

# Infeción por virus de papiloma humano y *Chlamydia trachomatis* y su implicación en el desarrollo de lesiones cervicales en mujeres de la ciudad de Mérida\*

Drs. Karla Vivas,<sup>1</sup> Luisana Albarracín,<sup>1</sup> Edgar Ruiz,<sup>1</sup> Luis Téllez,<sup>1</sup> Yesenia Moreno,<sup>1</sup> María Eugenia Noguera,<sup>2</sup> Nazira Monsalve,<sup>2</sup> José Andrés Mendoza.<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la infección por virus de papiloma humano y *Chlamydia trachomatis* y su relación con la presencia de lesiones cervicales y cáncer, en mujeres de la ciudad de Mérida.

**Métodos:** Se analizaron muestras de 100 mujeres entre 18 a 73 años de edad, sexualmente activas, evaluadas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, durante 2014 y 2015. Se realizó colposcopia y citología y se detectó virus de papiloma humano mediante reacción en cadena de polimerasa tanto comercial como estandarizada en el Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del estado Mérida. Se identificó virus de papiloma humano de alto riesgo usando reacción en cadena de polimerasa-multiplex comercial. El diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* se obtuvo por inmunofluorescencia directa y reacción en cadena de polimerasa.

**Resultados:** 24 % de las muestras fueron positivas para virus de papiloma humano, 25 % correspondió a virus de alto riesgo. La detección de *Chlamydia trachomatis* fue positiva en 25 %. La coinfección por ambos gérmes fue de 8 %, asociada a lesiones precancerosas en cérvix de 3 pacientes (37,5 %).

**Conclusiones:** La citología y la colposcopia pueden presentar fallas en el diagnóstico de la infección por virus de papiloma humano y *Chlamydia trachomatis*. Se resalta la importancia de la coinfección en el progreso de lesiones pre-malignas, a pesar de no encontrarse correlación con la presencia de virus de alto riesgo.

**Palabras clave:** Virus del Papiloma Humano, *Chlamydia trachomatis*, Cáncer de cuello uterino, Lesiones pre-malignas.

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* infection and the presence of cervical lesions and cancer in women from Mérida state, western Venezuela.

**Methods:** Samples of 100 women between 18-73 years of age, sexually active, were evaluated in the gynecology and obstetrics service of the Autonomous University Hospital of Los Andes, during 2014 and 2015. Colposcopy and cytological studies were performed and papillomavirus was detected using commercial and standardized at the Microbiology and Public Health Laboratory of the state of Mérida polymerase chain reaction. The presence of high-risk papilloma virus was identified by commercial multiplex polymerase chain reaction. *Chlamydia trachomatis* was diagnosed by direct immunofluorescence and polymerase chain reaction.

**Results:** 24 % of the samples were positive for papilloma virus, 25 % corresponding to high-risk. The detection of *Chlamydia trachomatis* showed 25 % positivity. Co-infection with both was 8 %, with an association to precancerous lesions in the cervix of three outpatients (37.5 %).

**Conclusions:** Cytology and colposcopy may present failures in the diagnosis of human papillomavirus infection and *Chlamydia trachomatis*. The importance of co-infection in the progression of pre-malignant lesions is highlighted, although there is no correlation with the presence of high-risk viruses.

**Key words:** Human Papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, Cervical cancer, Pre-malignant lesions.

<sup>1</sup>Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del estado Mérida. Departamento de Microbiología y Parasitología Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida. <sup>2</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida.

\*Este artículo es parte del trabajo de grado como Magister Scientiae en Biología Celular de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes de la Lic. Karla Vivas y para obtener el título de Licenciados en Bioanálisis de Luisana Albarracín y de Edgar Ruiz, en la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvicouterino (CC) es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres en todo el mundo (1), y a pesar de que en Venezuela se mantuvo en primer lugar durante varios años (2,3), en la actualidad, según la Sociedad Anticancerosa de Venezuela (2015), se

