



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

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN SOBRE:**

**“EVOLUCIÓN DE LESIONES CERVICOUTERINAS Y SU CORRELACIÓN  
CON HALLAZGOS CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS, ASOCIADO O  
NO A VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES FEMENINAS  
ATENDIDAS EN EL CENTRO DE SALUD PILAHUIN – TUNGURAHUA.”**

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

**Autora:** Ortiz Paredes, Michelle Estefanía

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

**Ambato – Ecuador**

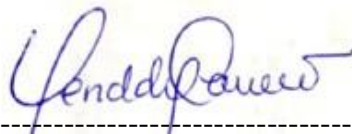
**Octubre 2020**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de Tutora del Proyecto de Investigación sobre el tema: “**EVOLUCIÓN DE LESIONES CERVICOUTERINAS Y SU CORRELACIÓN CON HALLAZGOS CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS, ASOCIADO O NO A VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES FEMENINAS ATENDIDAS EN EL CENTRO DE SALUD PILAHUIN – TUNGURAHUA**” de Michelle Estefanía Ortiz Paredes, 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, octubre del 2020

## **LA TUTORA**



---

Carrero Castillo, Yenddy Nayghit. PhD

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO**

Los criterios emitidos en el presente Proyecto de Investigación: “**EVOLUCIÓN DE LESIONES CERVICOUTERINAS Y SU CORRELACIÓN CON HALLAZGOS CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS, ASOCIADO O NO A VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES FEMENINAS ATENDIDAS EN EL CENTRO DE SALUD PILAHUIN – TUNGURAHUA**” Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son considerados responsabilidad de mi persona, como autora del presente Trabajo de Titulación.

Ambato, octubre del 2020

### **LA AUTORA**



-----  
Ortiz Paredes, Michelle Estefanía

## **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, octubre del 2020

## **LA AUTORA**



-----  
Ortiz Paredes, Michelle Estefanía

## **APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“EVOLUCIÓN DE LESIONES CERVICOUTERINAS Y SU CORRELACIÓN CON HALLAZGOS CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS, ASOCIADO O NO A VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES FEMENINAS ATENDIDAS EN EL CENTRO DE SALUD PILAHUIN – TUNGURAHUA”**, de Ortiz Paredes Michelle Estefanía, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, octubre del 2020

Para su constancia firman:

---

PRESIDENTE/A

---

1er Vocal

---

2 do Vocal

## AGRADECIMIENTO

*Gracias a Dios, por permitirme vivir, por ser mi guía, por darme la fortaleza para seguir en este arduo camino y no dejarme vencer pese a las adversidades, gracias por bendecirme con una gran familia.*

*A mis padres Esmeralda y Edward, por apoyarme en la locura de querer ser médico, gracias por creer en mí, por cada palabra de aliento, por cada acción, por cada empuje para seguir luchando y alcanzar mi propósito, gracias por su apoyo incondicional y su amor infinito.*

*A mi amada hija, gracias por ayudarme a no rendirme y a conseguir cada una de mis metas, por ser siempre una hija amorosa, tierna, responsable y dedicada, gracias por confiar en mí, eres un pedacito de cielo que Dios me regalo y que vino a iluminar mi existencia.*

*A mis hermanas, Tatiana, Lisbeth y Anahí, por ser mis amigas, consejeras y brindarme su apoyo en este largo camino, siendo siempre positivas ante toda situación.*

*A Isabel y Sixto (+) por ser como unos segundos padres en mi vida, por siempre darme ánimos, consejos y palabras de aliento para seguir en la lucha, es una gran bendición haberles conocido.*

*A todas las personas que tuve la oportunidad de conocer en todos estos años de estudio, amig@s y maestr@s quienes me han brindado su amistad, su apoyo y su paciencia para mi formación académica en la universidad, en especial a la Dra. Yenddy Carrero quien se convirtió en una amiga sincera, gracias de todo corazón por darme la oportunidad de aprender junto a usted y sacar adelante este proyecto, les llevo en mi corazón.*

*Gracias a todos por hacer esto posible.*

*Michelle Estefanía Ortiz Paredes*

## **DEDICATORIA**

*Dedico este logro a mi hija, Sara Bethsabe Vinueza Ortiz, por acompañarme en toda la carrera, por ser mi principal motor para seguir adelante y luchar día a día hasta conseguir la meta.*

*A mis padres por haberme forjado como la persona que soy actualmente, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este.*

*Los amo con todo mi corazón*

*Michelle Estefanía Ortiz Paredes*

## 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. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....</b>	<b>1</b>
1.1 Contextualización .....	1
1.2 Justificación .....	5
1.3 Fundamentación Teórica-Científica .....	6
1.3.1 Epidemiología.....	6
1.3.2 Historia .....	7
1.3.3 VPH y CaCu .....	9
1.3.4 Vacunación contra el VPH .....	11
1.3.5 Factores de riesgo de cáncer cervicouterino.....	12
1.3.6 Clasificación de Richard.....	13
1.3.7 Clasificación de Bethesda 2001 .....	14
1.3.8 Anatomía Patológica .....	15
1.3.9 Cuadro clínico .....	16
1.3.10 Diagnóstico .....	17



1.3.10.1 Métodos Convencionales.....	17
1.3.10.2 Métodos Específicos.....	23
1.3.11 Estadificación .....	24
1.3.12 Conducta individualizada de acuerdo a los resultados de la citología .	25
1.3.13 Progresión y regresión de lesiones de cuello uterino .....	26
1.4 Variable Independiente.....	28
1.5 Variable Dependiente .....	28
<b>1.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
1.2.1 Objetivo General.....	29
1.2.2 Objetivos Específicos .....	29
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>30</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>30</b>
2.1 RECURSOS Y MATERIALES .....	30
2.2. METODOLOGÍA .....	31
2.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	31
2.2.2 DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA .....	31
2.2.3 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	32
2.2.4 BIOÉTICA.....	32
2.2.5 INSTRUMENTOS.....	33
2.2.6 CONSULTA GINECOLÓGICA .....	33
2.2.7 SEGUIMIENTO A LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	33
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>34</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
3.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	34
3.2 RESULTADOS.....	34
3.2.1 POSITIVIDAD O NEGATIVIDAD PARA VPH EN EL TOTAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO Y GENOTIPOS ASOCIADOS.....	34
3.3. FACTORES DE RIESGO Y HÁBITOS ASOCIADOS A LESIONES CERVICALES.....	36
3.4. CAMBIOS CELULARES REPORTADOS EN LA CITOLOGÍA.....	40
3.5. PROGRESIÓN DE LESIONES CERVICALES EN PACIENTES VPH POSITIVO .....	42

3.6. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN A LA COMUNIDAD.....	45
DISCUSIÓN.....	47
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>51</b>
<b>CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>51</b>
4.1. CONCLUSIONES.....	51
4.2. RECOMENDACIONES .....	52
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>53</b>
LINKOGRAFÍAS.....	53
CITAS BIBLIOGRÁFICAS – BASE DE DATOS UTA .....	64
ANEXOS.....	65

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla No 1.</b> Correlación entre la terminología de lesiones cervicales .....	<b>14</b>
<b>Tabla No 2.</b> Evolución natural de las LIE.....	<b>15</b>
<b>Tabla No 3.</b> Criterios de exclusión para la realización de citologías .....	<b>19</b>
<b>Tabla No 4.</b> Hallazgos en el examen histopatológico.....	<b>22</b>
<b>Tabla No 5.</b> Reducción porcentual de cáncer de cuello uterino en el rango de edad de 35 a 64 años, con diferentes frecuencias de tamizaje.....	<b>24</b>
<b>Tabla No 6.</b> Probabilidad de regresión, persistencia y progresión de NIC.....	<b>28</b>
<b>Tabla No 7.</b> Recursos y materiales .....	<b>31</b>
<b>Tabla No 8.</b> Criterios de inclusión y exclusión para la selección de la población de estudio .....	<b>32</b>
<b>Tabla No 9.</b> Antecedentes de ITS asociadas en la población de estudio.....	<b>37</b>
<b>Tabla No 10.</b> Cambios celulares de acuerdo a la positividad por VPH.....	<b>41</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico No. 1</b> Carcinogénesis asociada por VPH.....	3
<b>Gráfico No. 2</b> Historia natural de las anomalías preclínicas del cuello uterino ..	9
<b>Gráfico No. 3</b> Flancos celulares de la oncoproteína E6 de VPH de alto riesgo involucrado en la transformación celular .....	10
<b>Gráfico No. 4</b> Aspecto citológico de a. NIC 1 b. NIC 2 c. NIC 3 .....	16
<b>Gráfico No. 5</b> Disposición de pacientes VPH positivas y VPH negativas .....	36
<b>Gráfico No. 6</b> Disposición de pacientes de acuerdo al grupo etario.....	36
<b>Gráfico No. 7</b> Genotipos encontrados en las pacientes con positividad para VPH...37	
<b>Gráfico No. 8</b> Edad de inicio de relaciones sexuales como factor de riesgo para presentar VPH .....	38
<b>Gráfico No. 9</b> Antecedentes de ITS como factor de riesgo para presentar VPH.....	39
<b>Gráfico No. 10</b> Número de compañeros sexuales como factor de riesgo para presentar VPH .....	39
<b>Gráfico No. 11</b> Consumo de medicamentos como factor de riesgo para presentar VPH .....	40
<b>Gráfico No. 12</b> Consumo de alcohol como factor de riesgo para presentar VPH.....	40
<b>Gráfico No. 13</b> Uso de métodos anticonceptivos como factor de riesgo para presentar VPH .....	41
<b>Gráfico No. 14</b> Flujograma de tratamiento y seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio.....	42
<b>Gráfico No. 15</b> Progresión de lesiones de acuerdo con el seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio .....	43
<b>Gráfico No. 16</b> Progresión de inflamatorio moderado a severo en el transcurso del tiempo .....	44
<b>Gráfico No. 17</b> Progresión o remisión de inflamatorio severo en el transcurso del tiempo .....	44
<b>Gráfico No. 18</b> Progresión de lesiones en mujeres VPH + en el transcurso del tiempo	45

# UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

## FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

### CARRERA DE MEDICINA

#### **EVOLUCIÓN DE LESIONES CERVICOUTERINAS Y SU CORRELACIÓN CON HALLAZGOS CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS, ASOCIADO O NO A VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES FEMENINAS ATENDIDAS EN EL CENTRO DE SALUD PILAHUIN – TUNGURAHUA**

**Autora:** Michelle Estefania Ortiz Paredes

**Tutora:** Carrero Castillo, Yenddy Nayghit

**Fecha:** Septiembre del 2020

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Las enfermedades de transmisión sexual en la actualidad representan un gran riesgo para la población, siendo el Virus del Papiloma humano (VPH) uno de los agentes etiológicos más agresivos por las complicaciones severas que generan los tipos de HPV de alto riesgo en el que incluyen HPV-16 y 18 provocando en su mayoría cáncer de cuello uterino (CCU). El VPH es responsable aproximadamente del 5% de todos los cánceres, específicamente el cáncer de cuello uterino y es el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo. La población indígena es considerada vulnerable ante la detección temprana de lesiones cervicales, por lo que el presente proyecto está enfocado a la situación que enfrentan las comunidades indígenas del Ecuador frente a esta problemática.

**Objetivo:** Determinar la evolución de lesiones cervicouterinas y su correlación con los hallazgos histopatológicos encontrados, asociadas o no a Virus de Papiloma Humano, en la población femenina del Centro de Salud PILAHUIN –Tungurahua.

**Metodología:** Estudio descriptivo prospectivo con una población de 191 mujeres indígenas originarias de la Parroquia de Pilahuin, a las cuales se les realizó historia clínica ginecológica, consentimiento informado, citología como parte del cribado para CaCu y pruebas moleculares para la detección de VPH, con el objetivo de conocer la incidencia de este virus su población y relacionar la evolución de lesiones a lo largo del tiempo.

**Resultados:** Del total de pacientes incluídas (n= 191), 32 resultaron ser VPH positivas correspondiente al 16,75%, que en su mayoría resultaron presentar genotipos de alto riesgo. En cuanto a la progresión de lesiones se pudo determinar que no existe progresión hacia la malignidad en ninguno de los casos, aun cuando se obtuvo 2 pacientes con ASCUS y 1 paciente con NIC I, los cambios celulares de mayor frecuencia fueron en el grupo de tipo inflamatorio moderado con 104 pacientes independientemente si fueron VPH+ o VPH-. Los factores de riesgo que influyeron en estas pacientes fue el inicio temprano de relaciones sexuales y la multiparidad > 4 gestas.

**Conclusión:** La progresión de lesiones en esta población fue nula, pese a la existencia de 32 mujeres VPH positivo y 3 pacientes, 2 con diagnóstico de ASCUS y 1 con diagnóstico de NIC 1, por lo que se concluye que la población indígena es especial ya sea por sus costumbres o factores genéticos, no desarrollaron lesiones malignas, lo que nos conlleva a estudios futuros.

**PALABRAS CLAVE:** LESIONES CERVICALES, MUJERES INDÍGENAS, PROGRESIÓN, REGRESIÓN, REMISIÓN, VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).

**TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO**  
**FACULTY OF HEALTH SCIENCES**  
**MEDICAL CAREER**

**EVOLUTION OF CERVICOUTERINE LESIONS AND ITS CORRELATION WITH CYTOLOGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS, ASSOCIATED OR NOT WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUSES IN FEMALE PATIENTS CARED FOR AT THE PILAHUIN HEALTH CENTER - TUNGURAHUA.**

**Author:** Michelle Estefania Ortiz Paredes

**Tutor:** Carrero Castillo, Yenddy Nayghit

**Date:** September 2020

**SUMMARY**

**Introduction:** Sexually transmitted diseases currently represent a great risk to the population, with the Human Papillomavirus (HPV) being one of the most aggressive due to the severe complications generated by high-risk HPV types, which include HPV-16 and 18 causing mostly cervical cancer (CUC). HPV is responsible for approximately 5% of all cancers, specifically cervical cancer, and is the second most common cancer in women worldwide. The indigenous population is considered vulnerable to the early detection of cervical injuries, so this project is focused on the situation faced by the indigenous communities of Ecuador in the face of this problem.

**Objective:** To determine the evolution of cervical lesions and their correlation with the histopathological findings found, associated or not with Human Papilloma Virus, in the female population of the PILAHUIN-Tungurahua Health Center.

**Methodology:** Prospective descriptive study with a population of 191 indigenous women from Pilahuin Parish, who underwent gynecological medical histories, informed consent, cytology as part of the screening for CaCu and molecular tests for HPV, in order to know the incidence of this virus its population and relate the evolution of lesions over time.

**Results:** The total number of patients in the study (n=191), 32 were found to be HPV positive, corresponding to 16.75%, most of whom were found to have high-risk genotypes. Regarding the progression of lesions, it was possible to determine that there is no progression towards malignancy in any of the cases, even when 2 patients with ASCUS and 1 patient with CIN I were obtained, the most frequent cellular changes were in the type group moderate inflammatory with 104 patients regardless of whether they were HPV + or HPV-. The risk factors that influenced these patients were the early initiation of sexual intercourse and multiparity > 4 gestations.

**Conclusion:** The progression of lesions in this population was nil, despite the existence of 32 HPV-positive women and 3 patients, 2 with a diagnosis of ASCUS and 1 with a diagnosis of CIN 1, so it is concluded that the indigenous population is special either because of their customs or genetic factors did not develop malignant lesions, which leads us to future studies.

**KEY WORDS:** CERVICAL INJURIES, INDIGENOUS WOMEN, PROGRESSION, REGRESSION, REMISSION, HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1. Antecedentes investigativos

#### 1.1. Contextualización

El aparato reproductor femenino está conformado por ovarios, trompas de Falopio, útero, cuello uterino y vagina. El cérvix o cuello uterino es la parte inferior del útero, mide de 3 a 4 cm de longitud con una variación dependiendo de la edad, número de partos, y día del ciclo menstrual. (1) Está dividido en dos partes:

- Endocérvix: Parte más cercana al cuerpo uterino, cubierto por epitelio cilíndrico simple mucosecretor.
- Ectocérvix o exocérvix: Parte más cercana a la vagina, cubierto por epitelio plano estratificado.

Es importante señalar que tanto el endocérvix y el exocérvix presentan un estroma fibromuscular sobre el que descansan los epitelios ya mencionados. La mayoría de los tumores se localizan entre el exocérvix y el endocérvix, en la unión escamocolumnar. El cáncer de cérvix inicia cuando las células sanas de su superficie comienzan a dividirse, estos cambios causan anomalías, que no necesariamente van a ser cancerígenas. Este tipo de cáncer representa una amenaza constante contra la vida de mujeres sobre todo en edad reproductiva, la cual es considerada una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud menciona que a nivel mundial existen aproximadamente 500.000 nuevos casos de Cáncer de Cuello Uterino (CCU) anualmente, y durante el último año 2018 se diagnosticaron 72.000 nuevos casos de los cuales aproximadamente 34.000 murieron por este tipo de cáncer y la gran mayoría de mujeres dentro de este grupo pertenecen a países tercer mundistas, por tal motivo, la mortalidad en América Latina es el triple en comparación con países desarrollados. (1,2)

Ecuador es uno de los países con alta prevalencia de adquirir lesiones de cuello uterino premalignas y malignas debido a varias causas que hacen vulnerable a las mujeres, entre ellas está la cultura de varios grupos como es el caso de la población indígena, que no están acostumbradas a realizarse exámenes ginecológicos de manera periódica y no

acuden al cribado de CCU, lo que ocasiona una progresión más rápida de lesiones cervicales en pacientes que no han sido diagnosticadas oportunamente, esto se debe a diferentes factores como es el nivel socioeconómico de esta población, sus costumbres, y la falta de centros de salud con infraestructuras adecuadas para poder brindarles una atención adecuada y de esta manera mejorar la salud sexual de la población indígena. La incidencia de cáncer de cuello uterino en Ecuador según datos presentados en el Registro Nacional de Tumores 2014 es de 29 casos por cada 10 mil y de 14.4 casos por cada 100 mil mujeres. Aproximadamente se registran 1200 casos nuevos anuales en el país y 400 mujeres fallecen a causa de CCU, las ciudades más afectadas son Quito, Loja y Guayaquil; y las menos afectadas Cuenca, El Oro y Manabí. Según datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el 2012, 664 mujeres fallecieron por cáncer de cuello uterino en el país. (3)

Las enfermedades de transmisión sexual en la actualidad representan un gran riesgo para la población en general, siendo el Virus del Papiloma humano (VPH) uno de los más agresivos por las complicaciones severas que generan los tipos de HPV de alto riesgo en el que incluyen HPV-16 y 18 provocando en su mayoría cáncer de cuello uterino (CCU). El VPH es responsable aproximadamente del 5% de todos los canceres, específicamente del cáncer cervical, teniendo en cuenta que este tipo de cáncer está en segundo lugar a nivel mundial. (2, 4, 5)

Los factores de riesgo son múltiples, entre los cuales el más importante es el número de parejas sexuales. Los serotipos de VPH más agresivos y que más se identifican son el 16 y 18, pero desde que se implementó la vacunación a las niñas de 9 a 14 años contra el VPH se ha reducido significativamente la incidencia de CaCu. (6, 7)

