



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

“SITUACIÓN ACTUAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) DE ALTO Y BAJO RIESGO ASOCIADO A LESIONES CERVICALES EN MUJERES DEL ECUADOR.”

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico.

Autora: Falcón Córdova, Diana Carolina

Tutora: Carrero Castillo, Yenddy Nayghit. PhD

Ambato – Ecuador

Julio 2019

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutora del trabajo de investigación sobre el tema: **“SITUACIÓN ACTUAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) DE ALTO Y BAJO RIESGO ASOCIADO A LESIONES CERVICALES EN MUJERES DEL ECUADOR”** de Diana Carolina Falcón Córdova, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Julio del 2019

LA TUTORA

.....

Carrero Castillo, Yenddy Nayghit. PhD

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Proyecto de Investigación: **“SITUACIÓN ACTUAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) DE ALTO Y BAJO RIESGO ASOCIADO A LESIONES CERVICALES EN MUJERES DEL ECUADOR.”** Como también los contenidos, resultados, análisis, conclusiones son de mi exclusiva responsabilidad como autora de éste Trabajo de Grado.

Ambato, Julio del 2019

LA AUTORA

.....

Falcón Córdova, Diana Carolina

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este proyecto investigativo o parte de ella 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 este Proyecto Investigativo, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.

Ambato, Julio del 2019

LA AUTORA

.....

Falcón Córdova, Diana Carolina

DEDICATORIA

A DIOS, quien me dio la sabiduría y fue mi consuelo en momentos complicados, a mi madre y hermanos por su apoyo incondicional a pesar de los obstáculos que se presentaron en el camino y que siempre me inspiraron a superarme día a día, con el objetivo de tal manera que llegue a ser una gran profesional.

También agradezco a mi tutora la Dra. Yenddy Carrero por la paciencia y el esfuerzo para desarrollar mi tema tesis en un lapso de tiempo muy limitado; y a mis autoridades por la apertura.

También doy gracias a todos mis amigos que siempre estuvieron ahí con una palabra de apoyo y a todas aquellas personas que me alentaban en este difícil proceso.

” No he fracasado simplemente he encontrado mil caminos erróneos, la lección de vida se cosecha y supera con el alma”.

Diana Carolina Falcón C.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDO

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO.....	iii
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR	v
DEDICATORIA.....	vi
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDO	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
CAPÍTULO I.....	1
MARCO TEÓRICO	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes Investigativos	2
1.3 Objetivos	23
CAPÍTULO II.....	24
METODOLOGÍA.....	24
2.1 Materiales.....	24
Elaborado por: Falcón. D (2019).....	24
2.2 Metodología.....	24
2.2.1 Tipo de investigación	24
2.2.2 Recolección de datos.....	25
2.2.3 Criterios de inclusión y exclusión	26
<i>Criterios de Inclusión</i>	26
<i>Criterios de exclusión</i>	26
CAPITULO II.- RESULTADIOS Y DISCUSIÓN.....	28
CAPÍTULO IV	46

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	46
4.1 Conclusiones.....	46
4.2 Recomendaciones	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
BIBLIOGRAFÍAS	49
LINKOGRAFÍA.....	49
CITAS BIBLIOGRÁFICAS – BASE DE DATOS UTA.....	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Función de las proteínas virales de las regiones genómicas	3
Tabla 2. Genomas representativos de linajes y sublinajes de variantes virales en el Ecuador	7
Tabla 3. Clasificación de las lesiones epiteliales de cérvix.....	11
Tabla 4. Tabla de materiales.....	24
Tabla 5. Revisión Sistemática de las Investigaciones realizadas en los últimos 10 años en el Ecuador sobre la determinación, genotipificación y filogenia del VPH.....	30
Tabla 6. Variantes genotípicas encontradas en las diferentes zonas geográficas del Ecuador	40
Tabla 7. Linajes y Sublinajes de las frecuencias genotípicas prevalentes en el Ecuador.	43
Tabla 8. Factores de riesgo predominantes asociados a la prevalencia de VPH en el Ecuador, según el análisis realizado	45

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Esquema de las proteínas producidas por el VPH.....	2
Gráfico 2. Esquema de la acción de las principales proteínas del VPH.....	5
Gráfico 3. Modo patógeno replicante del VPH.....	9
Gráfico 4. Frotis citológico con células coilocíticas por la infección VPH.....	10
Gráfico 5. Factores de riesgo asociados a la infección por VPH.....	14
Gráfico 6. Prevalencia de VPH en las diferentes zonas geográficas del Ecuador.....	42
Gráfico 7. Distribución de la prevalencia de VPH en las diferentes zonas geográficas del Ecuador.....	42
Gráfico 8. Distribución gráfica del porcentaje de los linajes encontrados en el Ecuador.....	44

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

“SITUACIÓN ACTUAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) DE ALTO Y BAJO RIESGO ASOCIADO A LESIONES CERVICALES EN MUJERES DEL ECUADOR.

Autora: Falcón Córdova, Diana Carolina

Tutora: Carrero Castillo, Yenddy Nayghit. PhD

Fecha: Julio del 2019

RESUMEN

La infección causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es la más común transmitida por vía sexual en mujeres, factor causante del cáncer de cérvix, segunda causa de muerte en Ecuador. La información sobre esta casuística en el país es limitada e inconclusa sobre genotipos y variantes del VPH, asociado a las lesiones cervicales cancerosas. En los últimos años no se han generado suficientes datos que puedan predecir el impacto del VPH en mujeres del Ecuador

La metodología empleada para realizar el metanálisis del presente documento bibliográfico se basó en una búsqueda sistematizada de todas las investigaciones realizadas en los últimos 10 años sobre la prevalencia del VPH en el Ecuador, a través de buscadores académicos utilizando operadores booleanos que permitieron una búsqueda más específica para la recolección de datos y elaboración de cuadros de análisis.

Los resultados recabados indicaron que los genotipos 16,58 y en menor porcentaje el 18 son los más prevalentes en el Ecuador. Observando que solo existen investigaciones generadas en el Sur y la región costera del Ecuador y que los datos no son homogéneos ni suficientes para generar datos estadísticos de la situación actual.

Para conocer la situación de la distribución del VPH en el país se debería realizar una caracterización epidemiológica y filogenética a gran escala, estableciendo metodologías de estudio, muestreo y variables de medición que permitan delimitar de mejor manera esta problemática; ya que las medidas de prevención tomadas para contrarrestar el cáncer de

cérvix en el país no estarían siendo las más oportunas agravándose más la situación por los movimientos migratorios generados en los últimos tiempos

PALABRAS CLAVES: *VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH), CÁNCER DE CÉRVIX, ECUADOR, PREVALENCIA, FACTORES DE RIEGO, GENOTIPOS, FILOGENIA, TAMIZAJE, POLIMORFISMOS.*

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
CLINICAL LABORATORY CAREER

**“CURRENT SITUATION OF HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) HIGH AND
LOW RISK ASSOCIATED WITH CERVICAL INJURIES IN WOMEN OF
ECUADOR”.**

Author: Falcón Córdova, Diana Carolina

Tutor: Carrero Castillo, Yenddy Nayghit. PhD

Date: July 2019

SUMMARY

Infection caused by Human Papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted in women, the causative factor of cervical cancer, the second leading cause of death in Ecuador. Information about this casuistry in the country is limited and inconclusive about genotypes and variants of HPV, associated with cancerous cervical lesions. In recent years, insufficient data has been generated that can predict the impact of HPV on women in Ecuador

The methodology used to perform the meta-analysis of this bibliographic document was based on a systematic search of all the research carried out in the last 10 years on the prevalence of HPV in Ecuador, through academic search engines using Boolean operators that allowed a more specific search. for data collection and elaboration of analysis tables.

The results obtained indicated that genotypes 16.58 and 18 percent are the most prevalent in Ecuador. Noting that there is only research generated in the South and the coastal region of Ecuador and that the data is neither homogeneous nor sufficient to generate statistical data on the current situation.

To know the situation of the distribution of HPV in the country, a large-scale epidemiological and phylogenetic characterization should be carried out, establishing study methodologies, sampling and measurement variables that allow a better definition of this problem; since prevention measures taken to counteract cervical cancer in the country would not be the most appropriate, aggravating the situation more due to the migratory movements generated in recent times

KEY WORDS: *HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV), CÉRVIX CANCER, ECUADOR, PREVALENCE, IRRIGATION FACTORS, GENOTIPOS, PHILOGENIA, SIZING, POLYMORPHYSMS.*

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), es considerada la más común transmitida por vía sexual en las mujeres, siendo el agente vírico causante del aproximadamente el 99% del cáncer de cérvix y de otros como displasia anogenital según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1,2). La *International Papilloma virus Society (IPVS)*, indica que el cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar entre la mayoría de cánceres de alta incidencia a escala mundial y que el 85 % de las muertes ocurren en países en vías de desarrollo (1,2). Estudios epidemiológicos mundiales han descrito hasta la fecha aproximadamente 200 genotipos de VPH, los cuales tienen tropismos por el epitelio cervical (escamoso estratificado), mucosa oral, y tracto ano-genital(3,4).

La infección de VPH de alto riesgo no se transmite sin previo contacto directo de piel a piel durante el acto sexual vaginal, oral o anal, pero en el caso de los genotipos no oncogénicos, puede haber infección en la vulva o vagina. Otra forma de transmisión es por vía de la madre al hijo durante el parto, pero es poco común y puede ocurrir y causar verrugas en las vías respiratorias y los pulmones de los bebés, conocido como papilomatosis respiratoria, también por fómites pero solo en un 1% (5).

Según los estudios realizados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* se detectó ADN de VPH en el 98% de los casos estudiados de cáncer de cérvix y clasifico al VPH en virus de bajo riesgo asociado a lesiones benignas llamadas condilomas y alto riesgo que están asociados a lesiones intraepiteliales y cáncer de cérvix (6). Estableciendo que los genotipos de alto riesgo producen oncoproteínas virales y atacan principalmente a los queratinocitos basales, siendo categorizados como carcinógeno humano por la IAREC (7,8).

Los genotipos de alto riesgo oncogénico son: 16, 18, 31, 33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82, las cepas de bajo riesgo son: 6, 11,40,42,43,44,54,61,70,72 ,81, como probables de alto riesgo 26,53 y 66 (9–13). Los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo son causantes del 90% de las

verrugas genitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente, que son tumores benignos que crecen a nivel de nariz, boca y pulmones(14). Se ha descrito que los genotipos mayormente circulantes en la población mundial son del tipo 16 y 18, siendo causantes del 70% de las lesiones precancerosas y del cáncer de cérvix (15).

1.2 Antecedentes Investigativos

Los papiloma virus comprenden un grupo de pequeños virus con una doble cadena de ADN, la cápside está constituida por 72 capsómeros de la proteína más abundante (L1), dentro de la cápside se ubica el genoma viral constituido por ADN y los vibriones son resistentes a tratamientos con éter, ácidos y calor (16). Las partículas de VPH son icosaédrica, codifica de 9 a 10 tipos de proteínas, carece de envoltura, de proteasas, ADN polimerasas, involucradas en el metabolismo de los nucleótidos, mecanismos que impiden el desarrollo de terapias específicas contra este virus(17).

La clasificación del VPH está caracterizada por el genoma que mide entre 6800 y 8400 pares de bases (pb), la cual se divide en tres regiones principales: una región reguladora no codificante, denominada región larga de control (LCR, long control region); y otra que incluye dos tipos de genes, los genes tempranos (E) y los genes tardíos (L) (18,19). Los tempranos son responsables de la replicación, regulación transcripcional y transformación del ADN de la célula infectada; los productos de los genes tempranos actúan como oncoproteínas inactivando (Gráfico N.1) a los productos génicos celulares supresores de tumores p23 y pRb (18). Los genes tardíos codifican las proteínas de la cápside viral(20).

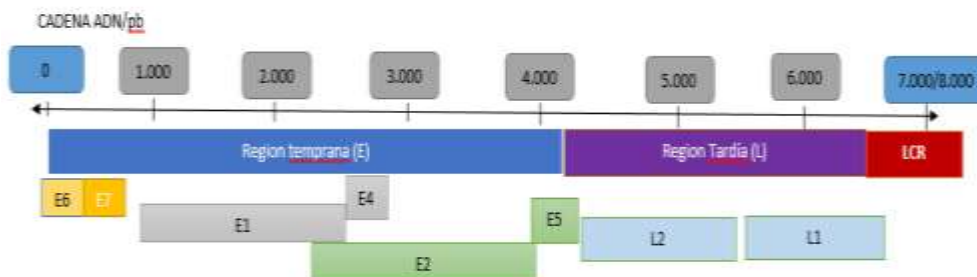


Gráfico 1. Esquema de las proteínas producidas por el VPH

Fuente: Serman. F et al.... (18) **Elaborado por:** Falcón D. (2019)

En el marco de lectura de los genes de expresión temprana E (*early-temprana*) se encuentra las proteínas E1, E2, E3, E4, E5, E6 Y E7 (17,20). Mientras que en la región L (*late-tardía*) se expresan las proteínas estructurales L1 y L2 que forman parte de la estructura del vibrión y atacan a las capas superficiales de la epidermis, mientras que las otras proteínas actúan en el ciclo replicativo (Tabla N. 1) (17,21). La región L1 se encuentra en la cápside mayor, reconoce receptores sobre la célula hospedadora, es altamente inmunogénica y produce anticuerpos neutralizantes. Mientras que la región L2 se encuentra en la cápside menor, participa de la unión del vibrión a la célula, entrada y transporte al núcleo, liberación del genoma y el ensamblaje de los vibriones(22).