considera como la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres venezolanas (4). Hoy en día se conoce que la mayoría de los casos de CC se asocian con la infección por ciertos genotipos del virus del papiloma humano (VPH). Estos genotipos de VPH llamados de alto riesgo (VPH-AR) pueden generar proliferación no controlada de las células infectadas hasta inducir el desarrollo de cáncer cervical, asociado o no a otros factores (1). La población más vulnerable para la infección genital por VPH, suelen ser mujeres con edades comprendidas entre 15 y 24 años (5,6). Estudios previos han revelado que la principal causa del CC es la infección por VPH-AR, como una consecuencia a largo plazo de una infección persistente y no resuelta por estos genotipos virales (7). Los VPH-AR tienen la capacidad de estimular de forma continua el crecimiento tisular, favoreciendo la aparición de mutaciones en el genoma celular, con la consecuente generación de células neoplásicas (8). Una fracción considerable de las infecciones por VPH es auto-limitada (9); en estos casos la persona afectada no suele presentar síntomas clínicos y el área infectada puede ser citológica y colposcópicamente normal (10). En otros casos, las pacientes que contraen infección por VPH-AR pueden desarrollar atipias de células escamosas demostrables por citología y colposcopia; aun cuando estas alteraciones pueden remitir de manera espontánea (11). Los VPH-AR, como principales factores oncogénicos asociados al CC, deben, necesariamente, relacionarse con algunos cofactores de riesgo, como el estado inmunológico de la paciente, el uso indiscriminado de esteroides (hormonas sustitutivas), el tabaquismo y la coinfección con otros microorganismos de la mucosa genital, tales como *Chlamydia trachomatis*. Este último, es uno de los agentes patógenos de mayor prevalencia en infecciones del tracto urogenital que promueve el ingreso de VPH al epitelio cervical debido a la inflamación crónica y a la producción de mutágenos, por lo que parece estar implicado como cofactor en la etiología del CC (5). Gran parte de las infecciones genitales por VPH pueden ser subclínicas, asintomáticas o latentes, razones por las cuales se han desarrollado diferentes técnicas de detección del ADN viral. La evaluación citológica de frotis con la tinción de Papanicolaou, ha sido utilizada como método de pesquisa primaria para la valoración pronóstica y seguimiento de lesiones cervicales de bajo

grado, también para controlar la recuperación luego del tratamiento y además permitir la evaluación de las lesiones de significado incierto que pueden llegar a convertirse en lesiones premalignas (12). Sin embargo, se ha calificado como un método poco objetivo y de bajo valor predictivo para la detección de VPH propiamente dicho, entre otras razones, porque tejidos infectados por VPH no siempre demuestran coilocitosis, además de que no informa sobre el genotipo viral implicado (13). La colposcopia, es a la vez una alternativa y un complemento de la citología (14). El epitelio blanco-acético traduce focos de hiperplasia epitelial debidos a infección por VPH. Sin embargo, en casos de infección latente puede no evidenciarse el epitelio blanco-acético, debido a que aún no se ha iniciado la replicación viral y no hay cambios detectables en el tejido (15,16). La utilización de técnicas de biología molecular para la detección de VPH como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), contribuye a determinar la presencia de pocas copias del genoma viral en el material biológico de la citología y en biopsias de tejido cervical, lo que se traduce en un método de gran sensibilidad, además de lograr la genotipificación, aún si la infección es latente, oculta o el número de partículas virales es bajo (17-19). La PCR detecta VPH en pacientes con infecciones no progresivas e infección latente sin alteraciones citológicas, cuya evolución se desconoce, aún si termina resolviéndose de forma espontánea (20). Este estudio pretende evaluar la presencia de VPH por PCR en contraste con los cambios citológicos y colposcópicos relacionados con lesiones cervicales y la presencia o no de la infección por *Chlamydia trachomatis* mediante dos métodos.

## MÉTODOS

Se aplicó una encuesta clínico-epidemiológica a un total de 100 pacientes sexualmente activas de 18 a 73 años de edad, seleccionadas al azar y evaluadas clínica y colposcópicamente en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) del estado Mérida, Venezuela, durante 2014-2015, luego de firmar consentimiento informado. Las citologías se evaluaron mediante la técnica de Papanicolaou y de acuerdo con los criterios de la clasificación internacional de

Bethesda. La toma de muestra cervical se realizó mediante escobillado con cepillo citológico de exo y endocervix, para frotis (inmunofluorescencia) y para la extracción del ADN, para lo cual se empleó el estuche comercial “AccuPrep® Genomic DNA Extration Kit” (Bioneer®). El ADN genómico fue congelado hasta la detección de VPH mediante PCR de la región génica viral L1 con el estuche comercial “HPV Gene Pack DNA PCR test” (BIORON®) y por PCR estandarizada en el Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del Estado Mérida (LMSPEM) usando los cebadores de consenso GP5+/GP6+ (21). De igual manera, se identificó VPH-AR oncogénico (VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52), mediante PCR-multiplex comercial adicional (BIORON®). Se llevó a cabo la detección de *Chlamydia trachomatis* por inmunofluorescencia directa (IFD) empleando el estuche comercial Pathfinder® (BIO-RAD®) y mediante PCR con el estuche comercial “Flash PCR; Diagnostics GmbH” (BIORON®). Toda la información, así como los resultados obtenidos se analizaron a partir de una base de datos creada mediante la aplicación informática EPI Info versión 7.0 y expresados en tablas y gráficos de distribución de frecuencia, tablas tetracóricas y análisis del estadístico *kappa* para la prueba versus prueba.

