

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Profesional de Medicina Humana



**“PREVALENCIA DE CEPAS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
PACIENTES CON PAPANICOLAOS INFORMADOS COMO
ANORMALIDADES EPITELIALES DE CELULAS ESCAMOSAS,
TACNA 2015 - 2017”**

TESIS

Presentada por:

Bach. Vivian Denisse Rosado Chávez

Para optar por el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA - PERÚ

2019

RESUMEN

Métodos: El presente es un estudio no experimental, de tipo descriptivo y de corte transversal. El grupo de estudio fueron 66 mujeres de clase media a alta, a las que mediante la citología convencional se diagnosticó anormalidades epiteliales de células escamosas en cuello uterino, se les realizó colposcopia, toma de biopsias dirigidas, citología en base líquida y captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre los años 2015 y 2017.

Resultados: El 40.9% se encontró entre 40 a 49 años y 31.9% entre 50 a 59 años. El 46.9% refirió estar casada y el 31.8% como conviviente. El 53% tenía el nivel de instrucción secundaria y 27.2% con instrucción superior universitaria. 37.8% era trabajadora independiente, 33.3% ama de casa y el 28.7% tenía la condición de empleada. Según el diagnóstico por citología cérvico vaginal el 59.1% fue LIE de alto grado, 40.9% con la LIE de bajo grado. En la colposcopia el 81.8% fue LIE de alto grado y el 18.2% en LIE de bajo grado. La de biopsia reveló que el 53% tenían NIC II, 18.2% con NIC I, carcinoma in situ y NIC III con 9.1% respectivamente y 10.6% presentó el diagnóstico de cervicitis. En la captura híbrida para VPH, encontramos que el 34.8% presentó un resultado de positivo para VPH de alto riesgo, el 30.3% positivo para VPH de bajo riesgo y el 34.8% resultó ser negativo para la captura híbrida para VPH. En las pacientes con VPH de alto riesgo, el 52.2% se encontraba en un estadio de NIC II, el 13% con NIC III y un 8.7% con carcinoma in situ. En el grupo con VPH positivo de bajo riesgo, el 40% se encontraba con NIC II, 25% con NIC I. El 10% de este grupo presentó carcinoma in situ.

Conclusiones: Podemos observar proporcionalmente que la probabilidad de dar positivo VPH y tener NIC I, NIC II o cáncer in situ es alta. La probabilidad de cáncer in situ estuvo similarmente presente en los grupos de captura híbrida para VPH negativo (8.7%), VPH de bajo riesgo (10%) y VPH de alto riesgo (8.7%).

Recomendaciones: Debería incluirse en el protocolo del Programa de Prevención y Control del Cáncer de cuello uterino, la captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, en mujeres con citología cérvico-vaginal positiva, El Programa de Prevención y Control del Cáncer de cuello uterino, a nivel nacional, debería manejarse como un ente autónomo del Ministerio de Salud.

Palabras clave: Citología convencional, colposcopia, biopsia dirigida, captura híbrida para detección y tipificación de VPH

SUMMARY

Methods: The present is a non-experimental, descriptive and cross-sectional study. The study group consisted of 66 women from the middle to upper class, who were diagnosed with squamous cell epithelial abnormalities in the cervix using conventional cytology, underwent colposcopy, directed biopsies, liquid-based cytology and hybrid capture for detection. and typing of Human Papilloma Virus, between the years 2015 and 2017.

Results: 40.9% were between 40 and 49 years old and 31.9% between 50 and 59 years old. 46.9% reported being married and 31.8% as a partner. 53% had secondary education and 27.2% had higher university education. 37.8% were independent workers, 33.3% were housewives and 28.7% were employees. According to the diagnosis by cervical cervical cytology, 59.1% were high-grade LIE, 40.9% with low-grade LEL. In the colposcopy, 81.8% were high-grade LIE and 18.2% were low-grade LEL. The biopsy revealed that 53% had CIN II, 18.2% with CIN I, carcinoma in situ and CIN III with 9.1% respectively and 10.6% presented the diagnosis of cervicitis. In the hybrid capture for HPV, we found that 34.8% had a positive result for high-risk HPV, 30.3% positive for low-risk HPV, and 34.8% proved negative for the hybrid capture for HPV. In patients with high-risk HPV, 52.2% were in a stage of CIN II, 13% with CIN III and 8.7% with carcinoma in situ. In the group with low-risk positive HPV, 40% were with CIN II, 25% with CIN I. 10% of this group had carcinoma in situ.

Conclusions: We can observe proportionally that the probability of giving positive HPV and having CIN I, CIN II or cancer in situ is high. The likelihood of cancer in situ was similarly present in the hybrid capture groups for negative HPV (8.7%), low risk HPV (10%) and high risk HPV (8.7%).

Recommendations: Hybrid capture should be included in the Cervical Cancer Prevention and Control Program protocol for the detection and typing of Human Papilloma Virus in women with positive cervico-vaginal cytology. The Cervical Cancer Prevention and Control Program Uterine, at the national level, should be managed as an autonomous entity of the Ministry of Health.

Key words: Conventional cytology, colposcopy, directed biopsy, hybrid capture for HPV detection and typing.

DEDICATORIA

A Dios, al Universo y a la Vida, por todo lo que me da constantemente.

Por los padres y hermanos que tengo, gracias a su apoyo, esfuerzo y confianza en mí.

Por mi esposo e hijas, que son mi mayor fuente de inspiración y motor.

Gracias a ellos, esto fue posible.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
1.1 Fundamentación del Problema	4
1.2 Formulación del Problema	5
1.3 Objetivos de la Investigación	6
1.3.1. Objetivo General	6
1.3.2. Objetivos Específicos	6
1.4 Justificación	7
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
2.1 Antecedentes de la investigación	9
2.2 Marco teórico	12
CAPÍTULO III: VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	21
3.1 Operacionalización de las variables	22
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	23
4.1 Diseño de estudio	24
4.2. Ámbito de estudio	24
4.3 Población y muestra.	24
4.4 Criterios de Inclusión	24
4.5 Criterios de Exclusión	25
4.6 Tratamiento de datos y procesamiento de la información	25
CAPÍTULO V: RESULTADOS	26
DISCUSION	39
CONCLUSIONES	42
RECOMENDACIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	48

INTRODUCCION

El cáncer constituye una de las principales causas de muerte en el mundo. En los últimos años la carga de enfermedad por el cáncer se ha incrementado progresivamente con un mayor impacto en las poblaciones de menores recursos.

El cáncer de cuello uterino es a nivel mundial el segundo cáncer más frecuente entre mujeres, con una tasa de incidencia ajustada por edad (TIAE) de 15,2 por 100.000. Alrededor de medio millón de casos nuevos se encuentran cada año y un poco más de la mitad conllevan a la muerte, siendo la tercera causa de muerte por cáncer entre mujeres, con una tasa de mortalidad ajustada por edad (TMAE) de 7,8 por 100.000.

Cada día en el Perú entre 12 y 14 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y 6 o 7 mueren por la falta de una detección oportuna. Según la Liga contra el Cáncer, este tipo de neoplasia afecta al 34.6 de cada 100,000 peruanas y anualmente se reportan unos 5,500 casos nuevos de la enfermedad.^{1,2,3}

En un estudio realizado en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna entre el 2006 y el 2015, el tipo histológico de cáncer más frecuentemente diagnosticado para la población en general fue carcinoma epidermoide de exocervix, 32.61% de todos los casos estudiados, pero si solo consideramos al sexo femenino, la frecuencia fue del 49.64% de todos los cánceres diagnosticados para ese sexo.⁴

Ya está comprobado que el Virus del Papiloma Humano (VPH) es el principal causante del cáncer de cuello uterino y que es el virus más comúnmente transmitido por vía sexual. De acuerdo con estimaciones estadísticas se calcula que el 80% de las personas con vida sexual activa tienen contacto con el VPH y aunque la mayoría elimina la infección de forma natural, el 1% adquiere una infección persistente y está en riesgo de desarrollar un tumor maligno.^{5,6,7}

Existen alrededor de 120 tipos de VPH registrados en el mundo. De estos, 18 están asociados al cáncer cervicouterino (CaCu). La relación entre VPH y el CaCu es tan alta que se ha demostrado que el 99.9% de los casos de tumores en el cuello uterino contienen una infección por VPH.

La vacuna contra el VPH es un método eficaz para prevenir el cáncer de cuello uterino, aunque todavía genera muchas dudas. En el Perú en el mes de abril del presente año esta vacuna se ha aplicado a 400 mil escolares mujeres.

Esta vacuna protege de las cepas del VPH 16 y 18 causantes del cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, pene y ano, además de las cepas 6 y 11 responsables de las verrugas genitales. Todas las mujeres están expuestas a infectarse con el VPH, responsable del cáncer de cuello uterino; por ello, para obtener mayor efectividad es recomendable aplicar la vacuna en niñas desde los 9 años, considerando que a esa edad su sistema inmune responde mejor a la vacuna. Pero, como ya se dijo todavía genera dudas y hay muchos padres de familia que se oponen a esta vacunación y no firman el “consentimiento informado” para este fin, aunándose a una corriente de gente, inclusive profesionales de la salud, que se oponen a cualquier tipo de vacunación.^{7,8,9,10,11}

Si bien es cierto, que la citología cérvico-vaginal convencional tiene una alta especificidad. Esto quiere decir que de cada 100 mujeres sin lesión anatómica la citología reporta como negativas a 98. En otras palabras, si una citología sale anormal la posibilidad que sea un falso positivo es muy baja.