Tabla 1. Función de las proteínas virales de las regiones genómicas

PROTEINA VIRAL	FUNCIÓN
E1	Replicación viral y control de la transcripción del ADN VIRAL
E2	Factor de transcripción viral. Regulación genética
E3	Interacción del cito esqueleto para ensamblaje viral
E4	Interacción con los receptores de los factores de crecimiento
E5	Degradación de la p53 (proteína supresora del tumor) Activación de la Telomerasa (replica el ADN en los extremos del cromosoma)
E6	Participan en el proceso de carcinogénesis. Degradación de la proteínas del retinoblastoma (pRb)
E7	Participan en el proceso de carcinogénesis
L1	Proteínas de la cápside menor. Ensambla las proteínas virales
L2	Proteínas de la cápside menor. Recluta el genoma viral para organizarlo en la cápside.

Fuente: López. S et al.... (23)

Modificado por: Falcón D. (2019)

Región no codificante denominada *long control region* (LCR), conserva elementos de regulación comunes de todos los tipos virales, contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedador, necesarias para que el virus pueda completar el ciclo de replicación (14). Está regulada por la proteína viral E1 promueve la replicación viral y E2 la cual está asociada a la transcripción del ADN viral, a partir de este dominio se transcribe las proteínas oncogénicas E5, E6 y E7, que se une a las proteínas retinoblastoma (pRb) y p53, induciendo su degradación por la vía de las ubiquitina del proteosoma, de las células basales y para basales para su proliferación, provocando la hiperplasia epitelial. (5,8).

La replicación del ADN viral comienza con la interacción de los factores de transcripción de la célula con la región LCR del virus y los genes virales E6 y E7, que son los primeros en ser transcritos y son de gran importancia en el proceso de transformación celular (24). La proteína E6 se une con una proteína celular denominada proteína asociada a E6 (E6AP) que cumple de ubiquitina ligasa. E6 aumenta la afinidad de E6AP por p53 induciendo rápidamente la degradación de las proteínas supresoras de tumores p53 (actúa en la fase G1 del ciclo celular), mediante el complejo enzimático de ubiquitinización, por lo cual no se inicia el proceso de apoptosis en la célula infectada, albergando el virus. Mientras que la proteína E7 induce la degradación de la proteína supresora de tumores y se puede unir a la proteína retinoblastoma (pRb), esta unión rompe el complejo pRb y el factor de transcripción E2F-1 queda libre y se une a promotores necesarios de la fase S del ciclo celular (20,24). Luego de la acción E6 y E7 se produce la transcripción de la proteína E5 que induce un incremento en la actividad de la proteína kinasa, por consiguiente, los factores de crecimiento y diferenciación celular se ven aumentadas(25). Se presenta la transcripción de E1 y E2; E1 posee una actividad helicasa, separando las hebras de ADN y permitiendo la unión del complejo de replicación (24). Mientras la proteína E2 bloquea la transcripción de E6 y E7, permitiendo que E1 de origen a la replicación del ADN viral en forma extra-cromosomal, en conjunto con la fase S del ciclo celular. Cuando cesa la transcripción de E6 y E7, regulado por E2, las proteínas p53 y pRb continúan con su función normal. Aparecen las proteínas L1 y L2 con la ayuda de la proteína E4 forman el virión completo que es liberado en las capas superiores del epitelio. La proteína E4 induce el colapso de la red de queratina de los queratinocitos, provocando la liberación de los viriones (24,26).

Se puede diferenciar los virus de alto riesgo y de bajo riesgo por la proteína E6 ya que esta es muy activa contra p53 en las de alto riesgo, mientras que en las de bajo riesgo tiene una menor afinidad por p53. Otra característica diferencial es que usualmente en los virus de alto riesgo, el genoma viral se integra al genoma de la célula; mientras que en los de bajo riesgo el genoma permanece de forma episomal(20,27). Síntesis de la funcionalidad de cada proteína viral (Gráfico N.2)

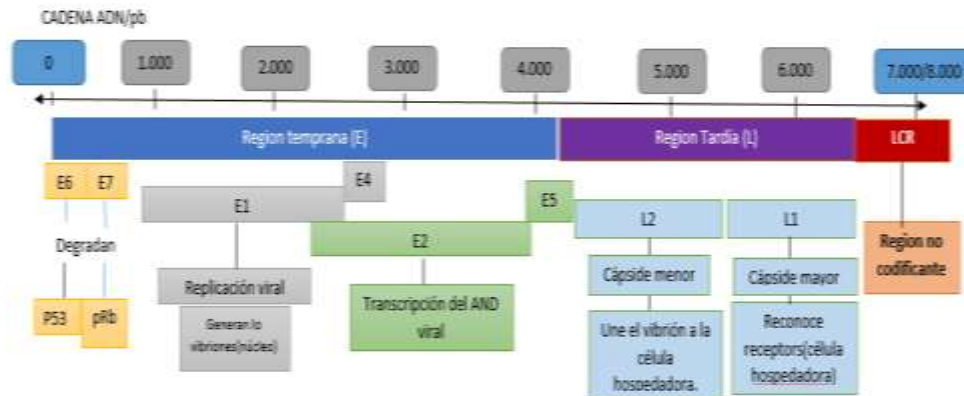


Gráfico 2. Esquema de la acción de las principales proteínas del HPV.

Fuente: Mejía. L (28) **Modificado por:** Falcón. D (2019)

Los Papiloma Virus cambian sus genomas por mutaciones, eliminaciones o inserciones puntuales. Estas mutaciones pueden establecerse en una población por mecanismos de selección positiva o expansión selectiva (29).

Se ha establecido que el origen del virus es africano desde los primates pre-humanos, propagándose a nivel mundial a las diferentes razas humanas hace como 200.000 años, propagándose desde allí al sur de Asia y Australia, después llegó al norte de Europa y mucho tiempo después al norte de Australia, finalizando la migración de humanos en América (28–30).

Los patrones principales de infección en las poblaciones humanas: A) Virus que infectan a los humanos desde el principio, es decir que tienen raíces filogénicas de los antepasados pre-humanos y han sufrido una coevolución conjuntamente, como son los virus: del herpes, hepatitis B y poliomielitis. B) Algunos virus humanos evolucionaron inicialmente en los hospedadores en mamíferos y después contagiaron a la población varias veces, como son el

virus de la viruela y el de inmunodeficiencia Humana (VIH). C) Otros virus son transferidos con frecuencia entre animales y humanos como es el virus de la influenza(29).

Según estudios evidenciados los VPH pertenecen a la primera categoría. Ya que no se ha encontrado tipos de VPH en otras especies animales, ni tampoco se ha descrito VPH de animales para infectar a los humanos. Las variantes de los tipos de VPH se agrupan en partes específicas del mundo (31).

El Virus del Papiloma Humano (VPH), pertenece a la familia *Papillomaviridae* y al género *Papillomavirus*, entre los géneros que afectan al ser humano tenemos los géneros: 1)*Alpha-papillomavirus* (*Supergrupo A*) provocan tropismos en el epitelio cervical, incluyen tipos de VPH de alto riesgo como son el 16 y 18 y de bajo riesgo como el VPH 6 y 11 *Beta-papillomavirus* (*Supergrupo B y B1*): Son los más comunes de piel con epidermodisplasias verruciforme. También involucran VPH sin lesiones cutáneas, lo que demuestra la alta incidencia de infecciones asintomáticas. 2)*Gamma-papillomavirus* (*Supergrupo B-B2*) Son 7 tipos de VPH causantes de lesiones de piel: VPH 4, 48, 50, 60, 88, 65 y 95 (3,32,33).

Varios tipos y especies pueden mostrar características completamente diferentes y seguir perteneciendo al mismo género. Los diferentes VPH se describen como 'tipos' según sus secuencias genómicas y se los identifica con números. Los tipos de VPH presentan 'variantes' estas variantes son a menudo únicas para grupos étnicos específicos.

Los datos epidemiológicos, etiológicos y moleculares indican que las variantes del mismo tipo de VPH son biológicamente diferentes, por lo tanto, producen características patógenas distintas (29).

Un tipo de VPH se define con un genoma si la región L1 (parte menos variable del genoma) es al menos un 10% diferente de cualquier otro tipo en relación a otros VPH ya conocidos y se estaría hablando de una nueva variante, los cuales son designados por los aislamientos de algunos tipos de genes L1 que se diferencian entre un 2% y 10 %, que suelen ser muy raros, se estaría hablando de subtipos (designado con letras), y si en la secuencia de nucleótidos del gen L1 del mismo tipo se difiere en al menos un 2%, se los denomina variantes. (17,21).

Los cambios polimórficos en la región L1, indican la variabilidad intratipo en la secuencia nucleotídica del Gen L1, variaciones de tipo mutación en el VPH (34). Las variantes de

cualquier tipo VPH se agrupan en diferentes parte del mundo, como en África o Asia oriental y se correlaciona con la distribución de los principales grupos étnicos humanos(35)

Las frecuencias intratípicas más ampliamente estudiadas son del VPH 16 y en menor medida VPH 18 (29). Las variantes del VPH16 del clado europeo es el más frecuente en el mundo excepto Indonesia y Argelia, donde el VPH 18 es el más común (30). Las variantes Africana, Asiática - Americano son menos prevalentes a nivel mundial, pero incrementan la carcinogénesis por propiedades biológicas y epidemiológicas alteradas. Estas mismas variantes tienen alta prevalencia en países de Latinoamérica, África y parte de Asia aumentando el riesgo de cáncer de cérvix por cofactores como un deficiente sistema de salud pública y alta tasa de nacimientos(34).

En la secuencia intratípica del VPH se ha identificado 5 ramas filogénicas: las variantes europeas (E), asiáticas (As), asiático – americanas (AA), y 2 africanas (Af-1 y Af-2); cada una de estas se encuentra en diversas poblaciones, pero las contribuciones difieren según la geografía y etnicidad (29).

Según el sistema alfa numérico descrito por Burk, el VPH 16 se puede clasificar en 4 linajes, A (europeo), B (tipo africano 1), C (tipo africano 2), D (asiático – americano) y en el caso de tipo 16 tiene 9 sub-linajes (A1,A2,A3,A4,B1,B2,D1,D2,D3) y de igual manera con las demás variantes de VPH descritas (Tabla 2).

Tabla 2. Genomas representativos de linajes y sublinajes de variantes virales en el Ecuador

TIPO	LINAJE	SUBLINAJE
VPH 16	A	A1, A2, A3, A4
	B	B1, B2
	C	
	D	
VPH 58	A	A1, A2, A3
	B	B1, B2
	C	
	D	D1, D2

VPH 18	A	A1, A2, A3, A4, A5
	B	B1, B2, B3
	C	
VPH 33	A	A1, A2, A3
	B	
	C	
VPH 11	A	A1, A2
Europeo (A), Asiático-Americano (B), Africano 1 (C), Africano 2 (D)		

Fuente: Bernard. H at..... (29)

Elaborado por: Falcón D. (2019)

En diversas zonas como América del Norte, Central y del Sur, se observan mezclas de los genotipos más frecuentes como son el VPH 16 y 18, debido a factores que siguen patrones de inmigración en estos países, por sociedades multiétnicas originadas hace siglos; también por el contacto sexual interétnico, las preferencias sexuales y la mezcla racial condujo a una distribución de las diferentes variantes entre los segmentos étnicos de la sociedad(35).

En un estudio realizado en mujeres caucásicas y africanas, detectaron que la probabilidad de que el ADN viral del VPH se mantuviera positivo es significativamente mayor en las mujeres caucásicas con variantes de VPH 16 (E), que en aquellas variantes Af, mientras que en las mujeres afroamericanas la probabilidad que se mantuviera el ADN viral positivo es mayor con las variantes VPH 16 Af.(29).

El VPH 16 corresponde al genotipo más común, se encuentra ampliamente distribuido y se replica de manera más eficiente. La evidencia obtenida indica que todos los tipos VPH existían desde el origen del ser humano y que las enfermedades asociadas esta infección tales como cáncer de cérvix, verrugas genitales y laríngeas, ocurrían desde tiempos muy remotos(36).

La mayor prevalencia de VPH de alto riesgo (16,18,31,33,35,45,51,52,58,59) se encuentran en África y América Latina; el serotipo 58 presenta una alta frecuencia de África Occidental, mientras que los tipos 33,39,59 se concentran en centro América y Sudamérica(30). Las tasas más altas de contagio se encuentra en las regiones de África, Sub-Sahara y Sudamérica(37).

Aunque no existe un análisis exhaustivo de las distribuciones geográficas del tipo VPH 58, diversas investigaciones han reportado una inusual prevalencia de esta variante en Asia, África y otras áreas como China Occidental. África es considerada la fuente de raíz de la variante 58, mientras que el sudeste asiático y China continental son puntos de tránsito. Por lo cual VPH 58 podría ser una de las principales variantes causantes de la propagación del cáncer de cérvix (38).

El ciclo replicativo del virus se divide en dos etapas tempranas y tardías y están ligadas al estado de diferenciación de la célula epitelial presente en el tejido; mientras que la síntesis de partículas virales se lleva a cabo en las células epiteliales escamosas(39,40). El modo patógeno replicante de estos virus (Gráfico N.3) inicia con la infección del núcleo de los queratinocitos basales del epitelio escamoso estratificado, producto de rupturas microscópicas del epitelio, lo cual requiere actividad mitótica. La adhesión se produce a las células del epitelio escamoso mediante endocitosis, por medio de los proteoglicanos de la membrana plasmática(41). Las primeras proteínas en ser expresadas son la E1 y E2, que generan copias del ADN viral el cual permanece en estado episomal (no integrado al genoma celular) a niveles muy bajos entre 20 y 100 copias en coordinación con la división celular, en el hospedador. La fase de incubación, que dura aproximadamente de 6 semanas a 8 meses; es el periodo en el cual se produce la colonización genital y anal sin manifestaciones clínicas ni histológicas (11,21,42).

