



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN SOBRE:**

**“ETIOPATOGENIA DE LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS Y  
CANCEROSAS E INFECCIÓN POR PAPILOMA VIRUS Y SU RELACIÓN CON  
FACTORES DE RIESGO Y MODOS DE VIDA EN PACIENTES FEMENINAS  
DE LA COMUNIDAD DE PILAHUIN”**

*Requisito previo para optar por el título de Médico:*

**Autora:** Reinoso Estrella, Jissela Dayana

**Tutora:** Carrero Castillo, Yenddy Nayghit. PhD

**Ambato – Ecuador**

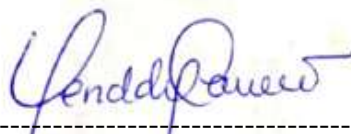
**Julio 2020**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de Tutora del Proyecto de Investigación sobre el tema: **“ETIOPATOGENIA DE LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS E INFECCIÓN POR PAPILOMA VIRUS Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO Y MODOS DE VIDA EN PACIENTES FEMENINAS DE LA COMUNIDAD DE PILAHUIN”** de Jissela Dayana Reinoso Estrella, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, Abril del 2020

**LA TUTORA**



---

Carrero Castillo, Yenddy Nayghit. PhD

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO**

Los criterios emitidos en el presente Proyecto de Investigación: **“ETIOPATOGENIA DE LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS E INFECCIÓN POR PAPILOMA VIRUS Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO Y MODOS DE VIDA EN PACIENTES FEMENINAS DE LA COMUNIDAD DE PILAHUIN.”** Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son considerados responsabilidad de mi persona, como autora del presente Trabajo de Grado.

Ambato, Abril del 2020

### **LA AUTORA**



Reinoso Estrella, Jissela Dayana

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este proyecto de investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi Proyecto de Investigación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de Proyecto de Investigación, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta producción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.

Ambato, Abril del 2020

## **LA AUTORA**



---

Reinoso Estrella, Jissela Dayana

## **APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“ETIOPATOGENIA DE LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS E INFECCIÓN POR PAPILOMA VIRUS Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO Y MODOS DE VIDA EN PACIENTES FEMENINAS DE LA COMUNIDAD DE PILAHUIN.”**, de Jissela Dayana Reinoso Estrella, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Julio del 2020

Para su constancia firman:

---

PRESIDENTE/A

---

1er Vocal

---

2 do Vocal

## **AGRADECIMIENTO**

*A Dios, por ser mi guía, mi fe y mi consuelo en mis momentos de debilidad y darme las fuerzas necesarias para seguir adelante y alcanzar mis objetivos.*

*A mis padres que son los pilares fundamentales de mi vida y fueron mi voz de aliento para levantarme cada mañana y seguir luchando por alcanzar mis metas.*

*A mis hermanos, Jessica y Christian por ser personas extraordinarias, mis modelos a seguir, mis guías y mis mejores consejeros, les agradezco por brindarme su infinito amor y admiración al escoger una carrera tan noble como es la Medicina.*

*A mis sobrinos, Diego David y José Francisco que con sus ocurrencias y vitalidad siempre me sacan una sonrisa y me enseñan lo maravillosa y divertida que puede ser la vida.*

*A mi novio, José David por ser mi apoyo incondicional en todo momento y ser parte de mi formación a lo largo de mi carrera. También doy gracias a mis amigas Guadalupe, Nathaly y Pamela por siempre escucharme y brindarme una amistad sincera.*

*También agradezco a la Dra. Yenddy Carrero quien a más de ser mi tutora y ayudarme con su esfuerzo, paciencia y días de trabajo que involucraron el desarrollo de mi proyecto, me ha brindado su amistad, consejo y cariño.*

*Gracias a todos*

*Jissela Dayana Reinoso Estrella.*

## DEDICATORIA

*A mi tío Alirio Reinoso, quien durante su vida terrenal siempre demostró un amor incondicional hacia mi familia, a pesar de ser un ángel en el cielo, siempre lo llevo en mi mente y mi corazón.*

*A mis padres Elsita y Francisco por esforzarse cada día por mi educación, a mi familia, amigos y todas aquellas personas que me ayudaron a lo largo de este proceso.*

*Los amo infinitamente*

*“He aquí mi secreto, que no puede ser más simple: solo con el corazón se puede ver bien; lo esencial es invisible a los ojos”.*

*Jissela Dayana Reinoso Estrella.*

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDO

PORTADA .....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR .....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO .....	iii
DERECHOS DE AUTOR .....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR .....	v
AGRADECIMIENTO .....	vi
DEDICATORIA .....	vii
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDO .....	viii
ÍNDICE DE TABLAS .....	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	xii
RESUMEN .....	xiii
SUMMARY .....	xiv
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>3</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>4. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
4.1    Epidemiología .....	7
4.2    Cáncer .....	9
4.3    Historia del Cáncer de Cuello Uterino .....	10
4.4    Proceso de Carcinogénesis .....	12
4.5    Lesiones precancerosas y cancerosas del CaCu .....	13
4.6    Factores de Riesgo .....	15
4.6.1    Factores de Riesgo del Hospedero .....	16
4.6.1.1    Actividad sexual precoz .....	16
4.6.1.2    Número de parejas sexuales .....	16
4.6.1.3    Multiparidad o número de embarazos .....	17



4.6.1.4	Plasma seminal .....	17
4.6.1.5	Factor genético .....	18
4.6.2	Factores de Riesgo medio-ambientales o exógenos .....	18
4.6.2.1	Uso de métodos de anticoncepción .....	18
4.6.2.2	Inunosupresión y coinfecciones con el VIH.....	19
4.6.2.3	Tabaquismo .....	19
4.6.2.4	Relación con otras ITS .....	20
4.6.2.5	Condiciones socioeconómicas y culturales .....	21
4.6.2.6	Dietética o estado nutricional .....	22
4.6.3	Factores propios del Virus (VPH) .....	23
4.6.3.1	Virus del papiloma humano (VPH).....	23
4.6.3.2	Ciclo vital del VPH .....	26
4.6.3.3	Clasificación o Genotipos del VPH.....	27
4.6.3.4	Variantes y linajes del VPH.....	28
4.7	Diagnóstico de lesiones de cuello uterino y detección del VPH .....	30
4.7.1	Métodos Diagnósticos Convencionales .....	31
4.7.2	Métodos Diagnósticos Específicos.....	36
4.8	Medidas de prevención y Seguimiento.....	38
4.9	Vacunas contra el VPH.....	43
<b>5.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>
5.1	Objetivo General.....	47
5.2	Objetivos Específicos .....	47
<b>CAPÍTULO II</b>	<b>.....</b>	<b>48</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>.....</b>	<b>48</b>
2.1	RECURSOS Y MATERIALES .....	48
2.2.	METODOLOGÍA .....	49
2.2.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	49
2.2.2	DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA.....	49
2.2.3	POBLACIÓN Y MUESTRA .....	50
2.2.4	BIOÉTICA .....	50
2.2.5	INSTRUMENTOS .....	50
2.2.6	CONSULTA GINECOLÓGICA .....	51
2.2.7	SEGUIMIENTO A LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	51

<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>53</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>53</b>
3.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	53
3.2 RESULTADOS.....	53
3.3.FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE CUELLO UTERINO E INFECCIÓN POR VPH.....	57
3.4.CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS ASOCIADAS A PAPILOMA VIRUS. .61	
3.5. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN A LA COMUNIDAD.....	63
DISCUSIÓN.....	65
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>76</b>
<b>CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>76</b>
4.1. CONCLUSIONES.....	76
4.2. RECOMENDACIONES .....	78
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>79</b>
LINKOGRAFÍAS.....	79
CITAS BIBLIOGRÁFICAS – BASE DE DATOS UTA .....	90
ANEXOS .....	91

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla No 1.</b> Especificidad funcional de las proteínas virales del VPH .....	25
<b>Tabla No 2.</b> Clasificación del VPH según sus manifestaciones clínicas y genotipos asociados.....	28
<b>Tabla No 3.</b> Linajes y sublinajes de variantes virales encontrados en Ecuador .....	30
<b>Tabla No 4.</b> Clasificación de las lesiones cervicales de acuerdo a su cronología .....	32
<b>Tabla No 5.</b> Indicaciones de Colposcofía .....	34
<b>Tabla No 6.</b> Métodos moleculares para la detección del VPH .....	37
<b>Tabla No 7.</b> Cuadro resumen acerca de las Vacunas contra el VPH .....	45
<b>Tabla No 8.</b> Tabla de recursos para Proyecto de Investigación.....	48
<b>Tabla No 9.</b> Distribución de grupos etarios de acuerdo con al positividad o negatividad a infección por VPH .....	56
<b>Tabla No 10.</b> Genotipos encontrados en las pacientes incluidas en el estudio.....	56
<b>Tabla No 11.</b> Número de embarazos en las pacientes incluidas en el estudio.....	58
<b>Tabla No 12.</b> Tipo de relación sexual en las pacientes incluidas en el estudio .....	58
<b>Tabla No 13.</b> Número de compañeros sexuales en las pacientes incluidas en el estudio .....	59
<b>Tabla No 14.</b> Frecuencia de relación sexual en las pacientes incluidas en el estudio.....	59
<b>Tabla No 15.</b> Edad de la primera relación sexual en las pacientes incluidas en el estudio .....	60
<b>Tabla No 16.</b> Antecedentes de otras ITS en las pacientes incluidas en el estudio .....	60
<b>Tabla No 17.</b> Cambios celulares según la positividad del VPH en las pacientes incluidas en el estudio .....	61
<b>Tabla No 18.</b> Progresión de lesiones de acuerdo con el seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio.....	62

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico No. 1</b>	Cáncer de Cuello Uterino – Tasas de Incidencia a nivel mundial.....	8
<b>Gráfico No. 2</b>	Cáncer de Cuello Uterino – Tasas de Mortalidad a nivel mundial.....	8
<b>Gráfico No. 3</b>	Clasificación de lesiones precancerosas de Cuello Uterino .....	15
<b>Gráfico No. 4</b>	Factores de Riesgo en relación al Cáncer Cervical .....	23
<b>Gráfico No. 5</b>	Virus del Papiloma Humano y su estructura genómica.....	24
<b>Gráfico No. 6</b>	Marco del Sistema de Salud Integral según la OMS .....	38
<b>Gráfico No. 7</b>	Componentes claves para un enfoque integral de la OMS para la prevención y control del cáncer de cuello uterino .....	39
<b>Gráfico No. 8</b>	Universo y pacientes incluidas en el estudio .....	51
<b>Gráfico No. 9</b>	Esquema de atención y metodología empleada en las pacientes incluidas en el estudio .....	52
<b>Gráfico No. 10</b>	Distribución de pacientes de acuerdo con la positividad o negatividad a infección por VPH .....	54
<b>Gráfico No. 11</b>	Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo etario .....	54
<b>Gráfico No. 12</b>	Distribución de pacientes por grupo etario de acuerdo con la positividad o negatividad a VPH.....	55
<b>Gráfico No. 13</b>	Distribución de pacientes de acuerdo con los genotipos de VPH encontrados.....	57

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**ETIOPATOGENIA DE LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS Y  
CANCEROSAS E INFECCIÓN POR PAPILOMA VIRUS Y SU RELACIÓN CON  
FACTORES DE RIESGO Y MODOS DE VIDA EN PACIENTES FEMENINAS  
DE LA COMUNIDAD DE PILAHUIN.**

**Autora:** Reinoso Estrella, Jissela Dayana

**Tutora:** Carrero Castillo, Yenddy Nayghit

**Fecha:** Abril del 2020

**RESUMEN**

**Introducción:** Una de las patologías ginecológicas más estudiadas hasta la actualidad es el Cáncer de cuello uterino (CaCu) considerado un grave problema de salud pública debido a sus altas tasas de morbi-mortalidad a nivel mundial, esta situación es distinta en el caso de las comunidades indígenas especialmente en Ecuador, donde existen pocos estudios epidemiológicos acerca del cáncer cervical y su relación con ciertos factores de riesgo, modos de vida e infecciones asociadas principalmente con el Virus del Papiloma Humano (VPH).

**Objetivo:** Correlacionar los factores de riesgo y modos de vida como parámetros que intervienen en la evolución de lesiones cervicales asociadas a Papiloma virus en pacientes femeninas de la comunidad de Pilahuin.

**Metodología:** Mediante un estudio descriptivo prospectivo se seleccionaron un total de 191 pacientes indígenas originarias de la comunidad, a las cuales se les realizó métodos tanto de tamizaje citológico convencional y análisis de las historias clínicas con el fin de encontrar positividad viral y relacionarlas con los factores de riesgo más predisponentes dentro la población.

**Resultados:** Los hallazgos obtenidos indicaron que del total de indígenas estudiadas presentaron una edad promedio de  $35 \pm 12$  años, en donde 32 pacientes mostraron positividad para VPH, con una prevalencia para genotipos de alto riesgo oncogénico correspondiente al 53%. Al analizar los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo o progresión de lesiones precancerosas se encontró que la paridad mayor a 4 gestas y la edad de inicio de actividad sexual entre los 15 a 17 años de acuerdo a la positividad viral son los parámetros de riesgo más influyentes para la población en estudio. Las características clínicas de las lesiones precursoras no mostraron cambios citológicos significativos, en donde la alteración celular más frecuente fueron cambios tipo inflamatorio moderado afectando a 104 de las mujeres indígenas independiente a la positividad o no de VPH. Solo se reportó un caso de NIC I y dos resultados de ASCUS dentro de las pacientes VPH+.

**Conclusión:** Las pacientes incluidas en el estudio de la comunidad de Pilahuin presentan una baja incidencia de lesiones cervicales, datos que pueden ser utilizados para futuras investigaciones con fines epidemiológicos en cuanto a la prevalencia de genotipos circulantes en este tipo de poblaciones y en estudios genéticos.

**PALABRAS CLAVES:** *ETIOPATOGENIA, VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH), LESIONES CERVICALES, FACTORES DE RIESGO, MODOS DE VIDA, MUJERES INDÍGENAS*

**TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO**

**FACULTY OF HEALTH SCIENCES**

**MEDICAL CAREER**

**ETHIOPATHOGENESIS OF PRE-CANCEROUS LESION AND CANCER CERVICAL WITH PAPILOMA VIRUSES INFECTION AND THEIR RELATION WITH RISK FACTORS AND LIVING MODES IN FEMALE PATIENTS OF THE COMMUNITY OF PILAHUIN.**

**Author:** Reinoso Estrella, Jissela Dayana

**Tutor:** Carrero Castillo, Yenddy Nayghit

**Date:** April 2020

**SUMMARY**

**Introduction:** One of the most studied gynecological pathologies until now is cervical cancer (CaCu), which is considered as a serious public health problem due to its high rates of morbidity and mortality worldwide. However, in the native communities specially in Ecuadorian ones, this situation is different because there aren't enough epidemiological studies about cervical cancer and its relationship with certain risk factors, lifestyles and infections primarily associated with Human Papillomavirus (HPV).

**Objective:** To relate risk factors and lifestyles as parameters that are involved in the evolution of cervical lesions associated with Papilloma virus in female patients in Pilahuin community

**Methodology:** Through a prospective descriptive study, 191 native patients from the community were selected to whom conventional cytological screening and clinical stories' analysis in order to find viral positivity and relate them with the most predisposing risk factors within the population.

**Results:** The results showed that out of the total number of natives women studied, they were in an average age of 35-12 years, in which 32 patients showed positivity for HPV, with a prevalence for genotypes of high oncogenic risk corresponding to 53%. When analyzing the most relevant risk factors for the development or progression of precancerous lesions, it was found that the multiparity greater than 4 pregnancies and the age of beginning of sexual activity between 15 to 17 years according to the viral positivity are the most influential risk parameters for the population studied. The clinical characteristics of the precursor lesions didn't show any significant cytological changes, in which the most frequent cellular alteration were moderate inflammatory type changes affecting 104 natives women independent of positivity or non-HPV. Only one case of NIC I and two results of ASCUS were reported in HPV+ patients.

**Conclusion:** Pilahuin's native patients included in the study present a low incidence of cervical lesions, this data could be used in future investigations with epidemiological purposes in terms of the prevalence of circulating genotypes in this type of population and in genetic studies.

**KEY WORDS:** *ETHIOPATHOGENESIA, HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV), CERVICAL INJURIES, RISK FACTORS, LIVING MODES, INDIGENOUS WOMEN*

## **CAPÍTULO I**

### **1. Introducción**

El cáncer de cuello uterino (CaCu) representa un problema de salud pública a nivel mundial, se considera el cuarto más común entre las mujeres, con una incidencia de 10,6%. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 83.200 casos nuevos y que alrededor de 35.680 mujeres fallecen a causa de esta enfermedad (1). Es importante señalar que el CaCu es la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en mujeres y el 80% de los casos ocurre en países en vías de desarrollo (2).

Esta patología constituye un serio problema de salud, debido a su elevada tasa de morbi-mortalidad, ubicándola como la enfermedad neoplásica de mayor frecuencia e incidencia en comparación con Europa y Norteamérica. Según la Sociedad Americana contra el Cáncer se estima que en el 2020 en Estados Unidos existirán alrededor de 13.800 nuevos casos diagnosticados de CaCu, con una mortalidad alrededor de 4.290 mujeres a causa de este padecimiento (3).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), informo que, en el año 2018, más de 72.000 mujeres fueron diagnosticadas de CaCu en diferentes regiones de América, con tasas de mortalidad tres veces más elevadas en América Latina y Caribe en comparación con Norteamérica y Canadá, mostrando una importante diferencia en el cuidado de la salud hacia la población femenina (4). Se considera que América Latina, África Oriental, Asia Meridional y Sudoriental y el Pacífico Occidental, evidencian gran desigualdad en sus sistemas de salud y cuidado de la población afectada donde carecen de programas de cribado. (4, 5).

El CaCu en América latina constituye una gran problemática para el cuidado de la salud en las mujeres representando una de las causas de muerte por cáncer más importantes en mujeres de la región, después del cáncer de pulmón y el cáncer de mama, aunque en países de menor desarrollo como Nicaragua, Bolivia, Honduras, Paraguay, El Salvador y Ecuador continúa liderando considerables tasas de mortalidad (6).

En Ecuador, el cáncer cervicouterino es el padecimiento más usual en la población femenina, datos del Registro Nacional de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (Solca) señalan que en la ciudad capital corresponde al cuarto cáncer más frecuente con el 18,5% mientras que en la ciudad de Guayaquil representa el segundo más habitual con un 17,2% de prevalencia. (7, 8).

A nivel nacional, se conocen datos estadísticos sobre la situación actual de este tipo de cáncer, mostrando que de acuerdo a la zona geográfica, el mayor reporte de casos existe en las ciudades de Loja, El Oro y Guayaquil y en menor incidencia en las ciudades de Cuenca y Quito, a diferencia de otros sectores poco estudiados como son las comunidades indígenas del Ecuador de los cuales no se conoce la casuística real, justificando la necesidad de obtención de datos epidemiológicos y conocer acerca de la etiopatogenia de esta población. Una de las regiones indígenas que muestra una escasa vigilancia epidemiológica es la parroquia rural conocida como Pilahuin, ubicada al sur oeste de la vía Ambato – Guaranda, a las faldas de los nevados Carihuayrazo y Chimborazo. La comunidad de Pilahuin se considera una de las parroquias más extensas del cantón Ambato con un total de 419.5 Km<sup>2</sup>, con un total de 12.128 habitantes de acuerdo a datos del último censo en el 2012. Esta población está compuesta por grupos tanto indígenas como mestizos de los cuales un 91% corresponde a la población indígena, originarios de los pueblos ancestrales Kichwa y Tomabela, por otra parte, el 8% de la población se considera de raza mestiza (9, 10).

El CaCu tanto a nivel mundial como nacional presenta una estrecha relación con múltiples factores de riesgo y modos de vida que influyen en la incidencia y aparición de este tipo de cáncer, el factor de mayor importancia es la infección del virus del papiloma humano (VPH), que se ha establecido como la principal causa de las lesiones cervicales precancerosas y cancerosas debido a una infección persistente o crónica, representando la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo y en las últimas décadas se ha reconocido como una de las principales bases en la génesis de CaCu. Existen otros factores de riesgo que predisponen al desarrollo de esta patología como son: el número de embarazos, tipo de relación, frecuencia y número de compañeros sexuales, inicio de la primera relación sexual, factores ambientales,



sociodemográficos, culturales y antecedentes de otras ITS, entre otros factores que influyen en la patogenia de esta patología. (11).

## **2. Planteamiento del Problema**

El cáncer de cuello uterino (CaCu) representa un problema multifactorial, mostrando anualmente un aumento tanto en su prevalencia como incidencia, por lo tanto, se considera una de las causas de morbi-mortalidad más importantes en el mundo, debido a que se discurre como el cuarto cáncer más común entre las mujeres (1).

El cáncer cervicouterino está considerado como una de las enfermedades neoplásicas ginecológicas más frecuentes, según la Organización Mundial de la Salud a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) se estima que la aparición de nuevos casos de CaCu muestran una cifra aproximada de 527.624 mujeres que padecen de esta enfermedad, con una incidencia del 15.1% por cada 100.000 habitantes y una mortalidad del 7.6% por la misma cantidad de habitantes. En Estados Unidos en el año 2016 se reportaron cifras de 12.984 casos nuevos con una mortalidad de 4.1% por cada 100.000 mujeres confirmando que el CaCu es la segunda causa de muerte en este país (12, 13).

En América Latina se reportan cifras de 83.195 casos nuevos con una incidencia de 17.2% y una mortalidad del 7.4% por cada 100.000 habitantes (12). En Ecuador en el año 2018 se registraron cifras que estimaban una incidencia de 29 por cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad bastante considerable (14).

En el proceso de carcinogénesis en cuello uterino, se ha descrito ciertas infecciones implicadas en la aparición de la patología, siendo la causa principal la infección del virus del papiloma humano (VPH), que se considera agente clave para la aparición de lesiones preinvasivas e invasivas dentro de la histología cervical. Este virus puede detectarse en casi la totalidad de las lesiones cervicales que produce y hasta en el 80% de las lesiones precancerosas, debido a que conlleva a una infección selectiva del

epitelio de la piel y de la mucosa genital, que pueden no mostrar síntomas iniciales o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas (15).

Se estima que la prevalencia del VPH es de 26.8% y se destaca más en las áreas de menor desarrollo como en las regiones de África subsahariana (24%), América Latina y el Caribe (16.1%), Europa del Este (14.2%) y el Sudeste Asiático (14%). Este papiloma virus afecta a mujeres jóvenes en un rango de 20 a 24 años y va disminuyendo con la edad al establecer las relaciones monógamas. La infección constante con el VPH puede progresar a cáncer cervical invasivo si no se trata a tiempo. En Latinoamérica la población femenina presenta un alto riesgo epidemiológico, debido a que cada año se reportan cerca de 68.000 casos nuevos, en donde la mayoría de las mujeres afectadas cuentan con una alta probabilidad de ser transmisoras de este agente etiológico (5).

### **3. Justificación**

El cáncer de cuello uterino (CaCu) constituye un serio problema de salud, debido a su elevada tasa de morbi-mortalidad, representando la enfermedad neoplásica de mayor frecuencia y mortalidad que afecta a la población femenina. El CaCu se desarrolla lentamente, empezando con una infección por el VPH que en algunos casos persiste y da lugar a lesiones precancerosas, que a su vez pueden evolucionar hacia un cáncer invasor si no se detecta ni se trata tempranamente (4, 16).

Las lesiones precancerosas del cuello uterino abarcan una serie de cambios bien diferenciados en las células epiteliales de la denominada zona de transformación (ZT), correspondiente al círculo escamocolumnar del cuello uterino, esta ZT separa el epitelio plano poliestratificado del exocérnix del epitelio cilíndrico endocervical. Las células empiezan a desarrollarse de manera anormal en presencia de una infección crónica por VPH. El CaCu es una de las pocas patologías cuya fase precursora (lesiones precancerosas) persisten durante varios años antes de evolucionar a malignidad, ofreciendo oportunidades de diagnóstico clínico temprano y tratamiento oportuno (5). Se conoce que en caso de que la infección por VPH sobrepase la capacidad del Sistema Inmunitario se convierte en una condición indispensable para

el desarrollo de este tipo de cáncer a largo plazo dependiente de la condición de salud de cada paciente y así mismo a la persistencia del ADN viral en las células infectadas (17).

La infección por el VPH representa la ITS más frecuente a nivel mundial, la diferencia entre los casos de VPH que desarrollan cáncer radica especialmente en el serotipo del virus del que se trate. Se conoce que el VPH posee más de 200 tipos virales identificados y puede clasificarse en 2 grupos, de alto y bajo riesgo oncogénico, según su asociación con el desarrollo del CaCu. Los tipos más comunes de VPH con alto potencial oncogénico son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68, en donde los serotipos 16 y 18 del VPH son causantes de aproximadamente el 70% de los casos de CaCu y de las lesiones precancerosas y cancerosas. Los tipos más comunes de VPH de menor potencial oncogénico son 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81, y pueden causar lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de bajo grado, verrugas genitales (condilomas), lesiones cervicales benignas y rara vez se pueden detectar en neoplasias malignas (5, 18).

En Ecuador según datos estadísticos de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) se realizó un estudio sobre los genotipos que circulan en el país, concluyendo que de las 15 cepas cancerosas del VPH que se mencionaron anteriormente, los genotipos 35 y 52 también afectan recurrentemente a mujeres y hombres. Se conoce que los genotipos circulantes más prevalente en el país son el 16, 18, 58 y de acuerdo algunos otros autores el genotipo 6/11 de acuerdo a las cepas de bajo riesgo oncogénico (19, 91).