Los problemas relacionados con las características intrínsecas de la prueba convencionalmente empleada en la tamización han hecho necesaria la consideración de alternativas diferentes a la citología. Es importante reconocer que, independientemente de las tecnologías utilizadas, la tamización sólo tiene sentido si se realiza en el contexto de programas organizados con búsqueda y seguimiento activo de todas las mujeres pertenecientes a la población objeto. Un programa debe garantizar la cobertura, la calidad y el seguimiento de las mujeres positivas. Estos elementos son siempre determinantes para la detección temprana de dicha enfermedad así como la reducción de la mortalidad por esta causa.^{5,12,13}

CAPITULO I

EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACION

1.1. Fundamentación del Problema:

La detección temprana del cáncer de cuello uterino en el Perú, no se está manejando como un Programa Nacional independiente, como se hace en otros países, sino que es considerado como una “estrategia”. En todo caso, pese al mayor esfuerzo del personal asistencial y técnico involucrados en esta estrategia, siguen ingresando a los centros hospitalarios (en Tacna al Hospital Hipólito Unanue), mujeres con carcinoma epidermoide invasivo de cuello uterino.

No todas las mujeres, con vida sexual activa, pueden acceder a un tamizaje adecuado para el diagnóstico y manejo de las lesiones premalignas del cuello uterino, como son la Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA), colposcopia, toma de biopsias, citología en base líquida, captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre otras. En algunos casos porque en la ciudad de residencia no existe la tecnología adecuada y en otros por el alto costo del uso de la misma.

Para el presente estudio se está tomando a la población de sexo femenino que acude a un centro hospitalario privado (Clínica PROMEDIC), a las que se les realiza el tamizaje para detectar en forma temprana lesiones premalignas en el cuello uterino, y que han sido diagnosticadas mediante la citología convencional como portadoras de anomalías epiteliales de células escamosas, y a las que también se les ha realizado la colposcopia, toma de biopsias dirigidas, citología en base líquida y captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre los años 2015 y 2017.

1.2. Formulación del Problema:

De todo lo anteriormente expuesto, se plantea el problema de investigación siguiente:

¿Cuáles serán las cepas de papiloma virus humano que prevalecen en mujeres con Papanicolaous informados como anormalidades epiteliales de células escamosas, Tacna período 2015 – 2017?

1.3. Objetivos de la Investigación:

1.3.1. Objetivo General:

Determinar la prevalencia de cepas de Papiloma Virus Humano en mujeres con diagnóstico de citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas, Tacna período 2015 – 2017

1.3.2. Objetivos Específicos:

- Conocer la edad, estado civil, grado de instrucción y ocupación de las mujeres con diagnóstico de citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas, Tacna período 2015 – 2017.
- Conocer la frecuencia del diagnóstico de citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas, Tacna período 2015 – 2017.
- Conocer la frecuencia de lesiones premalignas en mujeres con citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas, por diagnóstico de colposcopia, Tacna período 2015 – 2017.
- Conocer la frecuencia de lesiones premalignas en mujeres con citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas, por diagnóstico histopatológico (biopsia), Tacna período 2015 – 2017.
- Conocer la frecuencia de cepas de Papiloma Virus Humano en mujeres con citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas, por captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, Tacna período 2015 – 2017.

1.4. Justificación:

No existe en la Región Tacna, en los últimos diez años, ningún trabajo de investigación en relación a la prevalencia de cepas de Papiloma Virus Humano en mujeres con diagnóstico de citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas.

Los resultados obtenidos en este trabajo podrán servir como marco referencial para el mejor manejo de la prevención y diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino en Tacna, y para futuras investigaciones relacionadas con el tema tratado.

CAPITULO II

REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1. Antecedentes de la investigación:

Preferencias y satisfacción hacia un programa de tamizaje con pruebas autoadministradas de VPH, Morán Viacava, Flavia Fernanda, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 12 de Diciembre del 2017; estudio transversal que describe preferencias y satisfacción hacia un programa de tamizaje de cáncer cervical con pruebas rápidas autoadministradas, para la detección del virus de papiloma humano (VPH). De las 2090 usuarias captadas por el programa en Ventanilla Callao-Perú, se seleccionó aleatoriamente a 97 para ser encuestadas. Asimismo, se realizaron entrevistas a mujeres líderes de la comunidad, encargadas de ofrecer las pruebas. El 74,2% de las usuarias se sintió, cuanto menos, satisfecha con el programa. El 68% de las mujeres prefiere la autotoma de la prueba, principalmente por demandar menos tiempo. De las mujeres que prefieren la toma en el centro de salud, el 90,3% lo hace por la seguridad de que la prueba sea realizada correctamente. La inclusión de líderes comunitarias en el programa permitió una buena difusión de la prueba y de los pasos para realizarla.⁵

Virus del Papiloma Humano y Cáncer de cuello uterino en el Peru, Carlos Santos-Ortiz, Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53(2):98-100; A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de patología, los estudios epidemiológicos acerca de PVH se hicieron después de los estudios moleculares. En la década del 90, el reinado de las ‘hibridaciones’ terminó, pues fueron reemplazadas por una técnica de mayor sensibilidad, la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Utilizando este método fue que Ivonne Guerrero y un grupo de investigadores del Centro de Investigación en Cáncer ‘Maes Heller’ intentaron averiguar cuál era la prevalencia de la infección por PVH en una población aparentemente sana. Se hizo un muestreo mujeres asintomáticas, en edad fértil, de un área marginal de Lima, encontrándose que la prevalencia de infección era de 20,17%, es decir que, una de cada cinco mujeres aparentemente sanas era portadora del ADN viral, evidenciando que se trata de una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes. Posteriormente, el mismo grupo de investigadores efectuó un estudio colaborativo caso-control sobre factores de riesgo para cáncer de cérvix e infección por PVH; 198 casos de cáncer de cuello uterino fueron aportados por el INEN y los 196 controles por el Hospital María Auxiliadora. Se utilizó una encuesta epidemiológica exhaustiva y la búsqueda del

ADN del PVH, por medio de reacción en cadena de polimerasa. Se encontró que la infección por PVH de alto riesgo era el principal factor de riesgo para cáncer de cuello uterino, y que la mayoría de los otros factores clásicos perdieron importancia cuando se hizo la corrección estadística por la presencia de infección por PVH. Los únicos que mantuvieron su peso como factores de riesgo fueron el uso prolongado de anticonceptivos orales y el hábito de fumar. Fue interesante encontrar que la prevalencia de infección fue 17% en las pacientes con cáncer invasor, y los tipos de PVH más frecuentes fueron 16 y 18. El PVH16 representa el 59,1% y el PVH18 el 13,4%, sumando juntos un 72,5%, lo cual nos permite anticipar que la vacuna profiláctica actual podría prevenir por lo menos este mismo porcentaje de casos de cáncer de cérvix.⁵

Detección de Virus del Papiloma Humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino, María Alejandra Piccon, Medicina (Buenos Aires) 2013; 73: 585-596; El cáncer cérvico-uterino (CCU), que está fuertemente asociado a la infección por virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), sigue siendo un problema de salud pública en Latinoamérica. El uso de la citología para la detección de lesiones precancerosas no ha tenido mayor impacto en las tasas de incidencia y mortalidad del CCU, que aún se mantienen altas en la región. La disponibilidad de nuevas técnicas de tamizaje para la detección de lesiones pre-cancerosas y de vacunas altamente eficaces que previenen casi todas las lesiones relacionadas con los VPH-AR de alto potencial oncogénico VPH 16 y 18, en mujeres no expuestas previamente al virus brindan una gran oportunidad para la prevención del CCU. La detección de VPH-AR representa actualmente un valioso componente de las guías clínicas para el tamizaje, manejo y tratamiento del CCU y sus lesiones precursoras. Se han desarrollado estrategias metodológicas que detectan un amplio espectro de tipos de VPH-AR; sin embargo, solo un pequeño subgrupo de ellas ha documentado la validación clínica para cualquiera de las indicaciones habituales de la detección de estos virus. Las pruebas de VPH que no estén validadas y que no hayan demostrado confiabilidad, reproducibilidad y exactitud no deben ser usadas en el manejo clínico. Una vez incorporada una prueba de VPH en el laboratorio, es esencial que el procedimiento completo sea sometido a un continuo y riguroso control de calidad para evitar

prácticas no óptimas, potencialmente dañinas. Este artículo discute los recientes progresos y el estado actual de estos métodos.¹⁴

2.2. Marco teórico:

El cáncer es un problema de salud pública, el aumento creciente de las tasas de incidencia y las tasas de mortalidad asociadas a neoplasias generan aumento de los costos por utilización de servicios a los sistemas de salud. La carga de enfermedad por cáncer se debe principalmente a la utilización de los servicios terapéuticos como son la quimioterapia, radioterapia y cirugía, procedimientos que conllevan a costos elevados y a la necesidad de tener infraestructura adecuada con recursos humanos capacitados.^{7,10,11,15,16}

Ningún sistema de salud está preparado para sostener el gasto que genera el aumento de la incidencia de cáncer en las últimas décadas. Por lo cual, en países de bajos y medianos ingresos como el nuestro, la presencia de cáncer es con más razón un problema de salud pública.