## RESULTADOS

Al evaluar las 100 pacientes se halló un promedio de edad de 33,5 años. En su mayoría, se trataba de mujeres solteras y concubinas, procedentes de zonas urbanas de Mérida en 85 % de los casos. Asimismo, más de 50 % manifestó haber tenido su primera relación sexual antes de los 16 años y 72 % expresó su inicio antes de los 17 años; a pesar de que gran parte aseguró que actualmente tenía solo una pareja sexual, 77 % de las participantes afirmó haber tenido dos o más parejas sexuales desde el momento del inicio de la actividad sexual. Un bajo porcentaje refirió ser fumadora (14 %), mientras que 50 % de las mujeres indicó el uso de tratamiento hormonal como método anticonceptivo, así como el empleo del preservativo masculino en solo 10 % de las participantes en este estudio.

La mayoría de los casos de infección por VPH fueron mujeres menores de 45 años (70,8 %); sin embargo, se

encontró que la mayor parte correspondió a aquellas participantes que iniciaron su vida sexual antes de los 17 años. Como se mencionó anteriormente, casi 80 % de las pacientes ha tenido dos o más parejas sexuales, de las cuales se demostró que 83,3 % posee la infección por este patógeno en la actualidad. Se evidenció que las mujeres que emplean tratamiento hormonal como método anticonceptivo tuvieron el mayor porcentaje de infección por VPH (45,83 %). El signo clínico más frecuentemente hallado fue la leucorrea, presente en 40 % de las pacientes *C. trachomatis* positivo.

Analizando los resultados del examen colposcópico, se tiene que 56 % de las pacientes evaluadas tuvo un resultado normal, mientras que 41,5 % mostró una colposcopia sugestiva para VPH (Gráfico 1). Por otro lado, los resultados citológicos reportaron que 23 % de las participantes presentó una citología sugestiva para VPH (Gráfico 2).

Mediante PCR se encontraron 24 casos positivos para VPH (24/100; 24 %), hallazgos conseguidos mediante la aplicación de dos metodologías; la PCR estandarizada en el LMSPEM la cual arrojó 20 % de muestras positivas (20/100), y la PCR comercial realizada solo a 73 pacientes (el kit empleado fue diseñado para menos determinaciones); de las cuales se obtuvieron 9 pacientes positivas para VPH (9/73; 12,3 %). Pese a que se halló una copositividad baja (5 %) en 100 pacientes

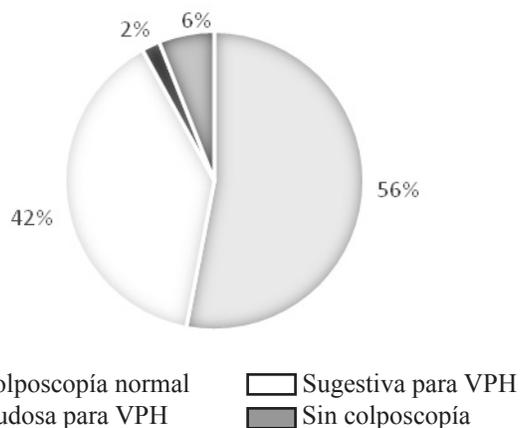


Gráfico 1  
Distribución de frecuencia de los hallazgos colposcópicos

INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* Y SU IMPLICACIÓN EN EL DESARROLLO DE LESIONES CERVICALES EN MUJERES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA

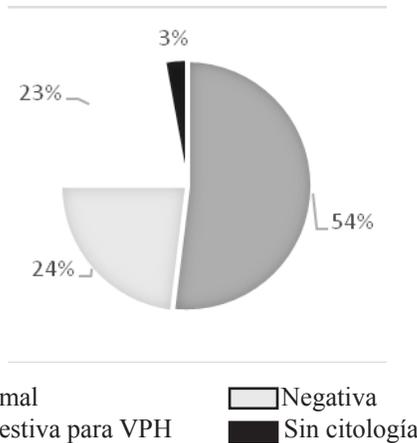


Gráfico 2  
Resultados citológicos

entre los dos métodos, la coincidencia de resultados negativos fue de 76 %. El grado de correlación calculado mediante el coeficiente *kappa* fue de 0,362; lo que muestra una concordancia débil debida posiblemente a la discrepancia entre las estrategias y procedimientos de ambas metodologías (Gráfico 3). La genotipificación de las 24 muestras positivas para VPH por PCR mostró una frecuencia de VPH-AR de 25 % (6/24).

Los resultados para *C. trachomatis* indicaron que 25 pacientes obtuvieron un resultado positivo (25 %, 25/100), hallazgos obtenidos por PCR (18 pacientes) e IFD (18 pacientes) (Gráfico 4). Al comparar las dos metodologías a partir de los resultados obtenidos en las 100 pacientes, se encontró un grado de copositividad y conegatividad de 11 % y 75 %, respectivamente. Dicho de otra manera, de las 25 muestras positivas, 11 coincidieron y en este caso se habla de 44 % de copositividad (11/25), con una concordancia significativa manifestada mediante un coeficiente *kappa* de 0,526.