Aunque se ha descrito que el VPH es el principal agente etiológico del CaCu y se considera como el factor de riesgo de mayor importancia, la presencia de otras conductas de riesgo tanto exógenos como endógenos pueden incrementar en asociación con el virus el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas y cancerosas que posteriormente debuten en esta patología (20). La relación existente entre los factores de riesgo y el padecimiento de lesiones precancerosas y cancerosas se toma en consideración en las primeras etapas de su desarrollo, debido a que es una patología silente y se ha demostrado que la asociación con las conductas de riesgo va

favoreciendo su desarrollo precoz y cambios histopatológicos a malignidad. Estos factores o conductas de riesgo pueden clasificarse en tres grupos: factores del hospedero, medio-ambientales o exógenos y factores propios del virus (21, 22).

Dentro de los factores de riesgo más influyentes asociados a la infección viral y lesiones precancerosas y cancerosas, se relacionan en su mayor parte con el comportamiento sexual que cada persona adopta, además de su modo de vida. Existen otros factores que intervienen tal como la coinfección con otras ITS asociadas al papiloma virus como en el caso de enfermedades venéreas como la chlamydia, herpes genital, treponema y sobre todo la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), otras conductas a considerar son: la promiscuidad, multiparidad, factores hormonales y hábitos toxicológicos e incluso el estado nutricional puede influir en la progresión de la infección por VPH. Por este motivo es de suma importancia el estudio de factores de riesgo en las poblaciones para establecer estrategias idóneas de prevención y promoción de salud con base en un diagnóstico oportuno de las lesiones precancerosas y cancerosas y las medidas necesarias para la detención de su progresión (23, 24).

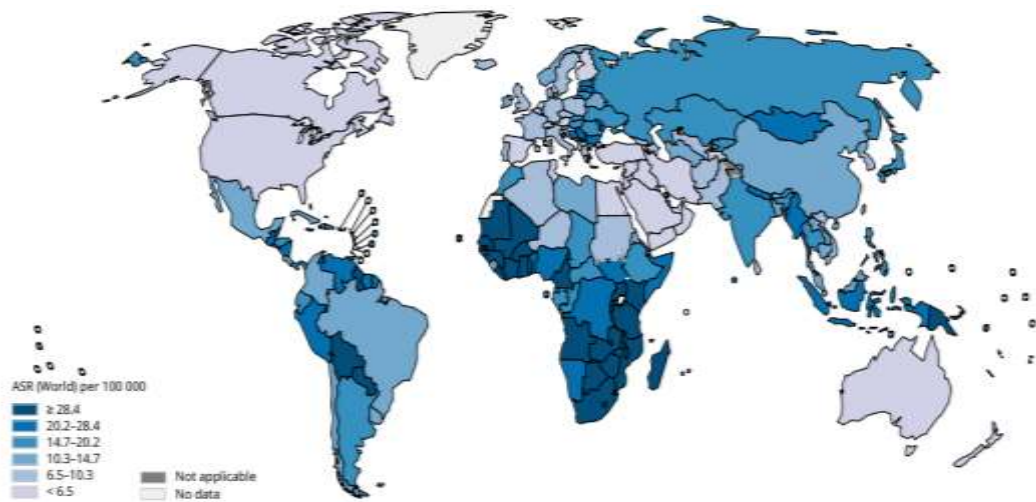
Tomando en consideración todos los problemas y complicaciones que pueden llegar a causar esta enfermedad, se debe considerar como una necesidad urgente de estudio establecer los principales factores de riesgo que contribuyen a la génesis y progresión de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas hacia la malignidad, tomando en cuenta las condiciones socioculturales y epidemiológicas como en el caso de la comunidad de Pilahuin que al ser una comunidad indígena se conoce que las mujeres de esta etnia pudiesen corren mayor riesgo de desarrollar CaCu que la población general y al contar con una poca casuística y datos estadísticos se demuestra la importancia del presente trabajo de investigación, que tiene como fin el prevenir, promocionar y tratar las posibles complicaciones a tiempo estableciendo un diagnóstico y tratamiento oportuno, con la finalidad de impartir una mejor atención de salud, planes de tratamiento y brindar un correcto y constante seguimiento (5).

## **4. MARCO TEÓRICO**

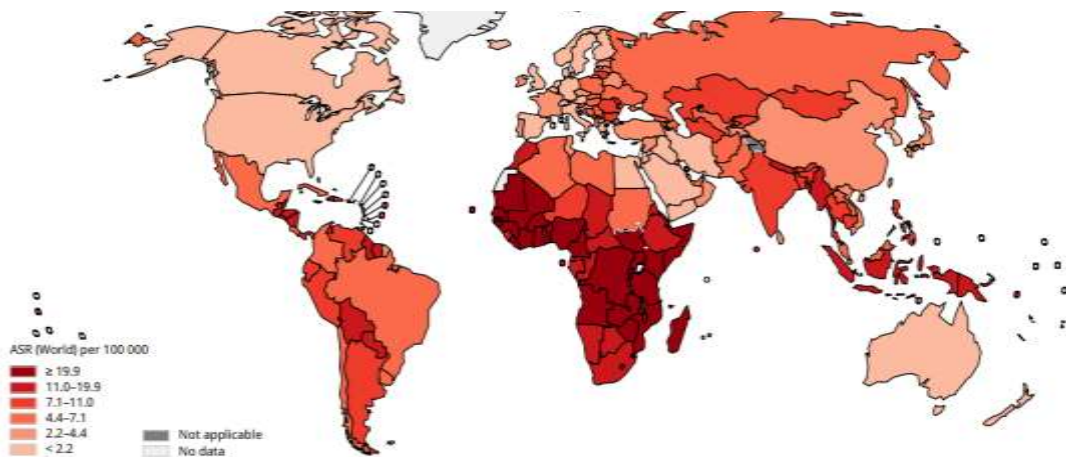
### **4.1 Epidemiología**

El CaCu se considera una de las patologías ginecológicas más graves que afecta a la población femenina, especialmente en países en vías de desarrollo. A nivel mundial ocupa el cuarto lugar entre las causas de mortalidad más frecuentes en la mujer. De acuerdo a informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en conjunto con la American Cancer Society en el 2020 solo en Estados Unidos se estima un reporte de 13.800 casos de cáncer de cuello uterino y que alrededor de 4.290 mujeres fallecieron por esta enfermedad. En cuanto a la incidencia, diversos estudios sugieren una disminución considerable de casos debido a los programas oportunos de cribado y tratamiento efectivo del CaCu, se conoce que del 2007 a 2016, la mayor tasa de incidencia se instauró en mujeres de raza blanca, mientras que en mujeres afroamericanas los valores disminuyeron 2.8% por año, a diferencia de las tasas de mortalidad donde existe una disminución de casos de 2.6% por año en las mujeres afroamericanas, pero dichos valores se mantienen en las mujeres blancas (26, 27).

El cáncer cervical tiene un gran impacto a nivel mundial, mantiene una incidencia de 83.000 casos en países desarrollados y 409.000 casos en países en desarrollo, lo cual muestra una gran diferencia entre los sistemas de salud de las naciones. En el 2018 según datos de la “International Agency for Research on Cancer” (IACR - Globocan 2018) se registran más de 72.000 casos de cáncer cervical (Gráfico No 1) y 34.000 mujeres que murieron a causa de esta patología (Gráfico No 2), las tasas de incidencia más elevadas se producen en África subsahariana y en el sudeste asiático, se conoce que más del 80% de los casos corresponden a América Latina y el Caribe. Los reportes que se registran en América Central y América del Sur son similares a los datos estadísticos de Norteamérica y Europa Occidental, pero con una marcada diferencia en cuanto a las tasas de mortalidad (28).



**Gráfico No 1. Cáncer de Cuello Uterino – Tasas de Incidencia a nivel mundial**  
**Fuente: IACR GLOBOCAN 2018 (34)**



**Gráfico No 2. Cáncer de Cuello Uterino – Tasas de Mortalidad a nivel mundial**  
**Fuente: IACR GLOBOCAN 2018 (34)**

En países europeos como España esta enfermedad corresponde a la onceava neoplasia más frecuente reportando nuevos casos anualmente de 1656 mujeres, con una incidencia de 10,8 por 100.000 y una mortalidad que llegaba a 3.6 por 100.000 mujeres españolas (28, 31).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) lidera un plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino proyectado desde 2018 a 2030 donde se considera que las tasas tanto de incidencia como de mortalidad del cáncer cervical varían entre países, tomando en cuenta las diferencias entre los sistemas de salud de

las naciones, como en el caso de Bolivia donde el CaCu presenta una mortalidad 12 veces mayor a la existente en Canadá. Así mismo se estableció una disminución en la incidencia desde el año 2000 hasta la actualidad en países como México, Brasil, Argentina, Costa Rica y Chile (5).

El cáncer cervicouterino se considera una de las principales causas de mortalidad en América Latina, después del cáncer de mama y del pulmón. Según estudios países latinoamericanos como Nicaragua, Bolivia, Honduras, Paraguay, Salvador y Ecuador mantienen una mortalidad considerable, aunque en los últimos años estas cifras han ido disminuyendo gracias a los diferentes programas de cribado y actividades de promoción y prevención de la salud (29).

En Ecuador el CaCu se mantiene como la segunda causa de muerte de la población femenina ecuatoriana, la incidencia de casos en el país es de 29 por 100.000 mujeres, datos que nos ubican entre los países donde esta patología ha desarrollado un crecimiento considerable durante los últimos años. En el 2014 se registraron 2.094 casos de esta neoplasia y un número aproximado de 1.026 muertes. Las tasas de incidencia se elevaron en un grupo etario de mujeres entre 40 a 64 años. Es importante señalar que estos hallazgos relacionados a la incidencia varían de acuerdo a las regiones del país, se observa una tasa una incidencia más elevada en Cuenca con datos de 31.3 por 100.000, mientras que en la ciudad de Quito existen registros más bajos de 17.1 por 100.000 mujeres. Así mismo se conoce que la ciudad de Guayaquil el CaCu es el segundo cáncer más frecuente y en Quito ocupa el cuarto lugar. Debido a estos datos epidemiológicos la detección temprana y un tratamiento oportuno del cáncer cervical continúa siendo una problemática de salud tanto en el país como a nivel mundial (30).

## **4.2 Cáncer**

Se define “Cáncer” como un proceso de crecimiento celular incontrolado, que puede llegar a desarrollarse en cualquier localización anatómica, según la OMS, el término cáncer hace referencia a un grupo de patologías que provocan una multiplicación y transformación de células normales en células tumorales y luego con invasión hacia

zonas adyacentes del organismo y metástasis, la cual es la principal causa de mortalidad por cáncer. Alrededor del 70% de muerte a favor del cáncer se reflejan en países en vías de desarrollo, donde un tercio de esta mortalidad se encuentra en relación con factores de riesgo principalmente conductuales (32).

El cáncer es una enfermedad multifactorial que requiere de un manejo integral y multidisciplinario debido a que representa las tasas morbimortalidad más elevadas a nivel mundial, según estudios de “American Cancer Society” se estima que el número aproximado de casos nuevos por cáncer alcanzarán a 22 millones para el 2030, en caso de la población femenina se conoce que el cáncer de cuello uterino constituye la neoplasia de mayor frecuencia (32, 33).

De acuerdo a la Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador, ubican al cáncer cervicouterino como una patología de alta mortalidad en comparación a otros tipos de cáncer de mayor letalidad para el país, el CaCu se ubica en el quinto puesto de las neoplasias de mayor mortalidad en el país, después del cáncer gástrico, colon, pulmón y de mama, constituyendo una importante carga para el sistema de Salud, no solo a nivel del nacional, también en Latinoamérica y en países de primer mundo (33).

### **4.3 Historia del Cáncer de Cuello Uterino**

El cáncer cervicouterino es un padecimiento bastante investigado desde la antigüedad, los antecedentes históricos acerca del CaCu se remontan hasta los años 460 a. C. con Hipócrates, un conocido médico griego de la época, quien realizó una amplia investigación acerca del cáncer, en su “corpus Hipocraticum”, la mayoría de estos descubrimientos fueron sobre el cáncer que afectaba a las mujeres de ese tiempo como en el caso del cáncer de piel, seno y útero. Hipócrates, médico y filósofo, intento tratar el cáncer con procedimientos poco convencionales como la traquelectomía, sin tener éxito, pero más tarde en el año de 1940, esta técnica vuelve a su uso mediante la extirpación del cuello uterino donde se creía existía la zona clave de afectación y se realizaba una conexión directa entre el útero y el canal vaginal (14).



Al pasar los años, las investigaciones acerca del cáncer cervical y sus posibles causas fueron desarrollando diferentes suposiciones, uno de las primeras hipótesis se estableció en Verona en 1842 por el médico italiano Domenico Rigoni-Stern, quien, estudiando las muertes por cáncer cervicouterino, descubrió una interesante diferencia en cuanto a la mortalidad entre las monjas y las mujeres casadas de la zona. Mientras las primeras fallecían a causa del cáncer mamario, las mujeres desposadas morían en manos del cáncer de cuello uterino. Después de una larga trayectoria de teorías descabelladas y creencias religiosas y culturales, el pionero italiano dedujo una importante posibilidad de que el cáncer cervical tuviese una relación directa con el contacto sexual que mantenían las mujeres veronesas con sus parejas a diferencia de las mujeres novicias. La teoría de Rigoni no fue aceptada inmediatamente, tuvo que esperar décadas de estudio para su aprobación. En aquella época, los investigadores establecían diversas causas como la infección por el virus Herpes simple tipo 2, una higiene inadecuada en el prepucio del hombre, la circuncisión, un escaso consumo de sal a través de productos del cerdo, entre otras causas de origen religioso como un castigo divino en contra de la promiscuidad sexual. En la segunda mitad del siglo XIX, gracias a los avances técnicos y bacteriológicos, se analizó la probable relación del cáncer de cérvix con una infección de transmisión sexual, la cual no pudo ser comprobada hasta finales de 1960 (14, 35).

En el año 1930, ocurrió otro hecho importante en la historia del cáncer cervical, el Dr. Richard Shope, catedrático de la Universidad de Rockefeller, Estados Unidos, durante una visita de campo junto a un colega cazador, Shope escucho hablar de liebres con cuernos, hecho que llamo mucho la atención del investigador y abrió paso a la hipótesis entre la relación del cáncer con una infección de origen viral. Se observaron durante un tiempo a las liebres y las astas de sus cabezas, tiempo después se descubre que las astas son enormes verrugas de origen vírico, revelación que se logra mediante un experimento que consistía en triturar las astas, filtrarlas en un recipiente de porcelana y analizar partículas minúsculas con las cuales infectaron a liebres sanas. Posterior a este hecho estos animales silvestres desarrollaron las mismas protuberancias después del contagio y este descubrimiento estableció una teoría vírica. Una idea que no se volvió a retomar sino hasta finales de la década de los setenta. Después del estudio con

liebres, el Doctor Harald zur Hausen retoma la teoría de origen viral en 1970, logrando aislar dos cepas del virus del papiloma humano, responsable del 70 % de las neoplasias de cuello uterino (14, 35).

Muchas de las investigaciones acerca del origen del cáncer cervical y la teoría vírica ocurrieron en Viena, durante 1961, donde se realizó el primer congreso internacional sobre citología exfoliativa, durante este evento científico investigadores propusieron una nueva terminología para hablar acerca de esta patología. El cáncer cervicouterino fue desarrollando una historia natural de la enfermedad que comienza con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, continua con lesiones de alto grado, posteriormente desarrollan un carcinoma micro invasivo y luego un carcinoma invasor y finalmente la muerte del huésped (14, 35).

#### **4.4 Proceso de carcinogénesis**

El mecanismo de carcinogénesis cervical, considera al VPH como agente principal en el proceso de transformación celular, iniciando con la intervención del VPH-AR en el epitelio cervical. Los viriones a través de microabrasiones entran en contacto con la capa basal cervical, en donde el patógeno instaura su genoma dentro del núcleo de la célula infectada conocido como episoma. A partir de que la infección viral se establece en las células basales, se inicia la división celular para formar las capas suprabasales. Una vez instaurada la infección por VPH, comienza la replicación viral a cargo de las proteínas E1 y E2. La proteína E2 recluta a E1 para intervenir en la replicación celular y posteriormente en la transcripción viral. Las oncoproteínas E6 y E7 son fundamentales en la carcinogénesis debido a que entorpecen el ciclo celular, provocan una muerte celular programada o apoptosis e interactúan con las proteínas p53 y la proteína del retinoblastoma (pRb) conocidas como proteínas que regulan el ciclo celular (36, 90).

La oncoproteína E6 es uno de los primeros genes en expresarse durante la infección por VPH, bloqueando la apoptosis a través de la degradación de p53, además puede inhibir la función de esta proteína mediante la vía de la ubiquitina junto con la asociación de E6-AP. Al existir una degradación de la proteína p53 se produce una

desregulación total del ciclo celular. Otra de las oncoproteínas que intervienen en la carcinogénesis es E7 que interactúan con pRb para cumplir sus funciones, en especial de replicación celular. Esta serie de intervenciones producen cambios celulares, disminuyendo la funcionalidad de p53, proteína encargada de la protección del ADN en caso de existir alguna afectación celular. Las proteínas virales E6 y E7 son indispensables en la manutención extracromosomal del VPH en estratos basales no diferenciados (90).

Mediante estos procesos moleculares se produce una transformación del epitelio cervical y junto con la expresión continua de estos genes ocasiona un crecimiento neoplásico de las células cervicales en donde la integración del ADN viral a la célula huésped es el principal evento celular que debe ocurrir para el desarrollo del cáncer cervicouterino (36).

El VPH una vez que penetra la capa basal del tejido cervical, comienza el proceso de replicación viral y ensamblaje, procesos que ocurren en diferentes capas del estrato cervical comenzando por las células basales, continua a la capa celular espinosa y va dirigiéndose ascendentemente hacia los estratos superiores. Cuando el genoma viral se encuentra dentro de la estructura celular del huésped puede desencadenar procesos diferentes: una infección latente mediante la expresión de los genes E1, E2, E6 y E7, la conversión de un estado latente a una forma infectante por replicación viral dando lugar a lesiones acuminadas, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) y/o finalmente iniciar con un proceso neoplásico (36, 43).

#### **4.5 Lesiones precancerosas y cancerosas del CaCu**

El cáncer cervical es una patología que se desarrolla de manera progresiva, iniciando generalmente por una infección de algún genotipo de VPH, que, en conjunción a ciertos cofactores, puede permanecer en un estado persistente y dar paso a la aparición de lesiones precursoras que al no contar con diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y medidas de seguimiento pueden llegar a evolucionar a lesiones cancerosas y posteriormente a la muerte del individuo (4).

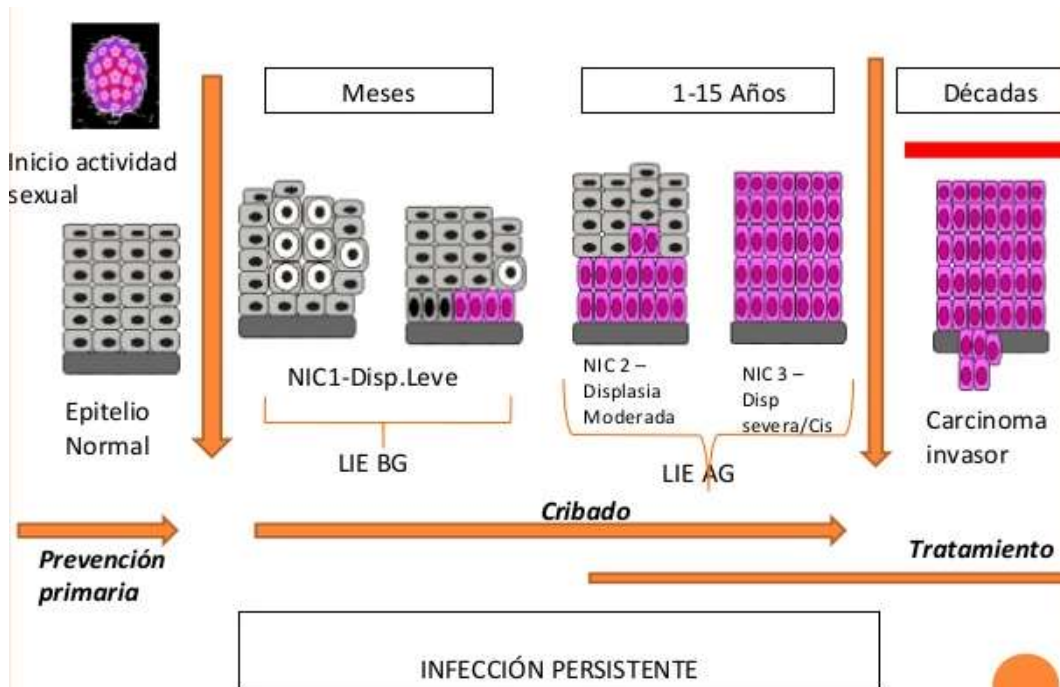
Las lesiones preinvasoras son cambios celulares diferenciados que ocurren en la ZT, donde las células de esta área comienzan a desarrollarse de manera patológica, esta acción se incrementa cuando la mujer es portadora de algún serotipo de VPH y manifiesta una infección viral prolongada. Según la Guía de Práctica Esencial publicada por la OMS, el cáncer cervicouterino representa uno de los pocos casos en que la fase precursora puede permanecer algunos años antes de progresar en cáncer invasor, ofreciendo la oportunidad de aplicar programas de prevención primaria y secundaria en la población (4, 95).

La aparición de lesiones precancerosas comienza una vez que el VPH de alto riesgo oncogénico ingresa en las células epiteliales del cuello uterino e interrumpe las funciones celulares normales y da lugar a cambios particulares del epitelio cervical denominados displasia. La cronología de la evolución celular (Gráfico No 3) de un cérvix sano a un cérvix infectado por papiloma virus, desencadenando el desarrollo de lesiones preinvasivas y de un cáncer invasor, además se ha descrito que las alteraciones celulares pueden ir en ambas direcciones debido a que la mayor parte de células infectadas por VPH pueden sufrir un estado de regresión y en caso de las lesiones preneoplásicas no desarrollar procesos neoplásicos (4, 95).

El desarrollo de este tipo de cáncer está relacionado con el ciclo vital del VPH, donde la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 se incrementan progresivamente desde lesiones cervicales de bajo grado con posibilidades de remisión como la neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC I) o también llamada LIEBG hasta lesiones de mayor complejidad como NIC II – III, también conocidas LIEAG de acuerdo al reporte citológico más utilizados que es el Sistema Bethesda (36).

En las lesiones NIC I según la clasificación de Richard, la mayor parte de las células indiferenciadas se ubican en el tercio inferior del epitelio cervical más profundo y a causa de la persistencia del VPH en el tejido cervical se producen cambios valorables hasta progresar a una neoplasia intraepitelial cervical grado II (NIC II) caracterizada por cambios celulares metaplásicos que provocan una extensión de la lesión cervical cubriendo dos tercios del epitelio. Cuando la lesión evoluciona a NIC III se ha perdido la diferenciación celular y la lesión ya cubre casi en su totalidad el tejido celular

cervical. Finalmente, con ayuda de factores de riesgo que aumentan el proceso de carcinogénesis las lesiones cervicales debutan en la aparición de un carcinoma invasor (4, 36).



**Gráfico No 3. Clasificación de lesiones precancerosas de Cuello Uterino**  
**Fuente: Gravitt P. et al 2017 (88)**

#### 4.6 Factores de Riesgo

El cáncer de cuello uterino se considera una de las patologías ginecológicas de mayor investigación a nivel mundial, debido a sus elevadas tasas de morbi-mortalidad que ha presentado durante las últimas décadas. Muchas de las teorías acerca del proceso de carcinogénesis del CaCu se asocia a varios factores de riesgo y cofactores que intervienen directamente en el desarrollo de lesiones precursoras que, al no contar con un sistema de cribado y detección precoz, pueden llegar a desencadenar un proceso neoplásico. Para clasificar los factores de riesgo, se considera los comportamientos o conductas de riesgo que adopte la persona y el modo de vida que lleve (4).

Algunos autores clasifican los factores de riesgo en exógenos y endógenos, pero una categorización más apropiada es agrupar estas conductas de riesgo en tres conjuntos de actividades (Gráfico No 4) que constituyan factores en relación del hospedero, factores medio -ambientales y factores en relación al VPH (21).

#### **4.6.1 Factores de Riesgo del hospedero:**

##### **4.6.1.1 Actividad sexual precoz**

Muchos de los factores de riesgo se relacionan con el comportamiento sexual que mantiene cada persona. Cuando una mujer comienza su vida sexual a temprana edad, entre los 15 a 17 años se convierte en una importante conducta de riesgo debido a que a inicios de la pubertad la mucosa cervical se encuentra más susceptible a cambios celular y a la acción de agentes carcinógenos. En caso de mujeres en la que su primera relación sexual ocurrió a los 15 años o menor a esta edad, la zona de transformación se encuentra más expuesta a contraer una infección temprana por algún genotipo de riesgo del VPH y en caso de mantener una infección vírica persistente provoca que la unión escamocolumnar del cuello uterino se encuentre en contacto con las oncoproteínas virales del VPH y finalmente predisponga al desarrollo de lesiones precursoras cervicales. Según estudios, mientras menor sea la edad en la que se inicie la actividad sexual, mayor es el riesgo de desencadenar lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino (21, 36)

##### **4.6.1.2 Número de parejas sexuales**

La promiscuidad que adoptan las mujeres especialmente solteras presenta un comportamiento sexual indeterminado debido a los múltiples compañeros sexuales que pueden llegar a tener a lo largo de su vida. Este factor también presenta una estrecha relación con la infección por VPH, de tal manera que el riesgo de contraer una infección viral persiste se rige por el número de compañeros sexuales. Según la OMS, se considera factor de riesgo, mantener relaciones sexuales con más de dos personas y en el caso de superar este número de parejas aumenta la probabilidad de contraer genotipos de alto riesgo de acuerdo a la prevalencia de VPH de la zona (38).