La detección del VPH como prueba inicial para el cribado de CaCu ha sido propuesto por el Congreso Americano de Ginecólogos y Obstetras, y la Sociedad Americana contra el Cáncer en el año 2017, considerando una edad entre 30 y 65, es así que la detección temprana de VPH es primordial para evitar el desarrollo de lesiones con malignidad. (8, 9)

El sistema inmunitario del huésped probablemente es la clave para desarrollar inmunoterapias eficaces contra el cáncer que eliminar la infección por virus, por esto los estudios de carcinogénesis inducida por VPH pueden proporcionar un modelo para





estas alteraciones intraepiteliales pueden evolucionar hasta un carcinoma invasor; la clasificación de Bethesda fue creada en 1988 por la OMS, esta clasificación se utiliza en la actualidad para reportes de informes citológicos, además en ella se incorporaron nuevos conceptos y se unificó la terminología, incluyendo en su nomenclatura lesiones leves como atipias epiteliales en células escamosas y en células glandulares de significado indeterminado ASCUS y ASGUS respectivamente, y lesiones más agresivas como las asociadas a VPH y displasia leve se consideraron dentro de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIE-BG), mientras que las lesiones asociadas a cambios celulares compatibles con displasia moderada o grave, así como el carcinoma in situ se incluyeron dentro de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIE-AG). (14)

El Papanicolaou es el método elegido para la detección de lesiones premalignas en pacientes asintomáticas, posee una especificidad de 87 a 95%. La citología ha demostrado ser una prueba segura y eficaz para la detección temprana de CCU, al permitir una reducción considerable de la incidencia y prevalencia de esta patología. Los procedimientos de screening ha permitido que no se produzca invasión ni muerte, por ende la detección precoz de CCU se sustenta en la realización de una citología cervicouterina de manera consecutivamente cada 3 años, luego de obtener dos resultados normales con 1 año de intervalo entre los 25 y los 65 años de edad, mientras que la conducta práctica de las citologías cervicouterinas anormales ha sido objeto de nuevas recomendaciones dictadas por el Instituto Nacional de Cancer (INCa) en el año 2016, siendo la prueba de VPH la única recomendada ante el reporte de ASCUS (atipia de células epiteliales escamosas de significado indeterminado) y ACG (atipia de células glandulares). (15) En cuanto a la colposcopia con toma de biopsia dirigida tiene una especificidad que va de 90 a 98%, con una sensibilidad de 20 a 84%, por esto es importante educar al paciente y crear conciencia sobre los controles de calidad en el tamizaje que deben tener. (16, 17)

Tomando en cuenta la importancia y la prevalencia a nivel mundial de la transmisión de VPH y su asociación con lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales (NIC) y de carcinoma de cuello uterino, existe la necesidad de hacer promoción y prevención de salud y de esta manera menorar el alto índice de desarrollo de CCU, se ha realizado el presente proyecto encaminado a dar seguimiento a todas las mujeres con diagnóstico de VPH positivo y las que presentaron algún tipo de lesión intraepitelial, mediante la

correlación de hallazgos citológicos e histopatológicos y su progresión o remisión a través del tiempo en la población rural. (18, 19)

## **1.2 Justificación**

El cáncer cervical es el cuarto más común a nivel mundial, y el desarrollo se asocia principalmente con el VPH, conocido como un virus puramente transmisible sexualmente. Existe muchos tipos de VPH, algunos que no causan cáncer pero que pueden causar verrugas genitales en otro lugar del cuerpo que haya tenido contacto con algún tipo de lesión verrugosa (VPH de bajo riesgo) y otros que pueden desarrollar cáncer (VPH de alto riesgo). La expresión de E6 y E7 viral y las oncoproteínas desregulan los mecanismos de reparación celular, mediante el deterioro de las funciones de la proteína supresora de tumores, como p53 o proteína de retinoblastoma.<sup>5</sup> La infección por VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más prevalentes, aproximadamente 291 millones de mujeres albergan este virus en cualquier momento de su vida, el 23% de estas infecciones están relacionadas con el VPH 16 y un 8.5% con el VPH 18, considerados de alto riesgo, los cuales evolucionan a cáncer cervical. A nivel mundial, se identifica a aproximadamente 570,000 casos de cáncer por cada año en mujeres y 60,000 casos de cáncer en hombres relacionados al VPH. En cuanto al cáncer cervical las tasas de infección estandarizadas según la edad superan los 30 por cada 100.000, esto se da principalmente En África y en algunos lugares de América Latina y Oceanía. (20, 21, 22)

Ecuador al ser un país subdesarrollado y existir diferentes culturas que no están acostumbradas a realizarse controles periódicos como es la citología, nos lleva a una mayor prevalencia de progresión de lesiones, tomando en cuenta además el bajo nivel de educación de las poblaciones indígenas, la falta de acceso a centros de salud por el distanciamiento hacia sus viviendas, entre otros, podemos afirmar que a estas poblaciones no se les puede garantizar un diagnóstico oportuno y brindar el tratamiento adecuado para no dejar progresar dichas lesiones. La importancia de la detección temprana de lesiones cervicales para evitar la evolución a cáncer cervical, se realizará en el presente proyecto destinado a clarificar las etapas que se dan durante la evolución de lesiones de cuello uterino, mediante la correlación con hallazgos citológicos e histopatológicos asociado o no a virus de papiloma humano en pacientes féminas atendidas en zonas rurales y así determinar en qué casos hubo progresión a la malignidad o remisión de las lesiones. (23)

### **1.3. Fundamentación Teórico-Científica**

#### **1.3.1. Epidemiología**

Globalmente se producen más de 1 millón de contagios diarios por enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones de transmisión sexual (ITS) se encuentran entre las cinco principales causas de atención médica y en la mayoría de los casos, las ITS pueden cursar de manera asintomática, las más comunes y curables son la sífilis, blenorragia, clamidias y tricomoniasis y las no curables son la hepatitis, herpes simple, VIH y VPH. Alrededor de 290 millones de mujeres se encuentran contagiadas en el mundo. El cáncer de cuello uterino causado principalmente por el VPH, es considerado una de las patologías con una tasa muy alta de incidencia y prevalencia en morbilidad y mortalidad femenina, por lo que es considerado el segundo cáncer más común en mujeres, la edad media de aparición se encuentra los 45 años de edad, representando un gran problema de salud pública. (28,29) A nivel mundial se calcula que más de 1 millón de mujeres padecen este tipo de cáncer, mismas que no contaron con un diagnóstico oportuno y muchas de ellas no cuentan con el tratamiento adecuado. Aproximadamente 311.000 fallecen anualmente y existen 570.000 casos anuales. (24) La evidencia actual determina que los países más afectados son los subdesarrollados por el alto contagio de VPH. Hoy en día se estima que el 5% de los tumores en humanos se relacionan con este tipo de virus. (76)

En el año 2010 en el Ecuador, se reflejó los datos del Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), en donde el CaCu es considerado uno de los tipos de cáncer más frecuente en la población femenina. Se estima que, 20 de cada 100 000 mujeres padecen esta neoplasia y se presentan 1 200 casos nuevos cada año. Según las cifras del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC) en el año 2011, de esas mujeres, 300 fallecieron. Según los datos publicados por la Organización Panamericana de la Salud en el Ecuador hasta el año 2013, la cobertura de la citología es muy baja, aproximadamente un 28%, tomando en cuenta que no están incluidas técnicas moleculares para la detección del VPH, como principal agente causal del CaCu y actualmente se sigue manteniendo solamente el uso de la citología convencional mediante la técnica de Papanicolaou. (76) Se estima que 4 millones de mujeres están en riesgo de desarrollar esta enfermedad en el Ecuador. (25) Es importante mencionar que el desarrollo del cáncer cervical es progresivo de manera muy lenta, eh aquí la importancia de la identificación de lesiones precancerosas precoces. Este tipo de lesión

inicial se la identifica con la realización de citologías vaginales, considerando que pueden pasar meses o años para que la displasia se convierta en cáncer cervical, se han reconocido más de 100 genotipos de VPH que causan diversas lesiones epiteliales. (26) Existen datos de estudio realizado en Guayaquil en el 2009 donde reportaron un porcentaje del 20,7% de muestras con citología normal positivos para VPH. (66) Por lo cual se determina que el alto porcentaje de resultados positivos sugiere que la infección por VPH conlleva a la formación de lesiones de importancia clínica en menores de 30 años, las cuales se resuelven con facilidad con el propio sistema inmunitario, cosa que no sucede en el grupo de mujeres de más de 40 años, a las cuales presentan un mayor riesgo de desarrollar lesiones precancerosas y cáncer. En el Ecuador se determinó que existe mayor prevalencia de los genotipos 31 (19,5%), 52 (18,6%), 53 (16,1%) y 58 (16,1%). (26) En el reporte del centro de investigación para VPH determinó que en Sudamérica los genotipos más prevalentes son el 16, 31,18,33 en citología normal y un alto porcentaje de coinfección, es decir el 41,7% de muestras presentaron más de un genotipo, sin embargo, los datos oficiales en Ecuador hasta el momento no existen. El monitoreo permanente del tipo de VPH es importante para la vigilancia epidemiológica, evaluar la progresión de dichas lesiones y brindar el manejo adecuado. (27) El modo de transmisión es predominantemente sexual, aunque también existen otras maneras como la transmisión vertical, transfusiones de sangre y contacto de piel con piel o mucosa con mucosa. Se menciona que, del total de personas sexualmente activas, al menos el 25% se infecta por VPH genital y al menos el 50% se infectará una vez a lo largo de su vida. (28, 29)

### **1.3.2. Historia**

Desde el año 1942, las enfermedades de transmisión sexual son consideradas un factor de riesgo para el desarrollo de CaCu, descrito por Domenico Rigo-ni-Stern. (30) En 1983 por primera vez se relacionó el VPH como una causa CaCu, en donde el ADN del VPH 16 fue aislado aproximadamente en el 60% de las muestras de tejido que Herald zur Hausen y su equipo de investigadores habían examinado. Harold zur Hausen fue el pionero en la investigación de los VPH relacionado con el cáncer, en la década de 1970, en ese entonces ya se contaba con la tecnología de identificación del ADN, lo que se utilizó para aislar el tipo de genoma de los VPH, mediante ensayos de hibridación y restricción descubrieron que las muestras clínicas del virus eran diferentes, por lo que se procedió a clasificarlos

por tipos en 1,2,3,4, etc, de acuerdo a cada descubrimiento de nuevos virus. En 1980 Lutz Gissman mediante el ADN1, identificó y aisló el genoma del VPH6 de un condiloma acuminado y el VPH1 en un papiloma laríngeo, posteriormente en 1983 Durst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen identificaron y aislaron el VPH16 y un año después el VPH18, a partir de muestras de CaCu y así se pudo demostrar que del 60 al 70% de las mujeres con CaCu presentan estos dos tipos de virus, con esta hipótesis se fortaleció la idea de que el VPH es el principal causante de CaCu. (31, 32)

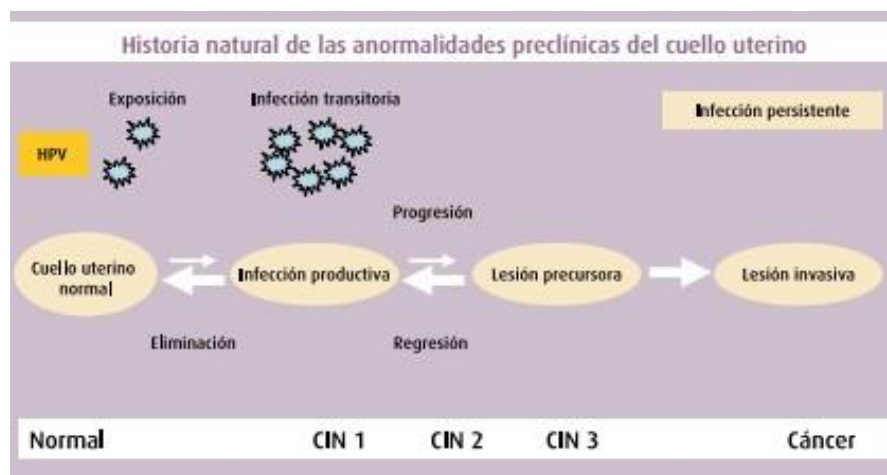
Los virus del papiloma humano (VPH) pertenecen a la familia Papillomaviridae, sus partículas virales son de un tamaño muy pequeño y poseen una cadena de ADN de doble hebra. Abarca más de 200 genotipos descritos y una tercera parte de estos infecta la mucosa del hospedador. El papiloma de piel se pudo identificar por primera vez en 1950, esto se logró mediante un microscopio electrónico. Los virus de la familia Papillomaviridae pertenecían a los Papovaviridae en 1962, pero en el año 2020 se reclasificaron como una familia independiente. (33)

El papilomavirus ha estado presente en la especie humana a través de miles de años y ha sufrido pocos cambios en su composición genómica. A nivel evolutivo todos los papilomavirus que se conocen se han agrupado en 16 géneros y los VPH se agrupan en 5 de estos géneros, los dos más importantes son los papilomavirus Alpha y los Beta y los que infectan en mayor parte al área genital pertenecen al género Alpha. (34)

Durante los últimos años, ha habido grandes avances acerca de la biología e historia natural del Virus del Papiloma Humano (VPH), por lo que cabe mencionar que en el 2009 se registró más de 1300 publicaciones sobre VPH entre las cuales más de 500 era sobre la vacuna contra este virus. (35)

En el 2013 se identificó 485.000 casos de cáncer de cuello uterino y 236.000 muertes de mujeres debido a este tipo de cáncer en todo el mundo, casi el 87% de las muertes, ocurrieron en regiones menos desarrolladas, según datos del Instituto Nacional de Estadística y estudios de Ecuador (INEC) el cáncer de cuello uterino fue el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado y la tercera causa principal de muerte entre las mujeres. (36, 37)

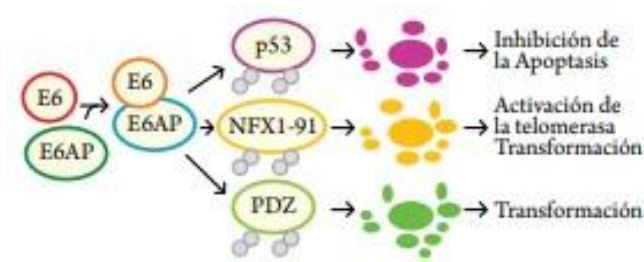
La mayoría de las infecciones por virus de papiloma humano (VPH) son transmitidas por un contacto cercano ya sea de piel a piel o mucosa a mucosa, además cabe mencionar que las infecciones orales y digitales por VPH se pueden dar, y existe evidencia de que el contacto digital-genital y genital – oral puede resultar en la transmisión de VPH, otro de los mecanismos es la transmisión vertical de la madre al feto, y se ha identificado que más del 80% de los neonatos nacidos por madres que presentan VPH, son positivos a la determinación del ADN del VPH en la región nasofaríngea y mucosa oral. Las citologías anormales resultan de infecciones producidas por VPH generalmente y el incremento en la supresión inmune apoya un efecto biológico directo de la infección por VPH en su historia natural. (38, 39)



**Gráfico No 2. Historia natural de las anomalías preclínicas del cuello uterino**  
Fuente: IARC. 2005

### 1.3.3. VPH y CaCu

El VPH considerado como un agente altamente infeccioso, coloniza los tejidos epiteliales y se relacionan con diferentes enfermedades neoplásicas, cabe mencionar que los tipos de VPH tienen estructuras y organización genética similar. Conformado por una molécula de ADN circular de doble hebra, 8,000 pares de bases y una cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros, mismos que se encuentran formados por 2 proteínas estructurales, sin envoltura nuclear. En cuanto al ADN viral está conformado por 8 genes, 6 codifican para proteínas tempranas (E) y 2 para proteínas tardías (L). Además, es importante señalar que las proteínas E5, E6 y E7 participan en la transformación neoplásica, la E1 y E2 en la replicación del genoma viral y la regulación de la expresión de los genes tempranos y a represión de los genes oncógenos E6 y E7. (40, 41)



**Gráfico No 3. Flancos celulares de la oncoproteína E6 de VPH de alto riesgo involucrados en la transformación celular.**

**Fuente: Lizano M., Carrillo A., Contreras A. 2009 (67)**

En el año de 1985 se identificó que la mayoría de las mujeres con CCU, fue porque el virus se integró al genoma del hospedero, manteniendo siempre los oncogenes E6 y E7, es importante ya que las lesiones pre invasoras del cuello uterino están en forma circular, es decir, fuera del genoma celular y con el gen E2 completo. El E2 inhibe la actividad de los oncogenes virales, por lo que si se rompe el gen E2 durante la integración se dará la activación de los oncogenes virales y así se dará la evolución tumoral de las lesiones pre invasoras a cáncer invasor. (42)

El VPH presenta una gran capacidad para estimular el crecimiento tumoral continuamente, por lo que se genera mutaciones al azar en el genoma celular, generando el riesgo de que una de ellas tenga mayor capacidad oncogénica y ataque mayoritariamente a la célula neoplásica y así evolucionará a un fenotipo invasor. (43)

El VPH requiere de una micro abrasión o un área de transición de epitelios, esta micro abrasión existe en el cuello uterino, ano y amígdalas, de esta manera es más fácil infectar las células. La infección se desarrolla en los queratinocitos basales del epitelio escamoso estratificado y el virus se replica en el núcleo de las células infectadas. (44)

A la región de 800 pares de bases se le conoce como región reguladora. Se sabe la existencia de alrededor de 200 genotipos, entre estos se encuentran los que producen verrugas benignas o papilomas y otros genotipos considerados de alto riesgo ya que generan tumores invasivos del cérvix. Los genotipos 16 y 18 son los que guardan relación con el CCU, y los genotipos 6 y 11 guardan relación con lesiones benignas como el condiloma acuminado. Los virus de bajo riesgo como el 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81 se asocian con el condiloma acuminado o con neoplasia intraepitelial de bajo grado que pueden presentarse como infecciones asintomáticas. Entre los genotipos de alto riesgo están 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59. En general se puede clasificar en



dos grupos que son: infección cutánea o de mucosa, dependiendo del sitio anatómico donde se encuentre la lesión. (45, 46)

Respecto a las infecciones de mucosas, están relacionadas con el género, la edad y genotipo de VPH, este tipo de infección afecta al 10.4% de población femenina alrededor del mundo. La incidencia ajustada por la edad en cuanto al CCU es de 8.1 por cada 100 000 mujeres, siendo considerado el segundo tipo de cáncer más frecuente asociado con el VPH. El 70% de los casos de infección por VPH se autolimitan después de un año y el 90% al cabo de dos años, considerando que, si esta infección es causada por algún fenotipo de alto riesgo, existe una mayor probabilidad de que se desarrolle lesiones premalignas y posterior carcinoma invasor. En cuanto a la progresión de lesiones de bajo a lesiones de alto grado, es posible que se de en pacientes con infecciones persistentes. (47, 48)

El cáncer aparece como consecuencia de mutaciones en los genes de las células que controlan el crecimiento y la diferenciación celular. Las mutaciones que afectan a las células son el resultado del envejecimiento celular, esto se explica ya que cuando más divisiones celulares haya, mayor posibilidad de errores aleatorios en las copias se puede dar. Por lo tanto, el riesgo de cáncer aumenta con la edad, en términos generales se dice que el riesgo aumenta cuando son mayores de 50 años. (49)