El análisis de la evaluación de las citologías y los resultados de PCR para VPH, demostró que menos de la mitad (45,8 %) de las pacientes positivas para VPH tuvo una citología sugestiva de la infección viral. En aquellas pacientes a quienes les fue reportada una citología sugestiva para VPH, la PCR reveló que la mitad no tenía VPH (Tabla 1). Del mismo modo, se halló que 50 % de las pacientes positivas para VPH, tuvo un

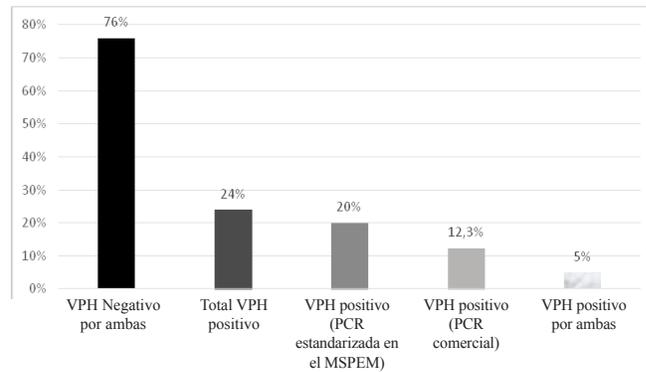


Gráfico 3  
Distribución de frecuencia de los resultados virus de papiloma humano positivo aplicando las dos metodologías moleculares.

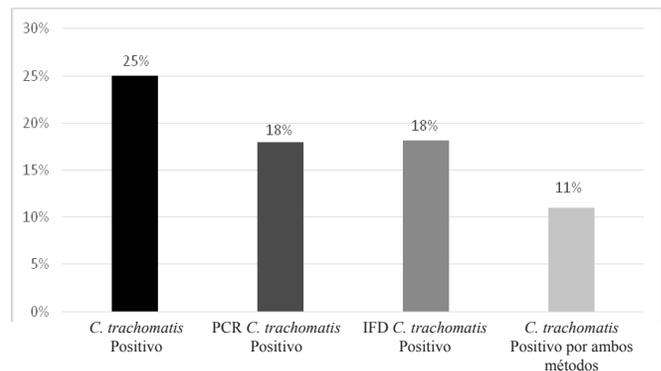


Gráfico 4  
Distribución de frecuencia de los resultados de *Chlamydia trachomatis* positivo por reacción en cadena de polimerasa e inmunofluorescencia directa

Tabla 1  
Análisis citológico en pacientes positivas para virus de papiloma humano por reacción en cadena de polimerasa

Resultado citológico	Totales	%
Sugestiva para virus de papiloma humano	11	45,8
Negativa para virus de papiloma humano, con signos de inflamación	7	29,2
Negativa/normal	4	16,7
Sin citología	2	8,3

estudio colposcópico sugestivo para VPH, mientras que 33,3 % tuvo una colposcopia normal (Tabla 2).

Al valorar los resultados de citología correspondientes a la infección por *C. trachomatis*, se demostró que de las participantes positivas por PCR para dicho patógeno, solo 44 % presentó reporte citológico relacionado con inflamación. De igual forma, 28 % de las mujeres infectadas y detectadas por PCR o IF tenía una citología normal.

Los resultados positivos para la coinfección VPH/*C. trachomatis* mostraron que, del total de pacientes, 8 % presentó la infección por ambos gérmenes, lo que correspondió a 33,3 % de las pacientes VPH positivo y

Tabla 2  
Análisis colposcópico en pacientes positivas para virus de papiloma humano por reacción en cadena de polimerasa

Hallazgo colposcópico	Totales	%
Sugestiva para virus de papiloma humano	12	50
Negativa/normal	8	33,3
Sin colposcopia	4	16,7

32 % de las pacientes *C. trachomatis* positivo (Gráfico 5). La genotipificación de VPH-AR en las pacientes con *C. trachomatis* positivo fue apenas 4 % (1/25).