#### **4.6.1.3 Multiparidad o número de embarazos**

Durante el estado de gestación el cuerpo de la mujer sufre una etapa de anemia fisiológica durante el segundo trimestre de embarazo además de un desgaste inmunológico, estas situaciones predisponen el desarrollo de lesiones cervicales preinvasivas y aumenta la susceptibilidad de contraer una infección por VPH. Al comparar casos de mujeres multíparas y nulíparas, la primera presenta un mayor riesgo cerca del 80% de presentar tipos de VPH de alto riesgo y lesiones intraepiteliales, mientras que las mujeres primigestas al no estar sometidas a múltiples traumas cervicales a causa de los partos, el cuello uterino y la zona de transformación no presentan cambios citológicos relevantes y disminuye la probabilidad de infección viral (38, 39).

#### **4.6.1.4 Plasma seminal**

Existe evidencia donde se describe que el semen puede estar relacionado con infecciones de transmisión sexual o también llamadas ITS, debido a que al existir una coinfección con agentes particularmente bacterias, hongos y virus, el plasma seminal puede proveer de las condiciones apropiadas para mantener la supervivencia del patógeno en el organismo. Zea-Mazo y cols. en el 2010 (85) describen la existencia de una relación entre el plasma seminal con la infección por VPH, en donde la acción de los espermatozoides durante el contacto sexual, pueden llegar a provocar cambios en la unión escamocolumnar en el cérvix de la mujer, hecho que puede ocasionar el desarrollo de lesiones preinvasivas como causa de una infección persistente de VPH que puede ser transmitida durante las relaciones sexuales en la pareja (21).

Estudios demuestran que mujeres monogámicas a pesar de no mantener más de un compañero sexual, si los antecedentes de su pareja cuentan con más de dos compañeras anteriores portadoras de VPH, el riesgo de padecer cáncer cervical aumenta (40).

En la actualidad el semen y el VPH pueden ser causantes de casos de infertilidad masculina, una revisión sistemática y metaanálisis en 2017 estudia esta situación, además de la prevalencia del VPH en el semen, concluyendo que la infección seminal

por papiloma virus puede afectar a la fertilidad masculina, aun no esclareciendo la posible causa etiología y sugiere mayor investigación de la relación entre el VPH y la salud reproductiva (86).

#### **4.6.1.5 Factor genético**

El virus del papiloma humano se considera el agente oncogénico responsable del desarrollo del CaCu, la susceptibilidad genética a la infección crónica por VPH considerando el polimorfismo y las mutaciones representan un importante factor de riesgo para el progreso de neoplasias a nivel cervicouterino (36, 41).

### **4.6.2 Factores de Riesgo medio – ambientales o exógenos:**

#### **4.6.2.1 Uso de métodos de anticoncepción**

De acuerdo a estudios multicéntricos se ha demostrado que el uso prolongado de anticoncepción oral mayor de cinco años aumenta el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino, especialmente en mujeres portadoras y con una infección por VPH ya conocida. Los factores hormonales como el estrógeno y la progesterona también actúan como cofactores aumentando la incidencia del cáncer cervical debido a que afectan al epitelio cervical, incrementando la proliferación celular y la actividad transcripcional de las oncoproteínas E6 y E7. La infección por VPH es directamente proporcional al comportamiento sexual de la persona y modos de vida, es por eso que los métodos de barrera como en condón masculino entre los más utilizados hasta la actualidad disminuye la posibilidad de contraer una infección viral e incluso otro tipo de ITS (21, 42).



#### **4.6.2.2 Inmunosupresión y coinfecciones con el Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH)**

Las mujeres pueden desarrollar inmunodepresión, como consecuencia a enfermedades como el VIH o tratamientos inmunosupresores, ante estas situaciones el riesgo de aparición del cáncer aumenta (41).

El VIH provoca un estado de inmunodepresión en el individuo, favoreciendo la persistencia de una infección latente y evolución a lesiones cancerosas en mujeres portadoras de papiloma virus. El VIH en relación con el VPH se caracteriza por alterar la evolución natural de la infección por VPH y en la génesis del CaCu, desencadenando un comportamiento celular mucho más agresivo e invasivo para el epitelio cervical favoreciendo el desarrollo de lesiones premalignas que pueden progresar mucho más rápido a un carcinoma in situ. Se conoce que mujeres portadoras de VIH que no reciben un tratamiento antirretroviral (AVR) oportuno poseen un recuento linfocitario CD4 demasiado bajo, aumenta los efectos inmunosupresores y predisponiendo la aparición del cáncer cervical (44).

En un estudio de cohorte publicado en 2017, demuestra que la persistencia del papiloma virus en mujeres portadoras de VIH es superior comparado con mujeres no infectadas. La investigación concluye que, al incorporar medidas de prevención y seguimiento adecuadas, la incidencia del cáncer cervicouterino no muestra diferencia entre pacientes VIH positivo o negativo (41).

#### **4.6.2.3 Tabaquismo**

En mujeres que presenten infecciones asociadas al VPH, se conoce que el tabaquismo actúa como uno de los factores de riesgo más relevantes en la progresión de lesiones cervicales especialmente en mujeres fumadoras crónicas. El tabaco aumenta el riesgo de desarrollar CaCu en mujeres cuyo hábito de fumar sea de larga data o en mujeres fumadoras pasivas, esto ocurre debido a los posibles efectos tóxicos de los derivados

del tabaco (nicotina y cotinina), los cuales provocan cambios celulares carcinógenos en la mucosa cervical (36).

De acuerdo a Feng y cols. (87) en un estudio transversal realizado en China, se examina la relación del tabaquismo activo y pasivo en mujeres VPH+, concluyendo una relación significativa entre el tabaquismo activo, la infección por VPH y la progresión de lesiones hacia NIC II o lesiones de mayor complicación oncológica, sin embargo el estudio también menciona que el tabaquismo pasivo representa de igual manera un gran riesgo para el desarrollo del cáncer cervical a causa del mismo efecto mutágeno que encierra el tabaco en cuanto a la transformación del epitelio cervical.

El tabaquismo puede asociarse a la aparición de diferentes tipos de cáncer principalmente el cáncer de pulmón, laringe y estudios han asociado el consumo del tabaco con la presencia de lesiones precursoras y carcinomas que son predominantes en el cáncer cervical (21, 45).

Según estudios, los hábitos tóxicos como el consumo de bebidas alcohólicas junto con al tabaquismo y otros cofactores de riesgo promueven la posibilidad de infección por VPH, en caso del consumo de alcohol se conoce que el etanol ayuda en la inhibición de acciones proteicas en especial de la proteína p53 influyente en el proceso de carcinogénesis del CaCu (45).

#### **4.6.2.4 Relación con otras ITS**

Estudios han demostrado una estrecha relación entre el cáncer cervical con otros tipos de infecciones por transmisión sexual como la sífilis, gonorrea, clamidia, herpes genital y el VIH. Las ITS actúan como coinfecciones aumentando el tropismo viral y en consecuencia la persistencia del VPH en el epitelio cervical (21).

Las mujeres con ITS causadas por agentes como el virus del herpes simple tipo 2 o la *Chlamydia trachomatis* pueden aportar un efecto mutágeno en pacientes portadoras de VPH, no se conoce con exactitud los mecanismo que favorecen la persistencia vírica

y el desarrollo de lesiones intraepiteliales pero se presume que al adquirir una enfermedad venérea el epitelio cervical sufre cambios celulares importantes y mantiene un estado de inflamación crónica hasta lograr la remisión de la enfermedad, aumentando el riesgo de desencadenar procesos neoplásicos (40, 93).

Actualmente, estudios in vitro han demostrado que, en el caso de la Chlamydia, el mecanismo de acción se basa en la ruptura del complejo N-cadherina/catenina, ocasionando el secuestro de la N-cadherina y en consecuencia se altera el epitelio cervical y favorece a la transformación celular dando paso al desarrollo de lesiones preinvasivas (40).

León y cols. (40) en un estudio realizado en Cuba relacionan el VPH con agentes como *Trichomonas vaginalis*, exponiendo que la asociación entre ambas entidades puede incrementar hasta tres veces el riesgo de padecer cáncer cervicouterino. En otra instancia el estudio también describe que la *Gardnerella vaginalis* se encuentra en relación con el CaCu debido a que en el 50 % de pacientes con lesiones cervicales cancerosas se ha detectado la presencia de este agente (40).

#### **4.6.2.5 Condiciones socioeconómicas y culturales**

La condición socioeconómica y cultura aún se mantiene en discusión en cuanto a su relación con el CaCu, debido a que existe diferencias entre factores como el nivel económico, conductas sexuales, creencias culturales y accesibilidad a una buena educación sexual y servicios de salud. Se cree que la incidencia del cáncer cervical se eleva en mujeres de bajos recursos económicos a causa de la falta de accesibilidad a instituciones hospitalarias de primer nivel y en algunas ocasiones por cuestiones culturales su falta de cumplimiento a los programas de tamizaje y prevención primaria. En cambio, en cuanto a las mujeres inmigrantes la teoría se basa en el ámbito cultura y conductas sexuales a las que se encuentren apegadas. En la actualidad el conocimiento acerca de esta patología ha mejorado sustancialmente debido a la continua educación en salud a través de actividad de prevención y promoción desde

centros de atención primaria hasta unidades de mayor complejidad, ayudando a mejorar los métodos de tamizaje y brindando una atención más eficiente (4).

#### **4.6.2.6 Dietética o estado nutricional**

La relación entre el estado nutricional y cáncer cervical sigue en constante investigación, los hábitos dietéticos pueden asociarse a la infección por papiloma virus y conllevar a lesiones preinvasivas debido que al existir una deficiencia de vitamina B6, B12, folatos en caso de mujeres gestantes y metionina influyen en el proceso de carcinogénesis del CaCu. Según la investigación de Navarro y colaboradores en 2011 se asocia a la progresión del cáncer cervical con concentraciones elevadas de glucosa y alteraciones en su metabolismo, debido a la acción oncogénica que presentan los tejidos, a causa del incremento en la glicolisis anaeróbica (21, 39).

Estudios sugieren que una dieta rica en nutrientes antioxidantes, ácido ascórbico y carotenoides pueden tener un efecto protector, ya que ayudan a preservar y evitar daños del ADN a nivel celular, en caso de que una persona mantenga una dieta poca saludable y deficiente de estos nutrientes se aumenta la posibilidad de contraer una infección viral o en algunos casos la evolución de lesiones premalignas hacia un carcinoma invasor (36).

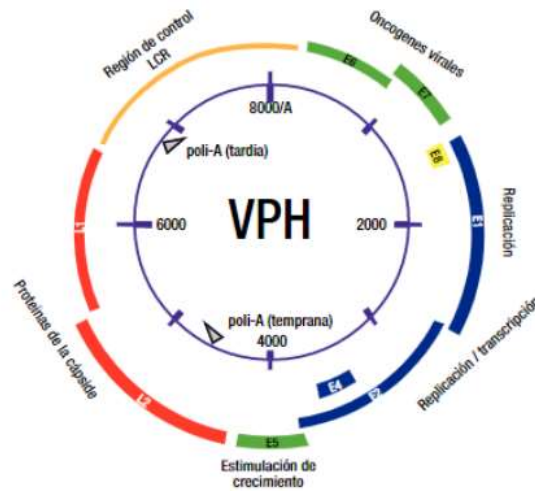


**Gráfico No 4. Factores de Riesgo en relación al Cáncer Cervical**  
 Elaborado por: Reinoso J. (2020)

#### **4.6.3 Factores propios del virus (VPH):**

##### **4.6.3.1 Virus del papiloma humano (VPH)**

El Virus del papiloma humano (VPH) es un patógeno pequeño, perteneciente a la familia Papillomaviridae y al género Papilomavirus. Es un virus de ADN bicatenario de aproximadamente 8Kpb, que no posee envoltura, mide cerca de 52 a 55 nanómetros de diámetro, conformado por cápsides icosaédricas compuestas por 72 capsómeros. Los capsómeros del VPH se encuentran divididos en 60 hexámeros y 12 pentámeros que contiene genoma viral y cuenta con dos proteínas estructurales: L1 y L2. El VPH es un agente viral estable y contiene 8.000 pares de bases en su estructura (46).



**Gráfico No 5. Virus del Papiloma Humano y su estructura genómica**  
**Fuente: Zaldivar G. et al 2012 (47)**

El genoma del VPH está conformado por dos tipos de promotores, el primero conocido como gen o promotor E (Early) que codifica en etapas tempranas de la infección y el promotor tardío L (Late), el cual se encarga de codificar durante las etapas tardías del ciclo de replicación, además el genoma viral presenta una región no codificante llamada región larga de control (LCR). Los genes tempranos se clasifican en: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 y sus funciones se dedican a la codificación proteica implicadas en la replicación, regulación viral y en la capacidad carcinogénica, mientras que los genes tardíos, las proteínas de cápside mayor L1 y menor L2, codifican las proteínas estructurales de la cápside viral. Para que se ejecute la infección por VPH se necesita que el virus ingrese a la capa basal del tejido cervical y penetre a las células para comenzar su división, para este proceso, las proteínas virales (Tabla No 1) que conforman tanto los genes E como L presentan una función específica que participan en el proceso del ciclo vital del VPH (37).

**Tabla No 1. Especificidad funcional de las proteínas virales del VPH**

<b>PROTEINAS VIRALES</b>	<b>ESPECIFICIDAD FUNCIONAL</b>
<b>E1</b>	-Necesario para la replicación del ADN viral y control de la transcripción
<b>E2</b>	-Regulador principal de la transcripción viral génica -Interactúa y recluta la proteína E1 al origen
<b>E3</b>	-Interacción del cito esqueleto para colaborar en el ensamblaje vírico
<b>E4</b>	-Actúa tardíamente en el ciclo vital viral -Facilita el ensamblaje del virus y su emisión
<b>E5</b>	-Induce la proliferación celular no programada -Inhibe la apoptosis -Inhibe el tráfico de complejos de MHC a la superficie celular -Degradación de la proteína supresora del tumor (p53)
<b>E6</b>	-Participa en el proceso de carcinogénesis -Induce la síntesis del ADN y de la telomerasa -Previene la diferenciación celular -Interactúa con cuatro clases de proteínas celulares
<b>E7</b>	-Participa en el proceso de carcinogénesis -Induce a la proliferación celular no programada -Interactúa con factores de transcripción y enzimas remodeladoras de cromatina -Activa los reguladores positivos del ciclo celular e inhibe reguladores negativos y supresores de tumor (p150Rb)
<b>L1</b>	-Proteínas de cápside menor -Ensambla proteínas virales
<b>L2</b>	-Proteínas de estructural menor -Recluta el genoma viral para organizarlo en la cápside

**Fuente: Sanabria J. 2009 (46)**  
**Modificado por: Reinoso J. (2020)**

#### 4.6.3.2 Ciclo vital del VPH

El ciclo vital del VPH depende de la diferenciación del epitelio cervical. El VPH comienza su ciclo de replicación viral infectando a las células del epitelio basal del endocérvix conformado por células troncales y de tránsito que se encuentran constantemente en división celular, formando un reservorio celular en las capas suprabasales del epitelio cervical. Una vez iniciado este proceso, comienza la transcripción genética. El mecanismo en que el papiloma virus alcanza los estratos bajos del epitelio es mediante micro lesiones o abrasiones celulares (46).

Cuando empieza la infección por papiloma virus se activa la expresión de genes virales y da paso a la producción de copias de 20 a 100 que contienen genoma viral y posteriormente se producen los cambios estructurales del virión, la proteína L2 permite que el patógeno se una a través del receptor  $\alpha 6$  – integrina de la célula blanco y una vez que la infección se haya establecido en el tejido basal, el ADN viral permanece en estado episomal y comienza a replicarse en conjunto a la división celular. Cuando el tejido infectado se distingue, comienza la migración desde la capa celular basal y de manera ascendente llega al estrato espinoso y granuloso del epitelio escamoso cervical, donde se inicia la estimulación y replicación viral acumulando viriones en los núcleos celulares. La unión escamocolumnar del cuello uterino se mantiene susceptible a los cambios celulares y a la proliferación del epitelio basal hasta el desarrollo de un epitelio metaplásico (46).

Las proteínas virales E1 y E2 cumplen un papel imprescindible en la amplificación del genoma viral, en cambio las proteínas E4 y E5 actúan en la amplificación del ADN viral (46).

Las oncoproteínas E6 y E7 constituyen un factor predisponente en la carcinogénesis del cérvix, debido a que la infección por VPH una vez que se ha establecido en la célula huésped favorece a la expansión de la lesión a lo largo del tejido cervical. El VPH al ingresar a la célula huésped por vía endosómica, interrumpe la síntesis proteica siendo capaz de utilizar la energía metabólica de las células infectadas y dentro de los



núcleos celulares unirse a genes supresores como el p53 y Rb (proteína supresora tumoral) mediante la acción de las proteínas E6 y E7 (36, 46, 48,96).

El proceso de infección viral culmina una vez que la expresión de las proteínas L1 y L2 se completa, L2 se direcciona a las zonas de replicación viral a través de E2 antes que ocurra los procesos de ensamblaje y expresión de L1. Finalmente, los viriones propiamente establecidos se alojan en el epitelio cervical superficial e inicial la expansión de la lesión precursora en la mucosa cervical (46).

#### **4.6.3.3 Clasificación o Genotipos del VPH**

De acuerdo a la genotipificación del VPH, se clasifica en cinco géneros: Alfapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mu papilomavirus y Nu papillomavirus. Cada variedad presenta diferentes ciclos vitales y provoca patologías distintas dependiente el agente causal del género al que pertenezca (37).

El VPH de la clase Alfapapillomavirus desarrolla la enfermedad en los humanos, este género se subdivide en genotipos de VPH causantes de lesiones cutáneas y mucosas. De igual manera el virus del papiloma humano se clasifica en los grupos de acuerdo a su potencial oncogénico (37), conocidos como:

- **VPH de alto riesgo (AR) en este grupo se encuentran:** 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68
- **VPH de bajo riesgo (BR) en este grupo se encuentran:** 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81.

El VPH – AR con sus genotipos 16 y 18 son los responsables principales en el desarrollo del CaCu, debido a que se encuentran en más del 70% de lesiones precancerosas y cancerosas. El genotipo 68 según la evidencia se considera de probable riesgo oncogénico (37).

El VPH – BR pueden provocar patologías benignas como el caso de la papilomatosis respiratoria recurrente o afectaciones remisibles como las verrugas genitales o condilomas acuminados, este tipo de lesiones en algunos casos pueden estar provocados por los genotipos 6 y 11 (37, 46).

La clasificación del VPH de acuerdo a los genotipos asociados y sus manifestaciones clínicas se expone en la Tabla No 2

**Tabla No 2. Clasificación del VPH según sus manifestaciones clínicas y genotipos asociados**

TIPO DE LESIONES	MANIFESTACIÓN CLÍNICA	GENOTIPOS DE VPH ASOCIADOS
	- Verrugas vulgar o común - Verrugas planas lisas - Verrugas plantares	VPH 2, 4, 7 VPH 3, 10 VPH 1, 2, 4
- Epidermodisplasia verruciformis	- Verrugas planas - Placas similares a pitiriasis	VPH 3, 10 VPH 5, 8; menos común 9,12, 14,15,17,19,20,21,25,36,39,47,49
- Verrugas anogenitales	- Verrugas externas	VPH6,11,40,42,43,44,54,61,72,81,89
- Lesiones orales	- Papilomas orales - Papilomas laríngeos - Carcinoma orofaríngeo	VPH 2,6,7,11,16,18,32,57 VPH 6,11 VPH 16 predominantemente,18
- Lesiones cervicales	- Alto riesgo carcinógeno  - Probable alto riesgo carcinógeno - Bajo riesgo carcinógeno	VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 VPH 68 VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81

**Fuente: Rojo S. 2016 (48)**

**Modificado por: Reinoso J. (2020)**

#### 4.6.3.4 Variantes y linajes del VPH

Al hablar de variantes intratipo del VPH, se conoce que desde hace miles de años, los genotipos del papiloma virus ya existían entre las poblaciones, con genomas virales similares a los de la actualidad. La genética entre los aislados virales presentan una evolución dinámica junto a las poblaciones étnicas y su distribución en el mundo. Gracias a esta situación las variantes virales corresponden los grupos étnicos que colonizaron el continente americano. En caso de los europeos, los grupos inmigrantes se mezclaron con gente nativa de la zona y, en consecuencia, la personas hasta la

actualidad presenta variantes específicas de un grupo étnico originario. La mayoría de los genotipos de VPH cuentan con variantes genómicas que difieren entre ellos debido a su secuencia de ADN viral. Estudios describen que la importancia de las variantes radica en diferenciar la acción oncogénica o propiedades patógenas que pueden llegar a producir en un individuo infectado (48, 49)

Las variantes genéticas se definen cuando la secuencia de nucleótidos de la proteína L1 son diferentes y tomados de un mismo genotipo de VPH. Un tipo de VPH se concreta como un genoma cuando la región de la proteína L1 es diferente de otro genotipo ya conocido, y se nombraría como una nueva variante y al existir un aislamiento de algunos tipos del gen L1 con una diferencia más marcada se definiría como un subtipo (49).

El genotipo VPH 16, es la variante intratipo más investigada, presenta 4 linajes y 9 sublinajes, además forman cinco ramas filogenéticas distribuidas de acuerdo a su origen: europeas (E), asiático – americanas (AA), 2 africanas (Af-1 y Af-2) y asiáticas (As). Existen otra clasificación filogenética menor que es la norteamericana conocido como: 1 (NA1) y AA – G183 / AA – c. Cada variante difiere dependiendo de la geografía poblacional y de factores étnicos y culturales. En caso del VPH 18, se identifican tres ramas filogenéticas: europeas (E), asiático – amerindia (AAI) y africana (Af) (49).

La importancia de la distribución geográfica de las diferentes variantes, se basa en conocer la diversidad de las especies, tipos y variantes de VPH, así como el potencial efecto patógeno que pueden presentar ciertos genotipos de papiloma. El conocer las variantes genéticas puede contribuir en el desarrollo de medidas de prevención como la vacunación o establecer estudios de posibles dianas terapéuticas. En Ecuador las variantes encontradas, presentan sus linajes y sublinajes expuestos en la Tabla No 3. (49).

**Tabla No 3. Linajes y sublinajes de variantes virales encontrados en Ecuador**

<b>GENOTIPO</b>	<b>LINAJE</b>	<b>SUBLINAJE</b>
<b><i>VPH 16</i></b>	A	A1, A2, A3, A4
	B	B1, B2
	C	
	D	
<b><i>VPH 18</i></b>	A	A1, A2, A3, A4, A5
	B	B1, B2, B3
	C	
<b><i>VPH 58</i></b>	A	A1, A2, A3
	B	B1, B2
	C	
	D	D1, D2
<b><i>VPH 33</i></b>	A	A1, A2, A3
	B	
	C	
<b><i>VPH 11</i></b>	A	A1, A2

**Nota:** Europeo (A), Asiático-Americano (B), Africano 1 (C), Africano 2 (D)

**Fuente:** Falcón D. 2019 (91)

**Modificado por:** Reinoso J. (2020)

#### **4.7 Diagnóstico de lesiones de cuello uterino y detección del VPH**

El cáncer de cuello uterino es una de las patologías ginecológicas más estudiadas en la actualidad, hasta la fecha se conoce que el principal factor etiológico corresponde a la infección persistente o crónica del VPH, especialmente de sus genotipos de alto potencial oncogénico. Sin embargo, a través de años de investigación se han desarrollado métodos de tamizaje utilizados para la detección oportuna del CaCu y sus lesiones precursoras hacia un cáncer invasor (50).

Los métodos de tamizaje pueden ser: visual mediante la inspección con ácido acético del 3 al 5% (IVAA) utilizado para observar cambios celulares a nivel cervical, métodos de tamizaje citológicos como el convencional (frotis de Papanicolaou) y el uso de la citología en base líquida (CBL), además de métodos moleculares mediante la detección de ADN de VPH. Existe métodos de diagnóstico en caso de lesiones cervicales preinvasivas como la colposcopia, biopsia y legrado endocervical (LEC), así como métodos de tratamiento empleando la crioterapia, escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) y la conización con bisturí frío (CKC) (4, 51).

#### **4.7.1 Métodos Diagnósticos Convencionales:**

- **Prueba de Papanicolaou**

La prueba de Papanicolaou fue descubierta por el Dr. George N. Papanicolaou en 1940, quien se considera como el padre de la citología exfoliativa, debido a que su prueba contribuyó a la detección del cáncer cervical y otros tipos de cáncer que afectaban al aparato reproductor femenino. Esta prueba también conocida como “Pap test” ayuda en la detección y análisis de células anormales en el cérvix que al no ser tratadas pueden desarrollar lesiones neoplásicas. Se conoce que este estudio citopatológico también puede revelar estados no neoplásicos como inflamaciones e infecciones (52).

Hasta la actualidad, la prueba de Papanicolaou representa el principal método de cribado para la detección de cambios precancerosos inducidos por la infección persistente de virus del papiloma humano (51, 52).