#### **1.3.4. Vacunación contra el VPH**

Los virus del papiloma humano (VPH) son transmitidos sexualmente y son comunes en los jóvenes, por lo general son eliminados por el sistema inmune excepto los tipos de alto riesgo, ya que cuando suelen ser persistentes, causan el desarrollo de lesiones cervicales anormales. Los tipos de VPH de alto riesgo más importantes son el 16 y 18, ya que son los responsables de causar alrededor del 70% de los cánceres cervicales en todo el mundo. La vacunación preventiva es mediante partículas similares al virus del VPH, en donde existe evidencia de que las vacunas contra el VPH, protegen contra el precáncer cervical en niñas y adolescentes que se vacunen en edades precoces y una menor protección en la población que ya está infectada con el VPH. (50, 51)

En el 2006, la OMS reconoció la alta eficacia del 99,8% de la vacuna tetravalente contra el VPH en la prevención de lesiones cervicales precancerosas moderadas y graves

asociadas con los tipos de VPH 16 y18 en mujeres no infectadas previamente por estos tipos. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron la administración de la vacuna contra el VPH en humanos al final del mismo año, autorizando su administración a niñas a partir de los 9 años. Su uso se recomendó a la edad de 9 a 14 años, debido a su mayor inmunogenicidad, con respecto a edades posteriores y así obtener protección antes de las primeras relaciones sexuales. Sin embargo, la implementación de esta vacuna universal puede implicar problemas éticos como la posible existencia de efectos negativos, como reacciones locales. Desde el 2006 más de 120 000 000 de mujeres en todo el mundo han sido vacunadas y no se han conocido muertes atribuidas a efectos adversos de dicha vacuna, por lo que su uso está indicado a nivel universal. (52, 53)

A nivel mundial, se han creado diferentes campañas para llegar a la mayoría de mujeres sexualmente activas mediante información sobre la importancia de realizarse citologías periódicamente y de esta manera concientizarlas sobre la necesidad de prevenir el cáncer de cuello uterino, la OPS estableció una campaña con el fin de dar a conocer más sobre la vacuna contra el VPH a toda la población y promocionar la realización de citologías periódicas de control para detectar lesiones cervicales a tiempo. (54)

### **1.3.5. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino**

La mayor incidencia se produce en los países en desarrollo, principalmente debido a la falta de recursos en prevención secundaria y tratamiento de la enfermedad, y la mala educación sexual en la población. (55) Podemos mencionar algunos factores de riesgo específicos, entre los cuales tenemos:

#### **Factores de riesgo del Hospedero**

- ✚ Actividad sexual a edades precoces
- ✚ Número de parejas sexuales
- ✚ Multiparidad o número de embarazos
- ✚ Factores genéticos

#### **Factores de riesgo medio-ambientales o exógeno**

- ✚ Métodos anticonceptivos en especial inyectables

- ✚ Inmunosupresión y coinfecciones con el Virus de Inmunodeficiencia humana
- ✚ Consumo de tabaquismo
- ✚ Antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual
- ✚ Condiciones socioeconómicas y culturales
- ✚ Estado nutricional

### 1.3.6. Clasificación de Richard

El término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), es introducido en 1968 con el objetivo de diferenciar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada en el epitelio, se dividió en grado 1, 2 y 3, conocidos como la clasificación de Richard en honor a quien introdujo dicho término. NIC 1 está relacionado con la displasia leve, NIC 2 a la displasia moderada y NIC 3 a la displasia grave y al CIS. (56)

**Tabla No 1. Correlación entre la terminología de lesiones cervicales**

Terminología de displasia	Terminología NIC original	Terminología NIC RICHARD modificada	Sistema Bethesda Terminología LIE (2001)
<b>Normal</b>	Normal	Normal	Negativo para lesión intraepitelial
<b>Atipia</b>	Atipia coilocítica, condiloma plano, sin cambios epiteliales	NIC de bajo grado	Cambios reactivos (ASCUS/AGUS)  LIEBG
<b>Displasia o discariosis leve</b>	NIC 1	NIC de bajo grado	LIEBG
<b>Displasia o discariosis moderada</b>	NIC 2	NIC de alto grado	LIEAG

<b>Displasia o discariosis grave</b>	NIC 3	NIC de alto grado	LIEAG
<b>Carcinoma in situ</b>	NIC 3	NIC de alto grado	LIEAG
<b>Carcinoma invasor</b>	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

**FUENTE: OMS. Introducción a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 2009(71)  
Elaborado por: Ortiz M. (2020)**

### **1.3.7. Clasificación de BETHESDA 2001**

Los cánceres invasores del cuello uterino vienen precedidos generalmente por una larga fase de lesiones preinvasoras, microscópicamente presentan características desde una atipia celular hasta llegar a diferentes grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical o conocido en sus siglas como NIC, para posteriormente evolucionar a carcinoma in situ y finalmente a carcinoma invasor. En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. convocó un seminario para proponer un nuevo esquema para la lectura de los resultados de la citología cervical, en donde se realizaron algunas recomendaciones que posteriormente fueron analizadas nuevamente en un segundo seminario celebrado en 1991 en donde se denominó como Sistema Bethesda (TBS). El objetivo principal del TBS fue la creación del término lesión intraepitelial escamosa (LIE), clasificándose en dos grados: lesiones de bajo grado (L-LIE) y lesiones de alto grado (H-LIE). Dentro de las lesiones de bajo grado se encuentran los cambios condilomatosos planos (VPH) y NIC 1 y en lesiones de alto grado las NIC 2 y NIC 3. El término de lesión se estableció para describir los cambios morfológicos que se puede dar y que no necesariamente va a ser un proceso neoplásico. El TBS sirve tanto para los reportes citológicos y los resultados histopatológicos. Posteriormente se realizó un nuevo seminario en el 2001 en donde se reevaluó el TBS convocado por el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (57, 58, 71)

**Tabla No 2. Evolución natural de las LIE**

<b>Anomalía citológica de referencia</b>	<b>Regresión a la normalidad a los 24 Meses</b>	<b>Progresión a H-LIE a los 24 meses</b>	<b>Progresión a cancer invasor a los 24 Meses</b>
<b>ASCUS</b>	68,2%	7,1%	0,3%
<b>L-LIE</b>	47,4%	20,8%	0,2%
<b>H-LIE</b>	35,0%	23,4%	1,4%

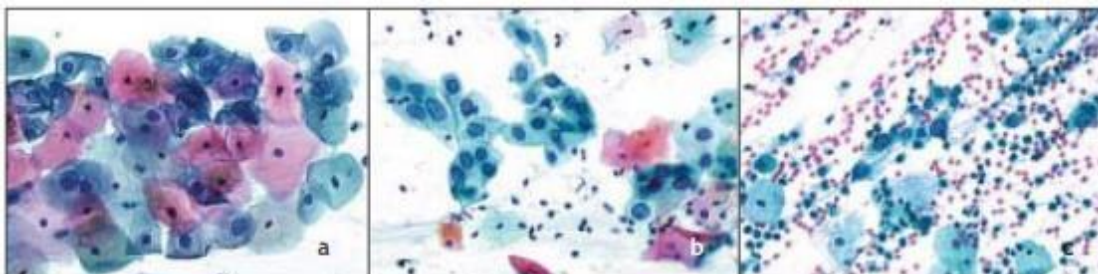
**FUENTE: OMS. Introducción a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 2009(71)  
Elaborado por: Ortiz M. (2020)**

### **1.3.8. Anatomía Patológica**

El concepto de precursores de cáncer cervicouterino se establece al final del siglo XIX. En 1932 se introduce el término de carcinoma in situ (CIS), esto se dio para describir las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin sobrepasar la membrana basal, posteriormente se asoció el CIS y el cáncer invasor. En 1953 se estableció el término de displasia para describir la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el CIS. Es importante señalar que la displasia se clasifica en tres grupos: leve, moderada y pronunciada, en base a el grado de afectación por células atípicas. Por largos años las lesiones precancerosas se notificaban usando la clasificación de displasia y CIS, cabe recalcar que hasta la fecha se sigue utilizando esta clasificación en países en desarrollo. Al pasar los años se pudo observar que en varios casos de displasia presentaron una regresión o progresión de dichas lesiones o desarrollaban CIS. En 1968 se introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) dado que, mediante observaciones por años, se determinó que el epitelio normal puede evolucionar a lesiones epiteliales precursoras, esto ha ayudado para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. (59, 60, 71)

Para los años ochenta se fueron reconociendo otros tipos de alteraciones anatomopatológicas entre las cuales está la atipia coilocítica o por condilomas relacionado a la infección por virus del papiloma humano (VPH). En cuanto a los coilocitos se caracterizan por ser células atípicas que presentan cavitación o halo perinuclear en el citoplasma, lo que nos da referencia a que se ha desarrollado cambios citológicos debidos a la infección por VPH. Todo esto dio paso a un sistema histológico

simplificado en dos grados, es así que en 1990 por Richard se propuso la terminología histopatológica basada en dos grados que son NIC de bajo grado como las anomalías como la atipia coilocítica y lesiones NIC 1; y NIC de alto grado donde incluye NIC 2 y NIC 3 considerado precursoras de cáncer invasor. (61, 71)



**Gráfico No 4. Aspecto citológico de a. NIC 1, b. NIC 2 y c. NIC 3**  
**Fuente: OMS. Introducción a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 2009 (71)**

### **1.3.9. Cuadro clínico**

La mayor parte de infecciones causadas por VPH no causan algún tipo de síntoma, por lo que pueden pasar inadvertidos y ser combatidas por el propio sistema inmune, es decir, se autolimita y solo un 10% presentan una infección persistente. Hay que tomar en cuenta que algunos genotipos virales pueden causar cáncer cervicouterino (CaCu) como de tipo vulvar, vaginal, anal y orofaríngeo. (62)

En cuanto a las características clínicas de la NIC, es importante señalar que no existen signos ni síntomas específicos que indiquen la presencia de NIC, sin embargo, al examen físico de estas lesiones van a presentarse de color blancas tras la aplicación de ácido acético al 3-5% y ser yodo negativas después de aplicar Lugol, ya que el epitelio de la NIC contiene escaso o ningún glucógeno. (63)

En algunas ocasiones se puede presentar un sangrado anormal, es decir, comenzar o terminar entre períodos menstruales regulares, darse en el lapso postcoital, y presentar una mayor secreción vaginal. Otros de los síntomas para la determinación de cáncer cervical en personas posmenopáusicas es la polimenorrea o hipermenorrea. En etapas más avanzadas se puede presentar dolor pélvico, pérdida de peso, cansancio, disuria, tenesmo, dispareunia, hematuria o rectorragia, pérdida de apetito o edema de miembros inferiores en ausencia de otra enfermedad que lo justifique. Los condilomas genitales pueden causar

síntomas intensos como prurito, hemorragia e infección secundaria causada por lesiones superficiales debido al rascado. (64, 65)

Las lesiones precursoras son más frecuentes en las mujeres jóvenes con una mayor incidencia entre los 25-45 años, la frecuencia disminuye conforme avanza la edad. (66)

### **1.3.10 Diagnóstico**

Para el diagnóstico de cualquier patología es imprescindible una correcta historia clínica y de esta manera poder brindar el tratamiento y seguimiento adecuado de acuerdo con cada caso. Es importante realizar una anamnesis con énfasis en los antecedentes y factores de riesgo sometida la paciente para determinar un diagnóstico preciso. Posteriormente se debe realizar un examen físico completo con la utilización de un espéculo vaginal, de esta manera se podrá obtener datos precisos que nos oriente a la realización o no del cribado cervical como es presencia de ulceraciones, tumores en el exocérvix e infiltraciones del endocérvix, además es importante examinar los territorios ganglionares. (67, 68) Con el pasar de los años se han desarrollado métodos de tamizaje para una detección oportuna de CaCu, entre los cuales tenemos:

#### **1.1.3.10.1 Métodos Convencionales:**

Se puede utilizar el examen microscópico de las células cervicales en un frotis teñido por la técnica de Papanicolaou para la detección de la NIC, en este examen se evalúa los cambios de cada célula para el diagnóstico y clasificación de las neoplasias intraepiteliales cervicales. La hipertrofia nuclear y los cambios de tamaño y forma son características constantes de todas las células displásicas que se debe tomar en cuenta en el momento de la realización de este examen, además la intensidad tintorial o hipercromasia es otra de las características a tomar en cuenta. (69) El Papanicolaou es el método más usado dentro del cribado cervical a nivel mundial, presenta una baja sensibilidad, pero una alta especificidad y su empleo es imprescindible para la determinación de lesiones de tipo escamosas. Actualmente la citología vaginal con tinción de Papanicolaou constituye el método por excelencia de tamizaje para detección temprana de cáncer de cuello uterino. (70)

## Citología

La citología como herramienta diagnóstica tiene sus comienzos a partir del siglo XIX. El padre de la citología fue Johannes Müller, quien en 1838 editó una monografía sobre células tumorales malignas; a principios del siglo XIX Joseph Récamier inventó el espéculo vaginal, lo cual permitió visualizar el cuello uterino y obtener células de la vagina y cérvix. (70)

La realización de citologías permite diagnosticar lesiones cervicales precursoras de cáncer de cérvix a tiempo para reducir la incidencia y mortalidad por CaCu, existen diferentes protocolos de cribado de cáncer de cérvix según las distintas comunidades autónomas y sociedades científicas, la mayoría de los protocolos vigentes y la estrategia del cáncer en el sistema nacional de salud, recomiendan realizar una citología cada 3 a 5 años a mujeres entre 25 y 65 años. Si han transcurrido más de 5 años desde la última citología, se considera que el cribado es inadecuado, por lo que posterior a esto se debe realizar una citología y la determinación de VPH en mujeres de 30-35 años, la negatividad de ambas se considera un diagnóstico de negatividad fiable, considerando que las lesiones de alto grado pueden evolucionar en 5 a 10 años. (34, 71)

Hay que considerar que el cribado se puede empezar antes de los 25 años cuando existe algún tipo de factor de riesgo como el inicio temprano de la actividad sexual y la promiscuidad, siendo estos los más importantes. La finalización del cribado es a los 65 años siempre y cuando tenga los tres últimos reportes de citología negativos, mismos que deben ser realizados consecutivamente en el tiempo adecuado o 2 pruebas de VPH o 2 co-test (prueba de VPH y citología) negativos, lo cual deben haber sido realizados en los últimos 10 años y al menos uno de ellos dentro de los últimos 5 años y si la mujer ha presentado algún resultado de NIC a lo largo de su vida, se puede suspender el cribado si en los últimos 20 años los reportes han sido normales. (72, 73)

La mayoría de las mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix, no se habrían realizado una citología en los últimos 5 a 10 años. En estudios realizados se determinó que en el 80% de los casos de cáncer se diagnosticaron en mujeres que nunca se habían realizado una citología. Se considera prioritario, promocionar y promover la participación de mujeres con cribados inadecuados en los programas de prevención. (67,72)



### Tabla No 3. Criterios de exclusión para la realización de citologías

- Mujeres hysterectomizadas
- Mujeres que nunca hubiesen mantenido relaciones sexuales
- Pacientes con enfermedades psi-quiátricas o situaciones que impidiesen la colaboración
- Padecer una enfermedad con limitada esperanza de vida.

**Fuente: Cribado de cáncer de cérvix, 2015. (34)**

**Elaborado por: Ortiz M. (2020)**

#### **Procedimiento:**

La Tinción de Papanicolau es un método de tinción policrómico con el que se busca obtener contraste entre el núcleo y el citoplasma de las células:

1. **Solicitud del examen:** Debe constar los datos requeridos y con letra legible.
2. **Toma de muestra:** Para la toma de muestra se necesita estar en condiciones óptimas, entre las cuales están:
  - No estar menstruando o antes de 3 días de finalización del último período
  - No realizarse duchas vaginales 48 horas previas ni uso de medicamentos intravaginales
  - No tener relaciones sexuales o usar tampones 48 horas previas

Para la toma de la muestra se debe seguir los siguientes pasos:

- Rotulación de la lámina en la superficie inferior.
- Visualización del cuello uterino, la muestra se toma en la zona de transformación (unión del exo y endocervix o unión escamo columnar) es donde más frecuentemente se origina el cáncer de cuello uterino.
- Recolección de la muestra mediante cepillos endocervicales, espátulas de madera y plásticas, entre otros.
- Realización del extendido, la muestra obtenida debe extenderse en la lámina, no frotarla, debe fijarse inmediatamente con spray fijador.
- Envío a Laboratorios para su procesamiento.

Para el informe de los resultados es necesario 3 componentes muy importantes:

1. Calidad de la muestra determinada como satisfactoria o insatisfactoria
2. Categorías de los resultados determinada como:
  - No útil o frotis inadecuado
  - Negativo por malignidad
  - Sospechosa por malignidad
  - Positivo por malignidad en donde incluye:
    - ✓ Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado I (NIC I) (Displasia Leve)
    - ✓ Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado II (NIC II) (Displasia Moderada)
    - ✓ Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado III (NIC III) (Displasia Severa) / carcinoma in Situ
    - ✓ Carcinoma de Células Escamosas
    - ✓ Adenocarcinoma
3. Interpretación y diagnóstico descriptivo de los hallazgos: Mediante la clasificación de Richard o de Bethesda 2001, mismo que se encuentra especificado en la Tabla No 1.