Las políticas sanitarias abordan el problema del cáncer desde la prevención y detección precoz de casos de cáncer en personas con factores de riesgo. La mayor parte de las neoplasias en Perú están asociadas a hábitos de vida poco saludables como es el consumo excesivo de tabaco y alcohol, consumo exagerado de grasas y poco consumo de vegetales; también están asociadas a agentes infecciosos como el virus del papiloma humano (VPH) y el *Helicobacter pylori*. Las principales neoplasias en adultos a nivel nacional están localizadas en el cérvix, estómago, mama, piel y próstata. Se pueden realizar intervenciones sobre los factores modificables como el consumo tabaco y alcohol o la ingesta de vegetales para disminuir la incidencia de algunas neoplasias. Otras estrategias relacionadas con métodos de detección precoz del cáncer de cérvix, de mama o colon-rectal, permiten un tratamiento oportuno disminuyendo la mortalidad.^{10,11,17,18}

Virus del Papiloma humano y cáncer cervical

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha convertido en las últimas décadas en la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, sobre todo en los adolescentes y adultos jóvenes. Existen más de 100 genotipos de VPH que pueden infectar al ser humano y de ellos 30 aproximadamente tienen predilección

por el tracto genital, mucosa oral y respiratoria. Algunos genotipos del VPH pueden provocar cáncer como es el caso de los genotipos 16 y 18 que están asociados a cáncer de la zona anogenital como el cérvix, e vulva, de vagina, de pene, anal y también a cáncer en la zona y cáncer de cabeza y cuello siendo los principales los ubicados en la región orofaríngea. La identificación del VPH como una causa de cáncer de cuello uterino por parte de las personas es importante pues permite tener una aproximación a su percepción de riesgo de padecer cáncer de cuello uterino.^{7,9,10,11,19}

Muchas intervenciones están diseñadas para acercar los servicios de detección precoz de cáncer a los grupos en riesgo, otras intervenciones están orientadas a fomentar los estilos de vida saludable y modificar conductas sexuales de riesgo; todas ellas destinadas a disminuir los casos de cáncer. Sin embargo, estas intervenciones pueden fallar cuando la población objetivo no es consciente del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino y que es una enfermedad que puede detectarse precozmente cuando se participa regularmente de las actividades de despistaje. Poblaciones con un reconocimiento del VPH como agente causal de cáncer cervical podrían tener una mayor disposición a participar de los programas orientados a prevenir éste cáncer.

El Ministerio de Salud (Minsa) aprobó la guía técnica de práctica clínica para la prevención, detección y manejo adecuado del cáncer de cuello uterino (cervical) para el uso del personal de todos los establecimientos de salud del país. El objetivo es reducir la morbilidad, mortalidad y discapacidad por este tipo de cáncer, así contempla la Resolución Ministerial N° 1013-2016/MINSA.^{8,12,13,20,23}

Esta guía permite establecer pautas necesarias sobre los criterios de diagnóstico para lesiones pre malignas y cáncer de cuello uterino; exámenes auxiliares como papanicolaou, inspección visual con ácido acético, pruebas moleculares para la detección del virus del papiloma humano (VPH) y colposcopia, entre otros. Asimismo, sobre la prevención primaria con la vacuna contra el VPH y secundaria con el tamizaje en la población en general. En la guía se recomienda realizar este tipo de pruebas para la detección temprana a partir de los 30 años. Asimismo, recuerda tener en cuenta que el cáncer invasor en estadio temprano presenta escasos

síntomas.^{6,14}

También señala que los síntomas del cáncer de cuello uterino avanzado incluyen sangrado anormal por la vagina o cambios en el ciclo menstrual que no son explicables; sangrado cuando existe contacto con el cérvix, por ejemplo durante el coito o el uso de diafragma; y dolor durante el coito.

De igual forma, se explica el manejo de lesiones premalignas a través de la ablación y por escisión electro quirúrgica con asa de la zona de transformación. Información que ayudará al personal de salud dedicado a la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con riesgo de desarrollar este cáncer.

Existe mucha expectativa acerca de la introducción de las vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (VPH), específicamente contra los tipos oncogénicos 16 y 18, ya que teóricamente permitiría prevenir aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino del mundo. La vacuna ha sido aprobada en algunos países y hay intenciones de introducirlo en los programas nacionales de inmunizaciones; por ejemplo, algunos estados de los Estados Unidos de Norteamérica están considerando la vacunación obligatoria de niñas en edad escolar.

Los PVH se dividen en dos grupos, el de Alto Riesgo y el de Bajo Riesgo dependiendo de su asociación con el desarrollo del cáncer. Esta clasificación resalta la relevancia de identificar el tipo de PVH que esté provocando una infección, puesto que esto determinará la atención que requiera la paciente. Se ha comprobado que entre los PVH de Alto Riesgo los tipos “16” y “18” son responsables del 70% de los tumores malignos. Por otro lado, los PVH tipos “6” y “11” (de Bajo Riesgo) ocasionan entre el 85 y el 95% de los casos de verrugas genitales.^{7,10,11,19,21}

Otro factor de riesgo importante son las coinfecciones, las cuales tienen una prevalencia del 40%. El porcentaje de coinfecciones de virus de Alto y Bajo Riesgo juntos es de un 20%.

La tipificación del virus, además de determinar la atención que requiera la paciente, permite dar un seguimiento después del tratamiento de las lesiones y en caso de presentarse nuevamente los síntomas, determinar si se trata de recurrencia o nuevas infecciones.

Actualmente existen métodos diagnósticos muy confiables, tales como los estudios de biología molecular para detección e identificación de este virus. Utilizadas como adyuvante de la citología cervical, estos estudios permiten que, en el caso de encontrar un resultado negativo, el tamizaje se emplee con una periodicidad mayor a la que se requiere si se utiliza exclusivamente la citología cervical.

Sensibilidades de los métodos de diagnóstico de VPH

Método	Sensibilidad
Citología líquida	75%
Detección molecular	94%
Citología + Molecular	98%

Beneficios de las Pruebas Moleculares:

- Es posible realizar una sola toma de muestra para la citología de base líquida y de ahí tomar material para detectar al VPH por cualquiera de las técnicas de biología molecular.
- Las técnicas moleculares ofrecen una alta sensibilidad, lo que permite una detección precoz de la enfermedad.

La citología cérvico-vaginal convencional (papanicolaou) detecta sólo la transformación de células anormales causada por el VPH. Un dato importante es que entre el 10 y el 30 % de las mujeres que presentan un Papanicolaou normal, están infectadas con el VPH. Existen métodos por biología molecular para la detección directa del virus, este tipo de diagnóstico es altamente recomendable, con una alta

sensibilidad y resulta ser preventivo ya que puede determinar el riesgo de desarrollar cáncer del cuello uterino.^{6,14,17,22}

El riesgo de cáncer cervical es más bajo en mujeres menores de 30 años de edad. Por lo tanto, los expertos sugieren que la prueba del VPH se haga en mujeres menores de 30 años sólo cuando el Papanicolaou dé un resultado dudoso, ni normal ni anormal. Una vez que una mujer llega a la edad de 30 años, la prueba del VPH está aceptada como prueba rutinaria, al igual que la del Papanicolaou. Ahora con el advenimiento de las nuevas vacunas contra el VPH tipo 16 y 18, es recomendable realizarse la prueba de VPH antes de vacunarse.^{12,13}

Captura híbrida

Detección y Tipificación del Papiloma Virus Humano

La prueba del PVH por Captura Híbrida es una prueba de laboratorio que se utiliza para detectar la presencia o ausencia del Papiloma Virus Humano mediante la detección del ADN del virus en las células cervicales de la mujer (parte baja del útero) alcanzando niveles notables de detección. Es una prueba considerada 'Gold Standard' para la identificación de PVH en los países desarrollados.

Cuando el material genético del PVH es detectado en estas células, puede indicar la presencia de enfermedad o la propensión a desarrollarla. La muestra de células cervicales o de cuello uterino se obtiene usualmente durante la visita ginecológica mediante la prueba de rutina del Papanicolaou en la cual se recolectan las células de la superficie del cuello uterino por medio de un delicado raspado de la zona.

El uso de la prueba de PVH por Captura Híbrida junto con el Papanicolaou puede disminuir el riesgo a desarrollar cáncer de cuello uterino. El cáncer de cuello uterino es uno de los pocos que realmente puede prevenirse. Su desarrollo se asocia a ciertos tipos de PVH llamados virus de Alto Riesgo, que se encuentran en el 99.8% de los casos de cáncer de cuello uterino. Existen más de 100 tipos del Virus Papiloma

Humano y sólo algunos de ellos tienen relación con el desarrollo de esta enfermedad, otros se vinculan a la aparición de verrugas genitales y otros desaparecen de manera espontánea en el tiempo. La prueba de Captura Híbrida permite identificar la presencia del virus en las células y determinar el grupo al que pertenece: Alto o Bajo Riesgo.