- **Diagnóstico Citológico**

La evolución de la terminología utilizada en el reporte citológico del cáncer cervical, ha ido cambiando en las últimas décadas (Tabla No 4), En 1954 se estableció el sistema de Papanicolaou, clasificación que categorizó por primera ocasión la citología cervical en cinco clases. Para el año 1968 la OMS instauró un sistema descriptivo con la colaboración del Dr. James Reagan, creador de esta nomenclatura en 1958 y se introdujo la terminología “displasias”, categorizándola en leve, moderada y severa, mientras que, en 1978, Richard propone un nuevo término denominado como

neoplasia escamosa intraepitelial (NIC), comparando NIC I y NIC II para displasia leve y moderada y NIC III al hablar de displasia severa y finalmente el término carcinoma in situ (CIS) (53).

El Instituto Nacional del cáncer de Estados Unidos en 1988, realizó un seminario médico con el objetivo de unificar la terminología utilizada en la citología cervical, creando el “Sistema Bethesda” en la que se asigna nuevas denominaciones llamadas lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado (LIEAG - LIEBG). Posteriormente para los años 1991 y 2001, se consolidó la utilidad de este nuevo sistema en la práctica y diagnóstico histológico. La última actualización de la citología cervical se realizó en el año 2014 y se publicó al año siguiente con la intervención de investigadores de más de 59 países, dando apertura al Tercer Atlas del Sistema Bethesda (52, 53).

**Tabla No 4. Clasificación de las lesiones cervicales de acuerdo a su cronología**

SISTEMA DE PAPANICOLAOU 1954	SISTEMA DESCRIPTIVO DE LA OMS 1968	SISTEMA DE NIC RICHARD 1978	SISTEMA DE BETHESDA 1988	SISTEMA DE BETHESDA 2001
<b>Clase I</b> (Benigno)	Negativo a células malignas		Dentro de límites normales	Negativo para lesión intraepitelial
<b>Clase II</b> (Metaplasia/displasia)	- Atipia inflamatoria - Atipia escamosa - Atipia coilocítica		Cambios reactivos ASCUS LIEBG	Cambios reactivos ASC-US/H LIEBG
<b>Clase III</b> (Sospechoso para malignidad)	- Displasia Leve - Displasia Moderada - Displasia Severa	NIC I NIC II NIC III	LIEBG LIEAG	LIEBG LIEAG
<b>Clase IV</b> (Positivas a malignidad)	Carcinoma in-situ	NIC III	LIEAG	LIEAG
<b>Clase V</b> (Positivo para Ca invasor)	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma Invasor

**Fuente: Mendoza K. 2019 (46)**

**Elaborado por: Reinoso J. (2020)**

El Sistema Bethesda trabaja mediante una categorización general, la primera reportando resultados negativos para lesiones intraepiteliales o malignidad y en segunda instancia las posibles anomalías en las células epiteliales esto ocurre

cuando se logra identificar alteraciones celulares de lesiones precancerosas o cancerosas a nivel de células escamosas o glandulares (49, 53).

Cuando existen cambios celulares relevantes en la mucosa cervical se debe especificar el tipo de lesión existente, indicando una posible lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) que mantiene una estrecha relación con la infección de VPH y la displasia leve o NIC I, mientras que al encontrar una lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) se relaciona los términos displasia moderada, severa y carcinoma in situ o también conocidos como NIC II Y NIC III. La clasificación de Bethesda incluyó nuevos términos para identificar células escamosas atípicas como ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), la cual manifiesta cambios citológicos que no permiten descartar completamente la presencia de lesiones intraepiteliales, además de la dificultad diagnóstica a causa de su variabilidad. De acuerdo a investigaciones y actualizaciones en la citología cervical, se logró clasificar dos categorías celulares: ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) y ASCH (células escamosas atípicas que sugieren una lesión intraepitelial de alto grado). El término AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado) íntimamente relacionado con el adenocarcinoma in situ fue remplazado por la nomenclatura AGC (células glandulares atípicas) (52, 53, 91).

De acuerdo a la clasificación SNOMED (Nomenclatura Sistematizada de Medicina) según sus siglas en inglés, el uso de la terminología clínica, multilingüe y codificada aporta hasta la actualidad en los diagnósticos tanto citológicos como histopatológicos del cáncer del cuello uterino, en caso de ICD – O conocido como “Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas” contribuye en la codificación de patologías neoplasias, útiles en la mayoría de los registros acerca del manejo integral del Cáncer a nivel mundial (91).

La citología cervical desempeñada un importante papel diagnóstico en la detección temprana del CaCu, pero como toda prueba de muestreo pueden presentar resultados falsos positivos y falsos negativos, la mayoría de los casos falsos negativos son resultado de una toma de muestra ineficiente y errores en los procesos de detección, mientras que los falsos positivos dependen del carácter subjetivo e interpretación de

quien realiza la evolución citológica. Con el objetivo de reducir los resultados falsos negativos, se desarrolló técnicas de citología líquida (CBL) que ayuda a evitar la toma de muestras inadecuadas y facilita la observación e interpretación celular (53).

- **Colposcopia**

La colposcopia es un examen creado por Hans Hinselmann en 1925, método utilizado para la exploración del cuello uterino, vagina y vulva empleando lentes de aumento, actualmente utilizada cámaras de video o cámaras especializadas para la evaluación. Mediante la aplicación de ácido acético al 5%, ayuda a identificar lesiones cervicouterinas. Este método diagnóstico se emplea en pacientes con resultados citológicos positivos con el fin de corroborar el tipo de lesión precancerosa o cancerosa que presente, orientar la toma de biopsia de acuerdo a la pertinencia del caso y determinar posibles opciones de tratamiento (4).

Existen indicaciones específicas (Tabla No 5) para la realización de la colposcopia son:

**Tabla No 5. Indicaciones de Colposcopia**

<b>INDICACIONES DE COLPOSCOPIA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inflamación severa o persistente</b></li><li>• <b>Infección persistente de VPH</b></li><li>• <b>Reporte citológico positivo para NIC I, II Y III</b></li><li>• <b>Reporte de ASCUS persistente</b></li><li>• <b>Prueba IVAA sospechosa o positiva</b></li><li>• <b>Positividad en la inspección visual con solución yodo – yodurada de lugol</b></li><li>• <b>Sospecha probable de malignidad</b></li></ul>

**Fuente: OMS. Prevención y Detección temprana de CaCu 2018 (58)  
Elaborado por: Reinoso J. (2020)**



- **Métodos clínicos y terapéuticos de lesiones precancerosas**

Al hablar de métodos diagnósticos de lesiones cervicales preinvasivas no solo se utiliza el método colposcópico para examinar el cuello uterino, en caso de existir células cervicales anormales se recomienda la toma de una *biopsia* que es la remoción de pequeñas muestras de tejido sospechoso para ser examinadas microscópicamente con fines diagnósticos. Mediante este examen se puede determinar el grado de lesión cervical y descartar neoplasias como un carcinoma invasor (4).

El *legrado endocervical* o LEC es un procedimiento que utiliza instrumentación especial (espátula) para raspar la superficie celular del conducto endocervical, tomar una muestra del tejido y posteriormente ser examinada. Las indicaciones para realizar un LEC ocurren en casos especiales, cuando el estudio citológico o colposcópico sugiere lesiones precancerosas o cancerosas ocultas dentro del endocérvix, cuando la zona de transformación no se logra visualizar completamente y se sospecha de lesión cervical, en caso de un reporte citológico que revele lesiones glandulares y cuando las pruebas de tamizaje visual, citológicas y colposcópicas sean insatisfactorios y exista la posibilidad de un cáncer invasor (4).

Las pacientes que presenten lesiones precancerosas o cancerosas deben recibir medidas terapéuticas efectivas desde la atención primaria hasta un tratamiento especializado en una unidad hospitalaria de mayor complejidad. El tratamiento dependerá del tipo, grado y gravedad de la lesión identificada (4).

Los métodos terapéuticos buscan eliminar o extraer las zonas de sospecha de malignidad del cuello uterino. Las intervenciones pueden ser por ablación (*criocirugía*) que se encarga de la destrucción de células anormales mediante cauterización, por extirpación (*escisión electroquirúrgica con asa*) donde se retira quirúrgicamente el tejido anormal del cuello uterino, el mismo que será enviado para un estudio histopatológico con el fin de identificar el grado de la lesión cervical. La CKC o *conización* es un método de remoción de una parte o porción en forma cónica del cérvix, formada por el exocérvix y endocérvix, el tejido retirado luego del procedimiento dependerá de la magnitud de la lesión y la probabilidad de desarrollar

una neoplasia cervical, la muestra de tejido será enviada para un estudio anatomopatológico y posteriormente conseguir un diagnóstico histopatológico y confirmar que el tejido anormal haya sido extirpado en su totalidad (4, 53).

La histerectomía es un procedimiento que no se debe emplear para el tratamiento de lesiones preneoplásicas, puesto que tiene sus propias indicaciones quirúrgicas como en el caso de cuadros clínicos por endometritis, fibrosis y miomatosis uterina o ante la presencia un proceso neoplásico masivo (4).

#### **4.7.2 Métodos Diagnósticos Específicos**

Según estudios realizados por “The International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO), organización encargada de mejorar la salud y promover los derechos de la mujer, indicó la incorporación de nuevas tecnologías de inmunohistoquímica que permiten la detección de una infección vírica provocada por genotipos de VPH. La detección de ADN del papiloma virus ha demostrado una sensibilidad y especificidad elevada en cuanto al descubrimiento de lesiones cervicales precancerosas, incluso sin la necesidad de realizar pruebas de tamizaje citológico convencional. Al comparar investigaciones que hablan acerca de estas dos pruebas se destaca una diferencia entre su sensibilidad mostrando que la prueba de VPH alcanza una sensibilidad de 66 a 100% y prueba de Papanicolaou de un 44 a 78%, ambas pruebas alcanzan una especificidad del 96%, concluyendo que los métodos moleculares de VPH pueden ser utilizados de manera independiente en estrategias de cribado cervical sin la necesidad de realizar frotis de Papanicolaou (54, 55, 91).

La mayoría de los métodos moleculares utilizados en la detección del VPH (Tabla No 6) se basan en identificar el ADN viral de los serotipos de VPH de alto riesgo oncogénico, en algunos casos el ARN. Las pruebas que se han desarrollado para el diagnóstico molecular de infecciones por VPH son: Southern blot, DOT/SLOT BLOT, Hibridación in situ, Sistema de captura híbrida II, Reacción en cadena de polimerasa (PCR) y PCR multiplex (54).

**Tabla No 6. Métodos moleculares para la detección del VPH**

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO</b>	<b>APROBACIÓN IVD</b>
<b>HR-HPV (QIAGEN)</b>	Detecta mediante la captura de híbridos y quimioluminiscencia 13 tipos de VPH-AR	FDA
<b>COBAS 4800 HPV Test (ROCHE)</b>	Detecta mediante PCR multiplex en tiempo real VPH 16 Y 18 mediante sondas específicas. Identifica con una sonda consenso 12 tipos de VPH-AR: 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68. Identifica un control de celularidad interno (b-globina). El ensayo es de alto rendimiento y está totalmente automatizado.	FDA (2009) CE (2007)
<b>CERVISTA (HOLOGIC)</b>	Dispone de 3 ensayos, uno detecta 14 tipos de VPH y control interno (HPV cervista, HPV HR assay), otro ensayo detecta VPH16 y 18 (Cervista HPV 16/18 assay) y otro detecta VPH 16, 18 y 45 (Aptima HPV 16, 18/45 genotype assay)	FDA
<b>APTIMA (HOLOGIC)</b>	Identifica RNAm de E6 y E7 de VPH de alto riesgo mediante RT-PCR	FDA
<b>REAL TIME HIGH RISK HPV TEST (ABBOT)</b>	Detecta 14 tipos de VPH y simultáneamente identifica de manera específica VPH 16 y VPH 18	CE
<b>CLART (HPV2) (GENÓMICA)</b>	Detecta y genotipifica 35 tipos virales de VPH mediante PCR multiplex y posterior genotipificación mediante microarreglos de baja densidad. Puede utilizarse para muestras citológicas e incluidas en parafina. Contiene un control interno de celularidad	CE
<b>BD ONCLARITY ASSAY</b>	Identifica E6 y E7 mediante PCR en tiempo real	CE
<b>ANYPLEX II HPV HR DETECTION (SEEGENE)</b>	Detecta y cuantifica con control interno 14 tipos virales de alto riesgo mediante PCR en tiempo real	CE
<b>PAPILLOCHECK (GREINER BIO-ONE)</b>	Genotipifica 24 tipos de VPH basado en la detección de fragmentos de E1 mediante PCR e hibridación en microarreglo	CE
<b>LINEAR ARRAY (ROCHE)</b>	Genotipifica 37 tipos de virales y control interno; se basa en PCR e hibridación en línea reversa	CE
<b>INNO LIPA (FUJIREBIO)*</b>	Genotipifica 28 tipos de VPH mediante PCR y posterior hibridación en línea reversa con controles internos	
<b>IVD: diagnóstico in vitro CE: Comunidad Europea FDA: Federal Drug Administration</b>		
<b>*Solo para investigación, dado que no tiene aprobación para diagnóstico in vitro</b>		

Fuente: Yelda A. et al 2015 (54)

Modificado por: Reinoso J. (2020)

La reacción en cadena de polimerasa (PCR), es una de las pruebas más utilizadas, debido a su alta sensibilidad y especificidad al momento de detectar el ADN viral e inclusive la genotipificación de virus de alto o bajo riesgo cancerígeno. Es un método in vitro que consiente en amplificar secuencias específicas de ADN millones de veces en un tiempo limitado a través de reacciones enzimáticas direccionadas por un cebador. El éxito de este método se basa en conseguir la cantidad adecuada de ADN genómico mediante un sistema de amplificación. Según la OMS, las nuevas técnicas de detección del virus del papiloma humano como el método por PCR se está incorporando a los programas de cribado y prevención del cáncer de cuello uterino, mismo hecho que aún se encuentra en discusión debido a la inversión económica que representa para países en desarrollo (91).

#### 4.8 Medidas de prevención y Seguimiento

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone programas de prevención y control del cáncer de cuello uterino a nivel mundial, con el objetivo de reducir la incidencia del CaCu, así como la morbi-mortalidad por causa de esta enfermedad. Según la OMS, para lograr un sistema de salud eficiente se debe incorporar directrices en base a seis pilares básicos (Gráfico No 6), con el fin de lograr metas y resultados que ayuden a combatir esta patología y mejorar la calidad de vida de pacientes que la padecen (4).

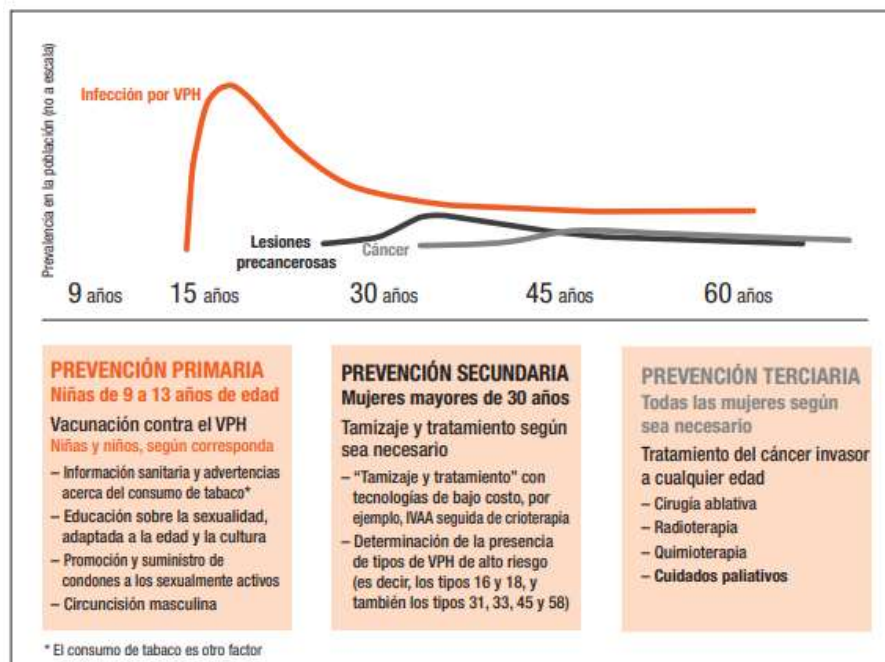


**Gráfico No 6. Marco del Sistema de Salud Integral según la OMS.**  
**Fuente: OPS. Control integral del cáncer cervicouterino, 2016 (4)**

Un programa integral de salud debe incluir componentes interdependientes útiles para reducir la desigualdad provocada por el cáncer cervicouterino sobre la población femenina y especialmente en los sistemas de salud de países en vías de desarrollo (4).

Los componentes claves (Gráfico No 7) para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino son:

- **Prevención primaria:** Reducción de infecciones por papiloma virus (VPH)
- **Prevención secundaria:** Tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas del cuello uterino
- **Prevención terciaria:** Medidas de tratamiento oportuno del cáncer invasor y cuidados paliativos



**Gráfico No 7. Componentes Claves para un enfoque integral de la OMS para la prevención y control del cáncer de cuello uterino**

**Fuente: OPS. Control integral del cáncer cervicouterino, 2016 (4)**

- **Prevención Primaria**

El objetivo principal es lograr la reducción de las infecciones por VPH, especialmente de los genotipos de alto potencial oncogénico, debido que al existir una infección persistente por papiloma virus puede posteriormente desencadenar un cáncer invasor.

Una de las intervenciones más importantes de la prevención primaria es la vacunación, para las naciones donde la prevención del cáncer cervical es una prioridad de salud pública, la introducción de la vacuna contra el VPH, se considera una estrategia preventiva para combatir posibles lesiones precancerosas y cancerosas de la mucosa cervical e incluso lesiones como condilomas cutáneos, la población principal son preadolescentes de edades comprendidas entre 9 a 13 años, algunos autores consideran hasta los 14 años. Según estudios también se ha demostrado la eficacia de la vacuna en mujeres entre 9 y 26 años. La vacuna contra el VPH presenta mayor efectividad cuando se inicia su esquema a una edad temprana antes del inicio de una vida sexual activa, no se recomienda para mujeres embarazadas y no ayuda en la prevención de infección por enfermedades de transmisión sexual como el VIH y otras ITS (4, 60).

Según un estudio publicado en 2017 acerca de las políticas y procesos de vacunación contra el VPH en naciones de América Latina y el Caribe, se conoce que alrededor de 10 países latinoamericanos comenzaron sus programas de vacunación con la forma cuadrivalente, mientras que Argentina, Panamá, Perú y Ecuador lo hicieron utilizando la vacuna bivalente, pero luego fue cambiada a la vacuna cuadrivalente, a excepción de Ecuador. La mayoría de los países sudamericanos utilizaron la vacuna contra el VPH como medida preventiva contra el cáncer cervicouterino entre los años 2010 y 2014. En el caso de Ecuador el Ministerio de Salud Pública (MSP), incorporó como estrategia de prevención primaria, los programas de vacunación anti - VPH en febrero de 2014, se conoce que desde ese año se logró una cobertura de vacunación de aproximadamente 800.000 niñas en un rango de edad entre 9 y 14 años. Actualmente la vacuna contra el VPH se encuentra anexada al esquema de inmunización nacional (56).

Otras medidas de prevención primaria se basan en la educación sexual tanto para mujeres como varones, adaptada según la edad y la cultura, concientizar acerca de comportamientos sexuales de alto riesgo, incentivar la promoción de salud mediante el uso de métodos de protección de barrera para personas sexualmente activas y la circuncisión masculina en casos que sean pertinentes (4).

- **Seguimiento en Prevención Primaria**

La vacuna contra el VPH se considera un instrumento de prevención primaria y no elimina la necesidad de realizar pruebas de cribado para cáncer de cuello uterino, según estudios se conoce que el 30% de los casos de cáncer cervical son a causa de genotipos de VPH distintos de los genotipos 16 y 18. Según la OMS, la debe vincular la vacunación con otros programas de prevención de salud dirigidos a la población más vulnerable, con el fin de establecer sistemas de vigilancia y seguimiento para evaluar el impacto y la aceptación de la vacuna contra el VPH, la incidencia de anomalías citológicas y lesiones precancerosas, así como la incidencia del cáncer invasor y su mortalidad (4, 56, 92).

- **Prevención Secundaria**

Hasta la actualidad, se conoce que la prevención del cáncer de cuello uterino se enfoca en el tamizaje y pruebas de cribado diagnóstico para mujeres que presenten factores de riesgo, mediante la prueba de Papanicolaou (Pap test) para así lograr un diagnóstico clínico oportuno y evitar el avance de lesiones precancerosas y cancerosas hacia un cáncer invasor. El objetivo de la prevención secundaria se basa en reducir la incidencia y prevalencia del cáncer de cuello uterino, así como de disminuir las cifras de mortalidad (4, 58).

La prevención secundaria trabaja a través de estrategias de prevención y promoción de salud reproductiva, haciendo énfasis en el desarrollo de campañas de educación y comunicación social acerca de salud sexual y reproductiva dirigidas a la comunidad, además de intervenciones como el tamizaje a todas las mujeres de 30 a 49 años (o edades establecidas según las normativas de cada país) para la identificación oportuna y posible tratamiento de lesiones precancerosas, que generalmente se presentan en mujeres asintomáticas (4, 58).

Para lograr un diagnóstico temprano en mujeres con factores de alto riesgo, se debe incorporar programas de tamizaje de calidad y alcanzar una mayor cobertura

poblacional y de esta manera conseguir una disminución en cuanto a la incidencia del cáncer cervical (4).

Las mujeres a quienes se debe enfocar las pruebas de tamizaje son:

- Mujeres a partir de los 25 a 30 años de edad
- Mujeres que presenten relación a factores de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino
- Mujeres con antecedentes de infección por VPH, especialmente los genotipos oncogénicos, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o alguna infección por ITS
- Mujeres que nunca se hayan realizado pruebas de Papanicolaou (Pap test), o que no se han realizado Pap test en los dos últimos años
- Mujeres de áreas rurales y bajos nivel socioeconómico
  
- **Prevención Terciaria**

La prevención terciaria busca una reducción en cuanto a la mortalidad del cáncer de cuello uterino, este objetivo se plantea mediante intervenciones como una correcta derivación o referencia a unidades de tercer nivel de atención en salud para el manejo de pacientes con diagnósticos oncológicos, lograr un diagnóstico del cáncer invasor oportuno y brindar un tratamiento apropiado de acuerdo a la fase en la que se realice la detección. La importancia de un diagnóstico precoz no solo se basa en interceptar el avance de lesiones precancerosas, también en la detención de una enfermedad neoplásica invasiva o que desarrolle metástasis. En caso de un cáncer en estadios iniciales, el tratamiento puede ser efectivo dependiendo del manejo clínico y terapéutico, además de la evolución que presente el paciente. Cuando el cáncer se encuentra en estadios avanzados, el tratamiento se basa en mejorar la calidad de vida del paciente, controlar los síntomas, reducir el dolor, brindar un seguimiento oncológico y posteriormente ofrecer cuidados paliativos con el fin de disminuir el sufrimiento del paciente y su familia (4, 59).



#### **4.9 Vacunas contra el VPH**

Desde la antigüedad, el VPH se ha convertido en un tema de constante investigación, la historia de la creación de la vacuna comienza en 1970 cuando se retoma el estudio de la teoría vírica, además de investigaciones realizadas en Ronchester (Estados Unidos) utilizando muestras de verrugas bovinas e injertos de tejidos con virus procedentes de verrugas genitales humanas a roedores con el fin de desarrollar una nueva forma de evitar la propagación del papiloma virus. En Ronchester se creó formas de virus inocuos, mediante el estudio de proteínas, se desarrolló una envoltura idéntica a la envoltura viral pero vacía de material genético en su interior. Las compañías farmacéuticas, Merck y GlaxoSmithKline desarrollan la primera vacuna capaz de prevenir la infección de VPH y posteriormente el desarrollo del cáncer cervicouterino (61).

Se conoce que el VPH presenta un alto potencial oncogénico para desarrollar lesiones precancerosas y cancerosas en la mucosa genital, debido a esto el descubrimiento de la vacuna contra el VPH (vcHPV) se ha convertido en una de las principales estrategias de prevención contra el CaCu. En la actualidad, se ha desarrollado cuatro tipos de vacunas profilácticas direccionadas a los diferentes tipos de VPH existente. En caso de la vacuna monovalente brinda protección para el tipo 16 del VPH y existen otras vacunas con mayor cobertura de variaciones o cepas víricas como la vacuna bivalente, cuadrivalente y la más reciente la vacuna nonavalente (62, 63).

El uso de la vacuna cuadrivalente fue la primera en autorizarse en el año 2006, comenzando su comercialización en Estados Unidos y luego extendiéndose en otras partes del mundo, después para el año 2007 se autoriza el uso de la forma bivalente y en diciembre del 2014 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la vacuna nonavalente. Cada vacuna protege contra distintos tipos de VPH, en caso de la vacuna bivalente cubre los tipos 16 y 18, responsables de alrededor del 76.7% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial. La cuadrivalente cubre los tipos 16, 18, 6 y 11 y la forma más reciente, la vacuna nonavalente incluye protección adicional contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 además de los subtipos ya mencionados 16, 18, 6 y 11 (63, 64, 94).

El mecanismo de acción de las vacunas anti – VPH se basa en las proteínas estructurales L1 purificadas, las cuales se unen entre si formando cubiertas vacías de un tipo de VPH específico, ninguna de las vacunas contiene productos biológicos vivos o contenido de ADN de origen viral, debido a esto no se consideran infecciosas o perjudiciales para el organismo humano (65).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda que el esquema de vacunación contra el VPH se realice en una población femenina en un rango de edad entre 9 a 14 años debido a que presenta un porcentaje de protección del 100% contra genotipos 16, 18, 6 y 11, los cuales son causantes de lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino, además del cáncer de vulva y vagina e incluso de verrugas genitales en las mujeres. La vacuna anti – VPH se puede administrar a diferentes edades, dependiente del esquema de vacunación del país al que corresponda, los programas de vacunación se dirigen a las niñas y adolescentes puesto que los mejores resultados se obtienen a una edad temprana. (65).