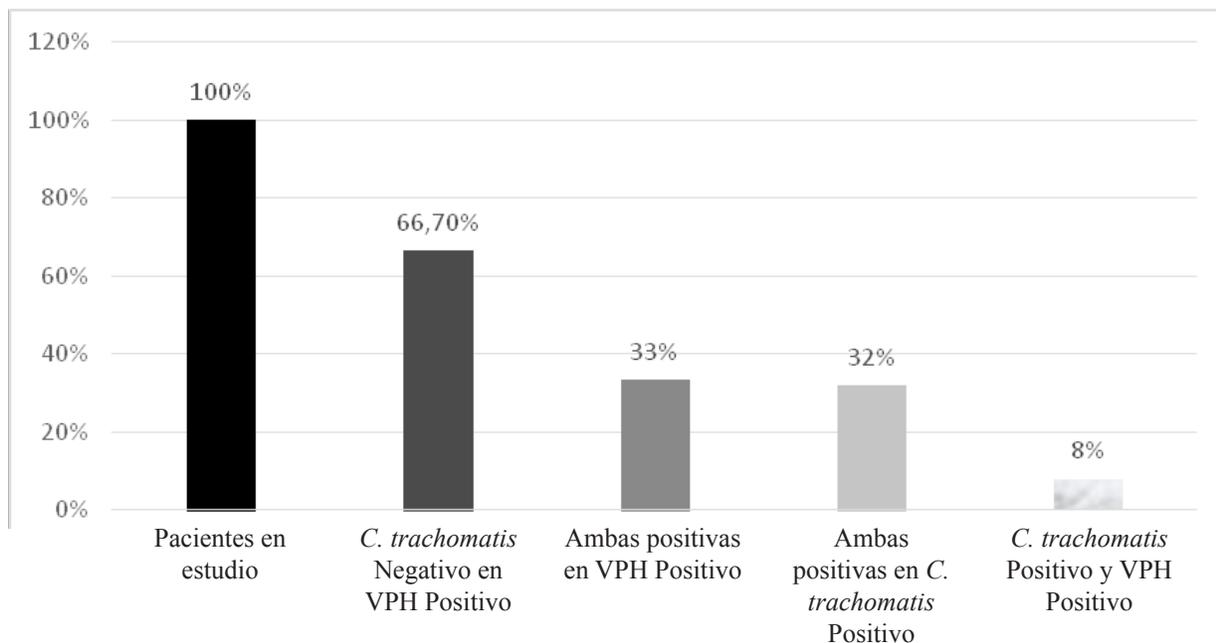


Gráfico 5  
Distribución de frecuencia de los resultados de virus de papiloma humano positivo en pacientes con *Chlamydia trachomatis* negativo/positivo

## DISCUSIÓN

El análisis de este estudio descriptivo de corte transversal ha mostrado que el promedio de edad obtenido (33,5 años) es similar al encontrado en otras investigaciones en Venezuela (21, 22); pero discretamente diferente para los casos positivos con VPH, donde 70,8 % de pacientes VPH positivas halladas en esta investigación correspondió a mujeres menores de 45 años. Téllez y col. (23), en 2015, hallaron que 85 % de las infecciones por VPH se presentó en mujeres menores de 45 años. De la misma forma, Contreras y col. (24), en 2008, detectaron dos picos de prevalencia de VPH; el primero con 33,3 % en mujeres de 25 años o menos, y el segundo 66,6 % en pacientes de 45 a 54 años.

El análisis de los datos del presente estudio arrojó que más de la mitad de las participantes inició su vida sexual antes de los 16 años; datos que son similares a otros estudios. En el año 2004, Oviedo y col. (25), observaron que la mayoría de las pacientes tuvo su primera relación sexual entre los 15 y 16 años de edad. De igual manera, en un trabajo realizado con 824 pacientes en Brasil, se encontró que 53,03 % tuvo su primera relación sexual antes de los 16 años (26), todo lo cual señala la importancia de la educación sexual en países de Latinoamérica y el inicio precoz de la actividad sexual que condicionan la ocurrencia de infecciones genitales.

En cuanto al hábito de fumar, los resultados indican que, de 100 mujeres participantes en este estudio, 14 refirieron ser fumadoras, de las cuales solo 28,57 % tenía VPH positivo. En contradicción con otros estudios, no se encontró una relación proporcional entre la conducta tabáquica y la infección por el VPH; resultado que probablemente se debe al bajo número de pacientes fumadoras. Una de las investigaciones que demuestran el impacto del tabaco en la predisposición para la infección por VPH, es la realizada por Vacarella y col. (27), quienes demostraron que fumar cigarrillos continuamente incrementa el riesgo de padecer CC, con un aumento en la probabilidad de que la infección viral se haga crónica, así como favorece el desarrollo de malignidad en el tejido infectado.

En el presente trabajo se evidenció que las mujeres con tratamiento hormonal como método anticonceptivo tienen mayor frecuencia de infección por VPH, pues de 24 pacientes con VPH, 45,83 % consumen anticonceptivos orales; evidencia que ratifica lo señalado por Ochoa (28) en 2014, quien afirmó que el consumo de estrógenos es un factor de riesgo en la neoplasia cervical. Por otro lado, la frecuencia tan baja (12,5 %) para el uso del condón masculino en pacientes infectadas con VPH, resalta la necesidad de su implementación como método de barrera para proporcionar protección contra la infección viral y otros agentes de transmisión sexual. Estudios afirman que existe una relación inversamente proporcional entre el uso de preservativos y la infección por VPH porque, además de reducir el riesgo de contraer el virus, disminuye también las probabilidades de contraer otras infecciones de transmisión sexual (ITS) y sus consecuencias (29), no obstante se ha demostrado que al no cubrir toda la superficie genital, persiste la probabilidad de contagio (30).

La leucorrea fue el signo más frecuentemente encontrado en las participantes del presente trabajo. Este signo clínico estuvo presente en 40 % de las pacientes positivas para *C. trachomatis*, dato que es consistente con otros estudios, los cuales indican que la leucorrea es uno de los signos mayormente hallados en mujeres con este tipo de infección (31).