Se debe realizar la prueba de Captura Híbrida cuando el resultado del Papanicolaou muestra alguna anomalía, para detectar si existe infección por Papiloma Virus Humano. En caso de detectarse presencia del PVH se puede requerir exámenes adicionales para descartar lesiones graves en el cuello uterino.^{11,25,26,27}

También se debe realizar periódicamente la prueba en mujeres mayores de 30 años con infección de Papiloma Virus Humano que ha perdurado en el tiempo. Mujeres con resultados positivos en el papanicolaou y la Captura Híbrida tienen un mayor riesgo a desarrollar cáncer de cuello uterino y por lo tanto deben realizarse esta prueba con mayor frecuencia. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de infecciones por PVH se desarrollan en cáncer. Es recomendable que las mujeres mayores de 35 años pidan a sus médicos que les realicen la prueba del VPH por Captura Híbrida junto con la citología (Papanicolaou). Mujeres con un papanicolaou normal tienen un menor riesgo a desarrollar cáncer de cuello uterino sin embargo deben realizar la prueba de Captura Híbrida cada cierto tiempo para una mejor prevención.^{6,12,13,14,17,22}

Para obtener un diagnóstico de óptima confiabilidad se recomienda que las pacientes realicen la prueba de Captura Híbrida de la mano con el Papanicolaou de Base Líquida por ser más preciso que el tradicional, reduciendo así la posibilidad de falsos negativos. Además, la prueba de Base Líquida es suficiente para realizar el examen citológico y la Captura Híbrida sin necesidad de someterse a una segunda toma de muestra.

Se ha demostrado repetidamente que la capacidad de descubrir mujeres con riesgo a desarrollar cáncer es mayor cuando se realiza la prueba del PVH y la citología (Papanicolaou) que cuando se realiza solo la citología. La Captura Híbrida tiene una mayor sensibilidad para detectar la presencia del Virus Papiloma Humano. También tiene una gran sensibilidad para detectar los tipos de riesgo del virus presente

brindando una mayor tranquilidad a la paciente. Adicionalmente evita en un 99% de casos los falsos negativos brindando una gran confiabilidad de los resultados.^{23,24,27}

Utilizado sobre la muestra obtenida de Papanicolaou en Base Líquida minimiza el riesgo de enfermedad no diagnosticada. Se obtienen resultados inmediatos facilitando a las mujeres PVH-negativas regresar al manejo de su rutina con un alto grado de confiabilidad y reduciendo la ansiedad en mujeres PVH-negativas con ASC-US en sus extendidos cervicales. Reduce consultas y procedimientos innecesarios. Ayuda a determinar la necesidad de realizar una colposcopia de acuerdo a los resultados y evita la realización de colposcopias innecesarias. (En caso de detectarse PVH de Bajo Riesgo el virus puede desaparecer de manera espontáneo y no se requiere de la colposcopia.)^{14,17,22}

La mayoría de consultorios ginecológicos realizan las pruebas de Captura Híbrida y Papanicolaou en Base Líquida de rutina. Sin embargo, se puede consultar al médico si cuenta con el Kit.

Especificaciones médico/técnicas

Cómo funciona la prueba

La tecnología de Captura de Híbrida detecta el Papiloma Virus Humano identificando directamente los ácidos nucleicos. Alcanzando niveles notables de detección, reconociendo 18 tipos virales de alto y bajo riesgo. El procedimiento consiste en la liberación del ADN de las células liberando también el ADN del Papiloma Virus Humano en caso de estar presente. Luego se combinan sondas de RNA específicas con el ADN formando los híbridos RNA:ADN. Este híbrido reconoce varios tipos de PVH. Los híbridos RNA:ADN capturados son detectados con múltiples anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina. La señal resultante puede ser amplificada al menos 3000 veces. Luego se agregan anticuerpos luminiscentes que al producir luz por encima de cierto nivel indican la presencia del virus. Detecta los genotipos de Bajo Riesgo (6, 11, 42, 43, 44, 53, 54) y los genotipos de Alto Riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68)^{6,10,11,14,17,22}

Cómo tomar la muestra

Preparación: Retire el exceso de mucosidad del orificio externo del cuello uterino y de los alrededores del exocérnix con una torunda de algodón. Deseche la torunda.

Paso 1: Introduzca el cepillo entre 1 y 1,5 cm en el orificio externo del cuello uterino hasta que las cerdas exteriores del cepillo toquen el exocérnix. Hágalo girar tres veces por completo en sentido contrario a las agujas del reloj. No introduzca completamente el cepillo en el canal cervical. Retire el cepillo del canal. Evite que las cerdas toquen la parte exterior del tubo o cualquier otro objeto.

Paso 2: Introduzca la punta del cepillo en el fondo del tubo de transporte. Parta el bastoncillo en la marca del borde, dejando la punta del cepillo dentro del tubo.

Paso 3: Vuelva a colocar la tapa en el tubo, ajustándola hasta que oiga un chasquido.

Almacenamiento y transporte del kit

El kit consta de un citocepillo y un recipiente con la base líquida para el almacenamiento de la muestra.

- El kit debe ser conservado a temperatura ambiente.
- No debe ser utilizado después de la fecha de caducidad.
- Una vez tomada la muestra se debe enviar el recipiente con la base líquida y el citocepillo al laboratorio en el en un plazo no mayor a 2 semanas.

Como llenar la orden

Se debe incluir los siguientes datos en letra clara y legible, esta información es importante para las recomendaciones según el diagnóstico:

- Nombres y apellidos
- Edad y sexo
- Fecha de última regla
- Datos clínicos
- Impresión diagnóstica
- Nombre del médico
- Exámenes previos o anteriores incluidas capturas
- Zona de donde se tomó la muestra

Como interpretar los resultados

Aquellas mujeres que tienen ASC-US o ASC-H en sus resultados de papanicolaou pero tienen resultado negativo o presencia de virus de Bajo Riesgo en la prueba de PVH por Captura Híbrida, continuarán el manejo de su vida diaria y sus chequeos regulares con un alto grado de confiabilidad dado que está demostrado que su riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino es muy reducido.

Aquellas pacientes que tienen ASC-US o ASC-H en sus resultados de papanicolaou y tienen un resultado positivo de PVH por Captura Híbrida para virus de Alto Riesgo requieren ser referidas para colposcopia. Si la colposcopia es negativa se sugiere repetir el papanicolaou en Base Líquida cada 6 meses durante 2 años para hacer un seguimiento al desarrollo de una posible lesión.^{6,10,11,14,17}

CAPITULO III

VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1 . Operacionalización de las Variables:

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
		1. 20 a 29 2. 30 a 39	

Edad	Años	3. 40 a 49 4. 50 a 59 5. 60 a más años	Intervalo
Estado civil	Condición	1. Casada 2. Conviviente 3. Soltera 4. Divorciada 5. Separada	Nominal
Grado de instrucción	Nivel	1. Primaria 2. Secundaria 3. Superior no universitaria 4. Superior universitaria	Nominal
Ocupación	Actividad	1. Ama de casa 2. Empleada 3. Trabajadora independiente	Nominal
Dx por citología cérvico-vaginal	Diagnóstico	1. LIE de bajo grado 2. LIE de alto grado	Nominal
Dx por colposcopia	Diagnóstico	1. LIE de bajo grado 2. LIE de alto grado	Nominal
Dx por biopsia dirigida	Diagnóstico	1. Displasia leve 2. Displasia moderada 3. Displasia severa 4. Carcinoma in situ	Nominal
Captura hibrida para PVH	Diagnóstico	1. Negativo 2. PVH de bajo riesgo 3. PVH de alto riesgo	Nominal

CAPITULO IV

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

4.1. Diseño de la Investigación:

Este trabajo de investigación es un estudio no experimental, de tipo descriptivo y de corte transversal.

4.2. Ambito de estudio:

Para el presente estudio se está tomando a la población de sexo femenino, clase media a alta, que acude a una Institución (Clínica) de Servicios de Salud Privada, a las que se les realiza el tamizaje para detectar en forma temprana lesiones premalignas en el cuello uterino, y que han sido diagnosticadas mediante la citología convencional como portadoras de anormalidades epiteliales de células escamosas, y a las que también se les ha realizado colposcopia, toma de biopsias dirigidas, citología en base líquida y captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre los años 2015 y 2017.

4.2. Población de estudio:

Todas las pacientes que acudieron al centro hospitalario privado, a las que se les realizó el tamizaje para detectar en forma temprana lesiones premalignas en el cuello uterino, y que han sido diagnosticadas mediante la citología convencional como portadoras de anormalidades epiteliales de células escamosas, y a las que también se les ha realizado colposcopia, toma de biopsias dirigidas, citología en base líquida y captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre los años 2015 y 2017.