Hoy en día, la vacuna contra el VPH se encuentra aprobada en más de 100 países, como Estados Unidos, Canadá, Taiwán, Nueva Zelanda, Malasia y la mayoría de los países europeos como Italia, Francia y Suecia, además de naciones de América latina y el Caribe como Brasil, Argentina, México, Perú y Ecuador. En el año 2017, en aproximadamente 11 países se han incorporado la vacuna para la prevención de verrugas o lesiones anogenitales en los varones (66).

Diversos estudios han comprobado la efectividad y seguridad de la vacuna contra el VPH gracias a la implementación de la misma a los esquemas de inmunización en los diferentes países, esta vacuna ayuda en la prevención de neoplasias cervicales, así como en el desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas cervicouterinas, además de mostrar una reducción de alrededor del 56% en cuanto a la incidencia de infección por VPH en la población femenina que cumplen o se encuentran expuestas a múltiples factores de riesgo que ayuden al apareamiento del cáncer cervical (62, 64) .

**Tabla No 7. Cuadro resumen acerca de las Vacunas contra el VPH**

VACUNAS	BIVALENTE (CERVARIX®)	CUADRIVALENTE (GARDASIL®/SILGARD®)	9-VALENTE (GARDASIL 9®)
<b>TIPO DE VACUNA</b>	Partículas similares al VPH (VLP), formadas a partir de proteínas L1 auto-ensambladas	Partículas similares al VPH (VLP), formadas a partir de proteínas L1 auto-ensambladas	Partículas similares al VPH (VLP), formadas a partir de proteínas L1 auto-ensambladas
<b>GENOTIPOS DE VPH</b>	16, 18	6, 11, 16,18	6,11,16,18,31,33, 45,52,58
<b>PROTECCIÓN CONTRA PATOLOGÍAS</b>	-Lesiones cervicales precancerosas y cancerosas -Cáncer de cuello uterino, vulva y vagina	-Lesiones cervicales precancerosas y cancerosas -Cáncer de cuello uterino, vulva y vagina - Verrugas genitales	-Lesiones cervicales precancerosas y cancerosas -Cáncer de cuello uterino, vulva y vagina -Verrugas genitales
<b>PROTECCIÓN CRUZADA CONTRA LOS GENOTIPOS DE VPH</b>	31, 33	31, 45	No es necesario
<b>POSOLOGÍA</b>	2 dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 14 años y 3 dosis (0, 2 y 6 meses) entre 15 y 25 años.	2 dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 13 años y 3 dosis (0, 2 y 6 meses) entre 14 y 25 años.	2 dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 14 años y 3 dosis (0, 2 y 6 meses) entre 15 y 25 años.
<b>INTERVALO ENTRE DOSIS</b>	0 y 6 meses (intervalo no más de 12 a 15 meses)	0 y 6 meses (intervalo no más de 12 a 15 meses)	0 y 6 meses (intervalo no más de 12 a 15 meses)
<b>MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN</b>	IM 0,5 ml de suspensión líquida	IM 0,5 ml de suspensión líquida	IM 0,5 ml de suspensión líquida
<b>DURACIÓN</b>	48 meses a 2-8 ° C por 1 dosis  36 meses a 2-8 ° C para 2 dosis	36 meses a 2-8 ° C para 2 dosis	36 meses a 2-8 ° C para 2 dosis

CONTRAINDICACIONES	-Reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna después de la primera dosis -Enfermedad febril grave -Embarazo	-Reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna después de la primera dosis - Enfermedad febril grave -Embarazo	-Reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna después de la primera dosis -Enfermedad febril grave -Embarazo
--------------------	---	--	---

**Fuente: Guide to Introducing HPV Vaccine into national immunization programmes, 2016 (64)**

**Modificado por: Reinoso. J (2020)**

De acuerdo a un estudio publicado en abril 2020, el desarrollo de nuevas vacunas se ha convertido en un importante tema de investigación, debido a que las vacunas contra VPH existentes no confieren efectos terapéuticos. Según Karimi y colaboradores (67) la creación de una nanovacuna a través de la terapia génica ha presentado importantes avances, la cual otorga efectos inmunoadyuvantes para combatir el cáncer de cuello uterino, mediante la combinación de genes del 16 VPH L1/E6/E7 y arqueosomas. El estudio concluye que las vacunas basadas en arqueosomas presentan características esenciales para estimular respuestas inmunológicas mediante propiedades adyuvantes contra neoplasias malignas asociadas al VPH 16. Estas nuevas estrategias tanto terapéuticas como profilácticas pueden conducir a importantes descubrimientos en cuanto a vacunas modernas.

## **5. Objetivos**

### **5.1 Objetivo General:**

- Correlacionar los factores de riesgo y modos de vida como parámetros que intervienen en la evolución de lesiones cervicales asociadas a Papilomavirus en pacientes femeninas de la comunidad de Pilahuin.

### **5.2 Objetivos Específicos:**

- Identificar los factores de riesgo que presenten mayor influencia en el desarrollo y progresión de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas.
- Describir la epidemiología, etiopatogenia y características clínicas de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas asociadas a papiloma virus.
- Relacionar los factores de riesgo encontrados con el diagnóstico clínico e histopatológico de las lesiones cervicales precancerosas y cancerosas asociadas a papiloma virus en mujeres de la comunidad de Pilahuin.
- Proponer estrategias de promoción, prevención y seguimiento para el manejo de ITS asociadas al papiloma virus y Cáncer cervical que permitan mejorar la calidad de vida del paciente.

## CAPÍTULO II METODOLOGÍA

### 2.1 Recursos y Materiales

Para la realización del presente trabajo de Investigación se procedió a la utilización de la siguiente tabla de recursos, en el cual la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato, en apoyo a la docencia e investigación en el ámbito médico, garantizaron todos los recursos necesarios para la ejecución de este estudio y el cumplimiento de los objetivos planteados.

**Tabla No 8. Tabla de recursos para Proyecto de Investigación**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Humanos:</b></li> </ul>	<p>Tutora del proyecto, tesistas, red de estudiantes investigadores de la Universidad Técnica de Ambato, pacientes y personal de salud que incluye médicos especialistas, médicos rurales, laboratoristas y enfermeros del Centro de Salud de Pilahuin.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infraestructura:</b></li> </ul>	<p>Instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato, Instalaciones del Centro de Salud de Pilahuin.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Materiales:</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historias clínicas</li> <li>• Hojas de solicitud de exámenes</li> <li>• Hojas de reporte de resultados.</li> <li>• Equipamiento común para procedimientos: mesa de exploración ginecológica, sabana, bata, almohada para colocar debajo de la zona lumbar de la espalda, fuente de luz, mesa de mayo, guantes.</li> <li>• Para toma de citología cervical: Portaobjetos, esparadrapo para rotular la muestra, lápiz marcador, cepillo vaginal, espátula de ayre, hisopo, espejo vaginal de Graves, fijador de muestra (alcohol etílico 96%).</li> <li>• Para colposcopia: Colposcopio, espéculo vaginal, hisopo, hielo, solución de lugol, ácido acético, gasas.</li> <li>• Instrumental para toma de muestras histológicas: Pinzas de biopsia con sacabocado, leguas endocervicales, soluciones hemostáticas.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Financieros:</b></li> </ul>	<p>El presente proyecto de investigación forma parte del proyecto titulado <b>“Caracterización de la respuesta inmunitaria y metabolismo oxidativo con parámetros predictivos en evolución de lesiones cervicales asociadas a papilomavirus y otras ITS”</b> Con resolución <b>0452-CU-P-2016-0452</b>. Financiado por la Dirección de Investigación y Desarrollo de la Universidad Técnica de Ambato.</p>
---	--

**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

## **2.2. Metodología**

### **2.2.1. Tipo de Investigación**

El presente estudio se cataloga como descriptivo prospectivo. Es descriptivo, porque los datos obtenidos mediante historias clínicas realizadas en la consulta ginecológica en el Centro de Salud de Pilahuin proporcionan una representación (descripción) y caracterización de la patología en estudio y prospectivo debido a que este proyecto de investigación se basa en proporcionar parámetros predictivos en la evolución de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas asociadas a papiloma virus y su relación con diferentes factores de riesgo.

### **2.2.2. Descripción Metodológica**

Este estudio se deriva de un macroproyecto de investigación titulado “Caracterización de la respuesta inmunitaria y metabolismo oxidativo con parámetros predictivos en evolución de lesiones cervicales asociadas a Papilomavirus y otras ITS”, el cual se ha venido desarrollando desde el año 2016, dirigido por la Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE) de la Universidad Técnica de Ambato, docentes investigadores de la Carrera de Medicina y la participación de la Red de Estudiantes Investigadores. El presente trabajo se basa en los datos clínicos y resultados obtenidos durante las jornadas de trabajo e investigación realizadas en los años 2016 - 2018, mientras que para el periodo académico mayo 2019 – abril 2020 el estudio se fundamentó en la identificación de los diferentes factores de riesgo y modos de vida y cómo estos parámetros intervienen en la evolución de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas asociadas a papiloma virus en las mujeres de la comunidad indígena de Pilahuin.

### **2.2.3. Población y muestra**

A partir del macroproyecto en el que se tuvo en cuenta un universo de alrededor de 300 pacientes, se seleccionó una muestra conformada por 191 pacientes que acudieron a consulta ginecológica en el Centro de Salud de Pilahuin, tomando en consideración los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes femeninas mayor de 18 años
- Pacientes de raza indígena
- Pacientes que pertenezcan a la comunidad de Pilahuin
- Pacientes sexualmente activas

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes que se encuentren embarazadas
- Pacientes que se encuentren recibiendo un tratamiento local
- Pacientes que se encuentren recibiendo un tratamiento Inmunosupresor
- Pacientes que padezcan una enfermedad autoinmune
- Pacientes VIH (+)

### **2.2.4. Bioética**

Para la realización del presente trabajo dirigido a la comunidad indígena de Pilahuin se sometió a consideración el proyecto de investigación “Caracterización de la respuesta inmunitaria y metabolismo oxidativo con parámetros predictivos en evolución de lesiones cervicales asociadas a Papilomavirus y otras ITS” a un comité de bioética avalado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, una vez obtenida la aprobación se procedió a la ejecución de la investigación y posteriormente a la realización de las historias clínicas y el consentimiento informado, documentos que también fueron expuestos y aprobados por el comité de bioética anteriormente nombrado, para prestar atención a las pacientes ginecológicas de la comunidad.

### **2.2.5. Instrumentos**



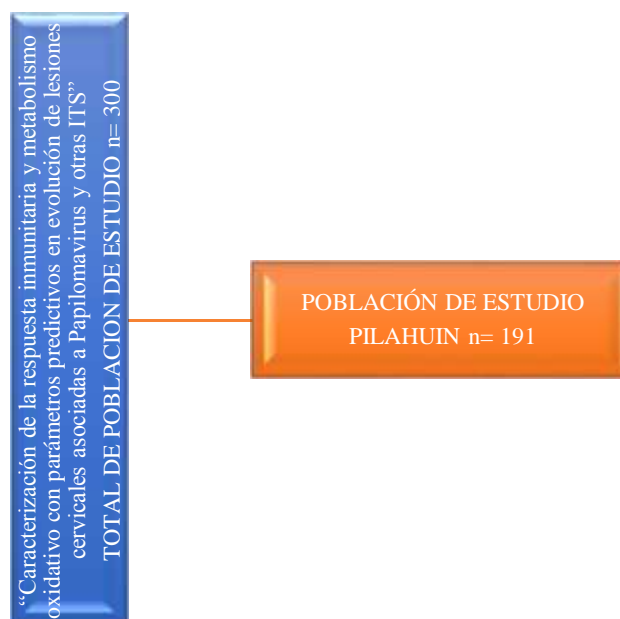
Se diseñó una historia clínica donde se registraron los datos personales, epidemiológicos y sociodemográficos, además de un consentimiento informado aprobado por el comité de bioética para participar en la Investigación.

### 2.2.6. Consulta Ginecológica

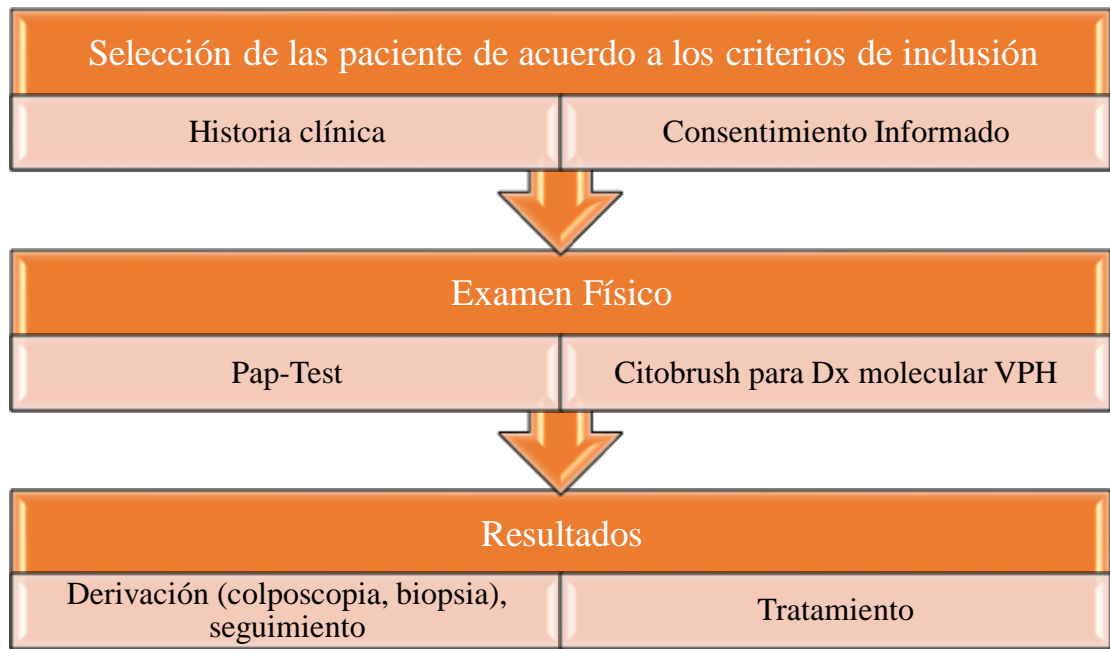
Se atendió a un total de 191 pacientes que acudieron a la consulta ginecológica en las instalaciones de Centro de Salud de Pilahuin, las cuales fueron valoradas por el médico rural de la casa de la salud y estudiantes e investigadores del presente proyecto, donde se llevó a cabo los procedimientos pertinentes al cribado de CaCu, diagnóstico de VPH considerado un objetivo del macroproyecto, derivación al Hospital Oncológico, tratamiento para cada caso y seguimiento de las pacientes.

### 2.2.7. Seguimiento a la población de estudio:

En el transcurso del periodo académico mayo 2019 – abril 2020 se realizó un seguimiento trimestral a las pacientes de la comunidad indígena de Pilahuin, mediante la realización de nuevas pruebas de Papanicolaou y exámenes colposcópicos dependiente de los resultados de cada paciente con el fin de identificar y evaluar los factores de riesgo y modos de vida que intervinieron en la evolución de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas asociadas a VPH.



**Gráfico No. 8: Universo y pacientes incluidas en el estudio**  
Elaborado por: Reinoso. J (2020)



**Gráfico No. 9: Esquema de atención y metodología empleada en las pacientes incluidas en el estudio.**

**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

## **CAPÍTULO III**

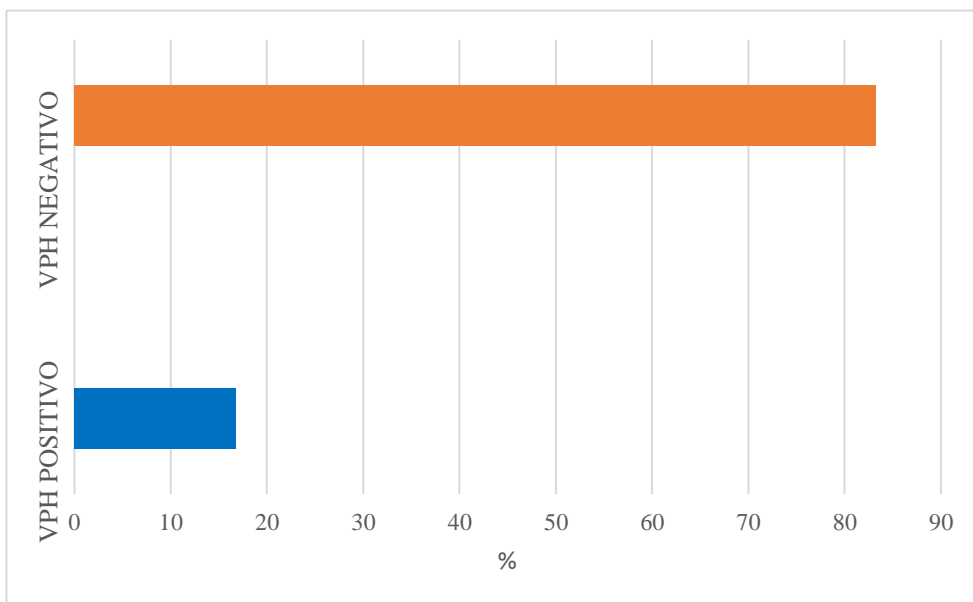
### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **3.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

-Para el análisis de datos se empleó la distribución de frecuencias a través del programa Excel. Una vez obtenidos los valores de cada corte se calculó la media y desviación estándar. Se empleó el programa estadístico InStat y GraphPad Prism 7, aplicando análisis de tablas de contingencia y exacto de Fisher, además de Test no pareado, considerando significativos los valores de  $p < 0.05$  y 95% de nivel de confianza.

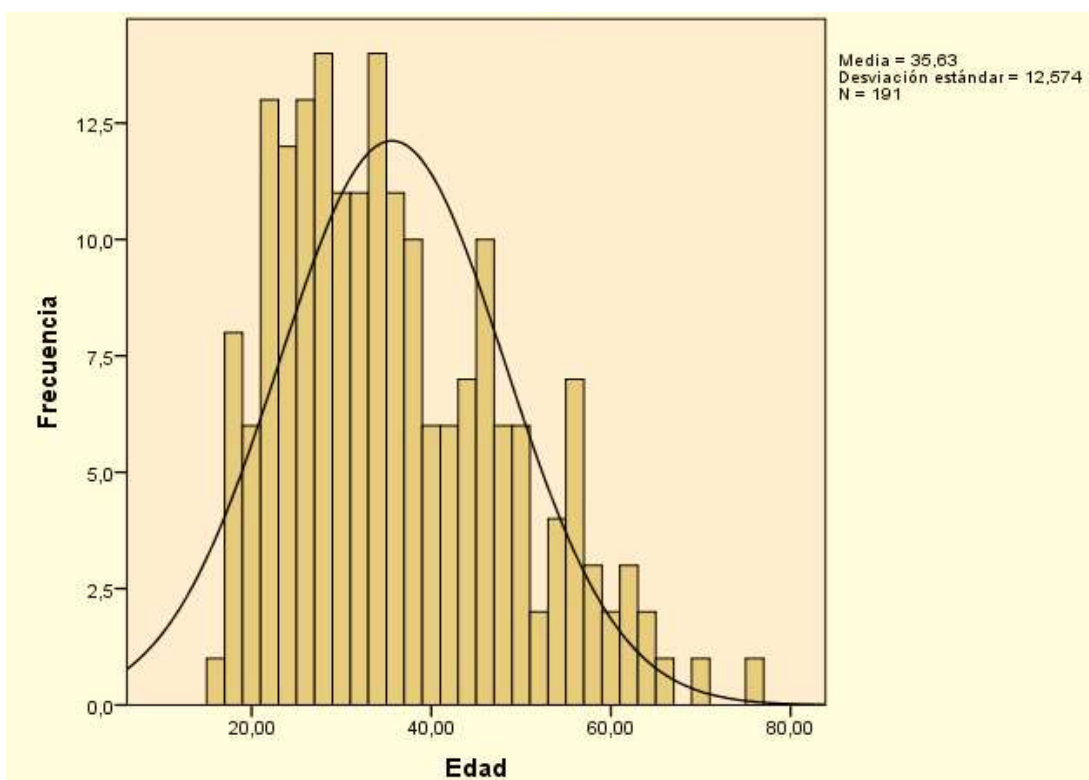
#### **3.2 RESULTADOS**

La población de estudio comprendida de  $n = 191$  pacientes indígenas originarias de la parroquia de Pilahuin, fueron atendidas en la consulta ginecológica de las instalaciones del Centro de Salud de la comunidad, con el fin de cumplir los programas de cribado de CaCu (prevención primaria), aportar con un diagnóstico citológico y molecular para detectar mujeres VPH positivas y brindar un tratamiento y seguimiento adecuado para cada caso. En el grafico No. 10 se establece la distribución de pacientes de acuerdo con la positividad o negatividad a infección por VPH detectado a través de una nested PCR siguiendo la metodología de Sotlar, el cual se correspondía con un objetivo del macroproyecto de investigación. Del total de mujeres incluidas en el estudio un 16,75% ( $n = 32$ ) resultaron positivas a infección por VPH.



**Gráfico No. 10 Distribución de pacientes de acuerdo con la positividad o negatividad a infección por VPH**  
 Elaborado por: Reinoso. J (2020)

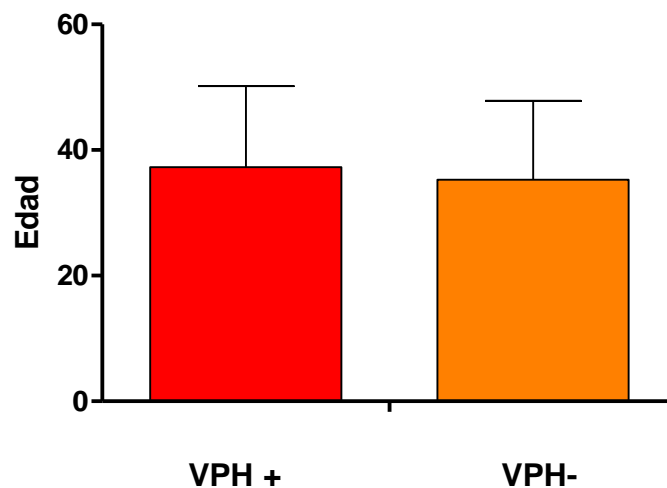
En cuanto a distribución por grupo etario de las pacientes se obtuvo una media de  $35 \pm 12$  años, con una prevalencia de mujeres en edades comprendidas entre 20-40 años (Gráfico No. 11). La edad mínima fue 16 y la máxima 76 años.



**Gráfico No. 11 Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo etario**  
 Elaborado por: Reinoso. J (2020)

Del total de pacientes (n=191) incluidas en el estudio, se realizó una distribución por grupo etario de acuerdo con la positividad o negatividad por VPH registrado en sus historias clínicas. Es importante señalar que después de realizarse el método de tamizaje citológico o Pap test, las muestras fueron procesadas para la detección molecular del VPH y estos resultados fueron reportados en la historia de cada paciente. Para la detección de papiloma virus se obtuvo una positividad en 32 pacientes, con un promedio de edad  $37.28 \pm 12.88$  (Gráfico No. 12), siendo el grupo etario más afectado las mujeres en un rango de edad entre 31 a 35 años (34%), seguido por mujeres con edades entre 21 hasta los 45 años correspondiente al 13% del total de la muestra de estudio.

En caso de las pacientes VPH negativas, el promedio de edad fue de  $35.29 \pm 12.52$ , siendo el grupo etario que destaca las mujeres con edad comprendida entre 21 a 30 años. (Tabla No. 9). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos estudiados.



**Gráfico No. 12 Distribución de pacientes por grupo etario de acuerdo con la positividad o negatividad a VPH**  
Elaborado por: Reinoso. J (2020)

**Tabla No.9 Distribución de grupos etarios de acuerdo con la positividad o negatividad a infección por VPH**

<b>GRUPO ETARIO</b>						
<b>Edad</b>	<b>Número VPH (+)</b>	<b>VPH (+) %</b>	<b>Número VPH (-)</b>	<b>VPH (-) %</b>	<b>Número Total</b>	<b>Total %</b>
<15	0	0%	1	1%	1	1%
16-20	1	3%	14	9%	15	8%
21-25	4	13%	28	18%	32	17%
26-30	4	13%	29	18%	33	17%
31-35	11	34%	21	13%	32	17%
36-40	2	6%	17	11%	19	10%
41-45	4	13%	16	10%	20	10%
46-50	2	6%	12	8%	14	7%
51-55	0	0%	7	4%	7	4%
56-60	2	6%	8	5%	10	5%
>60	2	6%	6	4%	8	4%
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>	<b>159</b>	<b>100%</b>	<b>191</b>	<b>100%</b>

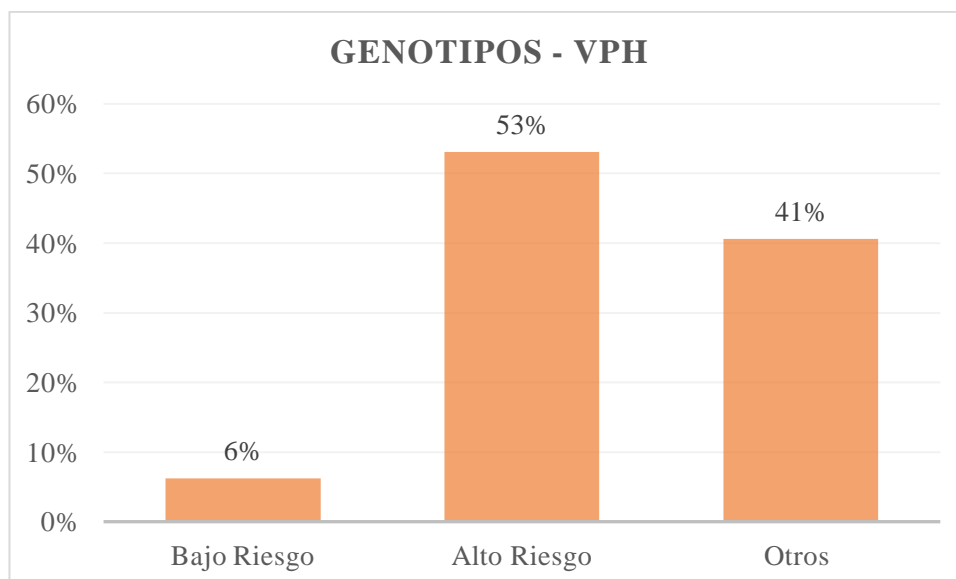
**Fuente: Base de Datos Proyecto**  
**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

La Tabla No 10 y gráfico 13 muestra los genotipos de VPH en las mujeres indígenas con positividad para el virus, destacando una prevalencia para los genotipos de alto riesgo oncogénico con un 53%, seguido de otros genotipos no identificados durante el estudio.