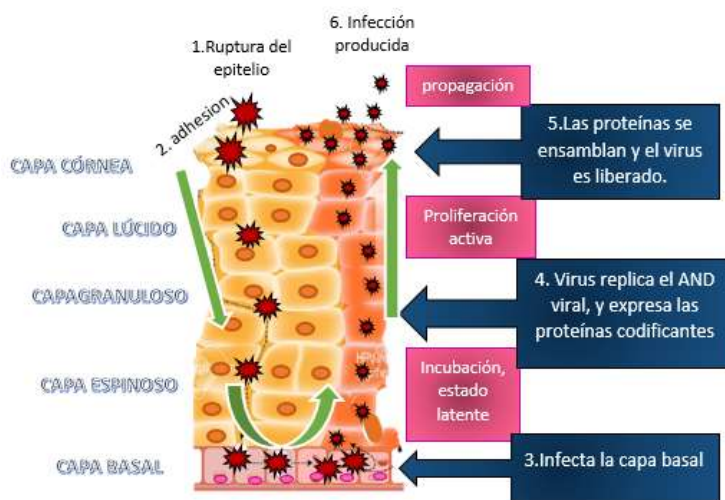


Gráfico 3. Modo patógeno replicante del VPH.

Fuente: Franco. E (26) **Modificado por:** Falcón. D (2019)

La infección pasa a un estado latente, mediante la expresión de los genes E1, E2, E6 y E7 que mantiene el genoma viral e induce la proliferación celular; que es cuando la célula infectada se diferencia y migra desde la capa basal hacia el estrato espinoso epitelial, estimulando la replicación del genomas viral por la proteína E4 conjuntamente con los otros genes, lo que genera viriones dentro del núcleo; progresando a una replicación activa o productiva; ya que no presenta una fase lítica, valiéndose de características propias de la célula para su propagación, siendo liberada cuando las células del estrato corneo sufren procesos de descamación, provocando una proliferación celular descontrolada. Para esto se requiere de la interacción con la célula huésped, el sistema inmunitario y factores de riesgo (43).

En el cáncer de cérvix asociado con VPH produce una pérdida o disminución de la expresión de las moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad, involucradas en el reconocimiento y presentación de antígenos en la superficie; razón por la cual algunos canceres escapan a la vigilancia inmunológica medida por células (18,26).

La infección causada VPH produce cambios en la morfología de las células del cérvix, observándose vacuolas perinucleares, núcleos agrandados, irregulares, hipercrómicos y binucleados; estos cambios celulares son conocidos como coilocitos (Gráfico. 4) y se les conoce como la "huella digital" del VPH (44).

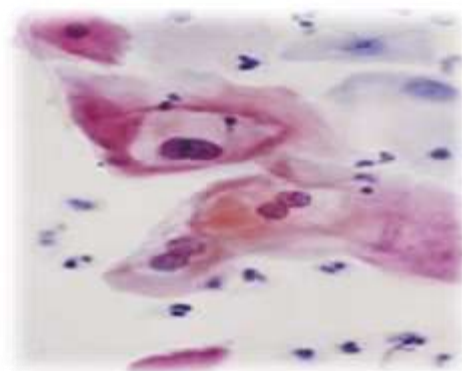


Gráfico 4. Frotis citológico con células coilocíticas por la infección VPH.

Fuente: Bedoya. et al.....(44)

La nomenclatura (Tabla N.3) y los conceptos de las alteraciones pre malignas del epitelio cervical han ido evolucionando conjuntamente con el conocimiento de su biología e historia (Tabla N.3). Al inicio se empleaba el término “carcinoma *in situ*” (CIS) lesiones que se limitaban solo al epitelio cervical. En 1954 Dr. George N. Papanicolaou estableció la primera clasificación histológica que incluía 5 clases, clasificación vigente por casi 40 años. En 1968 la Organización Mundial de la Salud adopto el sistema “descriptivo” retomando el concepto de “displasia” y las clasifico en tres estadios leve, moderada y severa, creado por Reagan JW en el año 1953, consagro este término de displasia en histopatología cervical (13,45). Pero se observaron cambios histológicos similares en algunas displasias y el CIS, indicando que las displasias y el CIS eran dos lesiones biológicamente distintas. En 1967 Richard introdujo el concepto de *neoplasia cervical intraepitelial* (NIC), clasificándolo con tres grados progresivos (I, II, III) incluido en el III al CIS. Terminología aplicada aun por algunos patólogos en el diagnóstico histológico (46).

Las clasificaciones de las neoplasias tienen una baja reproducibilidad diagnóstica, en el material citológico e histopatológico, sobre todo en las lesiones menos graves (Tabla N.3). Estas variantes junto con los conocimientos de carcinogénesis cervical hicieron que en 1989 se propusiera el “Sistema Bethesda” que describen las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) y de bajo grado (LIEBG) concepto que puede aplicarse a cualquier anomalía de los genitales inferiores, incluyendo nuevos conceptos relacionados con la infección por VPH. Fue revisado en 1991 y actualizado en el 2001. (13,45,47).

Tabla 3. Clasificación de las lesiones epiteliales de cérvix.

PAPANICOLAU	RICHARD	BETHESDA
DISPLACIA LEVE	NIC I	ASCUS-AGUS
		LIE DE BAJO GRADO (LSIL)
DISPLASIA MODERADA	NIC II	LIE DE ALTO GRADO (HSIL)
DISPLASIA SEVERA	NIC III	

CARCINOMA IN SITU	
------------------------------	--

Fuente: Mayor. M.C et al... (45)

Elaborado por: Falcón D. (2019)

Indicando que las LIEBG corresponden a infecciones víricas, que incluyen cambios citológicos o histológicos y en ocasiones progresan a carcinoma y las LIEAG son equivalentes a cambios pre malignos que corresponden a términos utilizados en clasificaciones anteriores: *displasia moderada* (NIC II), *displasia severa* (NIC III) y carcinoma *in situ* (13). También en la terminología Bethesda se obliga a incluir en el informe citológico la calidad de la muestra (adecuada o inadecuada) e incorpora un término nuevo (*atypical squamous cells of unknown, ASCUS*) que clasifica las alteraciones citológicas equívocas que no permiten descartar totalmente la presencia de una lesión intraepitelial, pero que tampoco son suficientes para un diagnóstico por su variabilidad, por lo cual en el 2001 se las actualizó y dividió en dos categorías: escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) que corresponden a un 90 – 95 % y escamosas atípicas en las que no se puede excluir una LIEAG (ASC-H) que corresponden 5-10% restante. El término de células glandulares de significado indeterminado (AGUS) para el epitelio endocervical, relacionado con el Adenocarcinoma *in situ* y fue remplazado en la actualidad por Células Glandulares Atípicas (AGC). (13,47,48).

En 2014, por vía internet se abrió un espacio participativo para actualizar el Sistema Bethesda del 2001, intervinieron 2454 personas de 59 países, dando origen al Tercer Atlas del Sistema Bethesda que fue publicado en el 2015 (49). Los cambios publicados por el Sistema Bethesda

en 2014 son mínimos y no tienen que ver con la terminología en sí, sino con algunas interpretaciones de ciertos hallazgos. Se realizó cambios en las categorías; la presencia de células endometriales en mujeres mayores de 40 años se cambió a mayores de 45 años de edad y también existen modificaciones en la parte de “Negativo para Lesión intraepitelial o malignidad”, se introduce el término variaciones no neoplásicas; también entre los organismos que pueden ser identificados a través de estudios citológicos como citomegalovirus (49).

Para el diagnóstico anatopatológico la mayoría de especialistas utilizan la clasificación de SNOMED (*Sistematized Nomenclature of Medicine*) mediante la utilización de códigos; mientras que para la codificación de las neoplasias, la mayoría de registros de cáncer utiliza la *Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas* (ICD-O) de la que existe 3 ediciones hasta la fecha(13).

Los factores de riesgo (Gráfico N. 5) asociados son de gran relevancia para la progresión de lesiones precancerosas o neoplasias, ya que el VPH es una causa necesaria pero no suficiente para la aparición de lesiones neoplásicas (2,11). Entre estos factores se pueden mencionar:

- 1) El inicio de la actividad sexual a temprana edad como factor de riesgo central: En grupos de Edad de 15 a 25 años llegan a tener una prevalencia del 30 y 40%, después de este pico sigue una disminución marcada entre los 25 a 40 años en un 3 a 10 %. Se ha observado un segundo pico en mujeres postmenopáusicas con una reactivación de una infección latente y que se vería asociado a una reacción fisiológica de la inmunidad natural por la edad
- 2) Paridad precoz: Con cambios del epitelio con facilidad de tropismos cuando se tiene muchos embarazos a términos.
- 3) Múltiples parejas sexuales
- 4) Hábitos culturales, higiénicos, tradicionales
- 5) Tabaco: tiene sustancias carcinógenas que se ha presentado en el moco cervical
- 6) Sobrepeso
- 7) Factores socioeconómicos
- 8) Conductas sexuales de la población: El contagio del virus se produce piel a piel, siendo los lugares más susceptibles de invasión viral aquellos donde se producen procesos de rápida replicación y diferenciación celular (escamo-columnar y pectínea anal), que es más activa en mujeres jóvenes (50). Además de otras variables biológicas como:
- 9) Disfunciones endócrinas
- 10) Uso prolongado de anticonceptivos orales por más de 5 años
- 11) Infecciones vaginales de etiología variada
- 12) Infecciones recurrentes o mal tratadas, entre las más frecuentes tenemos por agentes como

Trichomonas vaginalis, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.* 13) Coinfecciones: la *Chlamydia trachomatis*, factor que actúa por la inducción de inflamación crónica y metabolitos mutagénicos al igual que el Herpes simple tipo 2 (9,51,52).

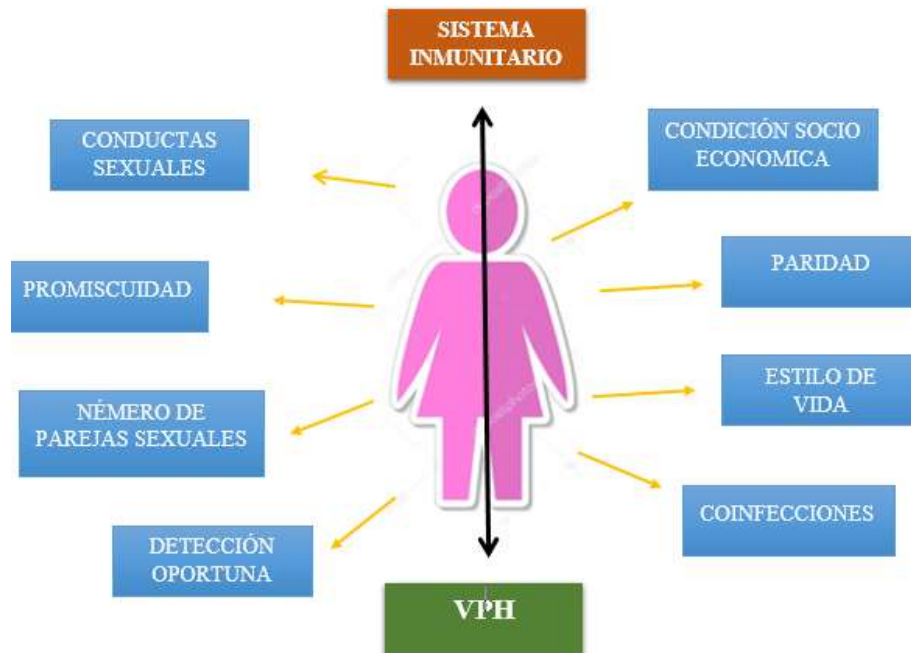


Gráfico 5. Factores de riesgo de contagio de la infección por VPH
Elaborador por: Falcón D (2019).

En las infecciones bacterianas vaginales comunes y la infección por VPH tienen resultados contradictorios. Se sabe que estos microorganismos son capaces de dañar el epitelio vaginal degradando el moco cervical y la inmunoglobulina A, por tanto, estas lesiones facilitan la entrada de VPH (50,52,53). Otros factores epidemiológicos indican que factores de riesgo como: polimorfismos del gen HL, persistencia de la infección, los niveles de células virales, niveles de la expresión de la proteína E6 y E7 y la alteración del E2. Cada vez se está investigando las diversidades en la variación de las secuencias genómicas del VPH como un importante factor de patogenicidad variable (35).

Se ve estrechamente relacionado por los factores de riesgos demográficos, clínicos y genéticos (2). Siendo uno de los principales factores de riesgo para la progresión de cáncer de cérvix la variabilidad genética en sus tropismos. De igual forma al hablar de cáncer de cuello de útero es importante recabar información sobre datos personales como edad, estado

civil, junto con los antecedentes patológicos familiares y ginecológicos; otros de los factores que promueven la prevalencia de altas tasas de mortalidad de cáncer de cérvix en países subdesarrollados son ocasionados por el alto costo en el diagnóstico y tratamiento (10,54,55)

Diversas investigaciones han demostrado que el mayor portador de VPH es el hombre, problemática que no ha sido lo suficientemente estudiada, ya que su carácter asintomático es responsable en la trasmisión a mujeres siendo un reservorio de constante infección (3). Solo el 1% con VPH en el hombre experimenta algún signo o síntoma clínico, sin descartar que presenten algún tipo de afección causada por el VPH(15). Presentar un cuadro clínico de cáncer causado por VPH en hombres tiene una prevalencia relativamente baja, estudios demuestran que los más comunes son el cáncer de pene y laringe(3,15).

