	77 (77.0)		62 (75.6)	21 (87.5)		17 (80.9)	66 (77.6)	

Papanicolau previo (n=126)	Sí	19 (41.3)	33 (41.3)	0.995[‡]	5 (62.5)	47 (39.8)	0.186[†]	41 (41.4)	11 (40.7)	0.950[‡]	11 (44.0)	41 (40.6)	0.757[‡]
	No	27 (58.7)	47 (58.7)		3 (37.5)	71 (60.2)		58 (58.6)	16 (59.23)		14 (56.0)	60 (59.4)	
Número de Embarazos previos (n=115)	Ninguno	2 (5.0)	13 (17.3)	0.304[‡]	1 (16.7)	14 (12.8)	0.141[†]	14 (15.5)	1 (4.0)	0.296[†]	2 (10.0)	13 (13.7)	0.258[†]
	1 - 2 embarazos	17 (42.5)	26 (34.7)		2 (33.3)	41 (37.6)		35 (38.9)	8 (32.0)		10 (50.0)	33 (34.7)	
	3 - 5 embarazos	17 (42.5)	30 (40.0)		1 (16.7)	46 (42.2)		34 (37.8)	13 (52.0)		5 (25.0)	42 (44.2)	
	6 o más embarazos	4 (10.0)	6 (8.0)		2 (33.3)	8 (7.4)		7 (7.8)	3 (12.0)		3 (15.0)	7 (7.4)	
Consumo de alcohol (n=126)	No	38 (82.6)	68 (85.0)	0.724[‡]	5 (62.5)	101 (85.6)	0.114[†]	83 (83.8)	23 (85.2)	0.566[†]	19 (76.0)	87 (86.1)	0.173[†]
	Sí	8 (17.4)	12 (15.0)		3 (37.5)	17 (14.4)		16 (16.2)	4 (14.8)		6 (24.0)	14 (13.9)	
Consumo de tabaco (n=126)	No	45 (97.8)	75 (93.7)	0.286[†]	7 (87.5)	113 (95.8)	0.331[†]	93 (93.9)	27 (100.0)	0.228[†]	23 (92.0)	97 (96.0)	0.341[†]
	Sí	1 (2.2)	5 (6.3)		1 (12.5)	5 (4.2)		6 (6.1)	-		2 (8.0)	4 (4.0)	
Tabaquismo pasivo (n=126)	Sí	1 (2.2)	4 (5.0)	0.396[†]	-	5 (4.2)	0.716[†]	4 (4.0)	1 (3.7)	0.709[†]	-	5 (4.9)	0.324[†]
	No	45 (97.8)	76 (95.0)		8 (100.0)	113 (95.8)		95 (94.0)	26 (96.3)		25 (100.0)	96 (95.1)	
Comorbilidades (n=119)	Ninguna	37 (84.0)	62 (82.7)	0.677[†]	1 (12.5)	98 (88.3)	<0.001[†]	81 (86.2)	18 (72.0)	0.001[†]	20 (80.0)	79 (84.0)	0.282[†]
	Cáncer	1 (2.3)	3 (4.0)		1 (12.5)	3 (2.7)		3 (3.2)	1 (4.0)		1 (4.0)	3 (3.2)	
	Diabetes mellitus	1 (2.3)	2 (2.7)		2 (25.0)	1 (0.9)		-	3 (12.0)		-	3 (3.2)	
	ETS	2 (4.5)	4 (5.3)		2 (25.0)	4 (3.6)		6 (6.4)	-		3 (12.0)	3 (3.2)	
	Hepatitis B	1 (2.3)	-		-	1 (0.9)		-	1 (4.0)		-	1 (1.1)	
	Hipertensión arterial	-	3 (4.0)		-	3 (2.7)		3 (3.2)	-		-	3 (3.2)	
	Tuberculosis	1 (2.3)	1 (1.3)		1 (12.5)	1 (0.9)		-	2 (8.0)		-	2 (2.1)	
	VIH	1 (2.3)	-		1 (12.5)	-		1 (1.0)	-		1 (4.0)	-	
Antecedentes familiares de neoplasia	Sin antecedentes	38 (82.6)	67 (81.7)	0.860[†]	7 (87.5)	98 (81.7)	0.805[†]	83 (82.2)	22 (81.5)	0.933[†]	21 (84.0)	84 (81.6)	0.750[†]
	Primer grado	3 (6.5)	4 (4.9)		-	7 (5.8)		6 (5.9)	1 (3.7)		2 (8.0)	5 (4.8)	
	Segundo grado	2 (4.4)	2 (2.4)		-	4 (3.3)		3 (3.00)	1 (3.7)		1 (4.0)	3 (2.9)	
	Tercer grado	3 (6.5)	8 (9.8)		1 (12.5)	10 (8.3)		8 (7.9)	3 (11.1)		1 (4.0)	10 (9.7)	
	Cuarto grado	-	1 (1.2)		-	1 (0.9)		1 (1.00)	-		-	1 (1.0)	