**Tabla No 10. Genotipos encontrados en las pacientes incluidas en el estudio**

<b>GRUPO</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>%</b>
<b>Bajo Riesgo</b>	2	6%
<b>Alto Riesgo</b>	17	53%
<b>Otros</b>	13	41%
<b>Total</b>	32	100%

**Fuente: Base de Datos Proyecto**  
**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**



**Gráfico No. 13 Distribución de pacientes de acuerdo con los genotipos de VPH encontrados**

**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

### **3.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE CUELLO UTERINO E INFECCIÓN POR VPH**

A partir de la Tabla No 11 se muestran los resultados estadísticos de la relación existente entre los factores de riesgo más relevantes que presentan las mujeres incluidas en el estudio con el desarrollo o progresión de lesiones precursoras y la positividad o no de infección por VPH.

En la Tabla No 11 se expone la paridad como factor de riesgo. Es importante señalar que un 32,46% del total de mujeres incluidas en el estudio manifestaron haber tenido más de 4 embarazos, seguido de un 23,56% en tres gestas. En cuanto a la positividad del VPH con el número de embarazos las pacientes que manifestaron haber tenido 3 embarazos, obtuvieron un 6%, mientras que un 29,32% de las pacientes negativas tuvieron 4 o más embarazos. Se encontró una diferencia significativa  $p \geq 0,03$  al comparar 3 vs 4 gestas y  $p \geq 0,0001$  entre 1 vs 3 embarazos con un factor de riesgo de 8,1

**Tabla No 11. Número de embarazos en las pacientes incluidas en el estudio**

<b>NÚMERO DE EMBARAZOS</b>						
<b>CANTIDAD DE EMBARAZOS</b>	<b>VPH NEGATIVAS</b>		<b>VPH POSITIVAS</b>		<b>TOTAL</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	2	1,05%	0	0%	2	1,05%
<b>1</b>	34	17,80%	9	5%	43	22,51%
<b>2</b>	34	17,80%	5	3%	39	20,42%
<b>3</b>	33	17,28%	12	6%	45	23,56%
<b>&gt; = 4</b>	56	29,32%	6	3%	62	32,46%
<b>TOTAL</b>					191	100%

**Fuente:** Base de Datos Proyecto  
**Elaborado por:** Reinoso. J (2020)

La Tabla No 12 representa el tipo de relación sexual que mantiene la población, con un predominio del tipo genital (70,16%). Las mujeres VPH – muestran un 56,5% de relación sexual tipo genital y en caso de mujeres VPH + un 14%. Al comparar los grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de relación sexual.

**Tabla No 12. Tipo de relación sexual en las pacientes incluidas en el estudio**

<b>TIPO DE RELACION SEXUAL</b>						
<b>TIPO DE RELACION</b>	<b>VPH NEGATIVAS</b>		<b>VPH POSITIVAS</b>		<b>TOTAL</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>GENITAL</b>	108	56,54%	26	14%	134	70,16%
<b>MIXTA</b>	16	8,38%	1	1%	17	8,90%
<b>OROGENITAL</b>	35	18,32%	5	3%	40	20,94%
<b>TOTAL</b>					191	100%

**Fuente:** Base de Datos Proyecto  
**Elaborado por:** Reinoso. J (2020)

En la Tabla No 13 se relaciona el número de compañeros o parejas sexuales que presenta la población de estudio reportando valores que favorecen a la monogamia (63,87%). En el caso de mujeres con positividad para VPH se muestra un valor del 12%, mientras que las mujeres VPH – representan el 52,3%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos estudiados.



**Tabla No 13. Número de compañeros sexuales en las pacientes incluidas en el estudio**

<b>NÚMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES</b>						
<b>NÚMERO DE COMPAÑEROS</b>	<b>VPH NEGATIVO</b>		<b>VPH POSITIVO</b>		<b>Total</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	100	52,36%	22	12%	122	63,87%
<b>2</b>	47	24,61%	6	3%	53	27,75%
<b>3</b>	8	4,19%	3	2%	11	5,76%
<b>&gt; = 4</b>	4	2,09%	1	1%	5	2,62%
<b>TOTAL</b>					191	100,00%

**Fuente: Base de Datos**

**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

La Tabla No 14 se relaciona con la frecuencia de relaciones sexuales que mantienen las pacientes, destacando una frecuencia semanal con un 42,41% distribuidas en (33,5%) en mujeres VPH - y en las mujeres VPH + con un 8,9% mantienen la misma frecuencia sexual con sus convivientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos estudiados.

**Tabla No 14. Frecuencia de relación sexual en las pacientes incluidas en el estudio**

<b>FRECUENCIA DE RELACIÓN SEXUAL</b>						
<b>FRECUENCIA DE RELACIÓN</b>	<b>VPH NEGATIVAS</b>		<b>VPH POSITIVAS</b>		<b>TOTAL</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>DIARIA</b>	27	14,1%	5	2,6%	32	16,75%
<b>SEMANAL</b>	64	33,5%	17	8,9%	81	42,41%
<b>MENSUAL</b>	32	14,1%	5	2,6%	35	18,32%
<b>OCASIONAL</b>	42	14,1%	5	2,6%	43	22,51%
<b>TOTAL</b>					191	100,00%

**Fuente: Base de Datos Proyecto**

**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

En cuanto a la edad de inicio de la actividad sexual se obtuvo una media de 17±2 años de edad. La Tabla No 15 puntualiza el grupo etario con una actividad sexual temprana en relación a la positividad viral. El 54% de las mujeres tanto VPH positivas como negativas inician su primer contacto sexual entre los 15 a 17 años de edad. Se

encontraron diferencias estadísticas  $p \geq 0,0001$  al comparar el grupo de 15-17 vs  $\geq 24$  años y 15-17 vs 18-20 años respectivamente.

**Tabla No 15. Edad de la primera relación sexual en las pacientes incluidas en el estudio**

<b>EDAD DE LA PRIMERA RELACIÓN SEXUAL</b>						
<b>EDAD DE 1RA RELACIÓN</b>	<b>VPH NEGATIVAS</b>		<b>VPH POSITIVAS</b>		<b>Total</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>Menor a 15</b>	11	6%	1	1%	12	6%
<b>15 – 17</b>	83	43%	20	10%	103	54%
<b>18 – 20</b>	54	28%	10	5%	64	34%
<b>21 – 23</b>	10	5%	1	1%	11	6%
<b>Mayor a 24</b>	1	1%	0	0%	1	1%
					191	100%

**Fuente: Base de Datos**

**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

La Tabla No 16 identifica la posible relación del VPH con otros tipos de infecciones de transmisión sexual, donde las mujeres tanto VPH positivas como negativas no cuentan con ningún antecedente de ITS previa (97,4%)

**Tabla No 16. Antecedentes de otras ITS en las pacientes incluidas en el estudio**

<b>ANTECEDENTES DE OTRAS ITS</b>						
<b>ANTECEDENTES ITS</b>	<b>VPH NEGATIVAS</b>		<b>VPH POSITIVAS</b>		<b>TOTAL</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>SI</b>	4	2,1%	1	0,5%	5	2,6%
<b>NO</b>	155	81,2%	31	16,2%	186	97,4%
					191	100,0%

**Fuente: Base de Datos**

**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

### 3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS ASOCIADAS A PAPILOMA VIRUS

En la Tabla No 17 se reportan los resultados citológicos de la muestra poblacional en estudio destacando que las 191 pacientes tanto VPH positivas como negativas no muestran cambios citológicos relevantes, se observa que la alteración celular más frecuente es la inflamación moderada del tejido cervical con 16 casos para pacientes VPH + y 88 para VPH – para un total de 104 casos. Así mismo se observa una progresión de lesión celular en cuanto al proceso inflamatorio de un estado moderado a uno severo manteniendo un aumento de casos en mujeres sin infección por VPH (66 casos en total). La progresión de lesiones en el resto de las mujeres muestra un reporte de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) o NIC I de acuerdo a la clasificación citológica y dos resultados de ASCUS, dichas alteraciones producidas en pacientes VPH +, las cuales fueron remitidas a colposcopia y se hizo el seguimiento adecuado.

**Tabla No 17. Cambios celulares según la positividad del VPH en las pacientes incluidas en el estudio**

VPH	INF LEVE	INF MODERADO	INF SEVERO	ASCUS	NIC I	NICII	NICIII	CANCER IN SITU	TOTAL
VPH +	-	16	13	2	1	-	-	-	32
VPH -	5	88	66	-	-	-	-	-	159
Sumatoria	5	104	79	2	1				191

Fuente: Base de Datos

Elaborado por: Reinoso. J (2020)

En la Tabla No 18 se evidencia la progresión de lesiones epiteliales en mujeres VPH + (n = 32), datos obtenidos de los reportes citológicos secuenciales que se realizaban las pacientes en la unidad de salud de la comunidad como parte de sus controles ginecológicos y estrategias de prevención del CaCu. Los datos se analizan desde el año 2016 hasta finales del año 2019, demostrando que la progresión de lesiones cervicales no desarrolla procesos de malignidad o lesiones cancerosas en la mucosa cervical a pesar del tiempo transcurrido, los estados de inflamación moderada y severa fueron los resultados más destacados. Estos resultados muestran gran relevancia ya que, a diferencia de la población urbana, las pacientes estudiadas en esta comunidad presentan una baja incidencia de lesiones cervicales, inclusive a través del tiempo.

**Tabla No. 18 Progresión de lesiones de acuerdo con el seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio**

<b>TABLA DE PROGRESIÓN DE LESIONES</b>				
<b>AÑOS</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
<b>INF MODERADO</b>	13	8	4	17
<b>INF SEVERO</b>	7	5	5	15
<b>NIC 1</b>	0	0	0	0
<b>ASCUS</b>	2	0	0	0

**Fuente: Base de Datos Proyecto**  
**Elaborado por: Reinoso. J (2020)**

### **3.5 PROPUESTA DE INTERVENCIÓN A LA COMUNIDAD**

Durante el desarrollo del presente Proyecto de Investigación se realizó atención primaria de salud en conjunto al equipo médico del C.S. de Pilahuin con el fin de desarrollar estrategias de promoción y prevención de salud reproductiva y sexual en beneficio de las mujeres indígenas de la zona.

Se propone establecer programas que ayuden al fortalecimiento de la prevención primaria y secundaria establecidas en directrices de entidades internacionales como la OMS-OPS, mediante campañas de concientización e información acerca del cáncer de cuello uterino y sus posibles complicaciones hacia la población femenina indígena en general, haciendo énfasis en aquellos sectores de difícil acceso a servicios de salud. Esta situación se pudo corroborar durante la etapa de captación de pacientes para la realización de métodos diagnósticos convencionales (pruebas de Papanicolaou), en donde mujeres indígenas pertenecientes a sectores como el Calvario y Río Blanco presentaban dificultad al momento de trasladarse a la unidad de salud para sus controles ginecológicos habituales, además de mostrar un desconocimiento acerca de la patología y sus medidas de prevención.

Las acciones que pueden contribuir a una mejor estrategia de prevención y promoción primaria son actividades como realización de ferias de salud e incrementar el trabajo extramural que permita una mayor cobertura y mejor interacción entre el equipo médico y la población indígena. Gracias a la predisposición de las autoridades comunales y aceptabilidad de las mujeres indígenas en someterse a los métodos de tamizaje y pruebas moleculares, han permitido cumplir parte de metas de prevención establecidas por el MSP. Dar a conocer sobre los métodos de detección temprana del CaCu contribuye a un manejo integral de la patología y en consecuencia un seguimiento apropiado en pacientes que reporten cambios citológicos importantes, ante esta situación, se propone continuar con un seguimiento periódico en las mujeres que presentaron alteraciones cervicales y positividad para VPH incluidas en el estudio con el objetivo de conseguir reportes secuenciales y lograr una intervención precoz en caso de hallar lesiones cervicales sugestivas a malignidad.

Aunque la infección viral resultó negativa para la mayor parte de la muestra poblacional, es importante señalar los factores de riesgo más relevantes en el estudio

y establecer acciones para disminuir su efecto. Estos factores como la paridad e inicio precoz de la actividad sexual pueden ser manejados mediante estrategias de información hacia la comunidad comenzando por la población más joven (15 a 17 años en su mayoría) y brindando un mayor acceso a los métodos de barrera y de anticoncepción que se acoplen mejor a los modos de vida de la población femenina, ya que se conoce que la mayor parte de las mujeres indígenas no incorporan estos métodos de protección en su vida sexual y reproductiva.

La mayor parte de las mujeres indígenas no mostraron una relación significativa con infecciones asociadas (ITS), a pesar de este hecho se debe educar a los pobladores tanto hombres como mujeres sobre la existencia de estos tipos de infecciones, sus formas de transmisión y como prevenirlas, debido a que el nivel de desconocimiento sobre este tema en las zonas rurales es elevado.

## DISCUSIÓN

En la actualidad el cáncer de cuello uterino (CaCu) sigue siendo una de las patologías ginecológicas más investigadas por parte de la ciencia médica, constituye la segunda neoplasia más común y el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres, motivo por el cual el cáncer cervical continúa representando un gran problema de salud pública en todo el mundo, afectando especialmente a países de América Latina y el Caribe, naciones que representan cerca del 80% de los casos de mujeres que padecen esta enfermedad. El CaCu a pesar de los avances científicos, mantiene tasas de incidencia y mortalidad elevadas reportando cerca del 530.000 nuevos casos y 275.000 muertes al año en todo el mundo (83).

Esta patología a nivel mundial y nacional continúa siendo un tema preocupante para los sistemas de salud pública, es por ello que se ha dado la apertura necesaria para la investigación y abordaje de este problema que afecta esencialmente a los sectores que no cuentan con un adecuado control y cribado de la enfermedad por diversas causas propias o del entorno. Muchas de las investigaciones y publicaciones sobre el CaCu no solo tratan acerca de la epidemiología, sino también hablan sobre una relación directa entre los factores de riesgo, modos de vida e infecciones asociadas, además de la influencia en la génesis del cáncer en grupos vulnerables y poco estudiados como son las poblaciones indígenas, despertando el interés por su estilo de vida y la relación que existe entre estos hechos con la etiopatogenia de lesiones precancerosas y cancerosas e infección por virus del papiloma humano (VPH). El presente proyecto de investigación centra su atención en la comunidad de Pilahuin, que se caracteriza por ser una población indígena ubicada en la sierra central del país al sur oeste de la ciudad de Ambato, provincia de Tungurahua y cuyos cimientos recaen a las faldas de un nevado llamado Chimborazo (10).

La comunidad de Pilahuin se localiza a una altura aproximada de 3.300 a 4.400 msnm, cuenta con alrededor de 12.128 habitantes con 5.868 hombres y 6.260 mujeres respectivamente. La parroquia se divide en dos tipos de zonas, una rural que engloba la mayor parte de la población cerca del 85% y una zona coloquial que corresponde al 15% restante, por ende, la mayor parte de su gente es de descendencia indígena Kichwa y Tomabela. El nombre “Pilahuin” se origina de una planta conocida como Chibuleo que era frecuente de la zona y el término “leo” desciende de la cultura Panzaleo del

cual son originarios. El idioma transcendental que manejan los habitantes es el Kichwa tanto a nivel comunitario como familiar, pero con el pasar de los años han ido adquiriendo una segunda lengua que es el castellano debido a la necesidad comercial y laboral de la comunidad. Muchos de los pobladores mantienen hasta la actualidad sus vestimentas, fiestas y tradiciones originarias de su pueblo entre las que destacan las festividades del Inti Raimy y a la virgen de la elevación, en el caso de la población femenina, la mayor parte de las mujeres aún mantienen costumbres culturales que trascienden de generación en generación (10).

De acuerdo a su distribución poblacional, el 52% de los habitantes son mujeres, la mayoría corresponde a una población joven en un rango de edad entre 15 a 29 años. Como parte de un enfoque sociocultural, es común la tradición de desposar a una mujer indígena a una edad temprana en donde los padres del futuro novio brindaban regalos propios de la zona como pollos, cuyes o conejos a los padres a la novia como una señal de respeto y agradecimiento. A raíz de esta costumbre, los matrimonios a una edad temprana y en consecuencia el comienzo del primer contacto sexual tomaba fuerza en la comunidad de Pilahuin, exponiendo esta situación como uno de los primeros factores de riesgo analizados en el presente estudio. Según los datos estadísticos obtenidos las mujeres entre los 15 a 17 años fueron el grupo etario destacado que inició su actividad sexual a una edad temprana. De acuerdo a la evidencia actual mujeres que inician su actividad sexual a una edad menor a los 15 años presenta mayor predisposición a cambios celulares importantes en la unión escamocolumnar del cuello uterino debido que a la ZT a una edad temprana se vuelve más susceptible ante la acción de factores mutágenos. Según el trabajo de Kehinde y cols. corroboran lo mencionado anteriormente, a partir de un estudio transversal indican que después de una infección por VPH, considerado como el principal factor etiológico del CaCu, el inicio de la vida sexual a temprana edad constituye uno de los factores de riesgo más influyente en el cáncer de cuello uterino (10, 68)

Al hablar del tipo de relación sexual que mantiene las mujeres con sus convivientes y la frecuencia de la práctica sexual, se expone que la mayoría de las mujeres mantienen relaciones sexuales por vía vaginal, a pesar de conocer otros tipos de relaciones sexuales menos convencionales, en cuanto a la frecuencia la mayoría de las parejas manifiestan una frecuencia semanal de contacto sexual, esta situación puede deberse



por las diferentes actividades económicas y laborales que los hombres mantienen en la comunidad debido a que en el transcurso de la semana la mayoría de la población masculina viaja hacia zonas urbanas o rurales para realizar actividades de comercio de productos agrícolas y lácteos, mientras que las mujeres indígenas cumplen otro tipo de actividades como el cuidado de su hogar, crianza de animales de granja y labores agrícolas dificultando la convivencia más cercana entre parejas indígenas (10).

La convivencia entre parejas y el tema de fidelidad en la comunidad es un tema de discusión controversial, a pesar de que la mayoría de las mujeres indígenas aseguraban mantenerse monogámicas o no haber contado con más de 3 parejas sexuales en su vida, existe una relación directa entre la mujer y los antecedentes sexuales de su conviviente puesto que según estudios el papel que desempeña el hombre y el número de parejas sexuales que haya tenido anteriormente representa un factor riesgo en el desarrollo del cáncer cervical o en algunos casos aumenta la probabilidad de contraer una infección por VPH ya que se ha demostrado que el sexo masculino puede verse afectado gracias a este virus y en muchos de los casos ser portador del mismo. El VPH puede afectar tanto a hombres como mujeres provocando cuadros remisibles o latentes que posteriormente debuten con procesos de malignidad al no contar con un control o detección oportuna. De acuerdo a Viscarra y cols (69) el efecto seminal durante el contacto sexual puede producir cambios en la ZT a causa de los elementos inmunosupresores que contiene el semen provocando una afectación de las funciones celulares del sistema inmune. Estudios sugieren que dependiente de la cantidad de parejas sexuales que mantenga el hombre durante su vida en especial con mujeres portadoras o con infecciones latentes por algún genotipo de VPH-AR aumenta la probabilidad de que la próxima pareja del hombre desarrolle lesiones precursoras que al no contar con un tamizaje adecuado puede desencadenar un proceso neoplásico cervical a futuro.

Una de las actividades ancestrales que presenta la población pilahuina son las llamadas comadronas, estas mujeres ayudaban a acomodar al feto en la cavidad uterina para reducir el dolor de las mujeres indígenas en el momento del parto. Las comadronas antiguamente realizaban actividades muy particulares, una de ella se conocía como “El Cinco”, procedimiento que consistía en dar el primer baño a la madre después de cinco días posparto, otra de las funciones era la de “Encadenar” (envolver la cadera

de la madre con sábanas), actividad que según mujeres de la comunidad es muy efectiva y hasta la actualidad se continúa usando en ciertos sectores alejados de Pilahuin (10). Las mujeres indígenas tienen una estrecha relación con la multiparidad, muchas de ellas tienen un número elevado de hijos, lo cual también influye como un factor de riesgo para el apareamiento del CaCu. El número de embarazos encontrados en las mujeres indígenas es de cuatro gestaciones en adelante, este dato se obtuvo en relación a la muestra estudiada (n= 191) y a la positividad del papiloma virus humano. Y.T. Nejo y cols en un estudio publicado en 2018 (23) identifica factores como: promiscuidad, multiparidad, analfabetismos, inicio de actividad sexual temprana y escasos recursos económicos como pilares fundamentales en la transformación y alteración del epitelio cervicouterino y su influencia en el desarrollo de lesiones neoplásicas, así como la importancia de la prevención y métodos de tamizaje.

Con el transcurso del tiempo actividades como las limpias y rituales con hierbas medicinales de la zona han ido desapareciendo, debido a la accesibilidad que tiene la comunidad a los servicios médicos, principalmente estos avances se dirigen a las mujeres indígenas y al área ginecológica. Los servicios de atención primaria ayudaron a las mujeres a tener un mejor acceso al cuidado de la salud reproductiva gracias a la incorporación de métodos de anticoncepción y de barrera útiles en la prevención de ITS. La aceptabilidad de los métodos anticonceptivos en la comunidad es discutible, la mayoría de las mujeres indígenas aceptan el uso de los diferentes métodos anticonceptivos existentes, pero existe mujeres que aun niegan la necesidad de los mismos. La mayoría de los casos de negación son a causa de desinformación y debido a creencias culturales. Según una revisión bibliográfica a cerca de factores riesgo y la carcinogénesis cervical realizada en Italia (70) expone que el empleo de anticonceptivos de larga data aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cervical, riesgo que incrementa cuando una mujer mantiene una infección persistente por VPH-AR.

El tabaquismo y el consumo de bebidas alcohólicas son un factor de riesgo exógeno que también se considera influyente en la génesis cervical, en la comunidad de Pilahuin, el hábito de fumar o el consumo de alcohol no es muy reconocido por las mujeres indígenas de la zona e incluso muchas de las mujeres aseguran que este hábito no forma parte de su vida diaria, pero en algunos casos, las mujeres indicaban ser fumadoras pasivas. Un estudio de progresión de lesiones (71) realizado en Corea con

una muestra de 1158 mujeres entre 20 a 60 años concluye que la tasa de progresión citológica en mujeres con genotipo 16VPH mantiene una relación directa con el tabaquismo y la progresión de lesiones probablemente a causa de los efectos carcinógenos que produce los derivados del tabaco principalmente la nicotina a nivel del tejido cervical. Esta teoría también se apoya en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 29 estudios, el cual publicó en 2016 un estudio que relacionaba el tabaquismo como uno de los factores predisponentes para infección de VPH y desarrollo de lesiones tanto orales como cervicales en mujeres sin antecedentes patológicos personales, el estudio indica que el tabaquismo induce una supresión inmunológica en la mucosa cervical a causa de las sustancias y componentes químicos del tabaco, además de reducir el número de anticuerpos séricos anti VPH que se pueden formar en mujeres VPH + (72).

Los componentes biofísicos, socioeconómicos y culturales de los pueblos indígenas en el área rural son elementos fundamentales que permiten el desarrollo próspero de una comunidad, y así mejorar la calidad de vida de los habitantes, en caso de Pilahuin considerado como un callejón interandino cuenta con mecanismos biofísicos bastante favorables al estar en una zona estratégica por el potencial hídrico y los ecosistemas naturales que presenta. El territorio de Pilahuin está formado por un relieve de colinas, nevados y montañas, estas características geológicas permiten que el suelo favorezca al área agropecuaria en los diferentes sistemas de producción. La comunidad posee una hidrografía propicia para los pobladores por sus numerosos ríos y vertientes que son originarios de los nevados Carihuairazo y Chimborazo, además de ser considerada como parte del sistema nacional de Áreas Protegidas por ser un pueblo protector de la producción de fauna de Chimborazo. Su economía se basa en la producción agrícola, ganadera y el comercio principalmente la venta de leche, su gente se considera un pueblo que genera su propio trabajo en donde más de la mitad de la población trabaja y se dedica a diversas actividades. A pesar de lo descrito se conoce que el nivel de pobreza es elevado especialmente en las zonas de difícil acceso al centro de Pilahuin debido a que en algunos casos no cuentan con todos los servicios básicos a diferencia de los pobladores de la zona céntrica que poseen servicios de electricidad, cobertura telefónica, alcantarillado e internet. La educación en la comunidad aun es un tema debatible, los índices de analfabetismo es mucho más elevada para las mujeres correspondiente al 28% de la población a diferencia de los hombres que representan el

16%, a pesar de ser cifras preocupantes, en los últimos años esta situación ha ido mejorado considerablemente. El acceso a la educación en especial para la población infantil se ha convertido en un objetivo para las autoridades del ministerio de educación (10).