Por otro lado, el análisis de los resultados colposcópicos evidenció una baja correlación para el diagnóstico de VPH al observar los resultados de las PCR. Se encontró que entre las pacientes positivas para VPH, la colposcopia fue sugestiva en tan solo la mitad de los casos, sin embargo en comparación a la citología podría considerarse como mejor predictor de la infección por VPH, esto debido a que al realizar el análisis de los resultados de PCR se observa que solo 45,8 % de las muestras VPH positivas tuvieron una citología sugestiva de la infección viral. También se evidenció una citología normal en 16,7 % entre las participantes infectadas con VPH, lo cual indica reportes citológicos falsamente negativos.

Es importante destacar que, en la actualidad, la citología

es el método más empleado para el diagnóstico de CC. Sin embargo, es conocido que presenta un alto porcentaje de falsos negativos y falsos positivos para el diagnóstico de VPH, por lo que la implementación de técnicas moleculares permitiría reducir resultados erróneos, además de minimizar gastos por procedimientos no necesarios.

Habida cuenta de que se encontró 24 % de pacientes infectadas por VPH, en donde la PCR estandarizada en el LMSPEM arrojó 83,3 % de muestras positivas, la PCR comercial 37,5 % y que la copositividad entre los dos métodos fue apenas de 5 % (coeficiente *kappa* 0,362), además de que un cuarto de la población fue identificada con genotipos de VPH-AR, se compararon estos resultados con los reportados por otros autores y se encontró que Almonte y col. (32), señalaron que la prevalencia para VPH en América Latina bordea 25 % a 30 % en mujeres jóvenes. Del mismo modo, en Colombia, un estudio evaluó a 219 mujeres y evidenció 28 % de positividad para VPH-AR (33). También, en otra investigación realizada en Brasil en 2016, se encontró que 20,7 % de la población en estudio estaba infectada por VPH, de las cuales 94,3 % correspondía a VPH-AR (34). A pesar de que en este trabajo se halló un porcentaje bajo de VPH-AR en comparación con las investigaciones mencionadas, se demuestra el alarmante porcentaje de la infección por VPH en las comunidades latinas con el agravante de la presencia de genotipos de alto riesgo oncogénico.

Por otro lado, 25 % de las participantes en este estudio fueron diagnosticadas con *C. trachomatis*. Esta frecuencia es equivalente a la hallada en otros trabajos. En 2008, en Venezuela se realizó un estudio en el que se determinó la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* en 2607 mujeres en edad reproductiva, y se encontró una frecuencia de 25,4 % de casos positivos (35). En otro estudio venezolano, se halló una frecuencia de infección por *C. trachomatis* en pacientes sexualmente activas de 38,4 % (36). En EE.UU., según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, la frecuencia de infección por *C. trachomatis* en las mujeres sexualmente activas para 2001 fue de 23,1 %, aunque para 2013 había aumentado a 46,2 % (37).

Los resultados encontrados para *C. trachomatis* apuntan a que actualmente buena parte de la población femenina se encuentra infectada por este patógeno, que en caso de no ser tratado podría desarrollar enfermedad inflamatoria pélvica, desenlace adverso del embarazo e infertilidad. La prevalencia de *C. trachomatis* en este trabajo y en los demás estudios consultados pone de manifiesto la alta frecuencia que existe en el mundo, afirmación corroborada por varios autores quienes manifiestan que la infección por *C. trachomatis* puede considerarse la ITS más comúnmente reportada en el mundo entero (6, 38, 39).

En cuanto a la posible asociación entre VPH y *C. trachomatis*, en este estudio se encontró 8 % de pacientes que presentó coinfección, de las cuales 37,5 % (3/8) se halló relacionada a la presencia de lesiones cervicales premalignas. Estos hallazgos son análogos a un trabajo chileno de 2016 en el que 21,8 % de las mujeres fueron detectadas con VPH, 11,2 % con *C. trachomatis* y 4,6 % se observaron al mismo tiempo los dos patógenos; en este grupo de pacientes se realizó genotipificación VPH-AR y se detectó 3,3 % de prevalencia (40). También, en otra investigación realizada en Holanda, con 1982 mujeres, previa detección de *C. trachomatis*, en un estudio de seguimiento por un año mediante dos rondas de detección, hallaron que la incidencia de VPH-AR varió de 1,4 % a 8,9 % y la persistencia de 22,7 % a 59,4 %. Estos autores concluyeron que la infección por *C. trachomatis* aumenta el riesgo de infección por VPH-AR y puede aumentar su persistencia (41). En el mismo orden de ideas, un estudio en mujeres de Brasil y Filipinas mostró la relación de VPH/*C. trachomatis* con una frecuencia de 93,8 % y 47,7 %, respectivamente. Los investigadores aseveraron que la infección por estos dos patógenos se asociaba significativamente a CC, ya que determinaron que de las participantes VPH positivas y con *C. trachomatis* tenían 2 veces más riesgo de padecer CC (42).