Los aspectos socioculturales aumentan el riesgo para contraer y diseminar la infección, las múltiples parejas sexuales, baja frecuencia del no uso de métodos de barrera. Es importante educar acerca de los factores preventivos en hombres, que eviten el contagio y propagación del virus mediante métodos como el uso de condón en el acto sexual y la circuncisión; que constituye un factor protector muy importante ya que la superficie de la mucosa interna del prepucio está compuesta por el epitelio escamoso queratinizado, el cual se contrae durante el acto sexual dejando expuesta la mucosa(15,57).

Si bien es cierto el cáncer por VPH es más común en mujeres, pero las infecciones anales son cada vez más frecuentes en varones homosexuales (35). El Virus del Papiloma Humano (VPH), es un virus que ataca simultáneamente tanto a hombres como a mujeres debido a que se caracteriza por su estado asintomático, dificultando su detección a tiempo; a un más con los métodos diagnósticos utilizados con frecuencia para estos casos, indicando los cambios morfológicos celulares, y no aportando una identificación diagnóstica de los diferentes serotipos de alto o bajo riesgo que no pueden ser detectados específicamente con una citología anormal o normal (58,59). Estudios epidemiológicos han indicado que existen varios factores de riesgo como: el hospedador y actividad sexual

Las OMS propone directrices de detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención y control en la mujer, comenzando con la vacunación contra el VPH en las niñas de 9 a 13 años ya que se tiene un 100% de protección contra genotipos 16 y 18 por la vacuna bivalente y la tetravalente que protege contra los tipos 16,18, 6 y 11, que estos son

causantes de los condilomas en la piel, combinada con el tamizaje de mujeres desde los 30 años y seguida de un tratamiento adecuado (60).

La baja incidencia en países desarrollados se debe al tratamiento temprano que previene más del 80% de los cánceres cervicales y a la efectividad de los programas de cribado oportunos basados en la citología cérvico vaginal (prueba de Papanicolaou) conjuntamente con pruebas moleculares (13,60). El cribado tiene como objetivo detectar lesiones precursoras en el epitelio cervical, desencadenante del cáncer invasor(13,61).

En América latina y el Caribe las pruebas de tamizaje que se realizan son las pruebas de detección de VPH, la inspección visual con solución de ácido acético (IVAA) y la citología (PAPTEST) (60). En América latina y el Caribe las tasas de mortalidad son tres veces más altas que en Norteamérica (60,62).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) indicó que en los últimos 15 años se han implementado nuevas pruebas diagnósticas que permiten detectar y tipificar los tipos de VPH; que en diferentes trabajos científicos se ha demostrado que la detección de ADN de VPH de alto riesgo tiene una sensibilidad y especificidad muy elevada en detectar lesiones precancerosas, pruebas que podrían ser realizadas sin necesidad del examen de Papanicolaou (62). Al comparar estas dos pruebas, VPH por PCR y Papanicolaou, se concluyó que la prueba de VPH tiene más sensibilidad a la detección de estadios precancerosos, evidencias que apoyan la inclusión de estas pruebas de VPH en el protocolo de cribado cervical reemplazando a la prueba de Papanicolaou (62).

George Nicolas Papanicolaou introdujo la citología diagnóstica de frotis vaginal en 1940, técnica de tamizaje de bajo costo y de aplicación masiva. Se estableció una capacidad diagnóstica con especificidad del 98% y sensibilidad del 51% , también se describen falsos negativos de cáncer invasor y neoplasias (63).

El frotis logra reunir entre 600.000 y 1,2 millones de células epiteliales cervicales y menos del 20% se transfieren al porta objetos, el traspaso de las células es aleatorio y sujeto al error si las células normales no se distribuyen de forma homogénea por toda la muestra, que debe ser fijada rápidamente para evitar la desecación y degradación de las células: también las limitaciones de la técnica se debe a la presencia de muestras no valorables o poco

significativas, por lo cual dos tercios de los errores se debe a la toma de muestra. Otro problema es la presencia de sangre y células inflamatorias, que pueden ocultar las células epiteliales. en América Latina es el Papanicolaou (citología cervical), el cual no ha logrado reducir las tasas de morbilidad causadas por las fases avanzadas del cáncer de cuello de útero (11). Probablemente por la falta de pericia en los procesos del personal, seguimiento inadecuado de los pacientes, y una inadecuada implementación de los programas que reducen la sensibilidad de la prueba (64). Pero se ha desarrollado frotis de capa delgada y fase líquida que contiene la mayoría de muestra recogida (63).

La mayor parte de los métodos de identificación directa para VPH están basados en la detección del ADN viral, aunque también se han desarrollado sistemas de detección del ARN. Estos métodos deben ser capaces de detectar e identificar múltiples tipos de VPH, y debe tener factibilidad, con alta reproducibilidad y una elevada especificidad y sensibilidad (13). La detección del ADN por técnicas de biología molecular tiene una sensibilidad y especificidad del 99% (65,66). La genotipificación identifica genotipos y serotipos del VPH, para un mejor direccionamiento de las fases preventivas y terapéuticas, incluso si la lesión a un no es visible. Es decir citológicamente presentan un resultado negativo o no se han observados cambios morfológicos (13).

La cantidad, calidad y condiciones de almacenamiento de las muestras clínicas son factores que pueden afectar la sensibilidad de los diferentes métodos de la detección del genoma del VPH(67).

Las técnicas más utilizadas en biología molecular y se han diseñado diversas pruebas que difieren en su sensibilidad, especificidad y complejidad de las técnicas: Inmunoperoxidasa, hibridación in situ con fluoresceína (FISH), el Southern Blot, la captura de híbridos que no solo detecta la carga viral sino también genotípifica los virus de alto o bajo riesgo oncogénico, reacción en cadena de polimerasa (PCR) (44).

El diagnóstico molecular mediante la técnica de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) es la más utilizada en la detección de VPH (65). Es una reacción enzimática in vitro, que amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN, el copiado de la secuencia blanco se logra de forma exponencial, por medio de ciclos repetidos a diferentes periodos y temperaturas (65) . Las reacciones se difieren según el diseño del sistema de amplificación.

La mayoría de estos están diseñados en la región L1 del genoma viral. (65) Considerando que un genoma representa un tipo nuevo cuando las secuencias correspondientes al gen L1 difieren en más del 10% de cualquier tipo ya conocido (65,68). Tiene como blanco de amplificación secuencias ya conservadas del gen L1 de VPH, los cuales pueden amplificar un amplio espectro de tipos de VPH genitales, los cuales han sido utilizados para desarrollar estudios epidemiológicos de gran magnitud (69,70).

La Organización Mundial de la Salud se encuentra coordinando la propuesta de homologación de técnicas de detección de VPH, que pueden ser de utilidad para nuevos laboratorios, incorporando nuevas tecnologías; como la técnica de PCR, que para su amplio uso clínico requiere del estudio de valoración en el contexto del cribado (13).

Según la organización mundial de la salud (OMS) actualmente en países desarrollados se están implementando programas con técnicas moleculares antes de la fase más riesgosa de la enfermedad; tratamientos precoces que previenen hasta el 80% de los casos de cáncer de cuello de útero; a diferencia de los países en vías de desarrollo que por un factor económico no se implementa en los programas de tamizaje primario la detección del ADN viral de VPH (1,15).

Los estudios de tamizaje molecular para investigaciones epidemiológicas, contribuye a conocer prevalencia de las variaciones genómicas de las diferentes frecuencias genotípicas como herramienta de investigación epidemiológica y etiológica (71).

Al realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva encontramos que se ha realizado pocos estudios en América del Sur, indicando que además de los genotipos VPH 16, VPH 18, y el VPH 58 es otra de las variantes de alto riesgo encontrados con mayor frecuencia, en países como, Brasil, Argentina, Colombia, y Ecuador (72,73).

La situación epidemiológica del cáncer de cérvix por VPH en el Ecuador es compleja e inconclusa, ya que los datos generados en las diferentes investigaciones indican incidencias diferentes causantes de la morbimortalidad en la región por cáncer de cérvix (72,74). En la actualidad existen múltiples discrepancias con respecto a la prevalencia de las frecuencias genotípicas circulantes de VPH en el Ecuador, ya que no existe una estandarización sobre los métodos de detección diagnóstica del virus (4,11).

Los estudios randomizados realizados en el Ecuador, arrojan como resultado que la implementación y detección del ADN del VPH, como prueba confirmatoria ayuda a la prevención del cáncer de cérvix reduciendo la progresión de las lesiones cervicales de un resultado positivo, en comparación al tratamiento tardío de una prueba de Papanicolau con resultado positivo (19). También manifiestan que alto costo de las pruebas moléculas es un factor radical para que los índices de mortalidad a causa de cáncer de cérvix se mantenga; que al realizar estas pruebas simultáneamente se puede ofrecer más sensibilidad al tamizaje actual (28).

Desde hace algunos años se han venido realizando investigaciones sobre las variantes de VPH causantes de cáncer de cérvix. En el año 2016 se realizó un estudio donde se indica que la prevalencia en general de VPH es la más alta que la reportada en otros países sudamericanos, con más cosas reportados en mujeres de 30 a 39 años, seguido del grupo de 20 a 29 años, con muestras obtenidas en el lapso de 5 años en el periodo 2008 -2013 (75). De las cuales 604 (38.20%) tuvieron un solo genotipo de VPH, mientras que 85 muestras tuvieron múltiples genotipos de VPH (5.37%). Indicando que los diferentes genotipos virales de VPH se detectan con más frecuencias en mujeres ecuatorianas, como el tipo VPH 33 y de VPH 11, teniendo en cuenta que el genotipo 16 fue el más detectado tanto en monoinfecciones como en coinfecciones por el VPH(75).

En otras provincias del Ecuador como en el Azuay en el año 2015 se investigó en 14 cantones de esta provincia, encontrándose como resultado que los genotipos bajo riesgo con mayor prevalencia son el 42 y el 54; mientras que en los genotipos de alto riesgo se encontró que son el 66 y el 68 y que del total de la muestra (500 mujeres) solo en el 2,8 % de mujeres que tienen genotipos virales son tratables con las vacunas distribuidas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) (76). Estos aspectos siguen siendo preocupantes ya que los genotipos de alto riesgo circulan con más frecuencia en mujeres con una vida sexual activa (76).

Al realizar la determinación de la prevalencia de VPH de alto riesgo en muestras de citología cervical pre-malignas o malignas en mujeres de la región Sur del Ecuador (Loja, Zamora y el Oro), se analizó que las muestras positivas para VPH eran más de la mitad teniendo un porcentaje del 64,5% con genotipos 16 Y 18, siendo las variantes con más prevalencia, seguido de genotipos como el 51 y 58 (77). Los genotipos virales 16,18 y 51, son frecuentes

en cada diagnóstico citológico (AGUS, ASCUS, ASC-H, LIE-AG). Estos datos obtenidos tienen gran similitud con datos estadísticos a nivel mundial, por lo cual las estrategias de prevención primarias son educación sexual y el uso de vacunas (77,78).

Al realizar un tamizaje en la ciudad de Quito en el Hospital de SOLCA para detectar las variantes de VPH asociado a las lesiones precancerosas y cancerosas. El resultado de las diferentes pruebas indicaban que se detectó un 86.0% para VPH positivo, con una alta prevalencia de los genotipos 16 y 58, una baja prevalencia del VPH 18 (79). Las variantes observadas fueron europeas (consideradas las menos cancerígenas) para el tipo VPH 16 y del Sublinaje A2 para el tipo VPH 58, aspecto importante para predecir la efectividad de las vacunas. En el genotipo VPH 16 se observó que fue el más frecuente en lesiones precancerosas (NICII y NICIII) y lesiones cancerosas, presentando un porcentaje más alto en las monoinfecciones, muestras que presentan mayormente tipos de VPH de bajo riesgo; mientras que en las coinfecciones es frecuente tanto el tipo 16 y 58, y más de alto riesgo. El tipo de VPH 58 es frecuente en todos los grados de lesiones, seguido del 52,6,11,66 y 31.(79,80)

Al aplicar un estudio en la región costera del Ecuador se pudo analizar que dentro de un tipo viral se ha reconocido un factor de riesgo para la progresión del cáncer cervical, estos factores de riesgo son las variantes genéticas que tienen los diferentes genotipos de VPH, y se dan al menos en un 2% en sus secuencias genómicas clasificándose en una taxonomía de base filogénicas. Estos marcadores han sido poco estudiados en el Ecuador por lo cual no se tiene una base homogénea de las diferentes frecuencia genotípica (34).

Los tipos y variantes encontradas en el estudio realizado en la ciudad de Quito, son similares a los datos obtenidos de una investigación hecha un año después en la zona costera del Ecuador, encontrándose con mayor prevalencia las variantes genotípicas VPH 16 y VPH 58 (81).

Estos registros nacionales indican que las tasas de incidencia no son homogéneas, son más altas en la ciudad de Cuenca y más bajas en la ciudad de Quito (81).

Mientras que en ciudades como Azogues en un estudio realizado a 117 mujeres se detectó que el 40.16% tuvieron algún examen de tamizaje positivo (VPH): con un 38.46% con el

Papanicolaou y con un 1.7% de VPH tipo 16 y con un 0% de coincidencias(82). Indicando que las personas con un diagnóstico positivo para VPH por PCR, presentaron un Papanicolaou negativo. Conjuntamente con estos datos se analizaron factores de riesgo como número de parejas sexuales que la mayor parte tenían de 2 a 4 parejas, el uso de preservativo que solo el 17.98% lo utilizaban y el nivel de escolaridad con un 86.32% tenían nivel de educación primario, con 82.05% del total Vivian en la zona rural (82).