Las condiciones tanto socioeconómicas, culturales y modos de vida se pueden relacionar con el cáncer cervical, debido a que al existir una carencia de recursos en cuanto a la educación, economía o accesibilidad a servicios de salud pueden ser causas que ayuden al desarrollo de esta patología. Se conoce que, si la población en donde el factor económico es decadente, existe desinformación o falta de actividades de prevención y promoción de salud, estas medidas desencadenaran un serio incumplimiento en cuanto a la detección oportuna de muchas enfermedades, una de ellas es el cáncer de cuello uterino. En caso de las mujeres indígenas de Pilahuin la situación ha ido cambiando con el tiempo debido a que en un inicio las consultas y controles ginecológicos no contaban con las instalaciones adecuadas, los controles ginecológicos se realizaban en consultorios adaptados en espacios físicos reducidos. Esta situación se verifico a comienzos de la investigación debido a que las primeras captaciones fueron realizadas en una caseta que funcionaba como consultorio ginecológico junto a la escuela de la comunidad. A partir del año 2015, la situación mejoró, gracias a la incorporación de nuevos centros de salud en diferentes zonas de Pilahuin, siendo uno de los más importantes el centro de salud tipo B ubicado en Pilahuin Centro, donde se atendió a la mayoría de las pacientes incluidas en la investigación, permitiendo una mejor acogida hacia los servicios de salud y donde las mujeres recibieron información acerca del cáncer cervical, que es, como se previene, como se trata y cuáles pueden ser sus posibles complicaciones si no se detecta a tiempo la enfermedad. Gracias a este entorno de comunicación y colaboración de la población femenina, las mujeres hasta la actualidad acuden con mayor frecuencia a sus controles ginecológicos permitiendo un mejor desarrollo en los diferentes métodos de tamizaje y seguimiento (4, 10).

El factor dietético, según algunos autores también se considera parte de los factores de riesgo para la aparición del CaCu, no existe evidencia suficiente o estudios de metaanálisis que corroboren esta teoría, pero se cree que el estado nutricional de la mujer puede asociarse a la una posible infección de VPH y gracias a esta causa dar

paso al desarrollo de lesiones precursoras por deficiencias importantes de nutrientes y antioxidantes en la alimentación diaria. En el caso de las mujeres pilahuinas su alimentación es más sana y vitalizada, en su mayor parte es de origen agrícola y ganadero, gran parte de su territorio (22%) corresponde a áreas destinadas al cultivo de alimentos debido a los suelos francos que contribuyen a una mejor cosecha. La mujer indígena en su dieta diaria prioriza el consumo de su misma producción agrícola como papas, zanahoria, mellocos, habas y cebada, así como productos de la obtención pecuaria principalmente carne y leche (10, 21).

Durante de los análisis estadísticos del presente trabajo de investigación se consideró el padecer algún tipo de infección de transmisión sexual (ITS), esta relación se atribuye debido a la función de las diferentes ITS como cofactores en el desarrollo de lesiones cervicales preinvasivas, al estar asociadas con una infección como el papiloma virus o en algunas situaciones en mujeres con inmunodepresión. Según los resultados obtenidos tanto las mujeres VPH positivas como negativas de la muestra poblacional, el 97.4% no presentaban antecedentes de sufrir ningún tipo de ITS, en este caso podemos descartar este factor de riesgo como influyente dentro de la progresión de lesiones cervicales, debido a su baja significancia estadística dentro del estudio. Un estudio transversal en 2019 publicado en Brasil (73) describe una alta prevalencia de ITS en mujeres con una infección de riesgo por VPH, identificando la *Chlamydia trachomatis* como una de las frecuentes, incluso menciona que, de acuerdo a datos publicados por la OMS, entre una edad de 15 a 49 años se reporta cerca de 357 millones de nuevos casos de ITS anuales a causa de este agente, así como la *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* o el *Treponema pallidum*. La relación de las ITS con la infección persistente de VPH es un factor de riesgo potencial para el desarrollo del cáncer cervical, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) también se considerada uno de ellos debido a los severos estados de inmunodepresión que producen una vez que la enfermedad avanza. En Dinamarca, según un estudio prospectivo (74), las mujeres VIH+ presentaban infecciones persistentes de VPH-AR y una elevada incidencia de cáncer cervical, los genotipos encontrados de mayor valor diagnóstico fueron 16/18 VPH y las pacientes del estudio contaban con un recuento de CD4 <350 células / $\mu$ L, sin un tratamiento ARV controlado, demostrando que sin un control adecuado del VIH, el comportamiento del sistema inmune puede ser decadente y contribuir a una evolución cervical hacia la malignidad de manera acelerada. Looker

y cols. en 2018 (75) apoyan esta relación mediante sus revisiones sistemáticas y metaanálisis, donde sugieren que el VPH y el VIH pueden interactuar de muchas formas, el metaanálisis concluye que pacientes VIH+ que padecen infecciones por VPH deben presentar un tratamiento clínico AVR, además de un cribado diagnóstico, seguimiento y tratamiento más especializado en caso de lesiones precancerosas o cancerosas. Se cree que la vacunación contra el VPH puede ser segura e inmunogénica en mujeres VIH+, beneficiando a las mujeres inmunodeprimidas y ayudando a controlar las infecciones por genotipos de papiloma virus altamente oncogénicos.

El virus del papiloma humano (VPH) según evidencia científica, es considerado el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervical, debido a varios genotipos que presenta 200 tipos aproximadamente, se ha dado apertura a múltiples estudios epidemiológicos en cuanto a la prevalencia del VPH. Al nivel mundial se estima que la prevalencia más elevada se encuentra África (24%), América latina y el Caribe (16.1%), Europa (14.2%) y sudeste de Asia (14%). En países latinoamericanos la prevalencia del VPH se mantiene elevada en el caso de Brasil (25.4%), Argentina (17%), Costa Rica (16%), Colombia (15%) y Chile con un 14% (66).

En Ecuador, existe pocos estudios influyentes que hablan acerca de la prevalencia del papiloma virus en el país, la mayor parte de los estudios se han dado en la regiones costeras y zona sur del Ecuador según un estudio de epidemiología molecular y análisis filogenético publicado en 2017 (30), el VPH16 es uno de los serotipos que circula en el país y que mayor prevalencia presenta, según menciona el estudio el serotipo 16 puede ser mucho más oncogénico que otros serotipos predisponiendo la aparición de lesiones preinvasoras en un lapso corto de tiempo. Rivera y cols en 2018 (76) publican un estudio de actualización sobre el VPH en Ecuador, realizado en Guayaquil, donde mencionan que el VPH 16,18 y 58 son genotipos de potencial riesgo carcinógeno encontrados en el país y estos datos corroboran con otros estudios publicados en América del Sur. En el caso de mujeres y poblaciones indígenas existe muy poca evidencia que trate acerca de la casuística de las comunidades. A nivel mundial, la prevalencia del VPH en poblaciones indígenas muestra una evidencia científica mejor detallada en América Latina. Se encontraron datos en comunidades indígenas de Brasil, Paraguay y Venezuela donde la variabilidad genómica del VPH fue dependiente de la población donde circulaba, en el caso de Paraguay en la comunidad

de Caaguaazú, se encontró una prevalencia del 11.8%, en Venezuela en poblaciones indígenas del Amazonas (Yekwana y Piaroa) se halló ADN asociado a VPH en el 35.09% de la muestra poblacional y contaban con la circulación de serotipos 16, 33, 6 y 11 como serotipos de bajo riesgo. En el caso de las mujeres indígenas de Panará, Brasil, de acuerdo a un estudio de muestra pequeña de 86 mujeres, los genotipos encontrados fueron del VPH de alto riesgo oncogénico, 16/18 VPH, 45VPH y otros tipos de VPH no identificados. Estudios reportan que muchas de las lesiones preinvasivas asociadas al VPH en comunidades indígenas se producen en la Amazonia de Brasil y en algunas regiones bolivianas (84). En caso de las poblaciones indígenas ecuatorianas actualmente no se cuenta con un gran número de publicaciones que reporten datos de prevalencia o tasas morbi-mortalidad del cáncer cervical, es por eso que radica la importancia del presente estudio. Carrión y cols (78) en un estudio en mujeres indígenas del Cañar concluye que el 34% de las muestras obtenidas resultaron VPH+, donde las cepas 31 fue la más frecuente, seguido por el 16 VPH, mostrando un serotipo de potencial oncogénico. En el caso de la región altoandina ecuatoriana se registra una publicación en 2018 que toma como muestra poblacional a mujeres indígenas de Pilahuin (89), esta publicación es una de las pocas evidencias documentadas que se enfocan en esta comunidad y cuyo objetivo se basó en la detección molecular de VPH e identificación de infecciones asociadas en 189 pacientes indígenas, reportando que el 10.5% presentaron positividad para VPH, mientras que el 70% manifestaron cambios citológicos tipo inflamatorio severo en asociación a infecciones bacterianas mixtas. Es importante señalar que los hallazgos reportados en esta publicación son semejantes a los resultados obtenidos en el presente estudio investigativo demostrando una concordancia en cuanto a los cambios citológicos que manifiestan las mujeres pilahuinas.

En el presente estudio, se analizaron 191 pacientes indígenas, donde 32 mujeres de mostraron positividad para VPH enfatizando una prevalencia para los genotipos de alto riesgo oncogénico correspondientes a un 53%, seguido de un 41% de otros genotipos no identificados durante la investigación.

La epidemiología que involucra tanto la infección por VPH y los factores de riesgo muestran una íntima relación como lo describen en sus estudios los autores Carrión J y colaboradores mostrando parámetros de estudio y resultados similares, esto ocurrió

en cuanto a la progresión de lesiones cervicales y similitud en cuanto a los factores de riesgo más significativos en la génesis del cáncer cervical, todos estas investigaciones en poblaciones indígenas a pesar de tener muestras pequeñas de estudio, exponen resultados citológicos semejantes, la mayor parte de reportes de progresión de lesiones no desarrollan malignidad, reportan cosas de LIEAG o NIC I, pero en la mayoría no existe casos de NIC II – III, en cuanto a la población de Pilahuin los reportes de progresiones cervicales arrojan resultados parecidos una recolección de datos citológicos, la mayoría de las 32 mujeres indígenas VPH+ muestran en su mayor parte cambios benignos tipo inflamatorio donde la inflamación cervical severa afecta a 13 de las mujeres y solo 3 de las 32 pacientes con positividad para VPH demostraron progresión de lesiones hacia ASCUS y NIC I. (77, 78, 79, 80)

En cuanto a los datos obtenidos se puede considerar que el factor genético sea una de las causas de este acontecimiento, posiblemente por algún factor protector o característica genética que pueda presentar este tipo de poblaciones, mismo hecho que puede ser utilizado como hipótesis de investigaciones futuras. El cáncer en poblaciones indígenas ha demostrado diferentes facetas en cuanto a su desarrollo oncogénico. Al hablar solo del cáncer cervical, según en metaanálisis y revisiones sistemáticas en 2012 (81), las poblaciones indígenas de Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Estados Unidos muestran tasas de mortalidad elevadas a causa de esta enfermedad, especialmente en mujeres indígenas australianas. Se cree que la posible causa de este hecho, sea por la falta de accesibilidad de estas poblaciones a servicios médicos y por ende a una atención adecuada de cribado y tratamiento. En otra instancia en cáncer en indígenas en América Latina y el Caribe, las cifras varían, de acuerdo a Moore y cols (82), existen 400 grupos de indígenas distribuidos en 5 países: México, Perú, Guatemala, Bolivia y Ecuador, correspondiendo al 90% de la población, en cambio en Brasil, Venezuela y Paraguay se establecen en menos del 3%. La epidemiología del estudio al evaluar los tipos cáncer más frecuentes mostraron que la incidencia del cáncer cervicouterino en poblaciones indígenas de Brasil, Guyana y Ecuador, el cáncer de estómago en Chile y el cáncer de vesícula biliar en Chile y Bolivia fueron las tasas de incidencia más elevadas en comparación con otros países. En cuanto al cáncer de mama la incidencia fue en menor medida en Ecuador, Brasil y Chile.



Muchas de las poblaciones indígenas tanto en países de primer mundo como en vías de desarrollo, la accesibilidad a los servicios de salud y programas de prevención y promoción juegan un papel muy importante en el elevado número de casos de cáncer cervical, las actividades de cribado, detección temprana y vacunación ayudan a las mujeres indígenas a un mejor control de la patología, a tener una educación sexual y reproductiva adecuada, así como realizar actividades de promoción, fundamentalmente en comunidades indígenas de difícil acceso o que se encuentran demasiado apegadas al factor cultura y creencias. Larasati en 2018 (83) menciona que un comportamiento sexual responsable y un conocimiento en la prevención del VPH, sus factores de riesgo e incluso de las ITS podrían reducir la prevalencia del papiloma virus e infecciones asociadas y mejorar la salud de las mujeres en general.

En la comunidad de Pilahuin, las estrategias tanto de prevención primaria como secundaria han ido mejorando sustancialmente, gracias a la incorporación de métodos de tamizaje, métodos moleculares que permiten la detección oportuna de una infección por VPH y esquema de vacunación cubriendo los genotipos de mayor riesgo oncogénico para la población tanto urbana como rural.

## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

#### 4.1 CONCLUSIONES:

- El presente proyecto de investigación concluye que, en cuanto a la relación entre los factores de riesgo y la progresión de lesiones, existe mucha evidencia científica que nos enlista una serie de conductas de riesgo que pueden estar en asociación al cáncer de cuello uterino. Sin embargo, esta situación varía de acuerdo a la población de estudio (rural o urbana) y la muestra poblacional involucrada es por eso, que en el caso de la comunidad de Pilahuin al contar con factores de riesgo que involucran al hospedero, factores exógenos o ambientes y factores propios del virus, se identificó los factores de riesgo más influyentes dentro del estudio, reportando que la paridad mayor a 4 gestas y la edad de inicio de la actividad sexual en un rango de 15 a 17 años mostraron diferencias estadísticas significativas entre indígenas positivas o no a una infección por VPH.
- En cuanto a la epidemiología encontrada en el estudio, se puede destacar la identificación de la positividad de VPH mediante métodos moleculares en la población y en consecuencia los genotipos circulantes entre las mujeres indígenas de Pilahuin, concluyendo que existe una prevalencia para los genotipos de alto riesgo oncogénico, estos hallazgos genómicos influyeron en cuanto al desarrollo de lesiones precursoras y las características clínicas que mostraban, destacando cambios benignos tipo inflamatorio en la mayoría de los casos finiquitando que a pesar de la exposición a genotipos de alto potencial carcinógeno las indígenas pilahuinas no muestran cambios citológicos relevantes.
- Mediante la relación entre los factores de riesgo y el diagnóstico citológico encontrado en el presente estudio se concluye que las mujeres indígenas VPH+ que se encontraban en asociación a ciertas conductas de riesgo como la paridad y el comienzo precoz de la actividad sexual reportaron una progresión de lesiones en el cual no se evidenció el desarrollo de lesiones malignas, destacando que las

mujeres indígenas de Pilahuin presentan una baja incidencia de lesiones cervicales particularidad que puede ser objeto de futuros estudios.

- A través de actividades de prevención y promoción como campañas de concientización acerca del CaCu, información didáctica a la comunidad, ferias de salud y aumento de actividades extramurales se concluye que pueden ser utilizadas como medidas o estrategias de salud con el fin de mejorar la captación de pacientes para brindar un control ginecológico y seguimiento de la patología más periódico y brindar educación sexual acerca de las posibles ITS a las que pueden estar expuesta la población involucrando a los pobladores tanto hombres como mujeres, en especial a mujeres con riesgo de contacto sexual temprano.

## 4.2 RECOMENDACIONES:

- Promover actividades de prevención y promoción de salud reproductiva y sexual con el fin de ejecutar estrategias que proporcionen un mejor alcance poblacional para las mujeres indígenas de sectores alejados que presenten una accesibilidad complicada hacia el centro de salud de Pilahuin Centro, unidad donde se desarrollan la mayor parte de las actividades de pesquizado del cáncer cervical.
- Realizar alianzas y convenios de salud a través de la coordinación zonal y el MSP, con el objetivo de lograr campañas de concientización y de información hacia la población acerca del cáncer cervical, sus medidas de prevención y posibles tratamientos, infecciones asociadas como ITS e incluso temas poco tratados en estos sectores como la intervención de la vacuna contra el VPH en el esquema de inmunización nacional dirigido a la población adolescente de la comunidad.
- Promover la investigación científica en poblaciones indígenas ecuatorianas debido a la poca casuística publicada y de esta manera conseguir un mejor alcance epidemiológico para el estudio y evaluación del cáncer de cuello uterino y sus efectos en las mujeres indígenas.
- Se recomienda realizar más estudios en poblaciones indígenas con un mayor muestreo poblacional con la finalidad de conseguir datos más precisos acerca de la prevalencia de los serotipos circulantes en este tipo de comunidades.
- Se recomienda considerar el presente estudio como pauta para futuras investigaciones y trabajos acerca de la genética en las comunidades indígenas, fundamento basado en una de las conclusiones del trabajo en cuanto a la progresión de lesiones cervicales y su ausencia en el desarrollo de cambios cervicales hacia malignidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### LINKOGRAFÍAS

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2020. [Página en Internet]. Atlanta. [Citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>. (27)
2. Así que KA . Kim SA . Lee YK . Lee IH . Lee KH . Rhee JE . Kee MK .Cho CH . Hong SR . Hwang CS . Jeong MS .Kim KT . Ki M . Hur SY . Park JS . Kim TJ . Risk factors for cytological progression in HPV 16 infected women with ASC-US or LSIL: The Korean HPV cohort. Korea [Internet]. 2018 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30474012> DOI: 10.5468 / ogs.2018.61.6.66. (22)
3. Badial R. Dias MC. Stuari B. Melli PPDS. Quintana SM. Bonfim CMD. Cordeiro JA. Rabachini T. Calmon MF. Provazzi PJS. Rahal P. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. Brazil [Internet]. 2018 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902291/> DOI: 10.1097/MD.0000000000000954. (24)
4. Badial RM. Dias MC. Stuari B. et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. Brazil [Internet]. 2018 [Citado 15 enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620669> DOI:10.1097/MD.00000000000009545. (44)
5. Bedoya-Pilozo CH. Medina Magües LG. Espinosa-García M. Sánchez M. PARRALES Valdiviezo JV. Molina D. et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. Ecuador. [Internet]. 2018. [Citado 2 de marzo 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754117301372?via%3Di> hub DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.06.004>. (30)
6. Capote Negrin Luis G. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. Venezuela. [Internet]. 2015 [Citado 03 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://ecancer.org/es/journal/article/577-epidemiology-of-cervical-cancer-in-latin-america>. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.577>. (6)
7. Capote L. Epidemiology of cervical cancer in Latin America cancer. Venezuela [Internet]. 2015. [Citado 8 de octubre 2019]. Disponible en: <https://ecancer.org/es/journal/article/577-epidemiology-of-cervical-in-latin-america> DOI: 10.3332/ecancer.2015.577. (29)

8. Calle F. Gualpa V. Reinoso S. Prevalencia De Los Genotipos Del Papiloma Virus Humano En Muestras Cérvico Uterinas Y Su Relación Con Los Factores De Riesgo En Mujeres Con Vida Sexual Activa De Los Cantones Gualaceo, Paute Y Chordeleg De La Provincia Del Azuay 2013- 2014 [Tesis]. Cuenca – Ecuador: Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas; 2015. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/21522/1/TESIS.pdf>. (21)
  
9. Carrero Y. Patrones De Infiltración Leucocitaria Y De Expresión Tisular De Quimioquinas, Factor De Crecimiento Endotelial Vascular Y Mediadores Del Metabolismo Oxidativo En Lesiones Inflamatorias Y Neoplásicas De Cervix. [Tesis]. Alcalá De Henares – España. Universidad De Alcalá Departamento De Medicina. 2012. Disponible en: <https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/17119/tesis%20doctoral%20%20definitiva%20yen.pdf?sequence=1>. (36)
  
10. Carrero Y. Bracho A. García W. Arguello MJ. Hallazgos citológicos y factores de riesgo asociados a lesión cervical en mujeres pertenecientes a tres etnias indígenas del Estado Zulia. Ecuador [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1008113>. (84)
  
11. Carrero Y. Proaño E. Vásquez F et al. Infección por VPH y su correlación clínica en población indígena de la región altoandina del Ecuador. Ecuador [Internet]. 2018 [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/329400920>. (89)
  
12. Carrión J. Soto Y. Antúnez M. Chango R. Infección por Virus del Papiloma Humano y citología cérvico-vaginal en mujeres indígenas del Cañar, Ecuador. Ecuador [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <http://revistabionatura.com/2019.04.03.10.html> DOI. 10.21931/RB/2019.04.03.10. (78)
  
13. Castro Romero J. Hernández Girón C. Madrid Marina V. La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncercervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas. México [Internet]. 2011. [Citado 20 de enero 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2011/gom119c.pdf>. (42)
  
14. Castillo P. E. Hirsch S. M. Bloom A. El ciclo de vida, la historia natural, y la inmunología del virus del papiloma humano. México [Internet]. 2014. [Citado 18 de enero 2020]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/the-life-cycle-natural-historyand-immunology-of-humanpapillomaviruses?source=search\\_result&search=HPV&selectedTitle](http://www.uptodate.com/contents/the-life-cycle-natural-historyand-immunology-of-humanpapillomaviruses?source=search_result&search=HPV&selectedTitle). (43)
  
15. De la Hoz Restrepo F. Alvis Guzman N. De la Hoz Gomez A. Ruiz C. Policies and processes for human papillomavirus vaccination in Latin America and the Caribbean. Rev Panam Salud Publica. Colombia [Internet]. 2017 [citado 20 de

- febrero 2020]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660837/pdf/rpsp-41-e124.pdf>  
 DOI: 10.26633/RPSP.2017.124. (56)
- 16.** El Mundo Salud. Una historia de liebres, monjas y prepucios. [Página en Internet]. España. [actualizada 10 octubre 2017; consultado 03 marzo 2020] Disponible en: <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2007/10/09/oncologia/1191921844.html>. (35)
- 17.** Estadísticas Hospital SOLCA Guayaquil. Incidencia De Cáncer En Hospital Solca Guayaquil. 2014-2018. [Página en Internet]. Quito - Ecuador [consultado 03 mayo 2019]. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/1%20Reporte%20Incidencia%20solca%202014-2018-%200-14a.pdf>. (8)
- 18.** Falcón D. Situación Actual Del Virus Del Papiloma Humano (Vph) De Alto Y Bajo Riesgo Asociado A Lesiones Cervicales En Mujeres Del Ecuador. [Tesis]. Ambato – Ecuador: Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud; 2019. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/30175/2/Falc%c3%b3n%20%c3%b3rdova%2c%20Diana%20Carolina.pdf>. (91)
- 19.** Feng R. Shang-Ying Hu. Fang-Hui Zhao et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. China [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540715/> DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e47. (87)
- 20.** Gadducci A. Barsotti C. Cosio S. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Italia [Internet]. 2011 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21438669> DOI: 10.3109/09513590.2011.558953. (70)
- 21.** Goyes M. Jaramillo A. Moreira J. Prevalencia De Infeccion Por Virus De Papiloma Humano De Alto Riesgo Oncogenico (Vph-Ar) En Mujeres Embarazadas Que Acuden Al Control Por Consulta Externa En El Hospital Gineco Obstetrico “Isidro Ayora” De La Ciudad De Quito. [Tesis]. Quito – Ecuador Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas; 2015. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4722/1/T-UCE-0006-109.pdf>. (38)
- 22.** Gravitt P. Winer R. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. USA [Internet]. 2017 [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691619/> DOI: 10.3390/v9100267. (88)