En conclusión, se demostró que solo 45,8 % de las muestras VPH positivas se asociaron a citologías sugestivas de infección, también se evidenció que casi la mitad de las pacientes con VPH presentó un resultado citológico negativo para la infección. De igual forma, del total de citologías reportadas como positivas, se demostró que 50 % tenía VPH negativo. Por otra parte,

menos de la mitad de las pacientes positivas por PCR para *C. trachomatis*, reportó una citología con resultados inflamatorios que pudieran asociarse indirectamente a esta infección, y un tercio de las mujeres positivas por PCR para *C. trachomatis* tuvo una citología normal. La elevada frecuencia de infección por VPH y por *C. trachomatis* encontrada en este estudio debe alertar sobre las fallas en los sistemas de educación y de prevención sexual en Venezuela. Es importante resaltar que la infección persistente por VPH puede traducirse en el desarrollo posterior de malignidad y a pesar de que solo una minoría de todos los casos de VPH terminan en cáncer de cuello, esta patología cada día cobra mayor auge y trae consigo la disminución de la calidad de vida de las mujeres hasta llevarlas a la muerte. A pesar de esfuerzos mundiales por mejorar esta situación, el cáncer de cuello uterino sigue su avance, particularmente en países menos favorecidos. Las pruebas moleculares y específicamente la PCR, han sido catalogadas como estándar de oro por su alta sensibilidad y especificidad, además de identificar el genotipo viral. Sería conveniente su aplicación como método diagnóstico de rutina, sobre todo en aquellas pacientes con mayor riesgo de infección.

Los autores expresan su agradecimiento a los médicos ginecólogos y residentes de posgrado del Servicio de Ginecología y Obstetricia del IAHULA del Estado Mérida, que colaboraron con la obtención de las muestras y la realización de las colposcopias; al personal del Servicio de Anatomía Patológica del IAHULA donde se evaluaron las citologías y al personal del Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del Estado Mérida por su inestimable colaboración.

## REFERENCIAS

1. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M et al. Introducción a la Biología Celular. 2da Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2006.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). República Bolivariana de Venezuela. Registro Central de Cáncer. División de Oncología. Caracas. 2006. [Revisado 12/09/2015]. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/>
3. World Health Organization/Institut Català d'Oncologia (WHO/ICO). Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and cervical cancer. Summary Report Venezuela Updated year 2007.
4. A tu salud. Caracas: El cáncer en Venezuela habla en números y la SAV lo combate. 2015. [Revisado 14/10/2015]. Disponible en: <http://atusaludenlinea.com/2015/10/14/el-cancer-en-venezuela-habla-en-numeros-la-sociedad-anticancerosa-lo-combate-con-trabajo-y-conviccion/>
5. Deluca G, Marin M, Schelover E, Chamorro E, Vicente L, Albhom M, et al. Infección por Chlamydia trachomatis y Papilomavirus en mujeres con alteraciones citohistológicas de cuello uterino. Medicina (B Aires). 2006; 66 (4): 303 - 306.
6. Low N. Current status of chlamydia screening in Europe. Euro surveill. [En línea] 2004 [Revisado 28/11/2015]; 8 (41): pii2566-en. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/esw.08.41.02566-en>.
7. Carreras R, Xercavins J, Checa M. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Buenos Aires; Médica Panamericana, 2007.
8. Benuto A, Berumen C. Virus oncógenos: el paradigma del virus del papiloma humano. Dermatol Rev Mex. 2009; 53 (5): 234 - 242.
9. Bosch F. Servei d' Epidemiologia i Registre del Càncer. Barcelona, España: Institut Català d'Oncologia, Hospital Durán i Reynals. 2007.
10. Brentjens M, Yeung-Yeu K, Lee P, Tyring S. Human papillomavirus: a review. Dermatol Clin. 2002; 20 (2): 315 - 331.
11. Vargas F, Estrada C. Virus del papiloma e indicaciones de la vacuna tetravalente. Rev Med Cos Cen. 2012; 69 (604): 455 - 459
12. Kissel'jov F. Virus-associated human tumors: cervical carcinomas and papilloma viruses. Biochemistry (Mosc). 2000; 6 (1): 68 - 77.
13. Ball E. Virus Papiloma Humano. Biología Molecular, Genética y Mecanismo Oncogénico. Parte I. Derm Venez. 1998; 36 (4): 136 - 141.
14. Planificador de Acción para la prevención de cáncer de cuello uterino (PATH). RHO Cervical Cancer. EEUU. 2012. [Revisado 28/11/2015]. Disponible en: [www.rho.org](http://www.rho.org)
15. Fazel N, Wilczynski S, Lowe L, Su L. Clinical, histopathologic and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. Dermatol Clin. 1999; 17 (3): 521 - 536.
16. Melo A, Montenegro S, Hooper T, Capurro I, Roa J, Roa I. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX Región-Chile. Rev Med Chil. 2003; 131 (12): 1382 - 1390.
17. Correnti M, Cavazza M, Alfonso B, Lozada C. La