Con todas estas investigaciones realizadas Rivera y colaboradores presentaron un artículo con un análisis de la información mostrada en las XL Jornadas Nacionales de Biología Espol en la ciudad de Guayaquil en el 2016. Congreso en el que debatía sobre la epidemiología del Virus del Papiloma Humano y el cáncer de cérvix, con investigaciones realizadas en diferentes zonas del Ecuador mostrando como conclusión que el cáncer de cérvix es la segunda causa de muerte en mujeres ecuatorianas y que esta patología presenta un gasto económico considerable en los recursos del Estado y la población afectada, sin tener en cuenta que el diagnostico primario utilizado en los centros hospitalarios del MSP no son con técnicas moleculares. También otro factor relevante es sobre la persistencia de la infección por VPH que puede estar provocado por múltiples factores que en Ecuador no sigue siendo preciso para que se desarrolle el cáncer de cérvix (34).

En este contexto, en un estudio presentado por Bedoya y colaboradores (43), el VPH 16 presenta dos linajes genéticos que circulan en nuestra población, los linajes europeos y asiáticos. De acuerdo con la literatura científica, los VPH 16 asiáticos (D1, D2 y D3) suelen ser mucho más agresivos que sus contrapartes europeas (A1, A2, A3), propiciando la aparición de lesiones cervicales precancerosas en mucho menor tiempo (44). Esta información obligaría seriamente a considerar el linaje del VPH 16 en el momento del triaje y de la toma decisiones para el tratamiento preventivo de pacientes con riesgo aumentado(40).

En la actualidad se realizan investigaciones que relacionen los cambios celulares del cérvix por otros factores. Durante un estudio más amplio sobre el Zika en diferentes fluidos corporales; se ha encontrado el virus del Zika muestras cervicales; agente patógeno que induce anomalías celulares, que en las pruebas de Papanicolaou se lo reporta como ASCUS (83). En un estudio con 89 muestras 19 tuvieron un resultado de ASCUS, de los cuales 5

fueron positivos para el Zika y 5 fueron positivos VPH. Por lo cual se podría aducir que el virus del Zika es un factor que provoca cambios celulares(83).

El aporte real de este estudio se basa en un metanálisis de la información generada del perfil epidemiológico molecular del VPH en el país generado en los últimos 10 años. Que prioriza un análisis polimórfico del ADN viral como un factor de riesgo puntual en la carcinogénesis del cáncer de cérvix, conjuntamente con otras variables de alto riesgo como son antecedentes ginecológicos, hábitos, zona geográfica y movimientos migratorios, que juegan un papel predisponente en la prevalencia de infecciones virales por VPH(64). Una evaluación de la estandarización de los procesos diagnósticos y la implementación de técnicas moleculares más sensibles y específicas para la identificación de las diferentes frecuencias genotípicas circulantes a nivel mundial, continental y del Ecuador, asociado a neoplasias (84). También, un análisis de los datos estadísticos generados sobre el cáncer de cérvix a nivel de Ecuador; ya que sigue siendo una problemática compleja e inconclusa con altas tasas de prevalencia, donde no se registran dantos oficiales homogéneos sobre la morbimortalidad de este tipo de cáncer(4) 66).

1.3 Objetivos

Objetivo General:

- ✓ Analizar mediante una revisión bibliográfica la situación actual del Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto y bajo riesgo asociado a lesiones cervicales y variantes filogenéticas en mujeres del Ecuador.

Objetivo Específico

- ✓ Realizar un cuadro de metanálisis con las investigaciones recolectadas en el Ecuador de los últimos 10 años.
- ✓ Analizar los resultados obtenidos en las investigaciones realizadas sobre la detección de VPH, realizados en el Ecuador en los últimos 10 años.
- ✓ Analizar la prevalencia de VPH, fenotipos y variantes circulantes en el Ecuador.
- ✓ Interpretar los datos etiopatogénicos y factores de riesgo incluidos en las investigaciones analizadas.
- ✓ Comparar los resultados obtenidos de las distintas investigaciones de realizadas en el Ecuador con otras zonas geográficas.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1 Materiales

Tabla 4. Tabla de materiales

HUMANOS	INSTITUCIONALES	MATERIALES	ECONÓMICOS
Tutora		Computadora	Hojas
Estudiante	Facultad de Ciencias de la Salud	Buscadores académicos	Impresiones
Docente		Artículos	Esferos

Elaborado por: Falcón. D (2019)

2.2 Metodología

2.2.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación utilizada es no experimental realizando una revisión bibliográfica basada en publicaciones de artículos de investigación con respecto a la prevalencia de los genotipos de VPH y de la variable causal de factores de riesgo en la génesis de lesiones precursoras del cáncer de los últimos años en el Ecuador, con un diseño de investigación transversal que correlaciona las causas entre sí dando los indicadores de los efectos para la prevalencia de VPH. Aplicando un método analítico en la discusión con un enfoque global de la problemática, con un nivel de estudio descriptivo de las técnicas moleculares de detección de VPH empleadas en los diferentes estudios, junto con las técnicas utilizadas habitualmente en el protocolo de detección primaria de VPH en el Ecuador (85).

2.2.2 Recolección de datos.

La revisión bibliográfica está estructurada con datos basados en variables cualitativas como: Definiciones, epidemiología, filogenia, polimorfismos, marcadores de prevalencia, factores de riesgo (pesquisaje), variantes genómicas, del Virus del Papiloma Humano (VPH), además de un metanálisis sistematizado de los genotipos circulantes y las técnicas diagnósticas en el uso del tamizaje para determinación de VPH. También de variables cuantitativas de tasas de prevalencia y los cambios desde el año establecido de la investigación.

La recolección de los datos se realizó de publicaciones, ensayos, documentos relevantes certificados sobre VPH de bibliotecas como: *PubMed*, *Elsiever(Scopus)*, *biblioteca virtual de la UTA*, *Google académico*, *Artículos de la Agencia Internacional del Cáncer (IRAC)*, *Ministerio de salud Pública (MSP)*, *International Papillomavirus Society (IPVS)*, *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, *ScieLO*, entre otros.

La búsqueda se la realizó mediante palabras claves como: *Virus del Papiloma Humano (VPH)*, *cáncer de cérvix*, *Ecuador*, *prevalencia*, *factores de riesgo*, *genotipos*, *filogenia*, *tamizaje*, *polimorfismos*. Los diferentes documentos que fueron analizados se los incluyó en inglés y castellano, idiomas vinculadas en el campo de la investigación médica, al igual que las normas Vancouver aplicadas para la realización de la bibliografía. Para una búsqueda más específica y exacta, se utilizó operadores de búsqueda conocidos como operadores booleanos; palabras que permiten conectar de forma lógica las variables claves en este caso VPH con las otras palabras claves de la revisión, utilizando “AND”, “OR”, “NOT”. El conector “AND” se lo utiliza entre todas las variables o palabras para dar mayor especificidad y sensibilidad a la búsqueda. El conector “OR” para juntar variables que tienen el mismo significado y el conector “NOT” fue el menos utilizado para evitar confusiones en el buscador de la base de datos.

2.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- Artículos que fueron publicados después del 2009 hasta la actualidad.
- Estar publicados en el idioma inglés o castellano.
- Artículos de acceso y publicación libre, que se puedan acceder a ellos a través de la biblioteca virtual de la Universidad Técnica de Ambato o buscadores académicos.
- Artículos con investigaciones hechas solo en Ecuador para realizar el metanálisis.
- Artículos que utilicen en su parte experimental métodos diagnósticos moleculares para VPH, para el metanálisis.

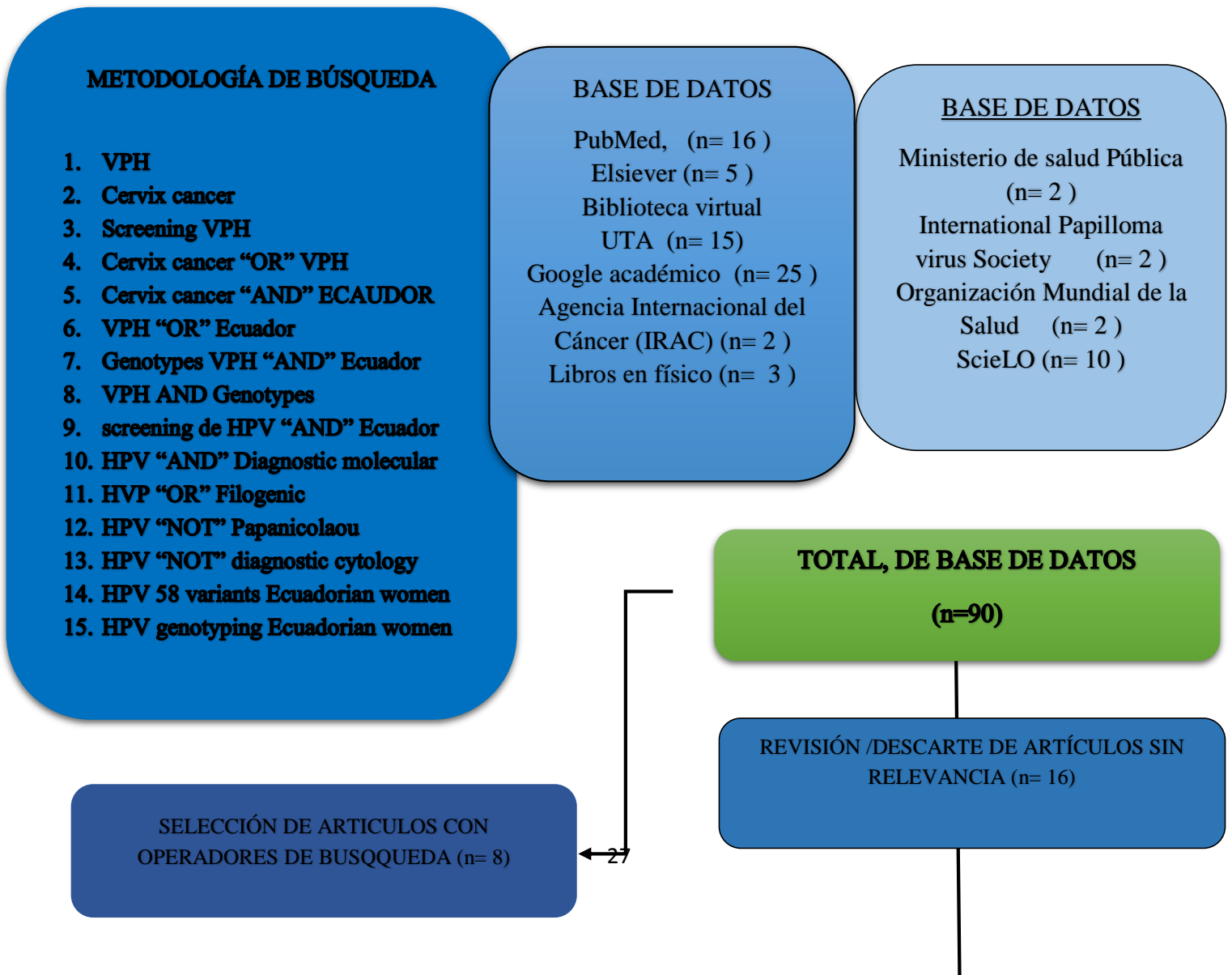
Criterios de exclusión

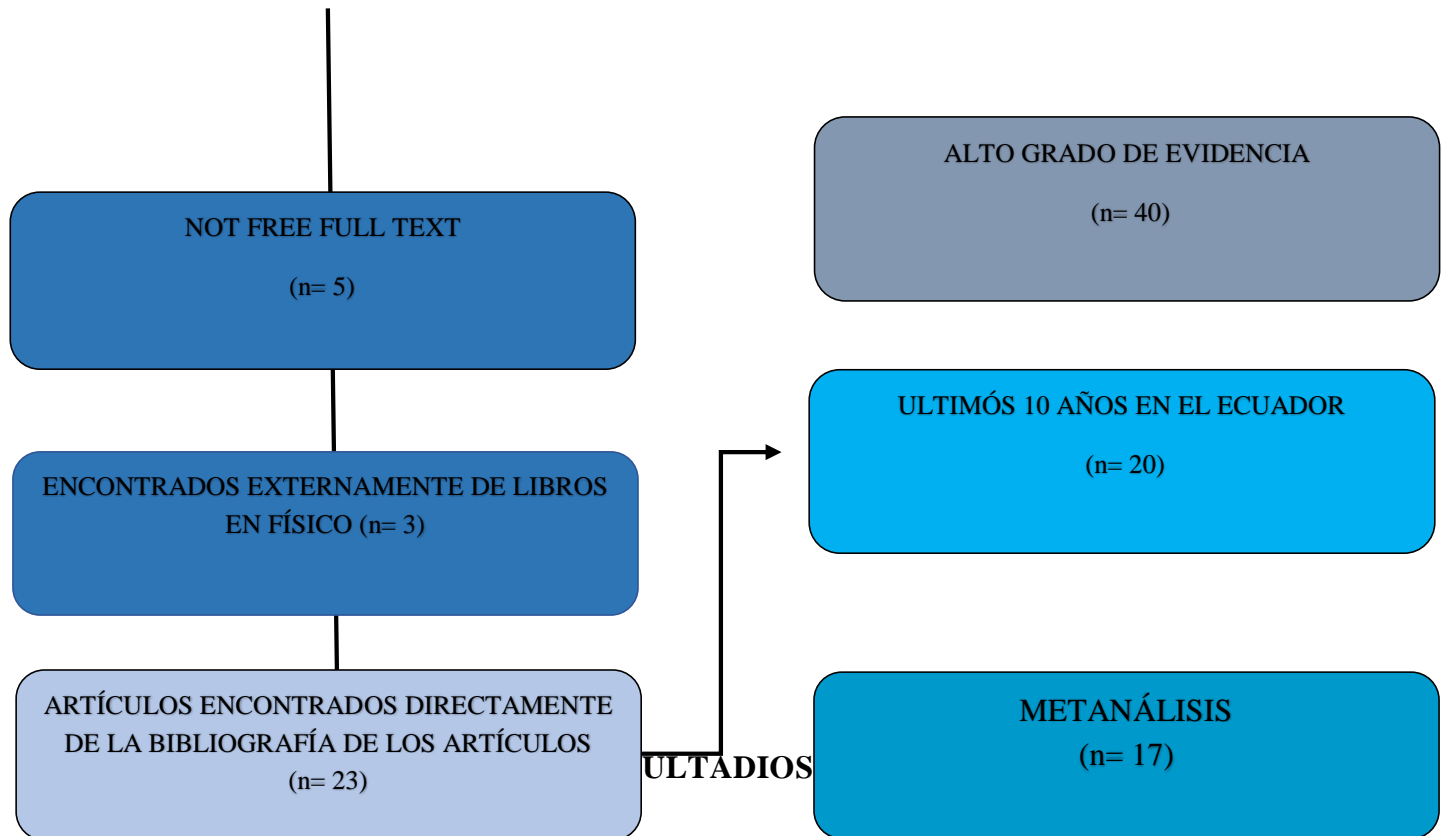
- Artículos publicados antes del 2009.
- Artículos que se encuentren en revisión, sin resumen o resultados.
- Artículos o información de páginas de internet de acceso general.
- Artículos a los que no se pudiera acceder al texto completo.
- Documentos de páginas de información médica.