En cuanto a las pacientes que se les haya realizado histerectomías existen algunas consideraciones, entre las clases tenemos:

- ✚ Histerectomía total por patología benigna, se finaliza el cribado una vez realizada dicho procedimiento.
- ✚ Histerectomía total por patológica de mayor complejidad como NIC II o LIEAG, una vez realizada la histerectomía se deben realizar un seguimiento durante mínimo 20 años, aun cuando ya rebasé los 65 años de edad, ya que el riesgo de desarrollar cáncer en este tipo de pacientes es de 5 a 10 veces mayor que en pacientes que no se les haya hecho este procedimiento. (77)

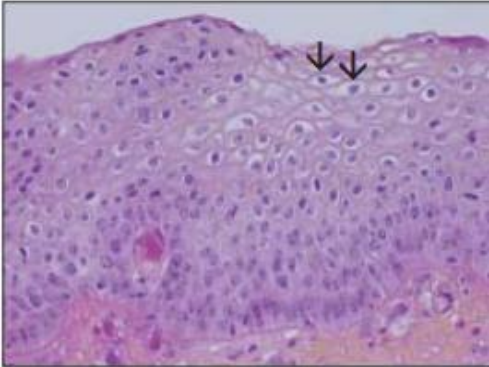
En pacientes diagnosticadas con HIV positivas, deben realizarse la citología anualmente a partir de los 21 años de edad, pasado los 30 años deben realizarse un co-test (citología y prueba para VPH), en el lapso de 3 años consecutivamente, si presentan CD4 mayor a

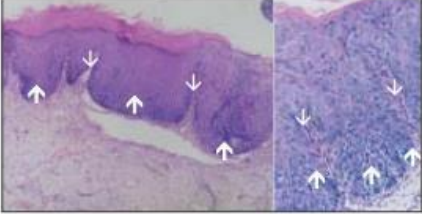
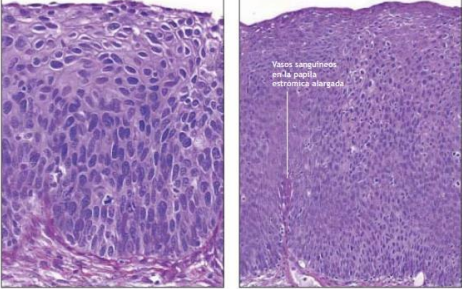
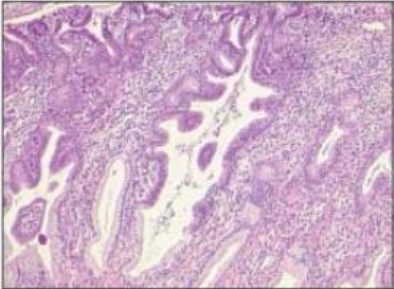
200cl/uL o con tratamiento antirretroviral activo y co-test anual si los CD4 es menor a 200cl/uL o si no está recibiendo tratamiento antirretroviral, considerando que estas pacientes son propensas a infecciones persistentes por VPH y suelen tener una evolución más rápida a lesiones pre cancerígenas o CaCu. (59, 73)

Si se obtiene un resultado anormal de este cribado se procederá a la realización de una colposcopia, mismo que nos ayuda a obtener un mejor detalle morfológico de las lesiones y valorar la necesidad o no del examen histológico, mediante una biopsia. (71)

El diagnóstico final de NIC es mediante el examen histológico tomando una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de incisión, esto nos permite identificar características histológicas como la diferenciación, maduración y estratificación de las células y las anomalías de los núcleos. Para clasificar la NIC se observa la proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y solo una delgada capa superficial maduras, diferenciadas. Los tipos de anomalías nucleares que se pueden encontrar son el aumento del tamaño del núcleo, con mayor relación núcleo/citoplasma, la hiperchromasia, el polimorfismo y la variación de tamaño nuclear (anisocariosis). Por otro lado, las figuras mitóticas de las células en división son poco frecuentes en el epitelio normal y cuando están presentes solo existen en la capa parabasal, esto podemos observarlo conforme aumenta el NIC, aumentará el número de figuras mitóticas, que pueden ser observadas en las capas epiteliales superficiales, por lo cual, las configuraciones anormales de las figuras mitóticas también se tienen en cuenta al establecer el diagnóstico final. (70, 71)

**Tabla No 4. Hallazgos en el examen histopatológico**

<p><b>NIC 1</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Buena maduración</li> <li>-Mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas</li> <li>-Células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior)</li> </ul>
---	--

	<p>-Cambios citopáticos debido a la infección por VPH en todo el espesor del epitelio</p>
<p><b>NIC 2</b></p> 	<p>-Cambios celulares displasicos restringidos sobre todo a la mitad inferior o los dos tercios inferiores del epitelio</p> <p>-Anomalías nucleares más marcadas</p> <p>-Se observa figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio</p>
<p><b>NIC 3</b></p> 	<p>-Falta de diferenciación y estratificación</p> <p>-Abundantes figuras mitóticas con formas anormales</p> <p>-Anomalías nucleares en todo el espesor del epitelio</p>
<p><b>ADENOCARCINOMA IN SITU</b></p> 	<p>-Se denomina adenocarcinoma in situ a la lesión precursora, cuya procedencia del epitelio cilíndrico se conoce.</p> <p>-Epitelio cilíndrico anormal por pérdida de la polaridad, células y núcleos de mayor tamaño, hipercromasia nuclear, actividad mitótica, menos expresión de la mucosa citoplasmática y estratificación celular o acumulación.</p> <p>-Ramificaciones glandulares anormales y glandulares arracimadas con proyecciones epiteliales papilares intraluminales sin islotes de estroma.</p>

	<p>-Se encuentran en la zona de transformación</p> <p>-Puede asociarse a la NIC de epitelio escamoso entre uno y dos casos.</p>
--	---

**Fuente: Martínez S. Citología Cervical. 2005 (70)**

**Elaborado por: Ortiz M. (2020)**

Las mujeres cursan asintomáticas hasta en un 80% aun cuando se hayan realizado pruebas moleculares para VPH y el resultado sea positivo. Estudios demuestran que el pico de infección en mujeres sexualmente activas es a la edad de 24 años. También se ha observado otro pico de incidencia en algunos países, después de los 45 años de edad. (71, 81)

### **1.3.10.2 Métodos Específicos:**

La prueba de VPH tiene una alta sensibilidad y especificidad, además presenta varias maneras de detección:

- ✓ Detección del ADN viral asociada a la citología para la determinación de lesiones precursoras: Una de sus posibilidades de realización es mediante el kit de prueba PapilloCheck el cual detecta y diferencia 24 tipos de virus del papiloma humano, incluidos 18 VPH de alto riesgo / probable alto riesgo (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82) y 6 VPH de bajo riesgo (VPH6, 11, 40, 42, 43, 44/55) por Tecnología de chip de ADN. (59)
- ✓ Detección de marcadores celulares como la identificación de proteínas asociadas a VPH
- ✓ Detección del ARN viral de los genes E6 y E7

Cuando se trata de una infección latente, esta solo puede ser identificada con técnicas de biología molecular.

**Tabla No 5. Reducción porcentual de cáncer de cuello uterino en el rango de edad de 35 a 64 años, con diferentes frecuencias de tamizaje**

Frecuencia de Tamizaje	% de reducción de la tasa de incidencia de CCU	Cantidad de tamizajes
<b>Anual</b>	93,5	30
<b>Cada 2 años</b>	92,5	15
<b>Cada 3 años</b>	90,8	10
<b>Cada 5 años</b>	83,6	6
<b>10 años</b>	64,1	3

**Fuente: Guía Programática Abreviada para el tamizaje de cáncer cervicouterino. 2014. (75)**

**Elaborado por: Ortiz M. (2020)**

### 1.3.11. Estadificación

La enfermedad preinvasiva del cuello uterino engloba algunas manifestaciones en orden consecutivo que va desde la atipia celular hasta desarrollar grados de displasia o NIC, y finalmente progresar a cáncer invasor. (72) Para esto es importante saber la estadificación para brindar el manejo adecuado:

- ✚ **CLASE I (Benigno):** Negativo para células malignas. En el sistema de Bethesda 2001 reporta negativo para lesión intraepitelial.
- ✚ **CLASE II (Metaplasia / displasia):** Atipia inflamatoria, atipia escamosa y atipia coilocítica. En el sistema de Bethesda 2001 se identifica cambios reactivos ASCUS/H, LIEBG.
- ✚ **CLASE III (Sospechoso para malignidad):**
  - ✓ Sistema descriptivo de la OMS en 1968: Displasia leve, displasia moderada o displasia severa
  - ✓ Sistema de NIC Richard 1978: NIC I, NIC II y NIC III
  - ✓ Sistema de Bethesda 1988: LIEBG y LIEAG
  - ✓ Sistema de Bethesda 2001: LIEBG y LIEAG
- ✚ **CLASE IV (Positivas a malignidad):**
  - ✓ Sistema descriptivo de la OMS en 1968: Carcinoma in-situ
  - ✓ Sistema de NIC Richard 1978: NIC III
  - ✓ Sistema de Bethesda 1988: LIEAG

✓ Sistema de Bethesda 2001: LIEAG

✚ **CLASE V** (Positivo para Ca invasor):

✓ Sistema descriptivo de la OMS en 1968: Carcinoma invasor

✓ Sistema de NIC Richard 1978: Carcinoma invasor

✓ Sistema de Bethesda 1988: Carcinoma invasor

✓ Sistema de Bethesda 2001: Carcinoma invasor

### **1.3.12. Conducta individualizada de acuerdo a los resultados de la citología**

Si en la citología se determina lesiones detectadas mayor o igual a las atípicas de células escamosas de significado incierto (ASCUS), se procede a la realización de una prueba para VPH (opcional), lo adecuado y de preferencia es la realización de una colposcopia; si la colposcopia es negativa se debe realizar el co-test cada año y si es positiva confirmada con biopsia se debe comenzar el tratamiento y posterior seguimiento. La prueba de VPH debería establecerse desde el inicio de algún reporte citológico anormal, sin embargo, actualmente guías clínicas nos mencionan que si la prueba de VPH es positiva se remite a colposcopia y si es negativa se remite al cribado rutinario, por consiguiente, si la prueba de VPH resulta ser no adecuada se debe repetir en un lapso de 2 a 4 meses. (54, 71,74)

La ASCUS es diagnosticada en el 2-5% de las citologías y la prevalencia a nivel mundial de infección por VPH con resultados de ASCUS varía entre el 33-51%. Cuando se determina ASCUS en menores de 25 años el paso a seguir es una citología anual durante 2 años, si el resultado se mantiene o reporta LIE-AG o lesiones pre cancerígenas hay que remitir a colposcopia y si durante los dos años las citologías son negativas se remite al cribado rutinario. En cuanto a mujeres >65 años que presenten citologías con reporte de ASCUS y sean VPH negativo, lo recomendable es la realización de citología o co-test anualmente para mantenerlas en seguimiento y si es negativo se debe finalizar el cribado. (59, 71, 74)

En cuanto a la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o LIE-BG representan del 2 al 3% de todas las citologías, lo que llama la atención es que aproximadamente el 70% de mujeres con reporte de LIE-BG al realizarles la prueba de VPH resulta ser positiva por lo que es primordial no descuidar el seguimiento que se les debe dar a mujeres con este

diagnóstico para evitar su progresión, de este porcentaje se estima que el 12 al 16% progresan a LIE-AG/NIC II, por lo que se recomienda la colposcopia. (75,80)

La conducta ante un resultado histológico anormal va a depender de acuerdo al grado de lesión y sus características, edad del paciente y resultados anteriores de citologías. En cuanto a resultados de LIE-BG/NIC I, son pacientes que tienen una baja probabilidad de desarrollar un carcinoma in situ o un CaCu, a los cuales se recomienda realizarse un co-test o una colposcopia en un lapso de 12 meses y si el resultado es negativo se debe repetir a los 3 años como seguimiento y si este resulta negativo se remita a cribado rutinario, y si es positivo se debe realizar una conización cervical que es la extracción de la lesión mediante un procedimiento incisional. Si los resultados reportan un LIEAG/NIC II-III la evolución en 5 años a CaCu es bajo, sin embargo, si presenta la última citología ASCUS o LIE-AG el riesgo aumenta y se revalorará el manejo oportuno. (75,76,79)

Posterior a la conización el seguimiento dependerá del resultado histopatológico en donde se le realizará una citología al año y a los dos años, si el reporte es LIE-BG o ASCUS se debe repetir la citología a los 12 meses y si reporta ASCUS o LIE-AG se debe remitir a colposcopia, y si la citología es negativa durante los dos años se remite a cribado rutinario. Si el diagnóstico histopatológico reporta LIE-AG/NIC III deben mantener un seguimiento minucioso por la alta posibilidad de persistencia y progresión hacia CaCu. (34, 35)

Si el diagnóstico citológico o histológico es un adenocarcinoma in situ (AIS), y los márgenes de la pieza de la conización son irregulares, la mejor opción es la histerectomía, posterior a lo cual amerita un seguimiento minucioso lo que va a depender de la condición de la muestra que se extrajo, en general se debe realizar estudios endocervicales cada 6 meses y la prueba de VPH a los 24 meses, si los resultados de estos estudios resultan normales en el lapso de 2 años posteriormente se recomienda realizarse exámenes de seguimiento cada 3 años. (59,60,75)

La observación sin tratamiento se da especialmente en mujeres jóvenes, que desean embarazarse, el mismo consiste en realizar una estrecha monitorización mediante un control estricto empleando citologías y colposcopia cada 6 meses por 2 años En casos con LIE-AG o NIC III sin cambios relacionados a las lesiones identificadas por más de 2 años se recomienda implementar el tratamiento oportuno valorando riesgo-beneficio. (61, 78)



### 1.3.13. Progresión y regresión de lesiones de cuello uterino

La asociación observada entre en VPH y el CaCu es una de las causas primordiales para que haya una persistencia de lesiones y una progresión a carcinoma de cuello uterino, considerando que es una causa necesaria, pero no suficiente ya que no todos los tipos de VPH causan CaCu. (68) Existen algunos factores determinantes para que ocurra esta progresión, entre los cuales están:

#### ✚ Dependientes del virus:

- ✓ Genotipo
- ✓ Persistencia de la infección en exámenes repetidos
- ✓ Carga viral por unidad celular (factor probable)

#### ✚ Ambientales

- ✓ Anticoncepción hormonal oral: Uso de hormonas por más de 5 años, está asociado de forma significativa con la neoplasia cervical.
- ✓ Paridad: A mayor número de embarazos a término, mayor será el riesgo.
- ✓ Tabaquismo: Establece un mayor riesgo
- ✓ Edad de inicio de la vida sexual activa: Incluye a pacientes hasta 24 años, por lo que el riesgo acumulado de 3-5 años es mayor del 40%.
- ✓ Coinfecciones: se consideran cofactores la Chlamydia trachomatis por la inducción de inflamación crónica y metabolitos mutágenos y el herpes simple con menor evidencia.
- ✓ Deficiencias nutricionales
- ✓ Conducta sexual de la población: La utilización de preservativos se considera un factor protector, pero no de forma total ante el contagio y adquisición de lesiones precursoras.
- ✓ Personas con VIH
- ✓ Trabajadoras sexuales

En el 2009 se realizó un estudio por Alvarado y colaboradores, en donde se dio a conocer los siguientes datos, descritos en la tabla No. 6.

**Tabla No 6. Probabilidad de regresión, persistencia y progresión de NIC**

<b>Categoría NIC</b>	<b>Regresión</b>	<b>Persistencia</b>	<b>Progresión a NIC 3</b>	<b>Progresión a carcinoma invasor</b>
<b>NIC 1</b>	57%	32%	11%	1%
<b>NIC 2</b>	43%	35%	22%	1,5%
<b>NIC 3</b>	32%	56%		12%

**FUENTE: OMS. Introducción a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 2009(71)  
Elaborado por: Ortiz M. (2020)**

En cuanto a la clasificación de Bethesda de 1991 encontramos:

- ✚ LIE-BG: La mayoría de estas lesiones se resuelven de forma espontánea, especialmente en mujeres jóvenes, por lo que el seguimiento sin tratamiento es la opción más adecuada, según la FIGO se recomienda manejo conservador. La regresión de este tipo de lesiones se evidencia en 7 de cada 10 mujeres, por lo contrario 2 de cada 10 mujeres persistieron con las mismas lesiones y la progresión se dio en tan solo 1 de cada 10 mujeres. (70, 71, 77)
- ✚ LIE-AG: Se menciona que el 50% aproximadamente de estas lesiones progresarán a cáncer cervical invasor, sin embargo, posterior al manejo oportuno se evidenció que el 20% generó una persistencia de dichas lesiones. El consumo de tabaco duplica la posibilidad de una progresión de lesiones NIC II/NIC III en relación con pacientes que no fuman y presentan LIE-AG, además cabe mencionar que mientras la mujer tenga menos edad el sistema inmunológico juega un papel muy importante en la regresión de lesiones en comparación con pacientes añosas. (77)
- ✚ Carcinoma invasor de cuello uterino: Este tipo de cáncer invasor afecta a mujeres con un promedio de edad entre 40 y 50 años relativamente, de las cuales la mayoría no cuentan con ninguna citología durante toda su vida, por lo cual es importante incentivar los programas de cribado, para seguir disminuyendo las tasas de morbimortalidad a causa de este cáncer que afecta a gran parte de la población femenina. (78)

#### **1.4. Variable Independiente**

Cribado de CCU en pacientes femeninas que acuden a consulta ginecológica en el CENTRO DE SALUD DE PILAHUIN –Ambato-Tungurahua.

#### **1.5. Variable Dependiente**

Progresión o remisión de lesiones cervicales o Cacu

### **1.2. Objetivos**

#### **1.2.1. Objetivo general**

- ✓ Determinar la evolución de lesiones cervicouterinas y su correlación con los hallazgos histopatológicos encontrados, asociadas o no a Virus de Papiloma Humano, en la población femenina del Centro de Salud PILAHUIN –Tungurahua.

#### **1.2.2. Objetivos específicos**

- ✓ Identificar las características epidemiológicas de lesiones cervicouterinas de la población en estudio.
- ✓ Realizar citologías cervicouterinas de control a pacientes con lesiones previas.
- ✓ Establecer la existencia de progresión o remisión de las lesiones de cuello uterino en la población en estudio, enunciando las fases evolutivas implicadas dentro de la génesis de CCU.
- ✓ Relacionar el tipo de lesiones cervicouterinas de acuerdo a su serotipo de VPH y su comportamiento en relación al tiempo.
- ✓ Proponer estrategias diagnóstico terapéuticas para el manejo de lesiones precancerosas y cáncer de cérvix en la población indígena que permitan mejorar el pronóstico y expectativas en la calidad de vida de las mujeres.

## CAPÍTULO II METODOLOGÍA

### 2.1 Recursos y Materiales

El presente proyecto contó con el apoyo de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, en conjunto con docencia e investigación en el ámbito médico, lo cual garantizó todos los recursos necesarios para la ejecución de dicho proyecto para el correcto cumplimiento de los objetivos planteados.

**Tabla No 7. Recursos y materiales**

<b>Humanos:</b>	Tutora del proyecto Dra. Yenddy Carrero Ph.D, tesista, Red de estudiantes investigadores de la Universidad Técnica de Ambato, pacientes y personal de salud que incluye médicos especialistas, médicos rurales, laboratoristas y enfermeros.
<b>Infraestructura:</b>	Instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud y Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Universidad Técnica de Ambato, Instalaciones del Centro de Salud PILAHUIN –Tungurahua como consultorios, sala de procedimientos y laboratorios.
<b>Materiales:</b>	<p>Se utilizará las historias clínicas de cada paciente, historial médico y pedidos de exámenes complementarios.</p> <p><b>Equipos:</b> Camilla de exploración ginecológica, sabanas, batas estériles, fuente de luz, mesa mayo, guantes, solución antiséptica.</p> <p><b>Para la toma de muestra para la citología cervical:</b> Guantes, espéculo, lubricante, citobrush, espátula de ayre, espejo vaginal de Graves, porta objeto y fijador (alcohol etílico 96%), posteriormente esta muestra será procesada en el Laboratorio del Centro de Salud Pilahuin.</p>
<b>Financieros:</b>	El presente proyecto de investigación forma parte del proyecto titulado “ <b>Caracterización de la respuesta</b>

	<b>inmunitaria y metabolismo oxidativo con parámetros predictivos en evolución de lesiones cervicales asociadas a Papilomavirus y otras ITS”</b> Con resolución 0452-CU-P-2016. Financiado por la Dirección de Investigación y Desarrollo de la Universidad Técnica de Ambato.
--	--

**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**

## **2.2 Metodología**

### **2.2.1 Tipo de Investigación**

El presente estudio se cataloga como *descriptivo prospectivo*. Hablamos de un estudio *descriptivo*, porque los datos obtenidos nos orientan a una representación de la población estudiada a partir de sus características empleando información documentada por el Centro de Salud PILAHUIN –Tungurahua; y *prospectivo* porque el análisis de datos es en base al seguimiento clínico empleado en dicha población a lo largo del tiempo y posterior verificación en busca de progresión, remisión o regresión de lesiones.