*P50: mediana de la edad de los participantes del estudio, RIC: rango intercuartílico

[†]Prueba estadística utilizada: test exacto de Fisher

[‡]Prueba estadística utilizada: Chi Cuadrado

[§]Prueba estadística utilizada: suma de rangos de Wilcoxon

Tabla 2.2: Asociación entre genotipos de VPH oncogénicos y resultados de exámenes histológicos y patológicos en una muestra de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical

Variable (n=128)	Categorías	Resultados de examen citológico [‡]					Resultados de examen patológico [§]			
		LIE-BG	LIE-AG	ASC-US	ASC-H	valor p	NIC 1	NIC 2	NIC 3	valor p
VPH 16	Sí	2 (4.4)	42 (91.2)	-	2 (4.4)	0.004*	2 (4.4)	5 (10.8)	39 (84.8)	< 0.001 [†]
	No	20 (24.4)	54 (65.8)	4 (4.9)	4 (4.9)		22 (26.8)	20 (24.4)	40 (48.8)	
VPH 18	Sí	1 (12.5)	6 (75.0)	1 (12.5)	-	0.363*	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	0.661*
	No	21 (17.5)	90 (75.0)	3 (2.5)	6 (5.0)		22 (18.3)	23 (19.2)	75 (62.5)	
VPH otros	Sí	21 (20.7)	72 (71.3)	3 (3.0)	5 (5.0)	0.125*	22 (21.8)	23 (22.8)	56 (55.4)	0.019 [†]
	No	1 (3.7)	24 (88.9)	1 (3.7)	1 (3.7)		2 (7.4)	2 (7.4)	23 (85.2)	
Coinfección	Sí	2 (8.0)	22 (88.0)	-	1 (4.0)	0.436*	2 (8.0)	5 (20.0)	18 (72.0)	0.319*
	No	20 (19.4)	74 (71.8)	4 (3.9)	5 (4.9)		22 (21.4)	20 (19.4)	61 (59.2)	

*Prueba estadística utilizada: test exacto de Fisher

[†]Prueba estadística utilizada: Chi Cuadrado

[‡]LIE: Lesión intraepitelial cervical; BG: bajo grado; AG: alto grado; ASC células escamosas atípicas; US: significancia indeterminada; H: no se puede descartar lesión intraepitelial de alto grado

[§]NIC: neoplasia intraepitelial cervical

Tabla 3: Análisis multivariado. Asociación entre los genotipos de VPH y distintas variables sociodemográficas en una muestra de 128 pacientes con neoplasia intraepitelial cervical del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2019: Modelo crudo y ajustado.