4.3. Criterios de Inclusión:

Pacientes que acudieron al centro hospitalario privado, a las que se les realizó el tamizaje para detectar en forma temprana lesiones premalignas en el cuello uterino, y que han sido diagnosticadas mediante la citología convencional como portadoras de anormalidades epiteliales de células escamosas, y tienen diagnóstico de captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre los años 2015 y 2017.

4.4. Criterios de Exclusión:

Pacientes que acudieron al centro hospitalario privado, a las que se les realizó el tamizaje para detectar en forma temprana lesiones premalignas en el cuello uterino, y que han sido diagnosticadas mediante la citología convencional como portadoras de

anormalidades epiteliales de células escamosas, y no tienen diagnóstico de captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre los años 2015 y 2017.

4.5. Tratamiento de datos y procesamiento de la información:

Para la recolección de datos se utilizó la ficha adjunta (anexo 1), y se revisará los archivos del centro hospitalario privado y del Laboratorio que remitió los resultados de captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, entre los años 2015 y 2017.

El procesamiento de la información recogida se hará mediante el software estadístico: SPSS para procesamiento de datos, llevando a cabo las pruebas estadísticas pertinentes.

CAPITULO V

RESULTADOS

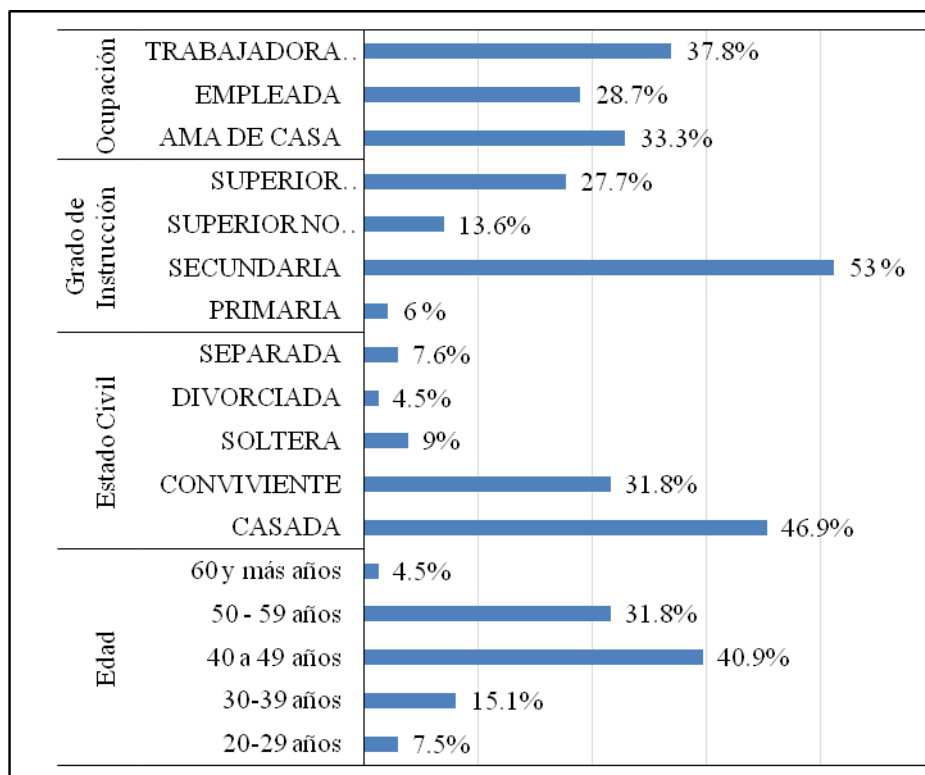
TABLA 01

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN PRINCIPALES FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE LAS PACIENTES CON PAPANICOLAOUS

**INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS
 ESCAMOSAS, TACNA 20015-2017**

		n	%
EDAD	20-29 años	5	7.5 %
	30-39 años	10	15.1 %
	40 a 49 años	27	40.9 %
	50 - 59 años	21	31.9%
	60 y más años	3	4.6 %
	Total	66	100%
ESTADO CIVIL	CASADA	31	46.9%
	CONVIVIENTE	21	31.8%
	SOLTERA	6	9.0%
	DIVORCIADA	3	4.5%
	SEPARADA	5	7.6%
	Total	66	100%
GRADO DE INSTRUCCIÓN	PRIMARIA	4	6.0%
	SECUNDARIA	35	53.0%
	SUPERIOR NO UNIVERSITARIA	9	13.6%
	SUPERIOR UNIVERSITARIA	18	27.2%
	Total	66	100%
OCUPACIÓN	AMA DE CASA	22	33.3%
	EMPLEADA	19	28.7%
	TRABAJADORA INDEPENDIENTE	25	37.8%
	Total	66	100%

Gráfico 01
Factores sociodemográficos de las pacientes con Papanicolaou informados como anomalías epiteliales de células escamosas



En la tabla 01 y gráfico 01 podemos observar la distribución de frecuencia según los principales factores sociodemográficos en el grupo de estudio. Según edad, el 40.9% se encuentra entre 40 a 49 años seguido de un 31.8% entre 50 a 59 años. Según el estado civil, el 46.9% refiere estar casada y el 31.8% en la condición de conviviente. Sólo el 2.9% tenía la condición civil de separada. Respecto al grado de instrucción, el 53% tenía el nivel de secundaria seguido de un 27.2% con el nivel de instrucción superior universitaria. Respecto a la ocupación, el 37.8% era trabajadora independiente seguido de un 22.9% que refería ser ama de casa. El 28.7% tenía la condición de empleada.

TABLA 02

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN DIAGNÓSTICO POR CITOLOGÍA CÉRVICO VAGINAL EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		n	%
DIAGNÓSTICO POR CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL	LIE DE BAJO GRADO (PVH- NIC I)	27	40.9%
	LIE DE ALTO GRADO (NIC II – III)	39	59.1%
	Total	66	100.0%

Según el diagnóstico por citología cérvico vaginal el 59.1% se encuentra en el nivel LIE de alto grado seguido del 40.9% con la LIE de bajo grado

TABLA 03

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN DIAGNÓSTICO POR COLPOSCOPIA EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		N	%
DIAGNÓSTICO POR COLPOSCOPIA	LIE DE BAJO GRADO	12	18.2%
	LIE DE ALTO GRADO	54	81.8%
	Total	66	100.0%

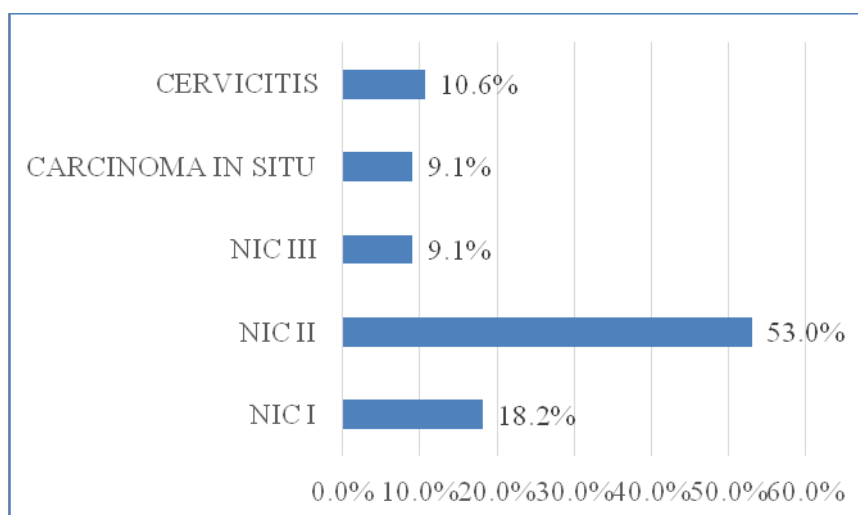
Según el diagnóstico colposcópico, el 81.8% se encuentra en el nivel de LIE de alto grado seguido de un 18.2% en LIE de bajo grado.

TABLA 04

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DIRIGIDA EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		N	%
DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DIRIGIDA	NIC I	12	18.2%
	NIC II	35	53.0%
	NIC III	6	9.1%
	CARCINOMA IN SITU	6	9.1%
	CERVICITIS	7	10.6%
	Total	66	100.0%

Gráfico 02: Diagnóstico por biopsia dirigida



El diagnóstico definitivo es dado por la biopsia dirigida y podemos observar en la tabla 04 y gráfica 02, que el 53% de las pacientes estaban en el estado de NIC II seguido de un 18.2% con NIC I. En proporciones similares se encontraban las pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ y NIC III, 9.1% respectivamente. Sólo el 10.6% presentó el diagnóstico definitivo final de cervicitis.