Análisis de datos:

Para el análisis de los datos se emplearon tablas y gráficos realizados en Excel expresados en frecuencias y porcentajes, además de la distribución geográfica. Para comparar las variantes encontradas en los estudios filogenéticos estudiados se empleó el programa GraphPad Prism versión 7 donde se aplicó un análisis de varianza

(Anova) con post test de Tukey. Se considera significativo todo valor de $p < 0.05$ con un índice de confianza del 95%





Una vez analizada los datos obtenidos de la revisión sistemática (Tabla N. 4) de artículos relacionados con la detección, genotipificación, filogenia del VPH en el Ecuador durante los último 10 años (metanálisis), se obtuvieron datos importantes pero poco homogéneos de la situación actual acerca de esta casuística; cabe recalcar que autores como Rivera A, Dávila H, Bedoya P, y datos proporcionados por el MSP entre los más destacados indican que el cáncer de cérvix es la segunda causa de muerte en el Ecuador y que la prevalencia de VPH sigue latente entre la población ecuatoriana. Según la búsqueda selectiva de análisis y evaluación de los resultados se detalla que hay pocas investigaciones que parten desde el 2008 y que no delimitan en su totalidad el perfil epidemiológico del VPH. Dado que el muestreo, las variables de medición y métodos de diagnósticos utilizados en las diferentes investigaciones arrojaron resultados con muchas discrepancias, ya que no se sigue un mismo patrón estudio en todas las investigaciones (46).

Un punto crítico de pesquisaje son las diferentes variantes genotípicas (Tabla N.4) que se pueden encontrar dentro de una misma localidad, estado o época como se detalla en los datos recopilados de las investigaciones de los últimos 10 años en el Ecuador. La zona geográfica

con más con más investigación sobre frecuencias genotípicas (Gráfico N.6) es la ciudad de Quito seguida de Guayaquil y otras ciudades del sur de Ecuador con son Loja, Zamora, El Oro, Santa Elena. De igual manera estas ciudades presentan resultados con un marco de diferencia entre sí, como es en las investigaciones realizadas en Quito en el 2009 por González que indica que el genotipo más prevalente es el 6 seguido del 66 y del 16, mientras que Cecchini en el mismo año y ciudad indica que son más prevalentes los genotipos 16 y 18. La investigación realizada en Azuay en el 2016 se asemeja a la de Gonzales donde indica que el 66 es el más prevalente. En una de las últimas investigaciones realizadas en el 2017 en la zona costera del Ecuador tuvieron como resultados que el 16, 58 y 6 son las variantes genotípicas más frecuentes, datos semejantes obtenido por Mejía en Quito señalando que el 16, 58 y 18 son las frecuencias genotípicas mayormente circulantes.

Tabla 5. Revisión Sistemática de las Investigaciones realizadas en los últimos 10 años en el Ecuador sobre la determinación, genotipificación y filogenia del VPH

<u>CÓDIGO</u>	<u>AÑOS</u>	<u>AUTOR</u>	<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	<u>TECNICAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS</u>	<u>ZONA GEOGRÁFICA</u>	<u>POBLACIÓN</u>	<u>CONCLUSIÓN</u>
VPH 001	2008	Tornesello Ma, Buonaguro L, Izzo I, Lopez G, Vega X, Francisco C, Reyes M, Buonaguro F	Experimental Análisis	Por PCR ,	Ecuador, Quito	Muestras de tejido en parafina de 96, de los cuales se usaron 71 casos de cervicitis crónica, 29 NIC I, NIC III	Según este estudio la tasa de prevalencia del VPH 16 con lesiones cervicales benignas y neoplásicas es muy alta, permitió la identificación de variantes del linaje europeas (85%) y africanas-1(15%) del VPH 16, ningunas de las muestras contenían variantes asiático -américas o africana 2. Por lo tanto una vacuna para el VPH 16 debería prevenir el desarrollo de neoplasias cervicales, teniendo en cuenta que se esperaba un que no se encontró un alto nivel de mezcla racial en el Ecuador, como en otras regiones de Latinoamérica.

VPH 002	2009	C.R. Brown, M.L. Leon, K. Muñoz, A. Fagioni, L.G. Amador, B. Frain, B. Qadadri	Experimental	Papanicolaou PCR (del gen β -Globina humana)	Santa Elena, Guayas Ecuador	302 de entre muestras cervicales 18 a 78 años <i>Base de datos del 2005 al 2006 de SOLCA</i>	La base del estudio fue determinar la presencia VPH en frotis cervicales y frotis vaginales, lo que indico que existe una buena correlación indicando que del total de pacientes un 24% fue positivo para VPH; y que en las muestras de cervicales se encontró más virus de alto riesgo y en las muestras vaginales virus de bajo riesgo. Las mujeres en el Ecuador no se someten con frecuencia a exámenes de rutina para detección del cáncer de cérvix y es diagnosticado en las etapas ultimas de la enfermedad por la incomodidad de la prueba. Además de que las pruebas no están disponibles para todas las personas
VPH 003	2009	González-A, Fabricio A; Sánchez D.	Experimental	PCR convencional	Quito, Ecuador	124 muestras de entre 18 y	El estudio demostró la asociación esperada entre los tipos Para reducir la

						55 años de edad, mestizas	tasa de transmisión del VPH, dar prevención y tratamiento adecuado a las lesiones relacionadas con el VPH, se debe realizar más estudios con mejoras en la detección y al tratamiento. Ya que en este estudio se evidencio que el VPH 66 es causantes de las atipias en la células del cérvix, y que los tipos más prevalentes de alto riesgo con 16 y 31, y no el 18 que tuvo una baja prevalencia.
VPH 004	2009	Cecchini G, Paganini G, D'Amico M, Cannone M, Bertuletti C, Barberis MC.	Experimental analítico	Papanicolau u Ácido acético (VIA) PCR	Quito Ecuador	Muestra de 250 pacientes	Esta investigación sugiere el apoyo de organizaciones que evalúen los programas de detección citológica, ya que del total de muestras positivas 11(4,95%), 5 de ellas eras negativas por la técnica convencional. Por lo cual utilizando técnicas moléculas potencien la información

							epidemiológica en ares de escasos recursos
VPH 005	2010	Feng Q, Cherne S, Rachel L. Winer, Popov V, Zambrano H, Yerovi C, Stephen E. Hawes, Koutsky L, Kiviat N	Estudio epidemiológico experimental	Hibridación Dot Blot (se detectó AND) Micromatriz de perlas líquidas (LBMA) para la genotipificación	Guayaquil	Se recolectaron 135 muestras de pacientes con colposcopia	Al analizar la viabilidad de la toma de muestras de las células cervicales exfoliadas por hisopo seco o torunda seca en medio de transporte, determinando presencia de AND viral suficiente para la detección de VPH. Encontrándose con un 60.7% de muestras positivas, sabiendo que el hisopado en seco se puede determinar muestra insuficiente.
VPH 006	2015	José A. Cabrera V., Oswaldo J. Cárdena H., Manuel A. Campoverde C., José I. Ortiz S	Estudio epidemiológico, observacional de corte transversal. Se utilizó una técnica semi-cuantitativa, con un análisis estadístico realizado por el programa SPSS.	Papanicolaou y Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR 0 qPCR)	Provincia del Azuay, en 14 cantones – Ecuador	Muestras aleatorias de 500 mujeres con prueba de Papanicolaou, de 17 a 50 años con vida sexual activa	Los resultados de investigación indican que la infección es más frecuente en mujeres con una vida sexual activa y que entre los 20 a 29 años de edad hay mayor prevalencia de los genotipos 31 y 66 de alto riesgo. Indican una mayor prevalencia de los genotipos de alto riesgo (20.8%) y con el 4,8% de

							genotipos de bajo riesgo, punto muy preocupante ya que con los datos obtenidos la vacuna solo protegería con un 2,8%.
VPH 007	2016	García M, García R, Burgos G, Almeida C, Ruiz C.	Estudio transversal prospectivo, con la recolección de datos desde enero del 2008 hasta diciembre del 2013 (5 años).	Genotipificación de VPH por PCR-Linear Array (Roche)	Diferentes áreas urbanas del Ecuador	Hisopados cervicales de 1.581 mujeres, de entre los 20 a 70 años de edad	Las variantes genotípicas virales diferentes de VPH 16 y 18, se encuentran con mayor frecuencia entre las mujeres ecuatorianas como son el VPH 11 y VPH 33, teniendo en cuenta que el genotipo 16 es la más común detectada. La prevalencia general de VPH es más alta que la reportada en otros países sudamericanos, con más casos reportados en mujeres de 30 a 39 años, seguido del grupo de 20 a 29 años.
VPH 008	2016	Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S.	Experimental. Analítico	Obtención del tejido: Biopsia Procesado en dos partes: Histopatológico	Quito - Ecuador	Se incluyeron 164 biopsias cervicales de SOLCA - QUITO	Según los resultados obtenidos en este estudio las vacunas no pueden tener tanta eficacia como en otras zonas geográficas por los linajes detectados en este

				gico y Extracción y amplificación del ADN viral, 21 tipos de VPH por el kit GenoArray(hybridio limited - China)		Pacientes entre los 19 y 77 años de edad.	análisis. Se encontraron que el 14.0% (n=23), el 58.5% (n=96) infectadas con un solo tipo de VPH, y el 27.4% (n=45). Se detectó 19 de 21 tipos de VPH; el VPH 16 y VPH 58 fueron los más frecuentes.
VPH 009	2017	Estrada Cherres J, Ulloa Castro A.	Prospectivo analítico transversal	Prueba del Papanicolaou y Genotipificación del virus por: PCR-Multiplex	Azogues – Ecuador (centro de Salud N.1 de Azogues)	La muestra conformada por 117 mujeres en el lapso de un año (2015 - 2016), de edad fértil de entre 19 a 59 años de edad	Del total de muestra el 40.16% se hicieron un examen de tamizaje positivo: Papanicolaou 38.46%, y un 1,7% VPHtipo16, con 0% de coincidencias. Factores de riesgo: 8.55% más de 5 parejas sexuales, 28% hasta 4 parejas sexuales, 31,6% 3 parejas sexuales. Del total de pacientes el 17,98% usa preservativo, el 82.05% vive en la zona rural y un 86.32% tiene estudios primarios.;

VPH 010	2017	Dalgo Aguilar P, Loján González C, Córdova Rodríguez A, Acurio Páez K, Paulina Arévalo A, and Bobokova J.	Estudio observacional, transversal y prospectivo, llevado a cabo del 2012 al 2013	PCR en tiempo real y el Papanicolaou	En las provincias de Loja, Zamora y el Oro (Sur del Ecuador)	Un total de 431 mujeres, de entre los 17 y 84 años de edad, con muestras de citológica cervical	Los datos generados son similares a los de todo el mundo Los genotipos más prevalentes encontrados son tipo 16 y 18, seguido de los genotipos 58 y 51. Se sugiere que las estrategias de educación sexual y el uso de la vacuna sea empleada como medida de prevención primaria.
VPH 011	2017	Bedoya P, Lex G, Medina M, Maylen E, Martha S, Johanna V, Parrales V, Denisse M, María I, María P, Karool E, Karla P, Nancy C, Solon O, Jorge R, Peter C, Saul E, Rita L, Cecibel R, Jasson E, Inés B.		La detección y tipificación del VPH se lo realizó mediante secuenciación por PCR (MY09/MY11) del gen L1.	Zona costera del Ecuador (Los Ríos, Santa Elena, Esmeraldas, Manabí, Guayas y El Oro)	Se analizaron 166 muestras, incluidos 57 casos de cáncer CIN 1, 95 casos de CIN 2/3.	Se identificaron varios genotipos El ADN de VPH se encontró en el 54,4% de CIN 1, el 74,7% de CIN 2/3. Los tipos más prevalente fueron: VPH 16 se detectó en un 38.9% y VPH58 en un 19.5%. En la evolución el VPH16 pertenece al linaje A (69%) y D (31%) y el VPH 58 pertenece al linaje A.
VPH 012	2017	Rodas E; Pazmiño B; Roberto, Coello-P.;	Estudio prospectivo,	Anticuerpos IgG contra genotipos	Cantón Babahoyo sector Gary	Universo 250 personas	Con este estudio se puede realizar el primer diagnóstico serológico en