- Infección por el Virus de Papiloma Humano: un problema de salud pública en Venezuela. *Vitae*. 2002; 13: 1-10.
18. Majewski S, Jablonska S. Human papilloma virus associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36 (5 Pt 1): 659 - 85.
  19. Iftner T, Villa L. Chapter 12: Human Papillomavirus Technologies. Oxford Academic. *JNCI Monographs*. 2003; 31: 80 - 8. [Revisado 10/1/2016]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003487>.
  20. Donadio M. HPV. Virus del Papiloma Humano. Laboratorio de Análisis y Diagnóstico Etiológico. [Internet]. Argentina. 2009. [Revisado: 10/01/2016] Disponible en: <http://www.layde.com.ar>
  21. Michelli E, Téllez L, Mendoza J, Noguera M, Milano M, Vera R, et al. Amplification of human papillomavirus early genes for detection of nine genotypes in Venezuelan women. *Invest Clin*. 2013; 54 (4): 392 - 405.
  22. Núñez J, Delgado M, González J, Mindiola R, Velásquez J, Conde B, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. *Invest Clin*. 2009; 50 (2): 203 - 12.
  23. Téllez L, Michelli E, Mendoza J, Vielma S, Noguera M, Callejas D, et al. M Persistent infection with high-risk human papilloma viruses: cohort study, Mérida, Venezuela. *Ecancermedicalscience*. 2015; 9: 579.
  24. Contreras L, Correnti M, Ávila M, Guerrero A, León A. Virus Papiloma Humano (VPH) en contexto ecológico venezolano. (I): diagnóstico citológico y molecular. *Salus*. 2008; 12 (3): 68 - 77.
  25. Oviedo G, Arpaia A, Ratia E, Seco N, Rodríguez I, Ramírez Z. Factores de riesgo en mujeres con infección del virus papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004; 69 (5): 343 - 6.
  26. Gaspar J, Quintana S, Reis R, Gir E. Factores sociodemográficos y clínicos de mujeres con el VPH y su asociación con el VIH. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2015; 23 (1): 74-81.
  27. Vacarella S, Herrero R, Snijders P, Dai M, Thomas J, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol*. 2008; 37(3): 536 - 46.
  28. Ochoa F. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/ III. *Gaceta mexicana de oncología*. 2014; 13 (5): 308 - 15.
  29. Roura E, Iftner T, Vidart J, Krüger S, Bosch F, Muñoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 145.
  30. Fox P, Tung M. Human papillomavirus, burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6 (6): 365 - 81.
  31. Lombardía J, Fernández M. *Ginecología y Obstetricia: Manual de Consulta Rápida*. 2da Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007.
  32. Almonte M, Murillo R, Sánchez G I, Jerónimo J, Salmeron J, Ferreccio C, et al. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. *Salud Publica Mex*. 2010; 52 (6): 544 - 559.
  33. Quiñonez M, Ríos D, Ramírez J, Soto S, et al. Chlamydia trachomatis Frequency in a Cohort of HPV-Infected Colombian Women. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0147504.
  34. Wohlmeister D, Vianna D, Helfer V, Gimenes F, Consolaro M, Barcellos R, et al, Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016; 111 (2): 106 - 113
  35. Urbina M, Medina R, Muñoz G, Sánchez V, Benjamín I, Lerner J. Infección por Chlamydia trachomatis. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010; 70 (2): 90 - 96.
  36. Bastidas G Joya M, Joya A, Sequera M, Arteaga E. Infertilidad e infección por Chlamydia trachomatis en mujeres sexualmente activas del estado Carabobo, Venezuela. *Rev Méd Risaralda*. 2014; 20 (1): 24 - 28.
  37. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Vigilancia de enfermedades de transmisión 2014. 2015. [Revisado: 28/11/2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats14/chlamydia.htm>
  38. Witkin S. Immunological aspects of genital Chlamydia infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002; 16 (6): 865 - 874.
  39. Kucinskiene V, Sutaite I, Valiukeviciene S, Milauskiene Z, Domeika M. Prevalence and risk factors of genital Chlamydia trachomatis infection. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42 (11): 885 - 894.
  40. Melo A, Lagos N, Montenegro S, Orellana J, Vásquez A, Moreno S, et al. Virus papiloma humano y Chlamydia trachomatis según número de parejas sexuales y tiempo de actividad sexual en estudiantes universitarias en la Región de La Araucanía, Chile. *Rev chil infectol*. 2016; 33 (3): 287 - 292.
  41. Vriend H, Bogaards J, van Bergen J, Brink A, van den Broek I, Hoebe C, et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. *Cancer Med*. 2015; 4 (10): 1589 - 1598.
  42. Smith J, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis*. 2002; 185 (3): 324 - 331.

Recibido el 07/11/2017  
Aprobado en enero 2018