TABLA 05

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DEL DIAGNÓSTICO POR CITOLOGÍA CÉRVICO VAGINAL Y DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DIRIGIDA EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		Diagnóstico por biopsia dirigida												p
		NIC I		NIC II		NIC III		CARCINOMA IN SITU		CERVICITIS		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diagnóstico por citología cérvico-vaginal	LIE DE BAJO GRADO (PVH- NIC I)	12	44.4%	7	25.9%	0	0.0%	1	3.7%	7	25.9%	27	100.0%	0,00
	LIE DE ALTO GRADO (NIC II – III)	0	0.0%	28	71.8%	6	15.4%	5	12.8%	0	0.0%	39	100.0%	
	Total	12	18.2%	35	53.0%	6	9.1%	6	9.1%	7	10.6%	66	100.0%	

En la tabla 05 podemos observar que de las mujeres con diagnóstico del LIE de bajo grado (n=27), el 44.4% tuvo una confirmación diagnóstica de NIC I y el 25.9% de NIC II. En este grupo, el 25.9% tuvo un diagnóstico definitivo por biopsia de cervicitis.

En el grupo con LIE de alto grado (n= 39), el 71.8% tuvo una confirmación diagnóstica de NIC II, el 15.4% de NIC III y un 12.8% con carcinoma in situ. Podemos afirmar que la frecuencia de carcinoma in situ en el grupo de estudio es de 9.1%.

Hubo una diferencia altamente significativa según el grado dado por diagnóstico por citología cérvico-vaginal y el diagnóstico definitivo por biopsia dirigida (p:0.00)

TABLA 06

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN DIAGNÓSTICO POR COLPOSCOPIA Y DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DIRIGIDA EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		Diagnóstico por biopsia dirigida											p	
		NIC I		NIC II		NIC III		CARCINOMA IN SITU		CERVICITIS		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n		%
Diagnóstico por colposcopia	LIE DE BAJO GRADO	4	33.3%	3	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	5	41.7%	12	100.0%	0,00
	LIE DE ALTO GRADO	8	14.8%	32	59.3%	6	11.1%	6	11.1%	2	3.7%	54	100.0%	
	Total	12	18.2%	35	53.0%	6	9.1%	6	9.1%	7	10.6%	66	100.0%	

En la tabla 06 podemos observar que en el grupo con LIE de bajo grado, (n=12), el 33.3% tenía NIC I seguido de un 25% con NIC II. En este grupo, el 41.7% tuvo el diagnóstico final de cervicitis.

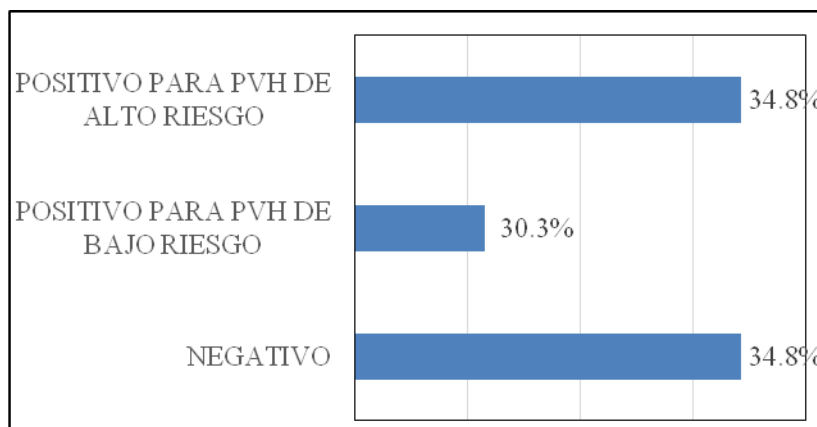
En el grupo de LIE de alto grado (n=54), el 14.8% tenía NIC I y el 59.3% de NIC II, así como un 11.1% con un NIC III. En este grupo con diagnóstico por colposcopia, el 11.1% presentó carcinoma in situ y sólo un 3.7% tuvo un diagnóstico confirmatorio de cervicitis. Hubo diferencia significativa según diagnóstico por colposcopia y el diagnóstico dado por biopsia dirigida, y también proporcionalmente podemos informar que el diagnóstico colposcópico tuvo una certeza alta al diagnosticar el total de los carcinomas in situ (n=6) concordando al 100% con la biopsia dirigida.

TABLA 07

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE LOS RESULTADOS POR CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		N	%
CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH	NEGATIVO	23	34.8%
	POSITIVO PARA PVH DE BAJO RIESGO	20	30.3%
	POSITIVO PARA PVH DE ALTO RIESGO	23	34.8%
	Total	66	100.0%

Gráfico 03: Resultados por captura híbrida para VPH



En la tabla 07 y gráfico 03, se puede observar la distribución de frecuencia de la captura híbrida para VPH. El 34.8% del grupo en estudio presentó un resultado de positivo para VPH de alto riesgo y un 30.3% positivo para VPH de bajo riesgo. El 34.8% resultó ser negativo para la captura híbrida para VPH.

TABLA 08

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN DIAGNÓSTICO POR CITOLOGÍA CERVICAL Y CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH								p
		NEGATIVO		POSITIVO PARA PVH DE BAJO RIESGO		POSITIVO PARA PVH DE ALTO RIESGO		Total		
		N	%	n	%	N	%	n	%	
DIAGNÓSTICO POR CITOLOGÍA CÉRVI- CO-VAGINAL	LIE DE BAJO GRADO (PVH-NIC I)	7	30.4%	10	50.0%	10	43.5%	27	40.9%	0,409
	LIE DE ALTO GRADO (NIC II - III)	16	69.6%	10	50.0%	13	56.5%	39	59.1%	
	Total	23	100.0%	20	100.0%	23	100.0%	66	100.0%	

En la tabla 08 podemos observar que en el grupo con VPH de alto riesgo, el 43.5% tenía un LIE de bajo grado y el 56.5% de alto grado, proporciones muy similares Asimismo aquellos con captura híbrida con resultado positivo para VPH de bajo riesgo el 50% tenía un LIE de grado bajo y el 50% de alto grado, proporciones similares. Finalmente, aquellos que tuvieron un diagnóstico negativo para VPH, el 69.6% tenía el antecedente del LIE de alto grado y un 30.4% de LIE de bajo grado. No existe diferencia significativa según el diagnóstico por citología cérvico vaginal y su asociación a la concordancia de captura híbrida para VPH.

TABLA 09

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICO POR COLPOSCOPIA SEGÚN CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH								P
		NEGATIVO		POSITIVO PARA PVH DE BAJO RIESGO		POSITIVO PARA PVH DE ALTO RIESGO		Total		
		N	%	n	%	n	%	n	%	
DIAGNÓSTICO POR COLPOSCOPIA	LIE DE BAJO GRADO	3	13.0%	3	15.0%	6	26.1%	12	18.2%	0,470
	LIE DE ALTO GRADO	20	87.0%	17	85.0%	17	73.9%	54	81.8%	
	Total	23	100.0%	20	100.0%	23	100.0%	66	100.0%	

Podemos observar que en el grupo con captura híbrida positiva de alto riesgo (n=23), el 73.9% tenía el diagnóstico por colposcopia LIE de alto grado y el 26.1% de LIE de bajo grado. En forma similar, el grupo con captura híbrida para VPH positivo de bajo riesgo (n=20), el 85% presentaba también LIE de alto grado y el 15% LIE de bajo grado. Similarmente, aquellos que tenían una captura híbrida para VPH negativo (n= 23), el 13% presentaba LIE de bajo grado y el 87% el antecedente de LIE de alto grado. Si bien es cierto que el LIE de alto y bajo grado dados por colposcopia están proporcionalmente más cercanos a la probabilidad dar positivo a una captura híbrida para VPH existe también una alta proporción de LIE de alto grado que tuvieron resultados negativos para VPH. Se puede decir que no existe una diferencia significativa que entre el diagnóstico por colposcopia (LIE) y la probabilidad de dar positivo a VPH (p:0.470). Proporcionalmente sí se puede observar que existe una alta tendencia de pacientes con LIE de alto grado que se encuentran con captura híbrida para VPH de bajo y alto riesgo positivos.

TABLA 10

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DEL DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DIRIGIDA SEGÚN LA FRECUENCIA DE CAPTURA HÍBRIDA POR VPH PACIENTES CON

PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH								p
		NEGATIVO		POSITIVO PARA PVH DE BAJO RIESGO		POSITIVO PARA PVH DE ALTO RIESGO		Total		
		n	%	n	%	n	%	N	%	
DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DIRIGIDA	NIC I	4	17.4%	5	25.0%	3	13.0%	12	18.2%	0,810
	NIC II	15	65.2%	8	40.0%	12	52.2%	35	53.0%	
	NIC III	1	4.3%	2	10.0%	3	13.0%	6	9.1%	
	CARCINOMA IN SITU	2	8.7%	2	10.0%	2	8.7%	6	9.1%	
	CERVICITIS	1	4.3%	3	15.0%	3	13.0%	7	10.6%	
	Total	23	100.0%	20	100.0%	23	100.0%	66	100.0%	

En la tabla 10 podemos observar que en el grupo con captura híbrida para VPH de alto riesgo, el 52.2% se encontraba en un estadio de biopsia dirigida de NIC II seguido de un 13% con NIC III y un 8.7% con carcinoma in situ. Un 13% era cervicitis.

En el grupo con VPH positivo de bajo riesgo, el 40% se encontraba con NIC II seguido de un 25% con NIC I. El 10% de este grupo presentó carcinoma in situ.

Finalmente, en grupo que tenía VPH negativo, el 65.2% se encontraba NIC II y el 8.7% con carcinoma in situ.