### **2.2.2 Descripción metodológica**

Este estudio forma parte del proyecto macro titulado “**Caracterización de la respuesta inmunitaria y metabolismo oxidativo con parámetros predictivos en evolución de lesiones cervicales asociadas a Papilomavirus y otras ITS**”, aprobado mediante la resolución **0452-CU-P-2016-0452** para su desarrollo desde el año 2016, y dirigido por la Dra. Yenddy Carrero PhD con la colaboración de la red de estudiantes investigadores de la carrera de medicina, misma a la que formo parte, como tal este estudio ya cuenta con la aprobación del comité de bioética otorgado por la Universidad San Francisco de Quito, lo que ha dado acceso a realizar varias actividades relacionadas con el proyecto, entre las cuales está la aplicación de un consentimiento informado, llenado de historias clínicas y atención primaria de salud por medio de consultas ginecológicas y procedimientos tales como la toma de muestra para la realización de la citología cervical (PAP-TEST), colposcopia y biopsia bajo la guía de médicos especializados y con la colaboración del laboratorio de patología de SOLCA – Unidad Oncológica de Tungurahua, laboratorio de patología del Centro de Salud Pilahuin y el Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Universidad Técnica de Ambato, para el procesamiento y reporte de resultados, todo esto se llevó a cabo entre el año 2017 y 2018,

y para el año 2019 y 2020 este estudio se enfocará directamente en el seguimiento de las pacientes intervenidas con anterioridad, a través de un análisis del registro de asistencia médica disponible en las bases de datos de *Centro de Salud PILAHUIN – Tungurahua*.

### 2.2.3 Población y muestra

Se seleccionó una población constituida por mujeres que acudieron a consulta ginecológica en el Centro de Salud PILAHUIN – Tungurahua, con un total de 191 pacientes tomando en cuenta que para su selección se tuvo criterios de inclusión y exclusión, entre los cuales tenemos:

**Tabla No. 8 Criterios de inclusión y exclusión para la selección de la población de estudio**

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
✓ Pacientes femeninas mayores de 18 años	✓ Embarazadas
✓ Etnia indígena	✓ Pacientes con Tratamientos intravaginales
✓ Pacientes procedentes a la comunidad de Pilahuin	✓ Pacientes con Tratamientos inmunosupresores
✓ Pacientes sexualmente activas	✓ Pacientes que presenten enfermedades autoinmunes
	✓ Pacientes HIV positivo

Elaborado por: Ortiz, M (2020)

### 2.2.4. Bioética

Con el fin de intervenir a la comunidad se puso a consideración un Comité de Bioética, avalado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), el proyecto de investigación macro “**Caracterización de la respuesta inmunitaria y metabolismo oxidativo con parámetros predictivos en evolución de lesiones cervicales asociadas a Papilomavirus y otras ITS**”, una vez obtenida la aprobación se condujo a la ejecución práctica del proyecto, actualmente el presente estudio está direccionado a el seguimiento de las pacientes del sector rural, específicamente la parroquia de Pilahuin, con el fin de establecer si ha existido evolución de lesiones cervicales a lo largo del tiempo.

### **2.2.5. Instrumentos**

Se tomó datos de la historia clínica de cada paciente, donde se registraron los datos personales, epidemiológicos, sociodemográficos, factores de riesgo, hábitos, y antecedentes de ITS, previa aprobación de consentimiento informado.

### **2.2.6. Consulta Ginecológica**

Se atenderán a las 191 pacientes que fueron previamente seleccionadas como muestras de estudio. Las pacientes fueron atendidas en la consulta ginecológica en las instalaciones del Centro de Salud PILAHUIN- Tungurahua, donde se llevará a cabo los procedimientos pertinentes al cribado de CCU.

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

Durante el período académico septiembre 2019 – agosto 2020 se realizó seguimientos trimestrales a las pacientes de la Parroquia de Pilahuin mediante el uso del sistema de registro de atención médica del Centro de Salud Pilahuin - Tungurahua, para establecer la evolución de las lesiones cervicales y su conducta hacia la remisión o progresión de un CCU a través del tiempo.

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Análisis Estadístico

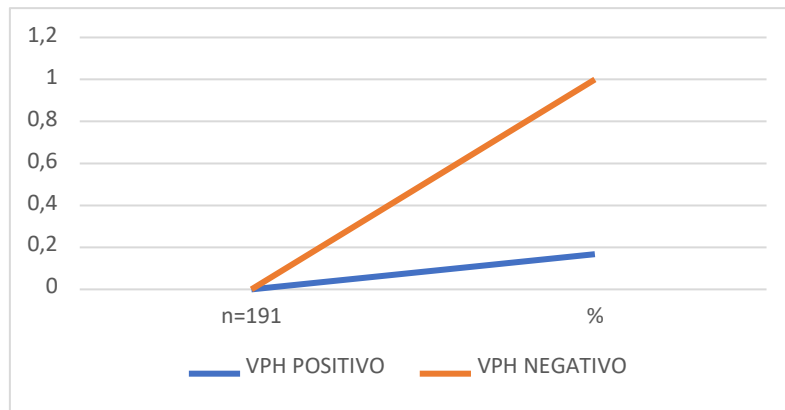
El análisis de datos se dio a cabo empleando la distribución mediante Excel, una vez verificados los valores de los datos obtenidos de cada corte se calculó la media y desviación estándar. Además, se empleó el programa estadístico Instat y GraphPad Prism7, aplicando análisis de tablas de contingencia y exacto de Fisher; y el Test no pareado, tomando en consideración valores de  $p < 0.05$  y 95% de nivel de confianza.

#### 3.2 Resultados

##### 3.2.1 Positividad o negatividad para VPH en el total de la población de estudio y genotipos asociados

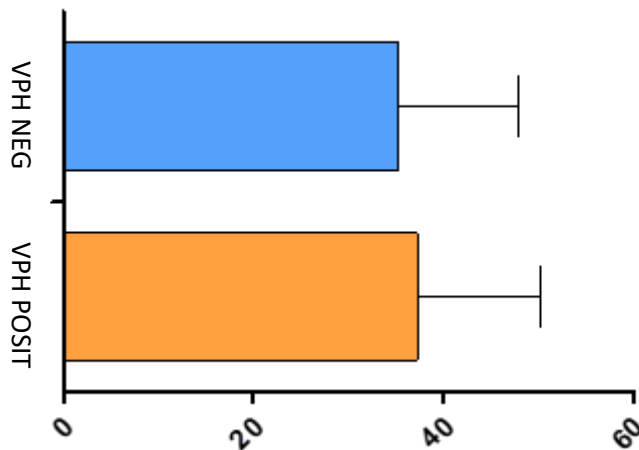
Del total de la población de estudio  $n = 191$  pacientes indígenas, provenientes de la Parroquia de Pilahuin, todas estas pacientes fueron atendidas en la consulta ginecológica del Centro de Salud de este sector como pauta para la prevención de cáncer de cuello uterino, tomando en cuenta que la atención primaria es primordial para brindar el manejo oportuno y adecuado de acuerdo a los resultados de la citología en cada paciente, también se aportó con pruebas moleculares para detectar mujeres VPH positivas y establecer un tratamiento y seguimiento adecuado individualizado. Dicho diagnóstico molecular se realizó a través de una nested PCR siguiendo la metodología de Sotlar, lo que correspondía al macroproyecto. El total de mujeres incluidas en el estudio ( $n=191$ ), el 16,75% ( $n= 32$ ) resultaron ser positivas ante la infección por VPH. En el Gráfico No.5 se da a conocer la distribución de pacientes VPH positivas y negativas de la población total de estudio.





**Gráfico No. 5 Disposición de pacientes VPH positivas y VPH negativas**  
**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**

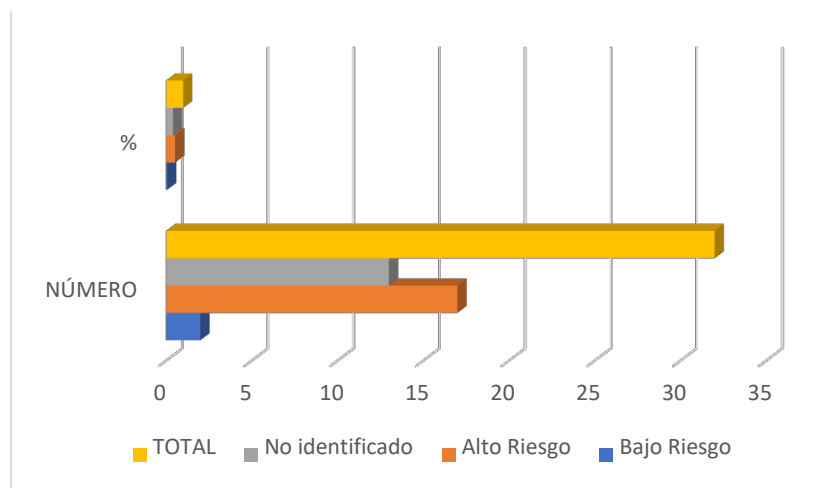
Se obtuvo un promedio de edad en las pacientes positivas de  $37.28 \pm 12.88$  (Gráfico No. 6), siendo el grupo etario más afectado las mujeres en un rango de edad entre 31 a 35 años (34%). Con respecto a las pacientes VPH negativas, el promedio de edad fue de  $35.29 \pm 12.52$ , siendo el grupo etario que destaca las mujeres con edad comprendida entre 21 a 30 años. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos estudiados.



**Gráfico No. 6 Distribución de pacientes de acuerdo al grupo etario**  
**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**

La distribución por grupo etario se realizó en base a la positividad y negatividad reportada del total de pacientes incluidas en el estudio ( $n=191$ ), cabe recalcar que las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Biología Celular y Molecular para la detección de VPH, posteriormente todos los resultados se registraron en las historias clínicas respectivamente.

En el gráfico No. 7 se puede observar los genotipos encontrados en las n=32 pacientes con positividad para VPH, donde se puede determinar que el 53% corresponden a genotipos de alto riesgo oncogénico y otros genotipos no identificados.

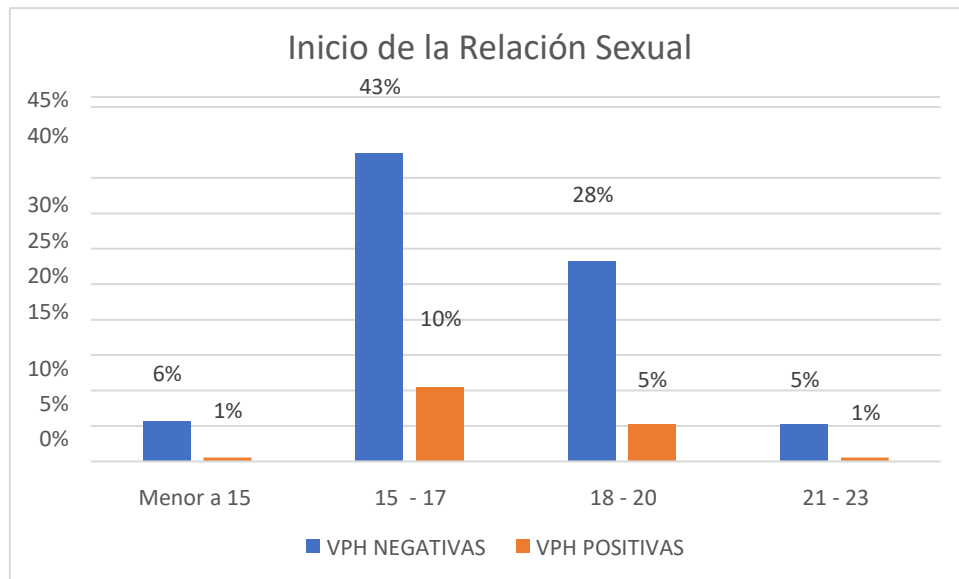


**Gráfico No. 7 Genotipos encontrados en las pacientes con positividad para VPH**  
Elaborado por: Ortiz, M (2020)

### 3.2.2 Factores de Riesgo y Hábitos asociados a lesiones cervicales

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta la posibilidad de padecer algún tipo de enfermedad como es el cáncer, cabe recalcar que cada tipo de cáncer tiene diferentes factores de riesgo. En los gráficos No. 8, 9, 10, 11, 12 y 13 se muestran los resultados estadísticos de acuerdo a cada factor de riesgo que presentaron las mujeres pertenecientes al estudio, entre los cuales están:

- Edad de inicio de relaciones sexuales
- Número de compañeros sexuales
- Consumo de café, tabaco y alcohol
- Métodos anticonceptivos, especialmente los inyectables



**Gráfico No. 8 Edad de inicio de relaciones sexuales como factor de riesgo para presentar VPH**

Elaborado por: Ortiz, M (2020)

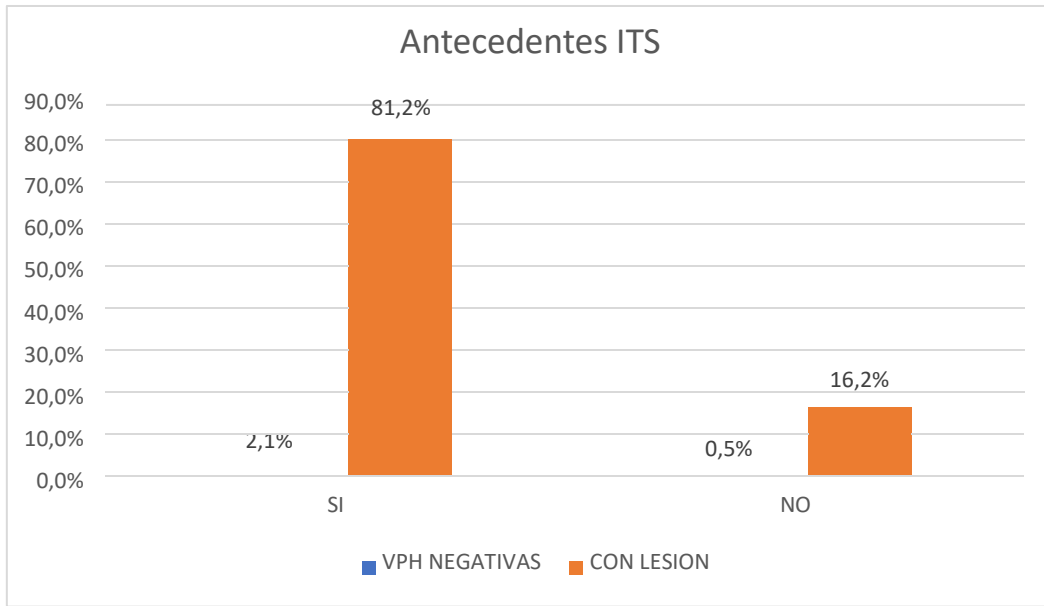
En el gráfico No. 8 se puede observar que la edad de inicio de relaciones sexuales de mayor prevalencia en las pacientes de nuestro estudio fue entre los 15 y 17 años teniendo un 43% del total, lo que corresponde a un mayor riesgo de presentar VPH.

Es importante conocer los antecedentes de infecciones de transmisión sexual de las pacientes, considerando que también es un factor asociado al desarrollo o no de lesiones cervicales. En la tabla No. 9 se da a conocer los porcentajes de las pacientes que presentaron algún antecedente de ITS y si fueron VPH positivas o negativas, obteniendo el 2,1% de la población con antecedentes de ITS y que resultaron ser VPH negativas y el 0,5% de la población con algún tipo de lesión. En total el 2,6% de la población general del estudio presentaron antecedentes de ITS y el 97,4% de la población de estudio indicaron no tener ningún tipo de antecedente.

**Tabla No. 9 Antecedentes de ITS asociadas en la población de estudio**

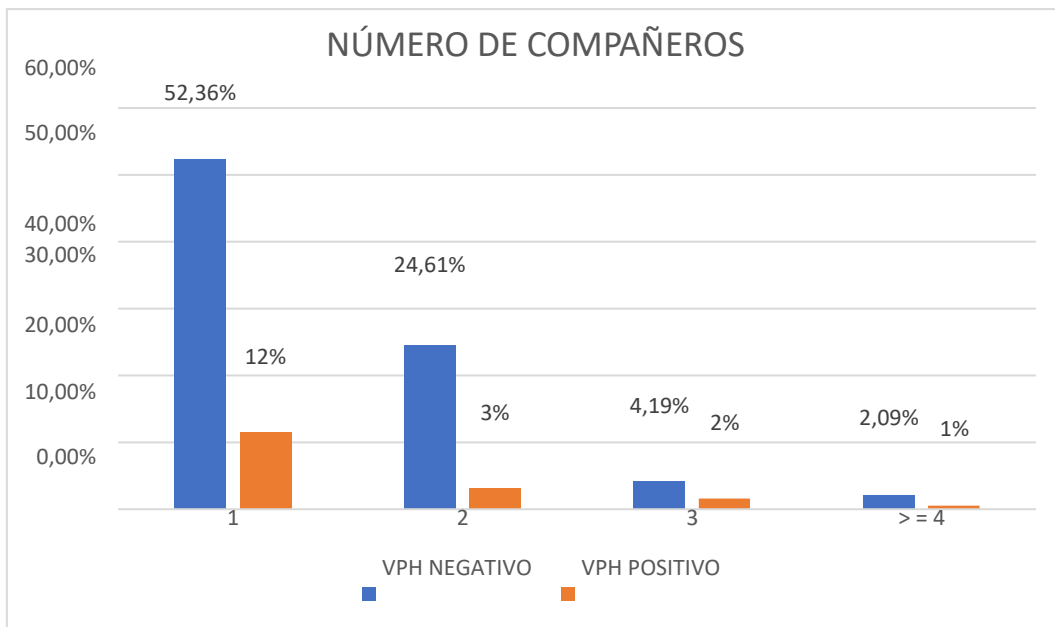
ANTECEDENTES ITS						
ANTECEDENTES ITS	VPH NEGATIVAS		CON LESION		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
SI	4	2,1%	1	0,5%	5	2,6%
NO	155	81,2%	31	16,2%	186	97,4%
<b>TOTAL</b>					<b>191</b>	<b>100,0%</b>

Elaborado por: Ortiz, M (2020)



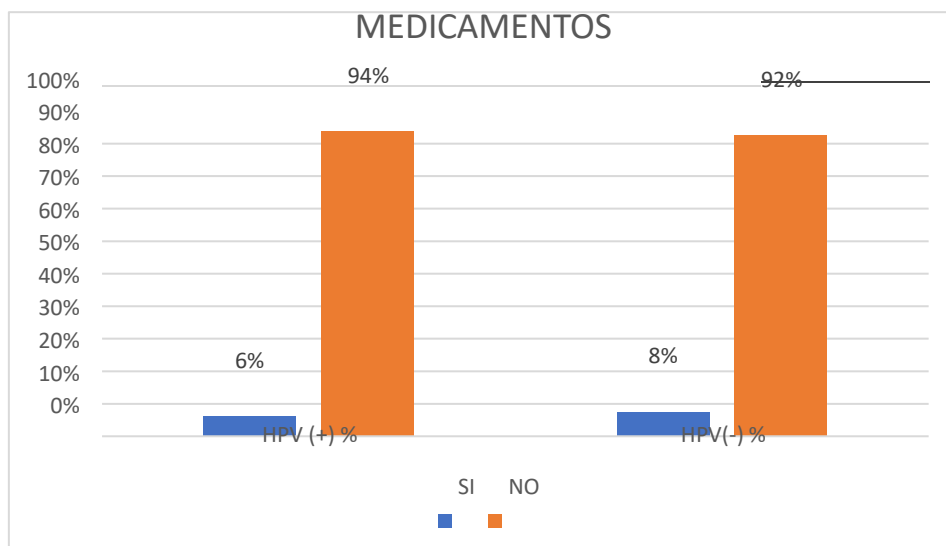
**Gráfico No. 9 Antecedentes de Infecciones de transmisión sexual como factor de riesgo para presentar VPH**  
 Elaborado por: Ortiz, M (2020)

En cuanto al número de compañeros sexuales el 63,87% (n=122) de la población total de estudio refirieron tener un solo compañero sexual, lo que explica la baja incidencia de presentar VPH en la población indígena, datos que se explica en el gráfico No. 10.