Variable	VPH 16						VPH 18						VPH otros						Coinfección						
	Modelo crudo			Modelo ajustado†			Modelo crudo			Modelo ajustado†			Modelo crudo			Modelo ajustado†			Modelo crudo			Modelo ajustado†			
	RP	(IC 95%)	valor p	RP	(IC 95%)	valor p	RP	(IC 95%)	valor p	RP	(IC 95%)	valor p	RP	(IC 95%)	valor p	RP	(IC 95%)	valor p	RP	(IC 95%)	valor p	RP	(IC 95%)	valor p	
Lugar de procedencia																									
Lima y Callao Provincias	Ref. 1.88	1.20;2.94	0.006	Ref. 1.99	1.25;3.18	0.004	Ref. 0.68	0.14;3.26	0.632	Ref. 1.02	0.19;5.60	0.979	Ref. 0.82	0.66;1.03	0.091	Ref. 0.87	0.69;1.09	0.221	Ref. 1.37	0.67;2.78	0.392	Ref. 1.84	0.90;3.75	0.094	
Seguro médico																									
Asegurada	Ref. 1.47	0.91;2.39	0.116	Ref. 2.10	1.10;4.00	0.024	Ref. 2.24	0.57;8.85	0.248	Ref. 1.06	0.28;4.02	0.934	Ref. 0.76	0.56;1.03	0.072	Ref. 0.68	0.49;0.93	0.018	Ref. 0.94	0.39;2.27	0.882	Ref. 0.92	0.30;2.77	0.876	
No asegurada																									
Papanicolau previo																									
No	Ref. 1.00	0.63;1.60	0.995	Ref. 0.97	0.59;1.58	0.898	Ref. 2.37	0.59;9.54	0.224	Ref. 0.84	0.17;4.15	0.826	Ref. 1.01	0.84;1.21	0.950	Ref. 1.02	0.84;1.24	0.834	Ref. 1.12	0.55;2.27	0.757	Ref. 0.96	0.46;1.99	0.917	
Sí																									
Embarazos previos																									
Ninguno	Ref. 2.97	0.77;11.41	0.114	Ref. 2.34	0.57;9.65	0.241	Ref. 0.70	0.07;7.23	0.763	Ref. 0.77	0.06;9.22	0.838	Ref. 0.87	0.72;1.06	0.175	Ref. 0.97	0.77;1.23	0.809	Ref. 1.74	0.43;7.12	0.438	Ref. 2.40	0.54;10.64	0.250	
1 a 2																									
3 a 5	2.71	0.70;10.47	0.148	1.90	0.43;8.48	0.401	0.32	0.02;4.85	0.411	0.50	0.05;5.50	0.575	0.78	0.62;0.97	0.025	0.89	0.63;1.26	0.518	0.80	0.17;3.72	0.774	0.94	0.15;6.02	0.946	
6 o más	3	0.67;13.49	0.152	1.79	0.32;9.91	0.505	3	0.31;29.13	0.343	1.03	0.09;12.3	0.982	0.75	0.49;1.15	0.189	0.84	0.49;1.43	0.513	2.25	0.45;11.23	0.323	0.95	0.11;7.88	0.960	
Consumo de alcohol																									
No	Ref. 1.12	0.61;2.03	0.719	Ref. 1.24	0.71;2.15	0.449	Ref. 3.18	0.82;12.32	0.094	Ref. 2.08	0.50;8.65	0.315	Ref. 1.02	0.80;1.30	0.862	Ref. 0.97	0.76;1.24	0.807	Ref. 1.67	0.76;3.68	0.199	Ref. 1.39	0.62;3.12	0.421	
Sí																									
Consumo de tabaco																									
No	Ref. 0.44	0.07;2.72	0.380	Ref. 0.58	0.08;4.37	0.594	Ref. 2.85	0.41;19.80	0.288	Ref. 0.88	0.13;5.95	0.893	Ref. 1.29	1.17;1.42	<0.001	Ref. 1.33	0.97;1.84	0.076	Ref. 1.74	0.53;5.74	0.364	Ref. 2.24	0.68;7.37	0.184	
Sí																									

*Prueba estadística utilizada: regresión de Poisson.

†Modelo ajustado por edad, lugar de procedencia, ocupación y menarquia. La variable 'lugar de procedencia' solo se ajustó por edad, ocupación y menarquia.