23. Grupo de trabajo de estadísticas de cáncer de EE. UU. Herramienta de visualización de datos de estadísticas de cáncer de EE. UU., Basada en datos de presentación de noviembre de 2018 (1999-2016): Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y el Instituto Nacional del Cáncer. [Página en Internet]. EE. UU, [consultado 03 marzo 2020]. Disponible en: [www.cdc.gov/cancer/dataviz](http://www.cdc.gov/cancer/dataviz). (13)
24. Hernández D. Biología del Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer. Venezuela [Internet]. 2017. [Citado 20 de enero 2020]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3756/375652706012/html/index.html>. (41)
25. Instituto Nacional del Cáncer, PDQ Resúmenes de información sobre el cáncer. [Página en Internet]. EE. UU. [actualizada 20 de febrero de 2020; consultado 03 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65734/>. (26)
26. Jaramillo M. Factores de riesgo que predisponen al cáncer de cuello uterino en mujeres que laboran en el mercado Pequeño Productor de Loja, [Tesis]. Loja – Ecuador: Universidad Nacional de Loja. Facultad de la Salud Humana; 2017. Disponible en: <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/19706/1/TESIS%20Maritza%20Jaramillo.pdf>. (14)
27. Junta de Beneficencia de Guayaquil. OMS. Cáncer de Cuello Uterino. [Página en Internet]. Guayaquil - Ecuador [consultado 03 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.juntadebeneficencia.org.ec/en/home/2927-segun-la-oms-el-cancer-del-cuello-de-utero-es-el-segundo-tipo-de-cancer-mas-frecuente-en-la-mujer>. (11)
28. Karimi, H., Soleimanjahi, H., Abdoli, A. *et al.* Combination therapy using human papillomavirus L1/E6/E7 genes and archaeosome: a nanovaccine confer immuneadjuvanting effects to fight cervical cancer. Iran [Internet]. 2020 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-62448-3.pdf>. DOI: 10.1038/s41598-020-62448-3. (67)
29. Kehinde Sharafadeen Okunade. Nwogu Ch. Oluwole A. Anorlu R. Prevalence and risk factors for genital high-risk human papillomavirus infection among women attending the out-patient clinics of a university teaching hospital in Lagos, Nigeria. Nigeria [Internet]. 2020 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/28/227/full/> DOI: 10.11604/pamj.14/11/2017.28.227.13979. (68)
30. Kyeong A. Seon Ah Kim. Yoo Kyung Lee. In Ho Lee. Ki Heon Lee. Jee Eun Rhee. Mee Kyung Kee. Chi Heum Cho. Sung Ran Hong. Chang Sun Hwang. Mi Seon Jeong. Ki Tae Kim. Moran Ki. Soo Young Hur. Jong Sup Park. Tae Jin Kim. Risk factors for cytological progression in HPV 16 infected women with ASC-US or LSIL: The Korean HPV cohort. Korea. [Internet]. 2018 [Citado 03 de mayo de 2019] Disponible en:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236089/pdf/ogs-61-662.pdf>  
DOI: <https://orcid.org/0000-0003-4086-4885>. (2)

- 31.** Kyeong A So. Seon Ah Kim. Yoo Kyung Lee et al. Risk factors for cytological progression in HPV 16 infected women with ASC-US or LSIL: The Korean HPV cohort. Korean [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236089/pdf/ogs-61-662.pdf>  
DOI: 10.5468/ogs.2018.61.6.662. (71)
- 32.** Larasati L. Afiyanti Y. Rahmah H. Milanti A. Women's knowledge, beliefs, and behaviors toward the prevention of human papillomavirus transmission. [Internet]. 2018 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-clinica-35-articulo-womens-knowledge-beliefs-behaviors-toward-S1130862118300652> DOI: 10.1016/S1130-8621(18)30065-2. (20)
- 33.** Larasati L. Afiyanti Y. Rahmah H. Milanti A. Women's knowledge, beliefs, and behaviors toward the prevention of human papillomavirus transmission. Indonesia [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650184> DOI: 10.1016 / S1130-8621 (18) 30065-2. (83)
- 34.** León G. Bosques O. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. Cuba [Internet]. 2017. [Citado 28 de enero 2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v31n1/gin10105.pdf>. (40)
- 35.** Lindemann M. Castro S. Rodríguez-Iglesias M. Pérez-Gracia M. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. España [Internet]. 2017. [Citado 10 noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-microbiologico-infeccion-por-virus-S0213005X16301173> DOI: 10.1016/j.eimc.2016.05.008. (37)
- 36.** Lopes L. Cunha M. Galato D. Receptividad a la vacuna contra el virus del papiloma humano: una revisión sistemática. Brasil [Internet]. 2019 [citado 1 de enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459371/> DOI: 10.26633/RPSP.2019.22. (62)
- 37.** López Saavedra A. Soberón M. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano - Laboratorio de Carcinogénesis, Subdirección de Investigación Básica. México [Internet]. 2006 [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1172193073.pdf>. (49)
- 38.** Looker K. Ronn M. Brock P. Brisson M et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. USA [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de

2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29873885> DOI: 10.1002 / jia2.25110. (75)

39. Martínez Sánchez LM. Jaramillo Jaramillo LI. Villegas Álzate JD. Álvarez Hernández LF, Ruiz Mejía C. La anemia fisiológica frente a la patológica en el embarazo. Re. Cuba Obstetr Ginecol [Internet]. 2018 [citado 14 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/356>. (39)
40. Martínez S. Citología Cervical. Honduras [Internet]. 2005 [citado 17 enero 2020]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2005/pdf/Vol73-3-2005-7.pdf>. (53)
41. Mendoza K. Cunningham W. Factores de riesgos en mujeres diagnosticadas con lesiones pre-malignas de cáncer cervicouterino. Nicaragua [Internet]. 2019 [citado 14 de enero de 2020]. Disponible en: <file:///C:/Users/Owner/Downloads/7766-Texto%20del%20art%C3%ADculo-24169-1-10-20190520.pdf>. (50)
42. Ministerio de Salud Pública. Estrategia Nacional Para La Atención Integral Del Cáncer En El Ecuador. [Página en Internet]. Ecuador. [actualizada abril 2017; consultado 03 marzo 2020]. Disponible en [https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac\\_0059\\_2017.pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf). (33)
43. Ministerio De Salud Pública. Protocolos de cáncer cervicouterino – mamas. [Página en Internet]. Ecuador. [actualizada 2014; consultado 15 abril 2020]. Disponible en: [https://issuu.com/sociedecuatobst/docs/protocolos\\_de\\_cancer\\_cervicouterino](https://issuu.com/sociedecuatobst/docs/protocolos_de_cancer_cervicouterino). (59)
44. Ministerio de Salud de la Nación. Vacuna Contra El Virus Del Papiloma Humano (VPH). [Página en Internet]. Argentina. [actualizada 2014; consultado 15 abril 2020]. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento40.pdf>. (60)
45. Moore S. Forman D. Piñeros M. Fernandez S. Oliveira M. Cancer in indigenous people in Latin America and the Caribbean: a review. Francia [Internet]. 2014 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930391/pdf/cam40003-0070.pdf> DOI: 10.1002/cam4.134. (82)
46. Nejo YT. Olaleye DO. Odaibo GN. Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria. Nigeria [Internet]. 2018 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997288/> PMID: 29905313; PMCID: PMC5997288. (23)
47. Nicita G. Reigosa A. Torres J. Vazquez C. Infección por virus del papiloma humano (VPH) en una población indígena del Amazonas venezolano. Venezuela

- [Internet]. 2010 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3759/375939012007.pdf>. (77)
48. Oliveira C. Do Val Guimaraes I. Coca L. Relationship between the risk factors for human papillomavirus infection and lower genital tract precursor lesion and cancer development in female transplant recipients. Brazil [Internet]. 2017 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.12714>. DOI: 10.1111 / tid.12714. (15)
  49. Oliveira C. Fregnani JHTG. Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. Brazil [Internet]. 2019 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30870844> DOI: 10.1159/000497617. (16)
  50. OPS. 69.a SESIÓN DEL COMITÉ REGIONAL DE LA OMS PARA LAS AMÉRICAS. Estrategia Y Plan De Acción Regionales Sobre La Prevención Y El Control Del Cáncer Cervicouterino. [Página en Internet]. Washington, D.C. [actualizada 21 julio 2017; consultado 03 mayo 2019]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34401/CSP29-INF-4-s.pdf?sequence=2>. (1)
  51. OPS. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2.ed. [Página en Internet]. Washington, D.C. [actualizada 12 julio 2016; consultado 03 mayo 2019]. Disponible en: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y). (4)
  52. OPS. Plan De Acción Sobre La Prevención Y El Control Del Cáncer Cervicouterino 2018-2030. [Página en Internet]. Washington, D.C. [actualizada 12 julio 2016; consultado 03 mayo 2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&slug=plan-accion-cancer-cervicouterino-2018-2030&Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&slug=plan-accion-cancer-cervicouterino-2018-2030&Itemid=270&lang=es). (5)
  53. Organización Mundial de la Salud. Estadística sobre el Cáncer de Cuello Uterino. [Página en Internet]. USA. [actualizada 15 enero 2020; consultado 03 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/estadisticas-clave.html>. (3)
  54. Organización Mundial de la Salud. Datos y Cifras acerca del Cáncer de Cuello Uterino. [Página en Internet]. USA. [actualizada 12 septiembre 2018; consultado 03 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>. (25)
  55. Organización Mundial de la Salud. Datos y Cifras acerca del Cáncer. [Página en Internet]. USA. [actualizada 20 septiembre 2018; consultado 07 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (32)

- 56.** Organización Mundial de la Salud. Cervix uteri Source: Globocan 2018. [Página en Internet]. USA. [actualizada marzo 2019; consultado 03 marzo 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. (34)
- 57.** Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino Guía de prácticas esenciales. [Página en Internet]. USA. [actualizada 2016; consultado 15 abril 2020] Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y). (51)
- 58.** Organización Mundial de la Salud. Vacunas, vacunas y productos biológicos. [Página en Internet]. USA. [actualizada enero 2017; consultado 15 abril 2020] Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>. (57)
- 59.** Organización Mundial de la Salud. Programa Nacional De Salud Reproductiva Componente Cervicouterino Ministerio De Salud Pública y Asistencia Social Prevención y Detección Temprana De Cáncer Cervicouterino. [Página en Internet]. USA. [actualizada 12 enero 2018; consultado 03 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/gut/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=temas-de-salud&alias=226-manual-para-tamizaje-del-cancer-cervico-uterino&Itemid=518](https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=temas-de-salud&alias=226-manual-para-tamizaje-del-cancer-cervico-uterino&Itemid=518). (58)
- 60.** Organización Mundial de la Salud. Introducing HPV Vaccine into National Immunization Programmes. [Página en Internet]. USA. [actualizada diciembre 2016; consultado 17 febrero 2020] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253123/9789241549769-eng.pdf?sequence=1>. (64)
- 61.** Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra el virus del papiloma humano. [Página en Internet]. España. [actualizada diciembre 2016; consultado 21 febrero 2020] Disponible en: [https://screening.iarc.fr/doc/WHO\\_WER\\_HPV\\_vaccine\\_position\\_paper\\_sp\\_2009.pdf](https://screening.iarc.fr/doc/WHO_WER_HPV_vaccine_position_paper_sp_2009.pdf). (65)
- 62.** Organización Mundial de la Salud. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. USA [Internet]. 2017 [consultado 17 marzo 2020] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf;jsessionid=058E5DE9744F382D9A713AF6645530A2?sequence=1>. (66)
- 63.** Pacheco E. Aspectos epidemiológicos del cáncer cérvicouterino. Epidemiological aspects of cervical cancer. [Internet]. 2006. [Citado 6 de noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/1267> DOI: 10.5867/medwave.2006.10.1267. (28)

- 64.** Patel H. Jevé YB. Sherman SM, et al Knowledge of human papillomavirus and the human papillomavirus vaccine in European adolescents: a systematic review Sexually Transmitted Infections. USA [Internet]. 2016 [citado 20 de enero de 2020.]. Disponible en: <https://sti.bmj.com/content/sextrans/92/6/474.full.pdf> DOI: 10.1136/sextrans-2015-052341. (63)
- 65.** Paucar P. Correlación entre hallazgos citológicos y moleculares por PCR en tiempo real en el diagnóstico de HPV en mujeres de 30 a 65 años del servicio de patología del Hospital del Día IESS Sangolquí durante el periodo enero - mayo 2018 [Tesis]. Quito – Ecuador: Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas; 2019. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/18605/1/T-UCE-0014-CME-083.pdf>. (9)
- 66.** Peder LD. Silva CM. Boeira VL. Plewka J. Turkiewicz M. Consolaro MEL. Sela VR. Boer CG. Gimenes F. Teixeira JJV. Association between Human Papillomavirus and Non-cervical Genital Cancers in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brazil [Internet]. 2018 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249444/> DOI: 10.22034 / APJCP.2018.19.9.2. (17)
- 67.** Pimenoff VN. Tous S. Benavente Y et al. Distinct geographic clustering of oncogenic human papillomaviruses multiple infections in cervical cancers: Results from a worldwide cross-sectional study. España [Internet]. 2019 [citado 20 de febrero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30387873> DOI: 10.1002 / ijc.31964. (55)
- 68.** Plan De Desarrollo Y Ordenamiento Territorial 2015-2020. Gobierno Autónomo Descentralizado Parroquia De Pilahuin. [Página en Internet]. Ambato - Ecuador [consultado 03 marzo 2020]. Disponible en: [http://app.sni.gob.ec/sinlink/sni/PORTAL\\_SNI/data\\_sigad\\_plus/sigadplusdiagnostico/1865019420001\\_Diagnostico\\_GADPR%20Pilahuin\\_15-05-2015\\_17-33-52.pdf](http://app.sni.gob.ec/sinlink/sni/PORTAL_SNI/data_sigad_plus/sigadplusdiagnostico/1865019420001_Diagnostico_GADPR%20Pilahuin_15-05-2015_17-33-52.pdf). (10)
- 69.** Pranvera Zejnullahu R. Hosnjak L. Poljak M et al. Pre-vaccination prevalence of high-risk human papillomaviruses (HPV) in women from Kosovo and their related sociodemographic characteristics. Croacia [Internet]. 2018 [citado 1 de enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30318575> DOI: 10.5603 / GP.a2018.0083. (61)
- 70.** Rivera A. De la Plata J. Montiel M et al. Studies on human papillomavirus (HPV) in Ecuador, part I. Ecuador [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2019/04/Estudios-sobre-el-virus-del-papiloma-humano-VPH-en-el-Ecuador-parte-I.pdf> DOI: 10.31790/inspilip. v2i1.39.g44. (76)
- 71.** Rodolfo M. Carrara D. Bruna S. Pereira M. Quintana S. Measso C. Cordeiro J. Rabachini T. Calmon T. Scarin P. Rahal P. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. Brazil [Internet]. 2017 [Citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902291/pdf/medi-97-e9545.pdf>  
DOI: 10.1097 / MD.0000000000009545. (18)

- 72.** Rodrigues D. Pereira E. Oliveora L et al. Prevalence of cytological atypia and high-risk human papillomavirus infection in Panará indigenous women in Central Brazil. Brazil [Internet]. 2014 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2014001202587&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014001202587&lng=pt). DOI:10.1590/0102-311x00152713. (80)
- 73.** Rodrigues LLS. Hardick J. Nicol AF. Morgado MG. Martinelli KG. de Paula VS et al. Sexually transmitted infections among HIV infected and HIV-uninfected women in the Tapajo's region, Amazon, Brazil: Self-collected vs. clinician-collected samples. Brazil [Internet]. 2019 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478302/pdf/pone.0215001.pdf>  
DOI: 10.1371/journal.pone.0215001. (73)
- 74.** Rodríguez D. Pérez J. Sarduy M. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia. [Internet]. 2014 [citado 9 de septiembre de 2009]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobgin/cog-2014/cog142i.pdf>. (45)
- 75.** Rojo S. Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cérvix Factores Virales de Progresión. [Tesis]. Oviedo- España. Bioquímica y Biología Molecular. 2016 Disponible en: [http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/40620/1/TD\\_SusanaRojo.pdf](http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/40620/1/TD_SusanaRojo.pdf). (48)
- 76.** Romero N. Reseña histórica de la citopatología y los orígenes del Papanicolaou. [Página en Internet]. Perú. [actualizada enero 2001; consultado 15 abril 2020] Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/379/37962408.pdf>. (52)
- 77.** Sadhana M. Gupta. Jayanti Mania-Pramanik. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. USA [Internet]. 2019 [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477741/> DOI: 10.1186 / s12929-019-0520-2. (90)
- 78.** Sanabria J. Human Papilloma virus (HPV). Cuba [Internet]. 2009 [citado 9 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/virusdelpapilomahumanosanabria.pdf>. (46)
- 79.** Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de cérvix. [Página en Internet]. España. [actualizada 12 septiembre 2018; consultado 03 marzo 2020] Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?showall=1>. (31)

- 80.** Solca Núcleo de Quito. Incidencia del cáncer en Quito periodo 2011-2013. [Página en Internet]. Quito - Ecuador [consultado 03 mayo 2019]. Disponible en: <http://www.solcaquito.org.ec/publicaciones/epidemiologia/cancer-en-quito-2010-2013>. (7)
- 81.** Shigeishi H. Sugiyama M. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. China [Internet]. 2016 [citado 1 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012241/pdf/jocmr-08-721.pdf> DOI: 10.14740/jocmr2545w. (72)
- 82.** Thorsteinsson K. Ladelund S. Storgaard M et al. Persistence of cervical high-risk human papillomavirus in women living with HIV in Denmark – the SHADE. Dinamarca [Internet]. 2019 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706931/pdf/12879\\_2019\\_Article\\_4377.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706931/pdf/12879_2019_Article_4377.pdf) DOI: 10.1186/s12879-019-4377-5. (74)
- 83.** Vargas V. Frecuencia De Infecciones CérvicoVaginales Causadas Por Las Cepas De Alto Riesgo Del Virus Del HPV En Muestras Analizadas Mediante La Técnica Del Pcr Convencional En El Centro De Biomedicina De La Universidad Central Del Ecuador Durante El Período Julio 2009 A Julio 2010 [Tesis]. Quito – Ecuador: Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas; 2015. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/9267/1/T-UCE-0006-061.pdf>. (19)
- 84.** Vasilevska M. Ross SA. Gesink D. Fisman DN. Relative risk of cervical cancer in indigenous women in Australia, Canada, New Zealand, and the United States: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Policy*. USA [Internet]. 2012 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22377776/> DOI:10.1057/jphp.2012.8. (81)
- 85.** Velázquez C. Kawabata A. Ríos C. Prevalencia de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino y antecedentes sexuales/reproductivos de indígenas de Caaguazú, Paraguay 2015-2017. Paraguay [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <file:///C:/Users/Owner/Downloads/513-1707-1-PB.pdf>. (79)
- 86.** Viscarra T. Brebi P. Andana A. Sánchez R. Sexual Transmission Infections in Semen. Men as Vector Transmission. Chile [Internet]. 2013 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v31n1/art41.pdf>. (69)
- 87.** Vitorino C. Factores De Riesgo Asociados A Cáncer De Cuello Uterino, Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco Essalud, Cusco, 2017 [Tesis]. Cusco – Perú: Universidad Andina del Cusco. Facultad de Ciencias de la Salud; 2017. Disponible en: [http://repositorio.uandina.edu.pe/bitstream/UAC/1425/1/Cristian\\_Tesis\\_bachiller\\_2018.pdf](http://repositorio.uandina.edu.pe/bitstream/UAC/1425/1/Cristian_Tesis_bachiller_2018.pdf). (12)
- 88.** Yelda A. Herrera. Sánchez P. Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino. México [Internet]. 2015 [citado 17 de febrero 2020].

Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im156b.pdf>. (54)

- 89.** Zea-Mazo J. Negrette-Mejía Y. Cardona-Maya W. Virus of Sexual transmission: Semen and virus relationship. Colombia [Internet]. 2010 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/aue/v34n10/revision.pdf> DOI: 10.1016/j.acuro.2010.07.002. (85)
- 90.** Zhangyan Lyu. Xiaoshuang Feng. Ni Li. Wei Zhao. Luopei We et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. China [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5679371/> DOI: 10.1186 / s12879-017-2812-z. (86)
- 91.** Zaldivar G. Molina F. Sosa C. Morales J. Lloret Rivas M. Román Lara M. Vega Malagón G. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Revista chilena de obstetricia y ginecología. [Internet]. 2012 [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000400014> (47)

#### **CITAS BIBLIOGRÁFICAS – BASE DE DATOS UTA**

- 92. E-LIBRO.** Guglielmo Cróquer Z.D. Profilaxis y tratamiento en la infección por VPH y el cáncer cervical. Revista Venezolana de Oncología Vol. 24, No 1, 2012 [En Línea]. Caracas: Red Sociedad Venezolana de Oncología, 2012 [citado 11 de febrero 2020]. Disponible en: <https://elibro.net/es/lc/uta/titulos/12618>. (92)
- 93. PROQUEST.** Puig RC. La vacuna del Virus del Papiloma Humano en los titulares de prensa/Human Papillomavirus Vaccine in the News Headline on Newspapers. Estudios Sobre el Mensaje Periodístico. 2016;22(2):681-93 Disponible en: <https://search.proquest.com/docview/1894460060/FEEC7374D670497CPQ/2?accountid=36765>. (94)
- 94. E-LIBRO.** Suárez C.M. Tipificación del VPH en cáncer de cuello uterino en la población venezolana. Revista Venezolana de Oncología 2006;18(4):221-225 [En Línea]. Caracas: Red Sociedad Venezolana de Oncología, 2006 [citado 11 de febrero 2020]. Disponible en: <https://elibro.net/es/lc/uta/titulos/12511>. (96)
- 95. PROQUEST.** Dos Ramos Farias MS, Ávila MM. Epidemiología molecular de HIV, HBV, HCV y HTLV-1/2 en población de trabajadores sexuales hombres y trans (travestis, transexuales o transgénero) de Argentina [Internet]. Buenos Aires, ARGENTINA: B - Universidad de Buenos Aires; 2011 [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/utasp/detail.action?docID=3206692>. (93)
- 96. E-LIBRO.** Páez Coello, G. Patología estructural y funcional: cuello uterino. [En Línea]. Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2017 [citado 16 de febrero de 2020] Disponible en: <https://elibro.net/es/lc/uta/titulos/80155> (95)



## ANEXOS

### HISTORIA CLÍNICA

No de Historia: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Centro Asistencial: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ Lugar de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Estado Civil: Soltera: \_\_\_ Casada: \_\_\_ Divorciada: \_\_\_ Concubina: \_\_\_ Viuda: \_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES Y FAMILIARES:

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Cual?: \_\_\_\_\_ ¿Desde cuándo sufre la patología usted o familiar?: \_\_\_\_\_

**MEDICAMENTOS:** Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ ¿Cuál?: \_\_\_\_\_ ¿Desde cuándo lo toma?: \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS:

Menarquía: \_\_\_\_\_

Ciclos Menstruales: \_\_\_\_\_ Embarazos:

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_ Partos: \_\_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_\_ Cesáreas \_\_\_\_\_

Embarazos Ectópicos \_\_\_\_\_ Edad del Primer Parto \_\_\_\_\_ Menopausia (Edad):

\_\_\_\_\_ Edad de la Primera Relación Sexual: \_\_\_\_\_ N° de Compañeros Sexuales:

\_\_\_\_\_ N° de Relaciones Sexuales: Diarias: \_\_\_\_\_ Semanales: \_\_\_\_\_ Mensuales:

\_\_\_\_\_ Ocasionales: \_\_\_\_\_

**METODO ANTICONCEPTIVO ACTUAL:** ACO: \_\_\_\_\_DIU: \_\_\_\_\_  
Preservativos: \_\_\_\_\_Óvulos: \_\_\_\_ Crema: \_\_\_\_\_Duchas Vaginales:  
\_\_\_\_\_Inyectables: E/P\_\_\_\_\_

**USO DE DUCHAS VAGINALES:** Si: \_\_\_\_\_No: \_\_\_\_\_ Frecuencia: Diarias:  
\_\_\_\_Semanales: \_\_\_\_Mensuales: \_\_\_\_Ocasionales: \_\_\_\_\_ Sustancia: \_\_\_\_\_ ¿Desde  
qué edad la usa? \_\_\_\_\_

**TIPOS DE RELACIÓN SEXUAL: Hábitos Sexuales:**

Genital: \_\_\_\_\_ Orogenital: \_\_\_\_\_ Anal: \_\_\_\_\_

**HÁBITOS TABAQUICOS: FUMA:** Sí: \_\_\_\_\_No: \_\_\_\_\_ ¿Cuánto tiempo?  
\_\_\_\_\_ ¿Cuándo lo dejó? \_\_\_\_\_ ¿Cuántos cigarrillos fuma o fumaba?  
\_\_\_\_\_

**HÁBITOS ALCOHÓLICOS:** Si: \_\_\_\_No: \_\_\_\_\_

Diario: \_\_\_\_\_Semanal: \_\_\_\_\_Ocasional: \_\_\_\_\_ Cantidad: \_\_\_\_\_  
Tiempo: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES DE OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL  
(FECHA DE SU DIAGNÓSTICO)**

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Sífilis: \_\_\_\_\_Gonorrea: \_\_\_\_\_Linfogranuloma  
Venéreo: \_\_\_\_\_ Chancro Blando: \_\_\_\_\_Chlamydia: \_\_\_\_\_Herpes  
Genital: \_\_\_\_\_ Tricomonas: \_\_\_\_\_

Tratadas: Si: \_\_\_\_\_No: \_\_\_\_\_ Control Actual: \_\_\_\_\_ Ultima  
citología Vaginal: \_\_\_\_\_

**EXAMEN FÍSICO GINECOLÓGICO:**

- Vulva: \_\_\_\_\_
- Vagina: \_\_\_\_\_
- Cuello: \_\_\_\_\_

• Citología: \_\_\_\_\_

• Colposcopia: \_\_\_\_\_

• Biopsia: \_\_\_\_\_

**GRADO DE LESIÓN A NIVEL DE CUELLO UTERINO:**

• NIC I: \_\_\_\_\_

• NIC II: \_\_\_\_\_

• NIC III: \_\_\_\_\_

• CARCINOMA IN SITU: \_\_\_\_\_

**ESTUDIO MOLECULAR:** \_\_\_\_\_

## ACTIVIDADES REALIZADAS EN LA COMUNIDAD DE PILAHUIN



- Entrevista y llenado de Historia Clínica a mujeres indígenas de la comunidad



- Captación de mujeres indígenas de la comunidad para atención Ginecológica



- Médicos y estudiantes que formaron parte de Macroproyecto de Investigación



- Charlas de educación sexual dirigidas a las mujeres jóvenes de la comunidad de Pilahuin



- Ferias de Salud en la Comunidad de Pilahuin



- Charlas acerca de ITS dirigidas a los pobladores de la comunidad de Pilahuin



- Charlas acerca del Cáncer de cuello uterino dirigidas a las mujeres de la comunidad



- Ferias de Salud en Centro de salud tipo B ubicado en Pilahuin Centro