**Gráfico No. 10 Número de compañeros sexuales como factor de riesgo para presentar VPH**  
 Elaborado por: Ortiz, M (2020)

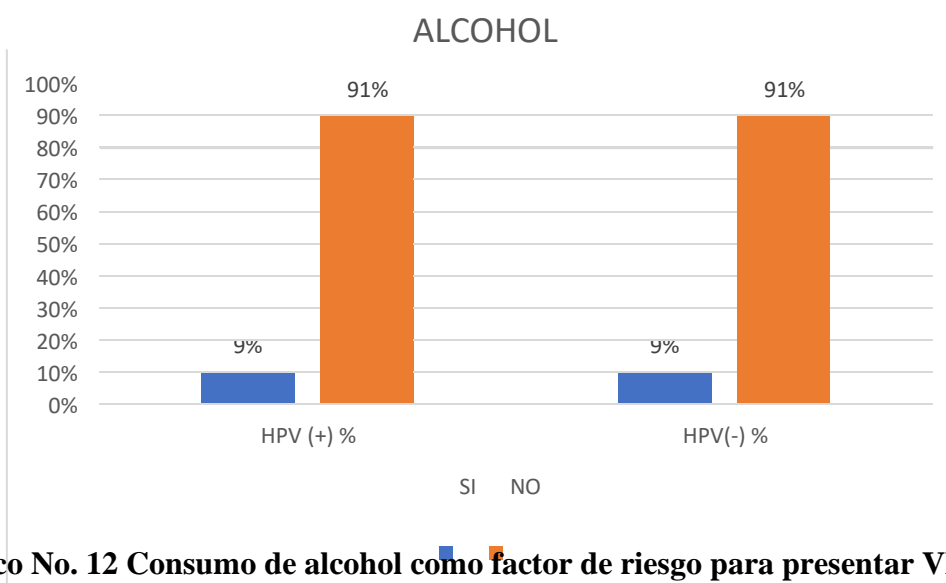
En cuanto a la ingesta de medicamentos, se demostró que del 92 al 94% no consumen ningún tipo de medicamentos, sin embargo, el 94% de las pacientes positivas para VPH (n=32) mencionaron no tomar medicación, por lo que se concluye que la medicación no aumenta la posibilidad de presentar VPH.



**Gráfico No. 11 Consumo de medicamentos como factor de riesgo para presentar VPH.**

**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**

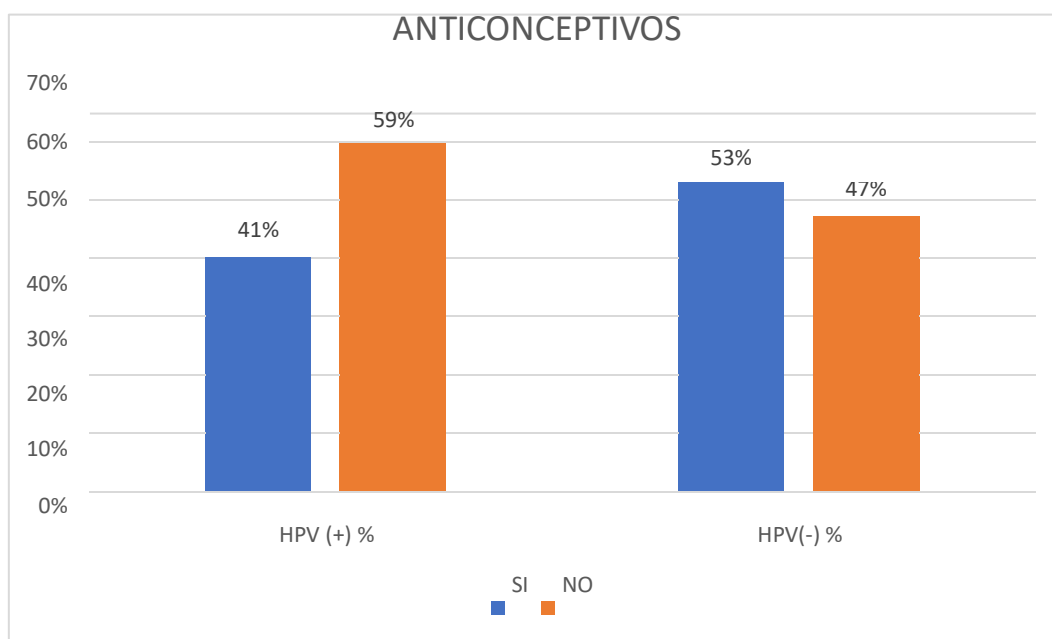
Dentro de los hábitos tóxicos se encuentra el consumo de alcohol, donde se evidencio que el 91% de la población general de estudio (n=173) no consumen alcohol, de las cuales 144 resultaron ser VPH negativas y 29 VPH positivas.



**Gráfico No. 12 Consumo de alcohol como factor de riesgo para presentar VPH.**

**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**

Los métodos anticonceptivos, especialmente los métodos inyectables, son considerados como factor de riesgo para presentar lesiones cervicales por la alta carga hormonal que poseen, por lo que en el gráfico No. 12 se da a conocer que del 41 al 53% de la población si utiliza algún tipo de método anticonceptivo y del 47 al 59% de la población no utiliza ningún tipo de método anticonceptivo, por lo que se demuestra que el uso o no de métodos no influye mayoritariamente en el desarrollo de lesiones cervicales.



**Gráfico No. 13** Uso de métodos anticonceptivos como factor de riesgo para presentar VPH.

Elaborado por: Ortiz, M (2020)

### 3.4 Cambios celulares reportados en la citología

Se les realizó a las 191 pacientes incluidas en el estudio una citología de inicio, dentro de las cuales se pudo observar que ninguna tuvo cambios citológicos relevantes ya sean VPH positivo o negativo. Cabe mencionar que el trastorno de mayor frecuencia es la inflamación moderada con n= 16 para VPH positivo y n=88 para VPH negativo, teniendo un total de 104 casos con este tipo de inflamación. En la tabla No. 10 se reportan dichos resultados. Además, se pudo observar una progresión de lesiones en cuanto al proceso inflamatorio que va de moderado a severo, manteniéndose un aumento de casos en mujeres VPH negativas, con un total de 66 casos. La progresión de lesiones en el resto de las mujeres, se identificó 1 caso con lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) o NIC 1

de acuerdo al reporte de la citología y 2 casos que reportan ASCUS, estas pacientes fueron referidas a colposcopia para decidir su manejo.

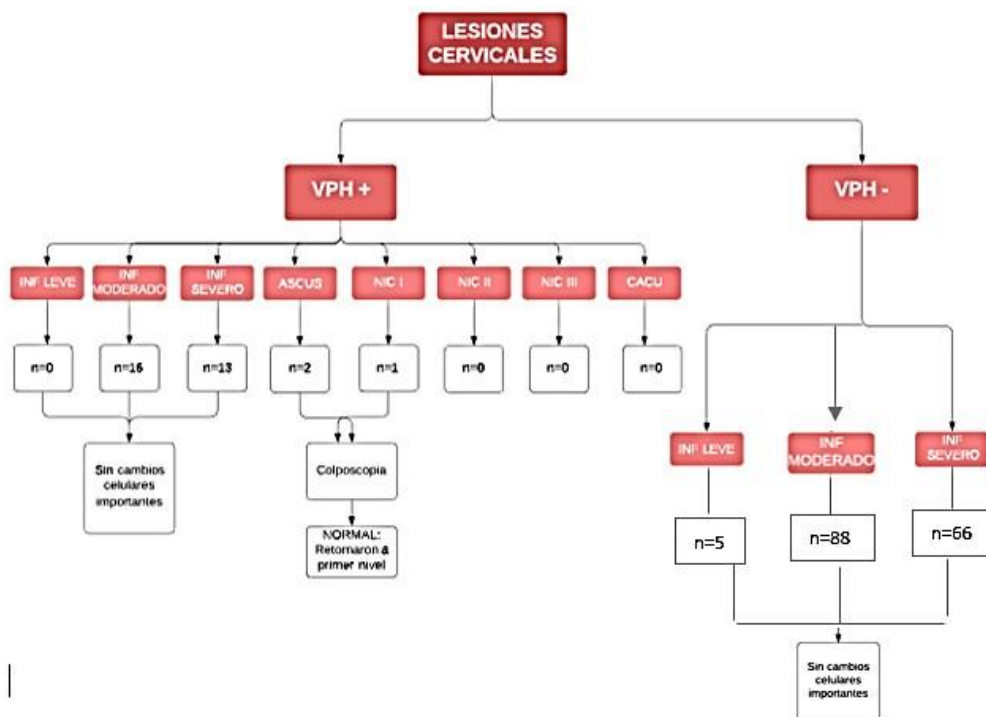
**Tabla No.10 Cambios celular de acuerdo a la positividad por VPH**

VPH	INF LEVE	INF MODERADO	INF SEVERO	ASCUS	NIC I	NIC II	NIC III	CÁNCER IN SITU	TOTAL
VPH +	0	16	13	2	1	0	0	0	32
VPH -	5	88	66	0	0	0	0	0	159
TOTAL	5	104	79	2	1	0	0	0	191

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Ortiz M. (2020)

En el Gráfico No. 14 se evidencia el tratamiento y seguimiento que se les dio a las pacientes totales del estudio (n=191), sean VPH positivo o negativo, en donde podemos determinar que ninguna tuvo la necesidad de un procedimiento más avanzado, ya que no presentaron progresión a lesiones más avanzadas, las 3 pacientes con VPH positivo que se encontraron en los grupos con presencia de ASCUS y NIC I, al realizarles la colposcopia obtuvieron un reporte normal, por lo que se les refirió nuevamente a primer nivel para que continúen con los chequeos de rutina.

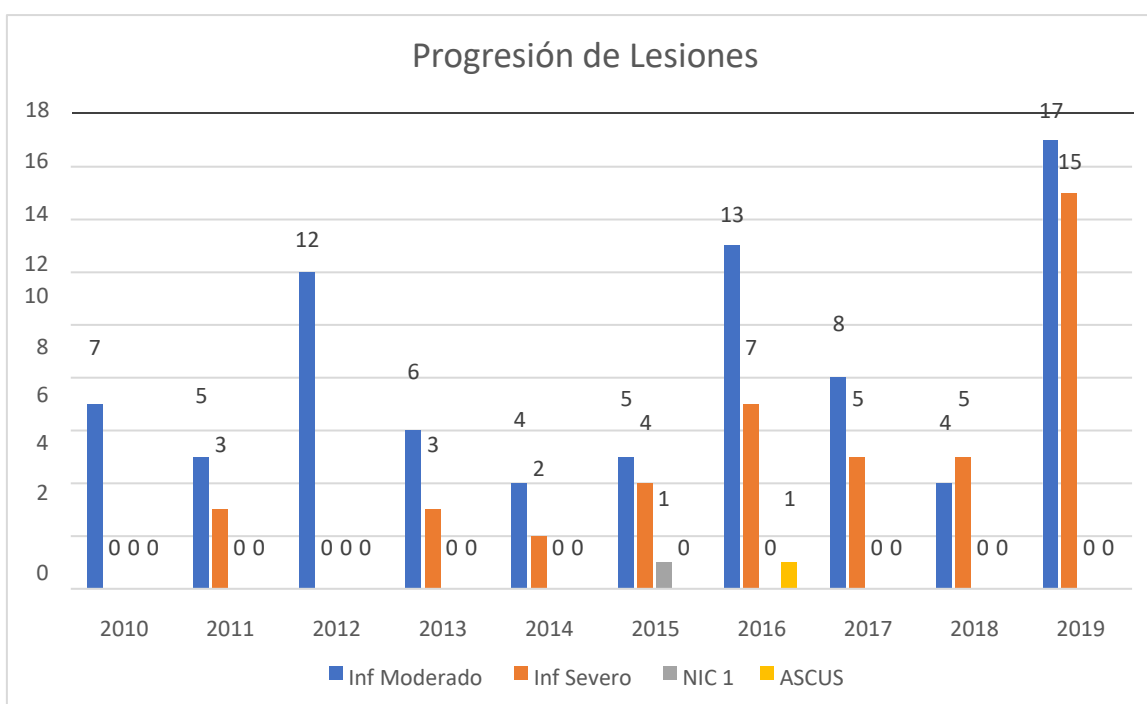


**Gráfico No. 14** Flujograma de tratamiento y seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio

Elaborado por: Ortiz, M (2020)

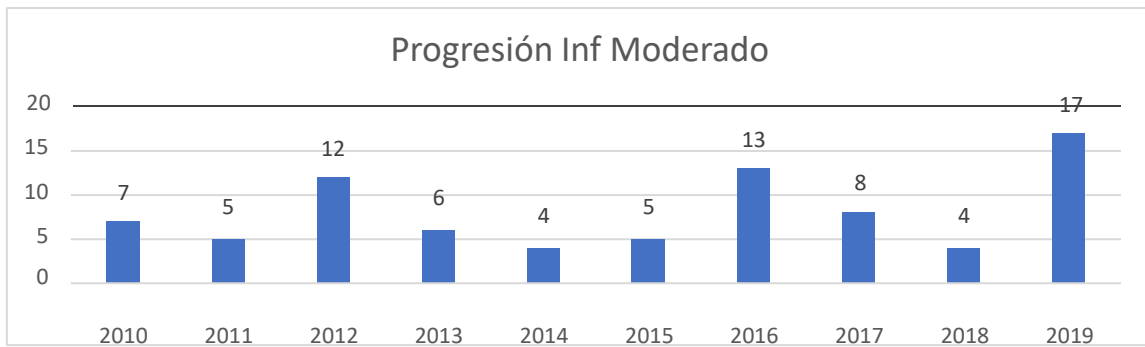
### 3.5 Progresión de lesiones cervicales en pacientes VPH positivo

Se realizó el seguimiento de todas las pacientes con resultados de VPH + que corresponde a un valor de n=32, el total de datos se obtuvieron en base a los reportes citológicos que se realizaban en el Centro de Salud de la comunidad durante sus chequeos ginecológicos de rutina, a las pacientes que no asistían a su chequeo rutinario se les realizó el seguimiento oportuno para que se acerquen a la realización de citologías de control y de esta manera se pudo obtener reportes de todas las pacientes. Los datos se analizaron desde el año 2010 hasta el año 2019, en donde se da por entendido que la progresión de lesiones en estas pacientes indígenas es máxima de reportes de inflamatorio moderado a severo, y que no presentan progresión a procesos de malignidad ni CCU a pesar del tiempo transcurrido, como se puede observar en el gráfico No. 15, 16 y 17.



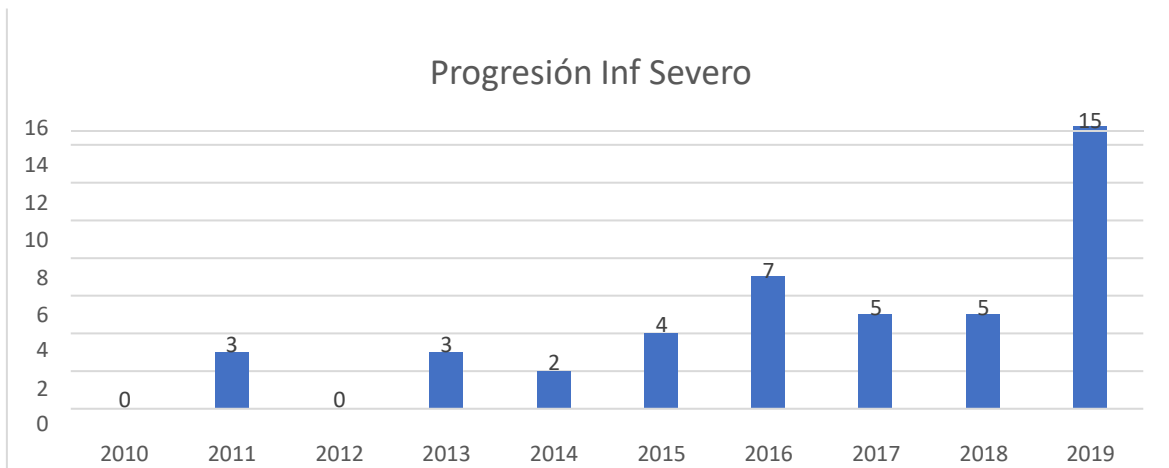
**Gráfico No. 15 Progresión de lesiones a lo largo del tiempo mediante el seguimiento realizado de las pacientes incluidas en el estudio**  
**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**





**Gráfico No. 16 Progresión de inflamatorio moderado a severo en el transcurso del tiempo**

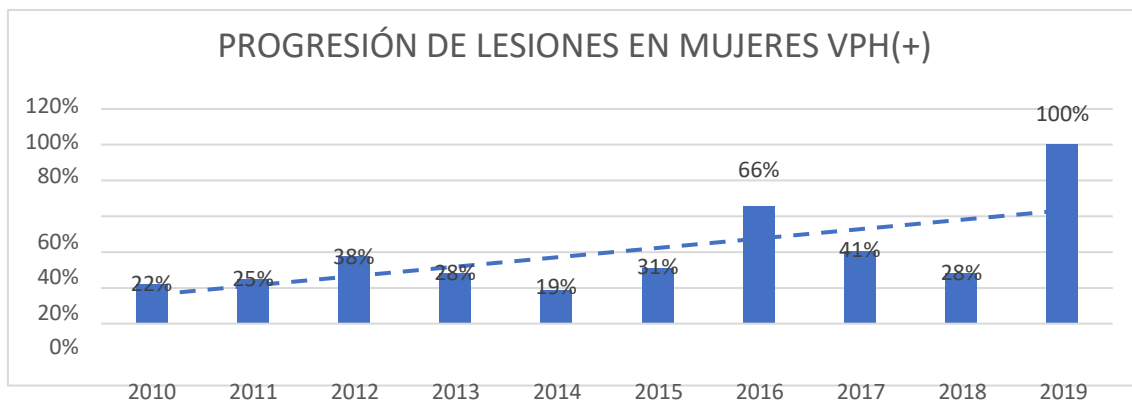
**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**



**Gráfico No. 17 Progresión o remisión de inflamatorio severo en el transcurso del tiempo**

**Elaborado por: Ortiz, M (2020)**

En el gráfico No. 18 se evidencia la progresión de lesiones en las mujeres VPH positivas que corresponde a n=32, donde se puede observar que ninguna progresa a estados de malignidad o CCU.