		Bermudez J; Rodas K; Cagua L; Cercad A; Fariño J; Ayol L; Rodas A; Espinoza G; Rodas J	descriptivo y transversal	6,11,16 y 18 del; por la técnica serológicas Micro Elisa.		97 muestras sanguíneas de mujeres mayores de 20 años.	el país, permitiendo mejorar la detección de la seropositividad frente a enfermedades cervicales, permitiendo una detección precoz de la prevalencia del VPH tanto en hombres como en mujeres a nivel cantonal y provincial
VPH 013	2018	Carrero Y, Elizabeth P, Fernanda V, Alex A, Carmen V, Alicia Z,	Estudio transversal con un análisis estadístico	Detección molecular de VPH y citología convencional Extracción de AND: kit Purelink Genomic DNA (Invitrogen), la cuantificación del ADN en un NanoDropND-2000C	Comunidad de Pilahuin Provincia de Tungurahua.	Una muestra de 189 mujeres entre 21 a 65 años de edad	El estudio concluyó que los datos generados acerca de esta patología permitirán saber el impacto de la realidad del cáncer de cérvix en poblaciones indígenas del Ecuador que tienen acceso limitado a la salud pública o que no se de la información necesaria. A demás fomentar el tamizaje y detección oportuna de lesiones que preceden al cáncer cervical.
VPH 014	2018	G.M. Delgado Ramos,	Experimental epidemiológico	Genotipado linear Array	Guayaquil	Con 53 pacientes con	El estudio indica que el VPH es un factor

		T.G. Cotter, L. Flor Ramos, V. Torres Floril, G.A. Ramos Martinez and J.C. Ruiz-Cabezas				cáncer de lengua tratados en el hospital de SOLCA, Guayaquil (2006 - 2011)	causante de cáncer no solo cervical sino también por las distintas conductas sexuales suele causar cáncer orofaríngeo. Al analizar 53 pacientes con cáncer de lengua, se detectó que el 42% tenía VPH, siendo los subtipos más comunes el 33 y 67; datos importantes ya que las vacunas actuales no pueden ser tan efectivas contra este cáncer.
VPH 015	2018	Tobar P, Vega M, Ordonez C, Rivera L, Landivar J, Zambrano H.	Estudio experimental, transversal, cualitativo	PCR en tiempo Real	En el hospital de Guayaquil – Ecuador	Se obtuvo 89 muestras del área de ginecología	De las cuales 19 muestras que obtuvieron con un resultado de ASCUS; 5 de ella muestras fueron para Zika y 5 fueron positivas para VPH, no hubo coinfecciones. Lo cual concluyen que las alteraciones en la células cervicales pueden ser causadas por otros factores patógenos.
VPH 016	2018	Nugus P, Désalliers J, Morales J, Graves L, Evans A, Macaulay A.	Análisis documental del procesos en	Entrevistas individuales	Comunidad rural indígena	28 mujeres que participan en el programa de	Detallaron que la medicina alopática o biomedicina tiene no

			atención en salud	en grupos focales	del norte del Ecuador	tamizaje del estado.	cubre con todas las necesidades generadas en la patología del cáncer de cérvix ya que no llega a todas las personas y no actúa de la misma manera ya que se habla de grupos poblacionales con diferentes necesidades y factores de riesgo.
VPH 017	2018	Rivera A, Plata J, Montiel M, Romero C, Piedrahíta P, Sánchez E, Moreno A, Espinosa M, Bedoya C, Arreaga C, España K, Parrales E, Zhingre A, Sánchez S, Campoverde A, Dalgo P, Arévalo P, García G, Mendoza M, Ruíz J, Sánchez M, Medina L, Párraga K, Ibarra A, Quimís M, Parrales J, Molina D, Badano I, Orlando A, Vega P, Ortiz A, Muñoz M, Chusan J.	Descriptiva, analítica, documental	Memorias de charlas con técnicas moleculares (PCR)	Diferentes zonas del Ecuador (Loja-región costera)	Población ecuatoriana	El estudio concluyo que el cáncer de cérvix asociado a la epidemiología del VPH en el Ecuador es inconclusa y compleja. La mayoría de estudios se los realizo con varios métodos de detección y tipificación VPH, generando discrepancia sobre la prevalencia de los genotipos circulantes de VPH, indicando que el encontrado es el tipo 16 seguido del 58.

Elaborado por: Falcón. D (2019)

En un reporte realizado en las XL Jornadas Nacionales de Biología, en la ciudad de Guayaquil en el 2018 se trató acerca de la epidemiología del VPH en diferentes zonas del Ecuador concluyendo que los genotipos circulantes son 16 y el 58 seguido del 18. El tipo 58 es una variante Asiática con gran prevalencia también en países como Brasil, Argentina y Colombia (86). Datos Complejos e inconclusos con resultados obtenidos en la zonas del sur de Ecuador (Gráfico N. 7) que límite con Perú en donde las frecuencias genotípicas más prevalentes son el 16 y 31 y en Chile podemos encontrar el mismo genotipo circulantes el 31 (87,88). Al Norte de Ecuador (Gráfico N.7) no se reportan investigaciones, en especial en el Oriente, zona geográfica que limita con Colombia en donde los genotipos circulantes son el 16 y 18, al contrario de Venezuela que reportan índices bajos de estos genotipos, siendo prevalentes las variantes 45 y 59 particularmente encontrados en Caracas por Aguilar y sus colaboradores(77,89).

Se ha descrito que el VPH es causante de diversas displasias tanto para hombres como para mujeres tales como el orofaríngeo y anogenital. Un estudio elaborado por Romero en el 2018 difiere la presencia de genotipos 33 y 67 en muestras orofaríngeas, mientras que Gonzales determino las variantes 6 y 66 en el cáncer anogenital, patología desarrollada más en hombres (homosexuales), mientras que en un estudio de Venezuela el genotipo encontrado en hombres es el 18 (89,90).

Tabla 6. Variantes genotípicas encontradas en las diferentes zonas geográficas del Ecuador

<u>N.</u>	<u>CODIGO</u>	<u>AÑO</u>	<u>AUTOR</u>	<u>ZONA</u> <u>GEOGRÁFI</u> <u>CA</u>	<u>N=</u> <u>CASOS</u>	<u>VPH</u> <u>(+)</u> <u>%</u>	<u>VPH</u> <u>(-)</u> <u>%</u>	<u>VARIANTES</u> <u>GENOTÍPICAS</u> <u>%</u>
3.	VPH00 1	2008	Tornes ello M at...	Ecuador	71	47,7 %	56,3%	16 (16.5%) y 18(29%) 31, 53, 56, 58
4.	VPH00 2	2009	C.R. Brown at....	Santa Elena- Guayas	302	44%	56%	16, 52, 58, 59
5.	VPH00 3	2009	Gonzál ez-A at....	Quito	104	67.7 %	25.8%	6(8.8%), 66(4.8%), 16,31,34,44(2,4 %)

1.	VPH004	2009	Cecchini G at.....	Quito	250	4,95	95,05	16 y 18
2.	VPH005	2010	Feng Q, at.....	Guayaquil	130	60,7	39.3%	
6.	VPH006	2015	José A. at...	Azuay	500	25.6 %	20.8%	66(3.2%), 68(2.8%), 16 (2,2%), 31(1,8%), 42 y 54 (2%)
7.	VPH007	2016	García M at.....	Zonas urbanas del Ecuador	1.581	43.58 %	56.42 %	16(5.50%), 33(4.55%), 11(3,80%)
8.	VPH008	2016	Mejía L at.....	Quito	164	86.0 %	14 %	16(41.8%), 58(30.5%), 18(2.8%)
9.	VPH009	2017	Estrada J at.....	Azogues	117	40.16 %	58.84 %	16(1.7%)
10	VPH010	2017	Dalgo P at.....	Loja, Zamora y el Oro	431	64.5 %	35.5%	16 (34.33%) y 18(25.05%)
11 .	VPH011	2017	Bedoya P at.....	Zona costera del Ecuador	133	68.1 %	31.9%	16(38.9%), 58(19.5%), 6(1.8%)
12 .	VPH012	2017	Rodas E at....	Babahoyo	97	8.25 %		Anticuerpos 6, 11, 16, 18 (ELISA)
13 .	VPH013	2018	Carrera Y at....	Tungurahua, Pilahuin	189	10.5 %		
14 .	VPH014	2018	Ramos G at...	Guayaquil	53	42%		33 (14%) y 67 (14%)
15 .	VPH015	2018	Tobar P at.....	Guayaquil	89	5,6%		

Elaborado por: Falcón D. (2019)

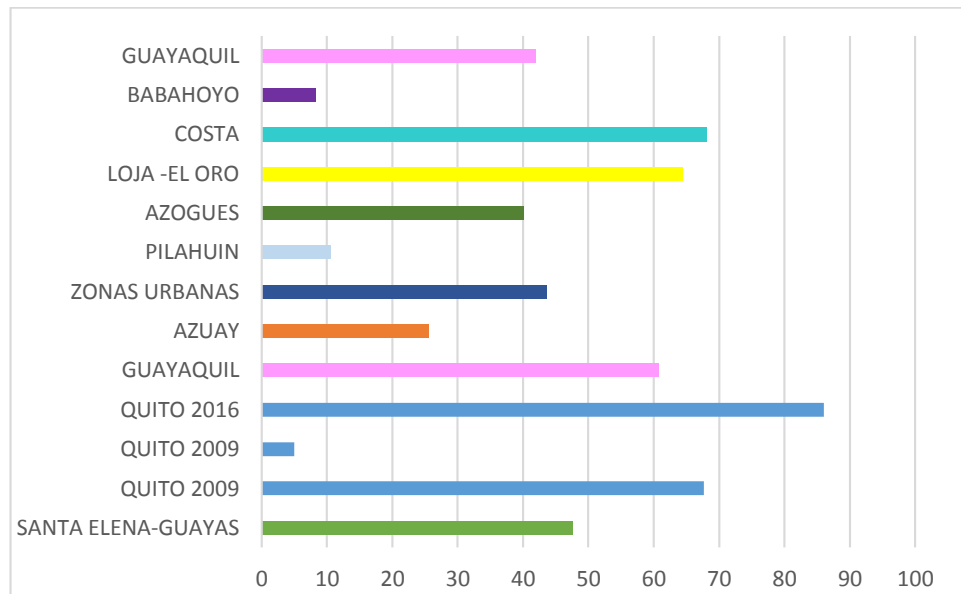


Gráfico 6. Porcentaje de la prevalencia de VPH en las diferentes zonas geográficas del Ecuador

Elaborado por: Falcón D. (2019)

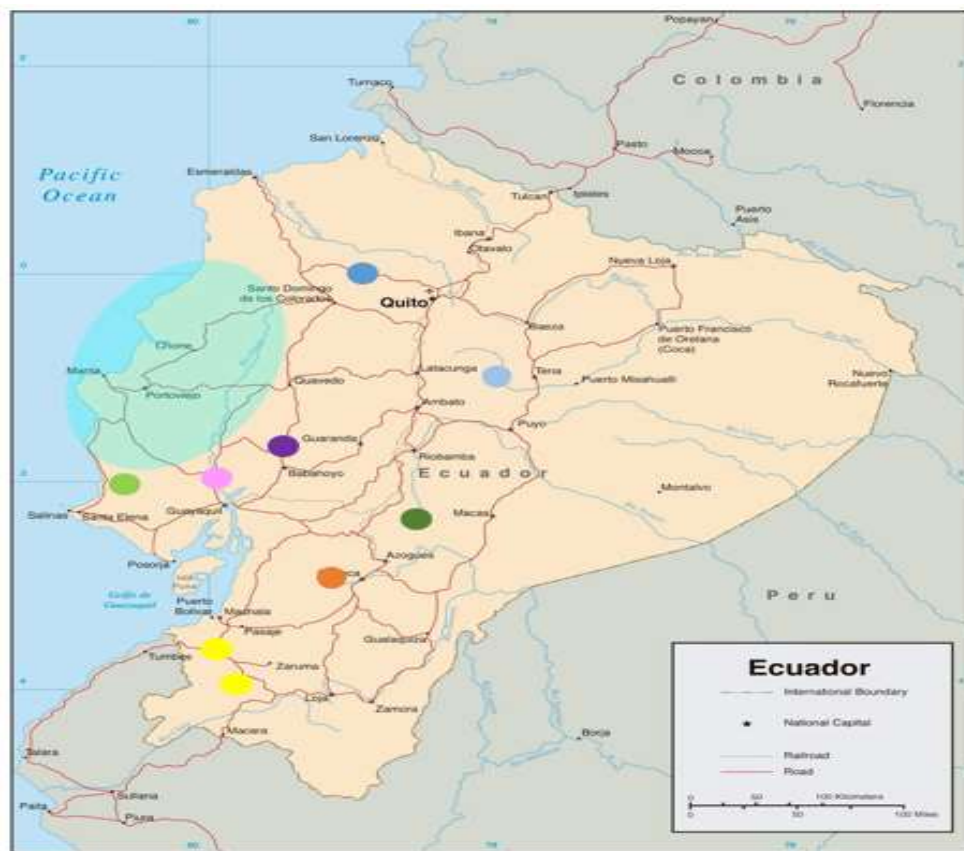


Gráfico 7. Distribución de la prevalencia de VPH en las diferentes zonas geográficas del Ecuador.