No hubo diferencia significativa según captura híbrida por VPH y el antecedente de biopsia dirigida (p:0.810). Sí podemos observar proporcionalmente que la probabilidad de dar positivo VPH y tener NIC I, NIC II o cáncer in situ es mayor a ser sólo una cervicitis. Ameritaría estudios posteriores, dado que la probabilidad de cáncer in situ estuvo similarmente presente en los grupos de captura híbrida para VPH negativo (8.7%), VPH de bajo riesgo (10%) y VPH de alto riesgo (8.7%).

TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y RESULTADO DE CAPTURA HÍBRIDA PARA

VPH EN PACIENTES CON PAPANICOLAOUS INFORMADOS COMO ANORMALIDADES EPITELIALES DE CÉLULAS ESCAMOSAS TACNA 20015-2017

		CAPTURA HÍBRIDA PARA VPH								P
		NEGATIVO		POSITIVO PARA PVH DE BAJO RIESGO		POSITIVO PARA PVH DE ALTO RIESGO		Total		
		N	%	n	%	n	%	n	%	
EDAD	20-29 años	0	0.0%	3	15.0%	2	8.7%	5	7.6%	0,553
	30-39 años	5	21.7%	3	15.0%	2	8.7%	10	15.2%	
	40 a 49 años	9	39.1%	9	45.0%	9	39.1%	27	40.9%	
	50 - 59 años	8	34.8%	5	25.0%	8	34.8%	21	31.8%	
	60 y más años	1	4.3%	0	0.0%	2	8.7%	3	4.5%	
	Total	23	100.0%	20	100.0%	23	100.0%	66	100.0%	
ESTADO CIVIL	CASADA	11	47.8%	11	55.0%	9	39.1%	31	47.0%	0,897
	CONVIVIENTE	6	26.1%	5	25.0%	10	43.5%	21	31.8%	
	SOLTERA	2	8.7%	2	10.0%	2	8.7%	6	9.1%	
	DIVORCIADA	1	4.3%	1	5.0%	1	4.3%	3	4.5%	
	SEPARADA	3	13.0%	1	5.0%	1	4.3%	5	7.6%	
	Total	23	100.0%	20	100.0%	23	100.0%	66	100.0%	
GRADO DE INSTRUCCIÓN	PRIMARIA	2	8.7%	1	5.0%	1	4.3%	4	6.1%	0,902
	SECUNDARIA	11	47.8%	13	65.0%	11	47.8%	35	53.0%	
	SUPERIOR NO UNIVERSITARIA	3	13.0%	2	10.0%	4	17.4%	9	13.6%	
	SUPERIOR UNIVERSITARIA	7	30.4%	4	20.0%	7	30.4%	18	27.3%	
	Total	23	100.0%	20	100.0%	23	100.0%	66	100.0%	
OCUPACIÓN	AMA DE CASA	8	34.8%	7	35.0%	7	30.4%	22	33.3%	0,858
	EMPLEADA	7	30.4%	4	20.0%	8	34.8%	19	28.8%	
	TRABAJADORA INDEPENDIENTE	8	34.8%	9	45.0%	8	34.8%	25	37.9%	
	Total	23	100.0%	20	100.0%	23	100.0%	66	100.0%	

No hubo asociación significativa entre los factores sociodemográficos y la probabilidad de dar positivo o negativo en la captura híbrida para VPH ($p < 0.05$)

DISCUSION

En el grupo de estudio, mujeres con papanicolaos informados como anormalidades epiteliales de células escamosas, el 40.9% se encuentra entre 40 a 49 años seguido de un 31.9% entre 50 a 59 años. Según el estado civil, el 46.9% refiere estar casada y el 31.8% en la condición de conviviente. Sólo el 7.6% tenía la condición civil de separada. Respecto al grado de instrucción, el 53% tenía el nivel de secundaria seguido de un 27.2% con el nivel de instrucción superior universitaria. Respecto a la ocupación, el 37.8% era trabajadora independiente seguido de un 33.3% que refería ser ama de casa. El 28.7% tenía la condición de empleada. Las pruebas fueron realizadas en centros asistenciales por personal profesional.

En nuestro estudio, se analizaron los resultados obtenidos por citología vérvico-vaginal, colposcopia y biopsia dirigida. En este sentido se obtuvo que según el diagnóstico por citología cérvico vaginal el 59.1% se encuentra en el nivel LIE de alto grado seguido del 40.9% con la LIE de bajo grado y según el diagnóstico colposcópico, el 81.8% se encuentra en el nivel de LIE de alto grado seguido de un 18.2% en LIE de bajo grado. La prueba confirmatoria de biopsia dirigida reveló que el 53% de las pacientes estaban en el estado de NIC II seguido de un 18.2% con NIC I. En proporciones similares se encontraban las pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ y NIC III, 9.1% respectivamente. Sólo el 10.6% presentó el diagnóstico definitivo final de cervicitis.

En el contraste de concordancia con el diagnóstico confirmatorio dado por biopsia dirigida realizado por nuestra experiencia, de las mujeres con diagnóstico citológico cérvico vaginal de LIE de bajo grado (n=27), el 44.4% tuvo una confirmación diagnóstica de NIC I y el 25.9% de NIC II. El 25.9% tuvo un diagnóstico definitivo por biopsia de cervicitis. En el grupo con LIE de alto grado (n= 39), el 71.8% tuvo una confirmación diagnóstica de NIC II, el 15.4% de NIC III y un 12.8% con carcinoma in situ. La prevalencia de carcinoma in situ en el grupo de estudio fue de 9.1%. Estas diferencias fueron significativas (p:0.00).

Contrastamos también el diagnóstico colposcópico y diagnóstico definitivo por biopsia dirigida, y encontramos que en el grupo con LIE de bajo grado, (n=12), el 33.3% (n=4)

tenía NIC I seguido de un 25% con NIC II (n=3) y un 41.7% (n=5) tuvo el diagnóstico final de cervicitis. En cambio, en el grupo con LIE de alto grado (n=54), el 14.8% (n=8) tenía NIC I y el 59.3% (n=6) de NIC II, un 11.1% (n=6) con un NIC III, el 11.1% (n=2) presentó carcinoma in situ y sólo un 3.7% (n=2) tuvo un diagnóstico confirmatorio de cervicitis. No hubo diferencia significativa según diagnóstico por colposcopia y el diagnóstico dado por biopsia dirigida, pero proporcionalmente podemos informar que el diagnóstico colposcópico tuvo una certeza alta al diagnosticar el total de los carcinomas in situ (n=6) concordando al 100% con la biopsia dirigida. Los niveles de certeza con el diagnóstico definitivo por biopsia se dan en colposcopia de LIE de alto grado comparado con los LIE de bajo grado, donde la certeza es menor. Esta diferencia es altamente significativa. Un diagnóstico colposcópico de LIE de alto grado es más cercano a patología citológica de cualquier nivel que a la presencia de una cervicitis, que es más frecuente en LIE de grado bajo.

Es así como se realiza la captura híbrida para VPH en un grupo bien diferenciado respecto a diagnóstico. Encontramos que el 34.8% del grupo en estudio presentó un resultado de positivo para VPH de alto riesgo y un 30.3% positivo para VPH de bajo riesgo. El 34.8% resultó ser negativo para la captura híbrida para VPH. En aquellas pacientes que tenían VPH de alto riesgo, el 52.2% se encontraba en un estadio de NIC II seguido de un 13% con NIC III y un 8.7% con carcinoma in situ. En el grupo con VPH positivo de bajo riesgo, el 40% se encontraba con NIC II seguido de un 25% con NIC I. El 10% de este grupo presentó carcinoma in situ. Podemos observar proporcionalmente que la probabilidad de dar positivo VPH y tener NIC I, NIC II o cáncer in situ es alta. Ameritaría estudios posteriores, dado que la probabilidad de cáncer in situ estuvo similarmente presente en los grupos de captura híbrida para VPH negativo (8.7%), VPH de bajo riesgo (10%) y VPH de alto riesgo (8.7%).

Carlos Santos-Ortiz encontró que la infección por PVH de alto riesgo era el principal factor de riesgo para cáncer de cuello uterino, con una prevalencia de infección de 17% en las pacientes con cáncer invasor. Lograron tipificar el serotipo de VPH, donde el PVH16 les representó el 59,1% y el PVH18 el 13,4%. En nuestro estudio se podría ampliar el seguimiento tipificando el germen según lo recomendó Santos-Ortiz. El mismo

recomienda que saber esto permite anticipar que la vacuna profiláctica actual podría prevenir por lo menos este mismo porcentaje de casos de cáncer de cérvix.⁵

María Alejandra Piccon, refiere que el cáncer cérvico-uterino (CCU) está fuertemente asociado a la infección por virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) y sigue siendo un problema de salud pública en Latinoamérica. La detección de VPH-AR representa actualmente un valioso componente de las guías clínicas para el tamizaje, manejo y tratamiento del CCU y sus lesiones precursoras. Además, recomienda que una vez incorporada una prueba de VPH en el laboratorio, es esencial que el procedimiento completo sea sometido a un continuo y riguroso control de calidad.¹⁴

Se hace necesario ampliar el estudio con muestras mayores o en estudios de seguimiento a las pacientes con citología sospechosa o colposcopia de LIE bajo grado. Los marcadores de VPH podrías ser monitorizados por serotipos para encontrar aquellos que afectan esta parte del país.