**Gráfico No. 18 Progresión de lesiones en mujeres VPH + en el transcurso del tiempo**  
 Elaborado por: Ortiz, M (2020)

La progresión de lesiones durante el periodo 2010 al 2019 ha ido en aumento, sin embargo, ninguna ha progresado a estados de malignidad, tomando en cuenta que las 2 pacientes con diagnóstico de ASCUS y la una paciente con diagnóstico de NIC I, después de realizarles la colposcopia y obtener un resultado normal, retornaron a la atención primaria de salud para continuar los cribados de rutina.

La evolución de lesiones cervicouterinas y su correlación con hallazgos citológicos e histopatológicos, nos dio como resultado un 0% en todas las pacientes femeninas con resultados de VPH positivo atendidas en el centro de salud Pilahuin – Tungurahua, por tal motivo es importante señalar que, en comparación con la población urbana, las mujeres indígenas no presentan progresión hacia la malignidad ya sea por sus costumbres o estatus genético, por el contrario, la mayoría de la población urbana si presentan progresión de lesiones en una cantidad considerable.

### **3.6 Propuesta de Intervención a la comunidad**

En el transcurso del Proyecto de Investigación se ha venido realizando diferentes actividades entre las cuales se destaca la participación activa en promoción y prevención de cáncer de cuello uterino, esto se ha llevado a cabo mediante ferias de salud, en donde se han dado charlas sobre enfermedades de transmisión sexual en especial sobre el VPH, métodos anticonceptivos, la importancia del chequeo ginecológico rutinario, entre otros.

Estas actividades aseguran a las pacientes de esta parroquia una atención primaria de salud adecuada y oportuna en conjunto con médicos del Centro de Salud de Pilahuin con el fin de diagnosticar a tiempo lesiones cervicales y darle un manejo adecuado para evitar la progresión de dichas lesiones.

Se propone establecer alianzas estratégicas con la Universidad Técnica de Ambato y otros establecimientos públicos o privados que cuenten con servicios especializados para el manejo oportuno en pacientes que lo ameriten como es la realización de colposcopias y el diagnóstico molecular de VPH mediante laboratorios de Biología Celular y Molecular, de esta manera incluir la prueba del VPH como una prueba alternativa de cribado, y así no se perdería el seguimiento a pacientes que ameriten controles más continuos de acuerdo al tipo de lesión que presenten, considerando que la mayoría de la población indígena en este sector tienen una falta de instrucción, y acceso a la salud, por lo que si no se actúa inmediatamente se puede perder contacto con dichas pacientes, de igual manera es primordial establecer ferias de salud conjuntamente con los dirigentes comunales y trabajadoras sociales, las cuales nos pueden brindar ayuda en la localización de todas aquellas mujeres que tengan difícil acceso a puestos de salud y peor aún a centros especializados, como es el caso de varias mujeres indígenas que viven a dos horas del centro de salud, mismas que desconocían acerca del manejo que debían tener periódicamente a causa de ser VPH positivas y su concurrencia al Centro de Salud de esta parroquia era casi nula.

Las mujeres indígenas sufren las consecuencias a causa de las deficiencias en la infraestructura sanitaria, difícil acceso a los servicios de salud, tradiciones socioculturales y religiosas propias de los pueblos indígenas originarios. No existe información suficiente sobre mujeres que padecen VPH en la parroquia de Pilahuin, por lo cual este proyecto tuvo como objetivo identificar alteraciones citológicas en mujeres indígenas en el

Ecuador, realizarles el diagnóstico molecular para VPH y brindarles el manejo y seguimiento adecuado, así como establecer el comportamiento de lesiones hacia su progresión, remisión o regresión.

Para esto es necesario la integración de promotores de salud, personal indígena capacitado para la promoción en el primer nivel de atención en salud, enfermeros, auxiliares de medicina simplificada vinculados a los distintos centros asistenciales, de forma que se pueda adaptar las políticas emitidas desde un nivel central y vincularlas a centros de mayor complejidad, cambiando el panorama sobre el tamizaje que se debería realizar para el CaCu, incluidas pruebas moleculares.

## DISCUSIÓN

El presente proyecto de investigación centra su atención en la parroquia de Pilahuin, sector rural del Ecuador, perteneciente al cantón Ambato de la provincia de Tungurahua. El pueblo de Pilahuin es descendiente de Jatún Ayllu Tomabela, en época de la colonia la hacienda permitió a los Pilahuines permanecer en los territorios donde estaban asentados los ayllus de sus antepasados, es así que se mantienen como comunidad de lengua y cultura. Se piensa que su nombre se debe a un modo particular de adornar las vasijas de barro o por la existencia de abundantes familias de apellido Pilamunga Cando. Está ubicado al suroeste a un costado de la vía Ambato – Guaranda, junto a las faldas del nevado Carihuayraza y Chimborazo, a una altura de 3300 msnm, con 12128 habitantes entre mestizos e indígenas, recalcando que la mayoría son indígenas, compuesto por tres zonas, una zona alta, media y baja, cada una con sus diferentes costumbres y vestimentas. (65)

La vestimenta de las mujeres es anaco negro, blusa blanca con bordados hechos a mano, bayetas de colores verde y rosado y sombrero blanco, los hombres llevan pantalón y camisa blanca, poncho rojo y sombrero blanco. Su idioma original es el Kichwa, pero la gran mayoría de esta población también se ha adaptado al castellano por la necesidad de comunicarse con la demás población ya sea por asuntos de trabajo o comercialización. (65)

La estructura política del pueblo Pilahuin se distribuye de la siguiente manera: la primera autoridad de cualquiera de las instancias organizativas es la Asamblea Comunitaria, luego el Consejo de Gobierno, le siguen el Cabildo Comunitario, el Consejo de Coordinación, y finalmente las directivas de asociaciones y cooperativas. Entre las fiestas de Pilahuin se destaca el Inti Raymi o Fiesta del Sol, el Corpus Christi, San Pedro y San Pablo, entre otros, lo que les hace únicos a este tipo de población indígena. (74)

Gran parte de las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) genital son transitorias, es decir, en los 2 años posteriores a la infección, el ADN del VPH se vuelve indetectable en aproximadamente el 90% de las mujeres. (49)

Existen muy pocos estudios acerca del VPH en mujeres indígenas ecuatorianas. En un estudio analítico de corte transversal del año 2019 en mujeres indígenas de Cañar del

Ecuador, se obtuvo un 98% de citologías negativas para malignidad y un 2% con lesiones intraepiteliales cervicales, demostrando así que en la población indígena es poco probable que haya una progresión de lesiones a lo largo del tiempo, ya sea por menor exposición a factores de riesgo o factores genéticos, sin embargo, del total de esta población el 34% resultaron ser VPH positivo y el genotipo de mayor frecuencia fue el 31 y 16, demostrando que la población indígena debería ser incorporada a programas de detección precoz de cáncer de cuello uterino. (76)

Estudios realizados en América del Sur demuestran que los genotipos de mayor frecuencia en esta zona son el VPH 16 y 18, es así que en nuestra población de estudio de las n=32 que resultaron ser VPH positivo, los genotipos de mayor frecuencia fueron el 16, 18, 31, 45 y 58; y los de menor frecuencia se encuentran los genotipos 6 y 11. Es así que se puede demostrar que si existe algún tipo de igualdad en los genotipos que circulan en Latinoamérica. (76)

En la mayor parte de mujeres indígenas incluidas en el estudio, se pudo destacar que durante toda su vida han tenido una sola pareja sexual en la mayoría de los casos, estos datos concuerdan con estudios realizados en comunidades indígenas de América Latina en donde se reporta que más del 50% de estas mujeres, con edad promedio de 30 años, refieren una sola pareja sexual durante toda su vida. Estos resultados pueden estar vinculados con las costumbres socioculturales de esta población, en donde existen estrictas reglas en cuanto a la moral, la sexualidad y la familia. (76)

Es importante señalar que la falta de instrucción, poco acceso a medios de comunicación inteligentes y el idioma en lengua Kichwa, han sido factores importantes para su limitación de información sobre las posibles consecuencias de no realizarse citologías periódicamente, lo que concuerda con nuestra población de estudio, que además la mayoría de las mujeres indígenas se someten a la autorización que les den o no sus esposos, acerca de su salud sexual. (76)

En esta investigación la frecuencia de infección por VPH fue del 16,75% de la población de estudio. En una revisión sistemática y meta análisis realizada en el año 2019, se evaluó cómo las composiciones específicas de la microbiota cérvicovaginal se asocian con la infección por VPH, la displasia cervical y el cáncer, en donde se demostró que la microbiota vaginal no dominada por lactobacilos especies o Iners Lactobacillus se

asociaron con tres a cinco veces mayor probabilidad de cualquier VPH prevalente y de dos a tres veces mayor para VPH de alto riesgo en comparación con *Lactobacillus crispatus*, estos datos son útiles para orientarnos para un manejo adecuado o servir como biomarcadores para la enfermedad relacionada con el VPH. (7)

La infección por virus del papiloma humano predispone a las mujeres a contraer otros tipos de infecciones de transmisión sexual como es la *Chlamydia trachomatis*, la cual tiene graves consecuencias, en un metaanálisis publicado en el año 2019, se evidencia sobre el riesgo de infección por VPH en mujeres con clamidia y riesgo de clamidia en mujeres positivas al VPH, en donde se demostró que la posibilidad de presentar VPH en mujeres con chlamydia es OR de 2,12 y la posibilidad de presentar chlamydia en mujeres con VPH positivo es OR de 2,23. Por lo tanto se comprueba que el VPH y la *Chlamydia* se comportan como factores de riesgo recíprocos en todas las mujeres y la detección de la infección mutua podría complicar a la pacientes y predisponerla a presentar lesiones severas hasta cáncer de cuello uterino e infertilidad. (8)

Gran parte del proyecto de investigación se basó en la prevención de infecciones de transmisión sexual, mediante ferias de salud y charlas educativas, ya que la mayor parte de las intervenciones que se debe dar a las poblaciones indígenas es brindar información sobre las infecciones por transmisión sexual y enseñar aptitudes sexuales más seguras para modificar la conducta, como es el uso de preservativos y mejores conocimientos sobre la salud sexual. En el 2011 se publicó una revisión sistemática de 42 estudios clínicos sobre la eficacia de las intervenciones conductuales y reducir las infecciones por transmisión sexual. (25)

Es importante señalar que el cribado del cáncer de cuello de útero en la mayoría de países se ha basado en la citología cervical, dejando de lado la prueba del HPV como una prueba alternativa, es así que en un estudio realizado en el 2017 donde se incluyeron 40 estudios en la revisión, con más de 140 000 mujeres entre 20 y 70 años de edad, se realizó comparaciones de los resultados de citologías de base líquida con pruebas de VPH y los resultados para la sensibilidad de las pruebas fueron heterogéneos, con una variación del 52% al 94% para la citología de base líquida, y del 61% al 100% para la prueba molecular de VPH. Aunque las pruebas del HPV tienen menos probabilidades de omitir casos de NIC 2 y NIC 3, estas pruebas dan lugar a más referencias innecesarias. Sin embargo, una prueba negativa para el HPV es más tranquilizadora que una prueba citológica negativa,

debido a que la prueba citológica tiene mayores posibilidades de presentar un negativo falso, lo cual podría dar lugar a retrasos en el inicio del tratamiento apropiado. (24)

El diagnóstico precoz de la infección por el virus del papiloma humano, especialmente los genotipos de alto riesgo, es de gran importancia ya que se obtendrá una mejor prevención del cáncer cérvico-uterino. Un estudio realizado en el año 2017 sobre la prevalencia de la infección por los subtipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en las mujeres con citología normal fue del 10 - 12 %, considerando que la edad más frecuente fue en menores de 25 y mayores de 49 años. Los cinco subtipos oncogénicos más frecuentes de estos virus fueron 16, 18, 31, 52 y 58 con ciertas variaciones a nivel global, confirmando nuevamente que estos genotipos son los más frecuentes en Latinoamérica. (34)

A nivel global las investigaciones enfocadas a la detección de VPH y lesiones citológicas en grupos poblaciones vulnerables es escasa, enfocándonos en las poblaciones indígenas son una de las poblaciones más vulnerables desde el punto de vista socioeconómico, como las comunidades indígenas ecuatorianas. (45)

Indudablemente se necesitan programas organizados de cribado para reducir la mortalidad y la incidencia en esta población vulnerable. Sin embargo, el trabajo es multidisciplinario desde autoridades de la parroquia hasta servidores de la salud. (65)

Las características del Sistema de Salud en el Ecuador y los problemas logísticos de movilización de los casos de cáncer, nos demuestra en los últimos años un aumento sostenido de infecciones por VPH, desde el punto de vista social y económico, por lo que la CAE ha enfrentado en tres décadas procesos de transformación productiva que algunas sociedades lo que ha causado una transformación socio-económico rápida que desafortunadamente ha llevado a una acumulación de conflictos de carácter social, cultural, identidad, económico y ecológico. Situaciones que deberían dar un giro para el bienestar oportuno de pacientes que se enfrenten a contraer el VPH. (69)



## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 4.1. Conclusiones

- A lo largo de los últimos 10 años, la Parroquia de Pilahuin no contaban con un Centro de Salud adecuado para el diagnóstico oportuno de lesiones cervicales, por lo que se concluye que la instauración del nuevo Centro de Salud con el cual actualmente cuenta dicha parroquia, es un gran avance para la captación oportuna de mujeres sexualmente activas, brindarles una atención ginecológica para su posterior control o tratamiento de acuerdo a cada caso, lo que nos ayudó a identificar las características epidemiológicas que enfrenta esta población.
- Al ser una sociedad indígena, nos enfrentamos a una población con muy poca educación y falta de costumbre para la realización de cribados diagnósticos, sin embargo, durante el desarrollo de este proyecto de investigación, se pudo captar a mujeres sexualmente activas que accedieron a ser parte de este proyecto para realizarles citologías y pruebas moleculares, a través de la divulgación por parte de dirigentes comunitarios y servidores de salud pertenecientes al Centro de Salud de la Parroquia.
- La progresión de lesiones en esta población fue nula, pese a la existencia de 32 mujeres VPH positivo y 3 pacientes, 2 con diagnóstico de ASCUS y 1 con diagnóstico de NIC 1, por lo que se concluye que la población indígena es especial ya sea por sus costumbres o factores genéticos, no desarrollaron lesiones malignas, lo que nos conlleva a estudios futuros.
- Se pudo establecer estrategias integrales que aportaron un acceso oportuno a los servicios de salud, a la educación sobre sexualidad, a la concientización de la población sobre la importancia de su salud sexual, lo cual se logró mediante ferias de salud, charlas educativas, seguimiento mediante la realización de citologías anuales, establecidos como lineamientos de este trabajo de investigación para mitigar estas patologías cuya incidencia se estima, aumente en la región.

## **4.2. Recomendaciones**

- Se recomienda continuar con las estrategias planteadas en este proyecto de investigación, para mejorar la captación y educación sexual de la población indígena de Pilahuin, mediante la promoción y prevención a través de ferias de salud y charlas educativas.
- Sugerir la investigación científica como pauta de mejora en trabajadores de la salud sobre las poblaciones indígenas ecuatorianas debido a la poca información que existe a nivel local y nacional sobre infecciones de transmisión sexual.
- Tomar en cuenta el presente estudio de investigación realizado como guía para posteriores investigaciones acerca de la progresión de lesiones en mujeres indígenas, considerando que esta población no genero ningún tipo de progresión hacia modificaciones cervicales de malignidad, siendo VPH positivas y presentando serotipos de alto riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### LINKOGRAFÍAS

1. Aleksioska-Papestiev, I., Chibisheva, V., Micevska, M. y Dimitrov, G. (2018). Prevalencia de tipos específicos de virus del papiloma humano en lesiones intraepiteliales cervicales y cáncer cervical en mujeres macedonias. *Archivos médicos (Sarajevo, Bosnia y Herzegovina)*, 72 (1), 26–30. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.26-30> (17)
2. Almeida, A. M., Queiroz, J. A., Sousa, F., & Sousa, Â. (2019). Cervical cancer and HPV infection: ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. *Drug Discovery Today*. doi:10.1016/j.drudis.2019.07.011 (5)
3. Almonte, M., Murillo, R., Sánchez, GI, González, P., Ferrera, A., Picconi, MA, Wiesner, C., Cruz-Valdez, A., Lazcano-Ponce, E., Jerónimo, J., Ferreccio, C., Kasamatsu, E., Mendoza, L., Rodríguez, G., Calderón, A., Venegas, G., Villagra, V., Tatti, S., Fleider, L., Terán, C., ... Herrero, R. (2020). Estudio multicéntrico de detección de cáncer de cuello uterino con pruebas de virus del papiloma humano y evaluación de métodos de triaje en América Latina: el protocolo de estudio de detección ESTAMPA. *BMJ abierto*, 10 (5), e035796. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035796> (19)
4. Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD009069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3> (21)
5. Baalbergen, A., & Helmerhorst, T. J. M. (2014). Adenocarcinoma in Situ of the Uterine Cervix—A Systematic Review. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9), 1543–1548. doi:10.1097/igc.0000000000000260 (14)
6. Bashir, M., Samaneh, R., Mazaher, K., Masoud, M. (2018). Prevalence and Association of Human Papillomavirus with Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Iran: A Systematic Re-view and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*, Vol. 48, No.7, Jul 2019, pp.1215-1226.<http://ijph.tums.ac.ir>. (1)
7. Bennett, K. F., Waller, J., Ryan, M., Bailey, J. V., & Marlow, L. A. V. (2019). The psychosexual impact of testing positive for high-risk cervical human papillomavirus (HPV): a systematic review. *Psycho-Oncology*. doi:10.1002/pon.5198 (4)
8. Bernard, E., Pons-Salort, M., Favre, M., Heard, I., Delarocque-Astagneau, E., Guillemot, D., & Thiébaud, A. C. (2013). Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank

genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC infectious diseases*, 13, 373. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-373> (53)

9. Berti, F. C. B., Salviano-Silva, A., Beckert, H. C., de Oliveira, K. B., Cipolla, G. A., & Malheiros, D. (2019). From squamous intraepithelial lesions to cervical cancer: Circulating microRNAs as potential biomarkers in cervical carcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. doi:10.1016/j.bbcan.2019.08.001 (6)
10. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM. Programas de detección para la detección temprana y prevención del cáncer oral. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2013, Número 11. Art. No. : CD004150. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004150.pub4. (26)
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. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/329400920>. (73)
12. 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. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1008113>. (74)
13. Carrión J., Soto Y., Pupo M., Loja R. Infección por Virus del Papiloma Humano y citología cérvico-vaginal en mujeres indígenas del Cañar, Ecuador. *Bionatura*. 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2019.04.03.10> (76)
14. Castle, PE, Rodríguez, AC, Burk, RD, Herrero, R., Wacholder, S., Hildesheim, A., Morales, J., Rydzak, G., Schiffman, M., y Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group (2011) . Persistencia a largo plazo de infecciones de virus del papiloma humano detectadas con frecuencia en ausencia de cáncer y precáncer cervical detectable. *El diario de enfermedades infecciosas* , 203 (6), 814–822. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq116> (37)
15. Chan KKW, Glenny AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD010341. DOI: 10.1002/14651858.CD010341.pub2. (27)
16. Ciapponi, A., Bardach, A., Glujovsky, D., Gibbons, L., & Picconi, M. A. (2011). Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 6(10), e25493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025493> (56)

17. Dalglish A. G. (2014). Vaccines versus immunotherapy: overview of approaches in deciding between options. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(11), 3369–3374. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.980707> (60)
18. Dalgo Aguilar, P., Loján González, C., Córdova Rodríguez, A., Acurio Páez, K., Arévalo, AP, y Bobokova, J. (2017). Prevalencia de genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano: mujeres diagnosticadas con pruebas de Papanicolaou premalignas y malignas en el sur de Ecuador. *Enfermedades infecciosas en obstetricia y ginecología*, 2017, 8572065. <https://doi.org/10.1155/2017/8572065> (38)
19. Del Prete, R., Ronga, L., Magrone, R., Addati, G., Abbasciano, A., Di Carlo, D., y Miragliotta, G. (2019). Evaluación epidemiológica de los genotipos del virus del papiloma humano y sus asociaciones en múltiples infecciones. *Epidemiología e infección*, 147, e132. <https://doi.org/10.1017/S0950268818003539> (46)
20. Distéfano, AL, Picconi, MA, Alonio, LV, Dalbert, D., Mural, J., Bartt, O., Bazán, G., Cervantes, G., Lizano, M., Carrancá, AG, y Teyssié, A (1998). Persistencia del ADN del virus del papiloma humano en lesiones cervicales después del tratamiento con escisión diatérmica de asa grande. *Enfermedades infecciosas en obstetricia y ginecología*, 6 (5), 214–219. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-0997\(1998\)6:5<214::AID-IDOG5>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-0997(1998)6:5<214::AID-IDOG5>3.0.CO;2-I) (50)
21. Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., Brisson, M., Ali, H., Boily, M.-C., ... Callander, D. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(19)30298-3 (15)
22. Ebu, N. I., Amissah-Essel, S., Asiedu, C., Akaba, S., & Pereko, K. A. (2019). Impact of health education intervention on knowledge and perception of cervical cancer and screening for women in Ghana. *BMC public health*, 19(1), 1505. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7867-x> (63)
23. Efraín A., Oliver P., Neyra E., Pérez J., Sánchez J. y Contreras N. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(1):12-25. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-neoplasia-intraepitelial-cervical-analisis-caracteristicas-X166592011427863X> (72)
24. Ekwunife, O. I., O'Mahony, J. F., Gerber Grote, A., Mosch, C., Paeck, T., & Lhachimi, S. K. (2017). Challenges in Cost-Effectiveness Analysis Modelling of HPV Vaccines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic

Review and Practice Recommendations. *Pharmacoeconomics*, 35(1), 65–82. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0451-7> (55)

25. Erman-Vlahovic, M., Vlahovic, J., Mrcela, M., y Hrgovic, Z. (2017). Coexistencia de condilomas acumulados con carcinoma de células escamosas verrugosas y carcinoma de células escamosas. *Archivos médicos (Sarajevo, Bosnia y Herzegovina)*, 71 (1), 72–75. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.72-75> (51)
26. Faridi, R., Zahra, A., Khan, K., & Idrees, M. (2011). Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology journal*, 8, 269. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-269> (47)
27. Fernández C., Manzur J., Lazovski J., González G., Báez S. Guía Programática Abreviada para el tamizaje de cancer cervicouterino. Ministerio de Salud. Argentina. 2014. Disponible en: [www.msal.gov.ar / 0800.222.1002](http://www.msal.gov.ar/0800.222.1002) (75)
28. Fernández-Feito, A., Antón-Fernández, R., & Paz-Zulueta, M. (2018). Conductas sexuales de riesgo y actividades preventivas frente al cáncer de cuello uterino en mujeres universitarias vacunadas frente al VPH [Sexual risk behaviours and PAP testing in university women vaccinated against human papillomavirus]. *Atencion primaria*, 50(5), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.05.007> (18)
29. Gallegos-Bolaños, J., Rivera-Domínguez, JA, Presno-Bernal, JM, y Cervantes-Villagrana, RD (2017). Alta prevalencia de coinfección entre el virus del papiloma humano (VPH) 51 y 52 en la población mexicana. *Cáncer BMC*, 17 (1), 531. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3519-7> (42)
30. García-Espinosa, B., Moro-Rodríguez, E., & Alvarez-Fernández, E. (2012). Genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in histological sections of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical carcinoma in Madrid, Spain. *BMC cancer*, 12, 533. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-533> (58)
31. Geremew, AB, Gelagay, AA y Azale, T. (2018). Conocimiento integral sobre el cáncer de cuello uterino, actitud hacia su detección y factores asociados entre mujeres de 30 a 49 años en la ciudad de Finote Selam, en el noroeste de Etiopía. *Salud reproductiva*, 15 (1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0471-1> (35)
32. Giri, S. y Bader, A. (2014). Inmortalización del hepatocito fetal humano mediante la expresión ectópica de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana, el virus del papiloma humano (E7) y el antígeno del virus Simian 40 Large T (SV40 T) hacia el soporte hepático bioartificial. *Revista de hepatología clínica y experimental*, 4 (3), 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.08.001> (39)

33. González G., Núñez J. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización. IVSS. Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 55(1): 82-91, 2014. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332014000100009](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000100009) (69)
34. Grabosch SM, Shariff OM, Helm CW. Non-steroidal anti-inflammatory agents to induce regression and prevent the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004121. DOI: 10.1002/14651858.CD004121.pub4. (32)
35. Grdadolnik, U., y Sočan, M. (2015). El impacto de los determinantes socioeconómicos en las tasas de vacunación con la vacuna contra el rotavirus y el virus del papiloma humano. *Zdravstveno varstvo*, 55 (1), 43–52. <https://doi.org/10.1515/sjph-2016-0007> (20)
36. Joo, J., Omae, Y., Hitomi, Y., Park, B., Shin, H.-J., Yoon, K.-A., ... Kim, J.-Y. (2019). The association of integration patterns of human papilloma virus and single nucleotide polymorphisms on immune- or DNA repair-related genes in cervical cancer patients. *Scientific Reports*, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-49523-0 (13)
37. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevidis E, Arbyn M. Citología versus pruebas de detección de cáncer de cuello uterino en la población general. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2017, número 8. Art. No. : CD008587. DOI: 10.1002 / 14651858.CD008587.pub2. (24)
38. Kyrgiou M, Kalliala I, Mitra A, Fotopoulou C, Ghaem-Maghami S, Martin-Hirsch PPL, Cruickshank M, Arbyn M, Paraskevidis E. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for minor cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD009836. DOI: 10.1002/14651858.CD009836.pub2. (28)
39. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevidis M, Mitra A, Martin-Hirsch PPL, Arbyn M, Bennett P, Paraskevidis E. Resultados obstétricos después del tratamiento conservador para las lesiones intraepiteliales cervicales y la enfermedad invasiva temprana. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2017, número 11. Art. No. : CD012847. DOI: 10.1002 / 14651858.CD012847. (29)
40. LaMere, BJ, Kornegay, J., Fetterman, B., Sadorra, M., Shieh, J., Castle, PE, y PaP Cohort Study Group (2007). Genotipo del virus del papiloma humano después de la desnaturalización de las muestras para la prueba de captura híbrida 2: estudio de viabilidad para la cohorte de persistencia y progresión del

VPH. *Revista de métodos virológicos*, 146 (1-2), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2007.06.001> (57)

41. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD011837. DOI: 10.1002/14651858.CD011837.pub2. (31)
42. Lizano M., Carrillo A., Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Instituto Nacional de Cancerología. México. (2009): 205-216. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1272302572.pdf> (67)
43. Martinez S. Citología Cervical. *Rev Med Hondur.* 2005. 73:131:136. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2005/pdf/Vol73-3-2005-7.pdf> (70)
44. Marzo-Castillejo, M., Vela-Vallespín, C., Bellas-Beceiro, B., Bartolomé-Moreno, C., Melús-Palazón, E., Vilarrubí-Estrella, M., & Nuin-Villanueva, M. (2018). Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. *Atencion primaria*, 50 *Suppl 1*(Suppl 1), 41–65. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(18\)30362-7](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(18)30362-7) (22)
45. Mendoza, L., Mongelos, P., Páez, M., Castro, A., Rodríguez-Riveros, I., Giménez, G., Araujo, P., Echagüe, G., Díaz, V., Laspina, F., Castro, W., Jiménez, R., Marecos, R., Ever, S., Deluca, G., y Picconi, MA (2013). Virus del papiloma humano y otras infecciones genitales en mujeres indígenas de Paraguay: un estudio analítico transversal. *BMC enfermedades infecciosas*, 13, 531. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-531> (45)
46. Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Arvatescu, C. A., Mironescu, A., Dracea, L., & Ples, L. (2016). The Role of Natural Polyphenols in the Prevention and Treatment of Cervical Cancer-An Overview. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(8), 1055. <https://doi.org/10.3390/molecules21081055> (44)
47. Morales Martínez, Á., Blanco Rodríguez, L., Morales Martínez, C., & Tejuca Somoano, S. (2015). Cribado de cáncer de cérvix: ¿merece la pena la búsqueda activa? [Cervical cancer screening: Is active recruitment worth the effort?]. *Atencion primaria*, 47(10), 653–658. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.12.006> (34)
48. Muentes, G., García, M., Galárraga, R., Ollague, K., Wachter, CV y Cabezas, J. (2019). Frecuencia y distribución de genotipos de VPH en 800 muestras genitales de hombres y mujeres ecuatorianos de la ciudad de Guayaquil. *Revista del Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 61, e41. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961041> (52)



49. Murahwa, A. T., Nindo, F., Onywera, H., Meiring, T. L., Martin, D. P., & Williamson, A. L. (2019). Evolutionary dynamics of ten novel Gamma-PVs: insights from phylogenetic incongruence, recombination and phylodynamic analyses. *BMC genomics*, *20*(1), 368. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5735-9> (43)
50. Mureșan, D., Rotar, IC, Apostol, S., Coroiu, G. y Stamatian, F. (2016). Pruebas inmunohistoquímicas de VPH y displasia cervical. *Clujul medical (1957)*, *89* (2), 236–240. <https://doi.org/10.15386/cjmed-653> (61)
51. Naldini, G., Grisci, C., Chiavarini, M., & Fabiani, R. (2019). Association between human papillomavirus and chlamydia trachomatis infection risk in women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*, *64*(6), 943–955. doi:10.1007/s00038-019-01261-w (8)
52. Navarro-Illana, P., Aznar, J., & Díez-Domingo, J. (2014). Ethical considerations of universal vaccination against human papilloma virus. *BMC medical ethics*, *15*, 29. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-15-29> (40)
53. Norenhag, J., Du, J., Olovsson, M., Verstraelen, H., Engstrand, L., & Brusselaers, N. The vaginal microbiota, HPV and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. (2019). doi:10.1111/1471-0528.15854 (7)
54. Ochoa F. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. México. 2014; 13(5):308-315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966> (68)
55. Olusola, P., Banerjee, H. N., Phillely, J. V., & Dasgupta, S. (2019). Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, *8*(6), 622. doi:10.3390/cells8060622 (12)
56. Parada, R., Morales, R., Giuliano, AR, Cruz, A., Castellsagué, X., y Lazcano-Ponce, E. (2010). Prevalencia, concordancia y determinantes de la infección por el virus del papiloma humano entre parejas heterosexuales en una región rural en el centro de México. *BMC enfermedades infecciosas*, *10*, 223. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-223> (48)
57. Paz-Zulueta, M., Fernández-Feito, A., Amparán Ruiz, M., Azofra Olave, A., Martín Seco, Y., Ojugas Zabala, S., Otero García, A., Royano Rasines, C., Sarabia-Lavín, R., Torres Manrique, B., & Santibáñez Margüello, M. (2016). Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix en Cantabria [Prevalence of non-vaccinable high risk genotypes of human papillomavirus in the Early Detection of Cervical Cancer Program in

58. Pepas L, Kaushik S, Nordin A, Bryant A, Lawrie TA. Intervenciones médicas para la neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2015, número 8. Art. No. : CD007924. DOI: 10.1002 / 14651858.CD007924.pub3. (30)
59. Pfennig, C. L. (2019). Sexually Transmitted Diseases in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 37(2), 165–192. doi:10.1016/j.emc.2019.01.001 (9)
60. Regalado Porras, GO, Chávez Noguera, J., y Poitevin Chacón, A. (2018). Quimioterapia y terapia molecular en cáncer cervical. *Informes de oncología práctica y radioterapia: revista del Centro de Cáncer Greatpoland en Poznan y la Sociedad Polaca de Oncología Radioterápica* , 23 (6), 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.09.002> (64)
61. Rodríguez-Álvarez, MI, Gómez-Urquiza, JL, Husein-El Ahmed, H., Albendín-García, L., Gómez-Salgado, J., y Cañadas-De la Fuente, GA (2018). Prevalencia y factores de riesgo del virus del papiloma humano en pacientes masculinos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revista internacional de investigación ambiental y salud pública* , 15 (10), 2210. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102210> (41)
62. Salinas, Z., Pelin, B. (2019). Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *l e v e l and clinic journal of medicine* volume 86, number 3. doi:10.3949/ccjm.86a.18018. (10)
63. Sankaranarayanan, R., Budukh, AM y Rajkumar, R. (2001). Programas de detección eficaces para el cáncer de cuello uterino en países en desarrollo de ingresos bajos y medianos. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* , 79 (10), 954–962 (62)
64. Sellors J., Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. OMS. 2009. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2&lang=3> (71)
65. Shaikh, F., Sanahi, P. y Rawal, R. (2012). Cribado molecular de compuestos en el sitio de interacción proteína-proteína previsto de Rb1-E7 con p53-E6 en el VPH. *Bioinformación* , 8 (13),607612. <https://doi.org/10.6026/97320630008607> (33)
66. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Intervenciones para fomentar comportamientos sexuales destinados a prevenir el cáncer cervical. Base de

datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2011, número 4. Art. No .: CD001035. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001035.pub2. (25)

67. Svidler López, L., & La Rosa, L. (2019). Human Papilloma Virus Infection and Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. doi:10.1055/s-0039-1687830 (11)
68. Tarupi, Wilmer. (2012). Tendencia del cáncer de cérvix en poblaciones amazónicas del Ecuador. *Oncología*. 22. 31 - 37. (65)
69. Téllez, L., Michelli, E., Mendoza, J. A., Vielma, S., Noguera, M. E., Callejas, D., Cavazza, M., & Correnti, M. (2015). Persistent infection with high-risk human papilloma viruses: cohort study, Mérida, Venezuela. *Ecancermedicalscience*, 9, 579. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.579> (36)
70. Valencia, MH, Pacheco, AC, Quijano, TH, Girón, AV y López, CV (2011). Respuesta clínica al ácido glicirricínico en la infección genital debido al virus del papiloma humano y la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. *Clínicas y práctica* , 1 (4), e93. <https://doi.org/10.4081/cp.2011.e93> (54)
71. Van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, Bekkers R, Galaal K. Estrategias de seguimiento después del tratamiento (escisión de asa grande de la zona de transformación (LLETZ)) para la neoplasia intraepitelial cervical (CIN): impacto del virus del papiloma humano (VPH) prueba. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2015, número 1. Art. No .: CD010757. DOI: 10.1002 / 14651858.CD010757.pub2. (23)
72. Vieira, L. y Almeida, A. (2013). La citología y la detección de ADN mediante la prueba PapilloCheck (®) en el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano. *Revista europea de microbiología e inmunología* , 3 (1), 61–67. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.3.2013.1.9> (59)
73. Vonsky, M., Shabaeva, M., Runov, A., Lebedeva, N., Chowdhury, S., Palefsky, J. M., & Isagulians, M. (2019). Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. *Biochemistry (Moscow)*, 84(7), 782–799. doi:10.1134/s0006297919070095 (2)
74. Wang, SS, Schiffman, M., Herrero, R., Carreón, J., Hildesheim, A., Rodríguez, AC, Bratti, MC, Sherman, ME, Morales, J., Guillén, D., Alfaro, M. , Clayman, B., Burk, RD y Viscidi, RP (2004). Determinantes de la conversión serológica y la persistencia del virus del papiloma humano 16 en una cohorte poblacional de 10 000 mujeres en Costa Rica. *Revista británica de cáncer* , 91 (7), 1269-1274. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602088> (49)

- 75.** Zapata S. et al. (2019). Estudios sobre el virus del papiloma humano y cáncer cervical en el Ecuador. *Revista científica INSPILIP* V. (3), Número 1, Guayaquil, Ecuador. DOI: 10.31790/inspilip.v3i1.73.g137 (66)
- 76.** Zhou, C., Tuong, Z. K., & Frazer, I. H. (2019). Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System. *Frontiers in Oncology*, 9. doi:10.3389/fonc.2019.00682 (3)

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

- 77.** PROQUEST. *Advances in Cervical Cancer Management*, edited by Perry W Grigsby, Future Medicine Ltd, 2014. ProQuest Ebook Central, <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uta-ebooks/detail.action?docID=5092354>. (79)
- 78.** SPRINGER. Bedoya, AM, Jaramillo, R., Baena, A. et al. Ubicación y densidad de células inmunes en lesiones precursoras y cáncer de cuello uterino. *Cancer Microenvironment* 6, 69–77 (2013). <https://doi.org/10.1007/s12307-012-0097-8> (80)
- 79.** E-LIBRO. Páez, G., *Patología estructural y funcional: cuello uterino*. (2017) Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. ISBN: 9781512941036, 9789978772614 (81)
- 80.** SPRINGER. Timarán Pereira R., Yopez Chamorro MC, Calderón Romero A. (2012) Detectando patrones de supervivencia en mujeres con cáncer cervicouterino invasivo con árboles de decisión. En: Pavón J., Duque-Méndez ND, Fuentes-Fernández R. (eds) *Avances en Inteligencia Artificial - IBERAMIA 2012*. IBERAMIA 2012. Lecture Notes in Computer Science, vol 7637. Springer, Berlín, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-34654-5\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-34654-5_14) (78)
- 81.** PROQUEST. who. *Control integral del cáncer cervicouterino: Guía de prácticas esenciales* Publicación ocasional, World Health Organization, 2007. ProQuestEbookCentral, <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uta-ebooks/detail.action?docID=329000>. (7)

## ANEXOS HISTORIA

### CLÍNICA

#### 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: \_\_\_\_\_ Linfgranuloma  
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 Y FERIAS DE SALUD EN LA PARROQUIA DE PILAHUIN



**Docentes Investigadores y estudiantes pertenecientes al macroproyecto de Investigación**



**Captación de pacientes y llenado de historias clínicas**



**Ferias de Salud en la Parroquia de Pilahuin**



**Congresos de Virología, donde participamos como ponentes**





**Ferias de Salud destinadas a charlas educativas sobre ITS**



**Ferias de Salud en el Centro de Salud Pilahuin**



**Campañas de vacunación para Hepatitis B y HIV**