CONCLUSIONES

1. Según edad, el 40.9% de las mujeres con papanicolaous informados como anormalidades epiteliales de células escamosas, se encuentra entre 40 a 49 años seguido de un 31.9% entre 50 a 59 años. Según el estado civil, el 46.9% refiere estar casada y el 31.8% en la condición de conviviente. Respecto al grado de instrucción, el 53% tenía el nivel de secundaria seguido de un 27.2% con el nivel de instrucción superior universitaria. Según ocupación, el 37.8% es trabajadora independiente seguido de un 33.3% que refería ser ama de casa. El 28.7% tenía la condición de empleada.
2. Según el diagnóstico por citología cérvico vaginal el 59.1% se encuentra en el nivel LIE de alto grado seguido del 40.9% con la LIE de bajo grado.
3. Según el diagnóstico colposcópico, el 81.8% se encuentra en el nivel de LIE de alto grado seguido de un 18.2% en LIE de bajo grado.
4. El diagnóstico definitivo dado por la biopsia dirigida revela que el 53% de las pacientes estaban en el estado de NIC II seguido de un 18.2% con NIC I. El 9.1% presentaba carcinoma in situ y una proporción similar, 9.1%, tenía el diagnóstico fisiopatológico de NIC III.
5. Según captura híbrida para virus papiloma humano (VPH). El 34.8% del grupo presentó un resultado de positivo para VPH de Alto Riesgo y un 30.3% positivo para VPH de Bajo Riesgo. El 34.8% resultó ser negativo.

RECOMENDACIONES

1. Debería incluirse en el protocolo del Programa de Prevención y Control del Cáncer de cuello uterino, la captura híbrida para detección y tipificación de Papiloma Virus Humano, en mujeres con citología cérvico-vaginal con anormalidades epiteliales de células escamosas.
2. El Programa de Prevención y Control del Cáncer de cuello uterino, a nivel nacional, debería manejarse como un ente autónomo del Ministerio de Salud, para mejorar así sus logros y metas, como lo hacen la mayoría de países de latinoamérica.

BIBLIOGRAFIA

1. Liga contra el Cáncer, Perú, www.ligacancer.org.pe
2. Sarria Bardales G. “La problemática del Cáncer en el Perú”, INEN, Ministerio de Salud del Perú, Marzo 2014.
3. International Agency for Research on cancer. “Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012”. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
4. Lopez Turpo M., “Características epidemiológicas en el diagnóstico histopatológico del cáncer, Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2006-2015, Tesis para optar el Título de Médico Cirujano, Universidad Privada de Tacna, facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina Humana, Tacna 2016.
5. Dirección Regional de Salud Tacna, www.tacna.minsa.gob.pe
6. Salazar M., Regalado-Rafael R. y colaboradores. “El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el control del Cáncer en el Perú,. Simposio: Cáncer como problema de Salud Pública”. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(1):105-12.
7. Ramos Muñoz W. C. y colaboradores “Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2013”, Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Epidemiología, Noviembre 2013.
8. Poquiona Rojas E., “Epidemiología del Cáncer en el Perú y el Mundo”, Slide Share, Febrero 2015.
9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) “Informe Estadístico 2000-2013”, <http://www.inen.gob.pe/>,
10. Ministerio de Salud del Perú, “Los Cánceres Más Frecuentes” www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2013/cancer/pg
11. García Bendezú L. “El mapa del cáncer cambia por los hábitos de la gente”, Lima Febrero 2014.
12. Ministerio de Salud del Perú, “Guía de Práctica Clínica para la Prevención y manejo del Cáncer de cuello uterino” 2017. www.minsa.gob.pe

13. Morán Viacava F., “Preferencias y satisfacción hacia un programa de tamizaje con pruebas autoadministradas de VPH”, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 12 de Diciembre del 2017
14. Jerónimo J., Alvarez M., “Tamizaje en la era de la vacuna del PVH”, Rev. Per. de Ginecol Obstet. 2007; 53(2):119-123.
15. Piccon M. A., “Detección de Virus del Papiloma Humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino”, Medicina (Buenos Aires) 2013; 73: 585-596
16. Vasquez-Bonilla W., Rotela-Fisch V., Ortiz.Martinez Y., “Virus del papiloma Humano: Revisión de la literatura”, CIMEL 2017; 22(1):72-76.
17. OMS, “Papiloma virus humano (PVH) y cáncer cérvico-uterino”, Marzo del 2015, www.who.int/mediacentre
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), “Virus del papiloma humano genital: La realidad”, CDC Publication No. 99-9086, www.cdc.gov
19. U. S. FOOD & DRUG, “Virus del papiloma humano (VPH)”, www.fda.gov
20. Don S. Dizon, “El Virus de Papiloma Humano”, Hospital de Hoag en California, Julio 26, 2011.
21. De la Fuente-Villarreal D., Guzmán-López S., Barboza-Quintanab O., González-Ramírez A., “Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico”, EL SEVIER, Medicina Universitaria 2010;12:231-8.
22. Fernández Sandí M., Soto Pérez J., “Guía sobre el virus del papiloma humano”, Editorial: DEMAC, 2016.
23. De Sanjosé Llongueras S., García García A., “Virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y Prevención”, Sociedad Española de Epidemiología, 2008.
24. Luis Machi R., “Introducción a la estadística en ciencias de la salud”, 2da. Edición, Editorial Médica Panamericana, 2013.
25. Ruiz Morales A., Gómez Restrepo C., “Epidemiología Clínica”, 2da. Edición, Editorial Médica Panamericana, 2015.
26. Tatti S.; Fleider L.; Tinnirello M.; Caruso R., “Enfoque Integral de las Patologías relacionadas con el Virus del Papiloma Humano. En la era de la vacunación y del tamizaje virológico”, Editorial Médica Panamericana, 2017.

27. Di Saia P., “Oncología Ginecológica Clínica”, Editorial AMOLCA, 8va. Edición, 2015.
28. Karlan B.; Bristow R.; Li A., “Oncología Ginecológica. Práctica Clínica Y Atlas Quirúrgico”, Editorial AMOLCA, 2016.
29. Ministerio de Salud del Perú. “Plan Nacional de Prevención y Control de Cáncer de Cuello Uterino 2017-2021”.
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4232.pdf>
30. Ministerio de Salud del Perú. “Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Cáncer de cuello Uterino”, Junio del 2017.
ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/Prevencion_salud/guia_tecnica_cancer_cuello_uterio.pdf
31. Mateos M., Perez-Castro S., Perez-Gracia M., Rodriguez-Iglesias M., “Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano 2016”. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2016.
32. Rodriguez J., De Agustín D., “Cuadernos de citopatología: Citología ginecológica: Infecciones fúngicas, Virus del papailoma humano”, Editorial Diaz de Santos, 2016.
33. Palacios O., Méndez S., Galarza D., “Promoción de la salud sexual ante el riesgo del virus del papiloma humano en adolescentes”. Hacia promoc. salud., Vol. 21, N°2, Julio - Diciembre 2016.
34. Arévalo A., Arévalo D., Villarroel C., “El cáncer de cuello uterino”, Rev. Méd. La Paz Vol. 23,Nº 2 La Paz 2017.
35. Marañón T., Mastrapa K., Flores Y., Vaillant L., Landazuri S., “Prevención y control del cáncer de cuello uterino”, Correo Científico Médico (CCM), Vol. 21, N° 1, Santiago de Cuba, Holguín, Enero-Marzo 2017.
36. Terán-Figueroa Y., Muñiz-Carreón P., Fernández M., Galán-Cuevas S., y otros, “Repercusión del cáncer cervicouterino en pacientes con limitaciones de acceso a los servicios de salud”, Ginecol Obstet Mex. Vol. 83, N° 3, Marzo 2015.
37. Jerónimo J., “Cáncer de cérvix: reflexiones sobre el tamizaje y manejo”, Rev. Perú. Ginecol. Onstet. Vol. 62, N° 3, Lima Julio-Setiembre 2016.

38. Ministerio de Salud del Perú. “Boletín Epidemiológico del Perú”, del 29 de Enero al 4 de Febrero del 2017, Vol. 26, sem. epide. N° 5.
www.dge.gob.pe/boletin.php
39. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), “Epidemiología del cáncer en el Perú y el mundo”, Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer, 2016.
http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/educacion/01102014_Epidemiologia_Dr%20Poquioma.pdf
40. Sarria-Bardales G., Limache-García A., “Control del cáncer en el Perú: un abordaje integral para un problema de salud pública”. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2013 Vol. 30, N° 1.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA N°:

EDAD	
ESTADO CIVIL	
GRADO DE INSTRUCCIÓN	
OCUPACION	
DIAGNOSTICO CITOLOGICO	
COLPOSCOPIA	
BIOPSIA	
CAPTURA HIBRIDA PARA PVH	