Elaborado por: Falcón D. (2019)

Al realizar una comparación evolutiva de las variantes y linajes de los tipos de VPH (Tabla N.6) en el Ecuador se analizaron dos ensayos que desde el punto de vista médico es insuficiente para fomentar bases de control y prevención para la realidad ecuatoriana. El linaje europeo es la mayor mente distribuido a nivel de Latinoamérica y de igual forma a en el Ecuador en los 3 genotipos circulantes 16,18 y 58. Según Tórnaselo el tipo 16 tienes linajes europeos (A) y africanos (B), mientras que Bedoya en el 2017 indica que el genotipo 16 tiene linajes europeos (B) y asiáticos – americanos (B), y el 58 en 100% europeo, mientras que la literatura científica detalla que el 58 es de origen asiático con linajes A, B y D (33,38).

Tabla 7. Linajes y Sublinaje de las frecuencias genotípicas prevalentes en el Ecuador.

<i>Autor</i>	<i>Genotipos</i>	<i>Europeo (A)</i>	<i>Asiático-Americano (D)</i>	<i>Africano 1(B)</i>	<i>Africano 2 (C)</i>	<i>Sublinaje</i>
<i>Tornesello et al 2008</i>	16 (16.5%) 18 (29%)	85%		15%		
<i>Mejía et al 2016</i>	16 (41.8%) 18 (30.5%)	17.58%	5.59%			A2,A3,C
<i>Bedoya et al 2017</i>	16 (38.9%) 58 (19.5%) 6 (1.8%)	69% 100%	31%			D2,D3 A2,A3

Elaborado por: Falcón D. (2019)

Partiendo desde ese punto se puede observar la mezcla de variantes y linajes (Tabla N.3) y que la el tratamiento administrado a las pacientes ya no tiene total eficacia para contrarrestar la infección por VPH, en consecuencia se estaría perdiendo la efectividad de la vacuna que según la Organización Panamericana de la Salud protege en un 100% contra los genotipos 16 y 18 (bivalente), pero en el caso de Ecuador con los datos descritos se estaría protegiendo solo en un 2,8% a la población; factor de riesgo que debería ser tomado muy en cuenta ya que el gobierno invierte gran presupuesto en atender este problema de salud pública (91,92)

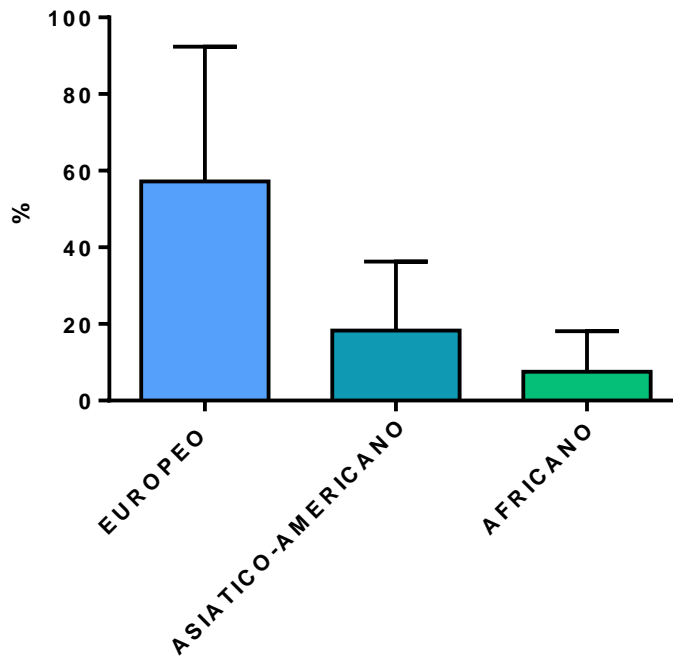


Gráfico 8. Distribución gráfica (media±DS) de los linajes encontrados en el Ecuador. No se encontraron diferencias significativas al comparar las variantes estudiadas
Elaborado por: Falcón D. (2019)

La epidemiología de los factores de riesgo (Tabla N.7) asociados a la infección por VPH es una casuística con marco amplio de estudio como se describe en la literatura de los autores como Jiménez P, Carrero Y, Bedoya P, García M, C.R. Brown y colaboradores, donde indican factores sociales que incluyen edad, estado civil, paridad, promiscuidad, número de parejas sexuales, situación socio económica, el no uso de métodos de barrera, anticonceptivos orales o inyectables por más de 5 años, antecedentes ginecológicos, hábitos de fumar o de alcohol, detección no oportuna. Los factores de riesgo (Tabla N.7) descritos en las investigaciones hechas en Ecuador no son tan analizados y correlacionados con el cáncer de cérvix, la mayoría de factores de riesgo descritos tienen patrones similares que influyen en el desarrollo de la infección por VPH (28,73,93,94).

Ecuador es un país en vías de desarrollo con pruebas de acceso limitado especialmente en zonas rurales provistas por el Ministerio de Salud Pública pero que no cubren con todas las necesidades al utilizar las técnicas convencionales y no incorporar al proceso de

diagnóstico pruebas moleculares, caracterizadas por su alta sensibilidad, especificidad y altos costos. A diferencia de otros países como Brasil, Argentina, Venezuela, Colombia, Mexica con la misma casuística epidemiológico de VPH, pero con tasas de morbimortalidad de cáncer de cérvix controladas, debido a la implementación de pruebas más específicas y sensibles para la detección de VPH por parte del estado, medidas de prevención más oportunas he investigaciones con datos precisos que ayudan al perfil epidemiológico del cáncer de cérvix (95,96)

Tabla 8. Factores de riesgo predominantes asociados a la prevalencia de VPH en el Ecuador, según el análisis realizado

FACTORES DE RIESGO PREDOMINANTES EN ECUADOR	Relación baja (10% – 30%)	Relación media (40% – 60%)	Relación alta (70% – 100%)
✓ No utilizan métodos de barrea			X
✓ Relaciones sexuales antes de los 18 años de edad		X	
✓ No se realizan los Exámenes de rutina			X
✓ El número de parejas sexuales			X
✓ Las coinfecciones mal tratadas o persistentes	X		
✓ Lugar de residencia y movimientos migratorios		X	
NOTA: Según los autores Carrero Y, Bedoya P, García M, C.R. Brown, y colaboradores.(9–11)			

Elaborado por: Falcón D. (2019)

Uno de los puntos notables que se ha estado analizando esta direccionado a que los pacientes no acuden a los centros médicos a realizarse de forma oportuna los exámenes de rutina para prevenir el desarrollo del cáncer de cérvix y lo hacen cuando el estadio del cáncer se encuentra en una etapa avanzada (98).

Otro factor de alto riesgo en el Ecuador es la actividad sexual y número de parejas sexuales que aumenta considerablemente el riesgo de contagio adquiriendo diferentes variantes genotípicas de VPH provocando polimorfismos y consecuentemente la presencia de diferentes linajes.(99)

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

La conclusión generada de la investigación sistematizada sobre VPH en la elaboración del trabajo documental por diversos autores en diferentes zonas geográficas, nos permitió conocer la situación actual del VPH en el Ecuador y su incidencia en el cáncer de cérvix, además de los genotipos circulantes indicaron que se debería realizar más investigaciones que nos direccionen a conocer el perfil epidemiológico real del VPH ; mediante la implementación de pruebas de tamizaje molecular para conocer que linajes se encuentran circulantes en la población de estudio, como son el Europeo (A), Asiático Americano(D), Africano 1 (Af1) y Africano 2(Af2), y sus sublinajes asociados a las diferentes frecuencias genotípicas con mayor prevalencia en cada una de las regiones, ya que se pudo observar que solo existen investigaciones generadas en el Sur y la región costera del Ecuador y que los datos no son homogéneos ni suficientes para generar datos estadísticos de la situación actual.

Uno de los factores de mayor relevancia investigativa son los movimientos migratorios que han ido en aumento en los últimos tiempos, motivo por el cual la variación genética del VPH generará más polimorfos por la mezcla de etnias y por ende la medicina alopática administrada a los pacientes con VPH por el Ministerio de Salud Pública no será la más adecuada para prevenir y tratar el cáncer de cérvix. Ya que el protocolo médico utilizando esta estructura a base de criterios epidemiológicos médicos a nivel mundial, sabiendo que en el Ecuador esta casuística está adquiriendo diferentes bases para el desarrollo y evolución del cáncer de cérvix. Como se pudo evidenciar en el análisis de los resultados generados en las investigaciones, exhortaban que la vacuna bivalente (Gardasil) administrada a las niñas de entre 9 a 14 años de edad contra los genotipos 16 y 18 no protegerían en su totalidad al paciente por la cantidad de genotipos circulantes en la actualidad, en consecuencia se estaría perdiendo la efectividad de la vacuna ya que estaría protegiendo solo en un 2,8% a la población, factor que debería ser tomado muy en cuenta

ya que el gobierno invierte gran presupuesto en atender este problema de salud pública, que es el cáncer de cérvix y que en el Ecuador representa la segunda causa de muerte.

Otras de las casuísticas que no permiten establecer un panorama epidemiológico conciso en el Ecuador y que está aumentando la discrepancia entre los resultados obtenidos, es por las variables de medición que son motivo de análisis en las diferentes investigaciones ya que los autores utilizan diferentes metodologías para cada una de sus pesquisas; entre estas tenemos el número de muestra o la población, variables como el rango de edad que tiene mucha variabilidad, la zona geográfica ya que los estudios son realizados mayormente en Quito, Guayaquil, Cuenca, Loja entre otros, las técnicas de diagnóstico molecular que no tiene un protocolo unificado, los diferentes factores de riesgo que son un punto crítico para controlar la problemática y que no son analizadas como base para concluir la investigación elaborada, también los criterios de inclusión y exclusión punto metodológico importante en la elaboración de la investigación, es decir no siguen un patrón de análisis que favorezca la implementación de protocolos de prevención y tratamiento para el cáncer de cérvix que sean eficaces para la población

Pero según un análisis el factor de riesgo de base para contraer la infección por VPH y mantener su prevalencia en la población ecuatoriana, es porque las mujeres no se someten con frecuencia a exámenes de rutina para detección del cáncer de cérvix, y con frecuencia es diagnosticado en estadios avanzados del cáncer. Uno de los motivos por los cuales las mujeres no acuden a realizarse este tipo de exámenes como en el Papanicolaou es por la incomodidad de la prueba y por desconociendo en cuanto a este agente vírico y su relación con el cáncer de cérvix. Teniendo en cuenta que hoy en día el marco de contagio es más extenso, presentando no solo cuadros de cáncer de cérvix sino también cáncer orofaríngeo y anorectal tanto en hombres como en mujeres, causados por los tipos de VPH 33 y 67, según estudios realizados en el 2018 en el Ecuador. Índice que va en aumento por los diversos comportamientos sexuales que hoy en día radican en la población ecuatoriana entre personas del mismo sexo.

4.2 Recomendaciones

- ✓ Establecer alianzas con el MSP y las instituciones de salud privadas con el fin de ejecutar estrategias apropiadas y sostenibles para diagnosticar y tratar el cáncer de cérvix en el Ecuador, facilitando el desarrollo y la disponibilidad de técnicas más avanzadas y productos más accesibles para tratar el cáncer de cérvix
- ✓ Crear grupos de investigación con competencia que generen conocimientos que permitan el intercambio de resultados entre otras investigaciones y se promueva la colaboración y apoyo del equipo de salud, investigadores, público en general, el estado, sectores académicos y privados con el fin de responder a las prioridades nacionales y regionales.
- ✓ Promover campañas de concientización, prevención y promoción de salud mental y sexual, en instituciones hospitalarias y académicas tanto públicas como privadas que informen sobre las consecuencias de la infección vírica causada por el VPH.
- ✓ Brindar apoyo político y económico para establecer programas de prevención gratuita por el gobierno Nacional y administrativos del sistema de salud, dirigidos a la población blanco con un muestreo, variables de medición y metodología bien marcados y definidos para el tamizaje logrando una cobertura de hasta el 80% de la demografía en estudio.
- ✓ Unificar las técnicas de diagnóstico primario para la identificación de VPH en todos los centros asistenciales de salud pública del país,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍAS

Amaro F, Cardoso O, Mejías N, Ávila D, Sifonte C, Osorio L, et al. Comportamiento de algunos factores de riesgo asociados a la aparición de lesiones precancerosas de cérvix. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. enero de 2004;47(7):317-22. (15)

Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 1 de octubre de 2013;445(1):232-43 (35)

Carballal G, Oubiña JR. *Virología médica*. 2015. (31)

Carreras Collado R, Xercavins Montosa J, Checa Vizcaíno MÁ. *Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero*. Madrid: Médica Panamericana; 2008. (25)

Clarke-Pearson DL, Soper JT. *Manejo del cáncer ginecológico: identificación, diagnóstico y tratamiento*. Caracas: Amolca; 2011. (46)

Magües LGM. «Genotipificación del Virus del Papiloma Humano mediante secuenciación y PCR cuantitativa en tiempo real y detección de variantes intratípicas por análisis filogenético». :27. (66)

Panduro A, Roman S, Escobedo G. *Medicina genómica y hepatológica*. 2006;7. (8)

LINKOGRAFÍA

Aguiar DH, González LF, Pacheco LC, Correia DH, Herrera DF. Distribución de genotipos del virus de papiloma humano en mujeres del edo. Aragua, Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 78:9, Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/326678970> (2)

Aguiar DH, González LF, Pacheco LC, Correia DH, Herrera DF. Distribución de genotipos del virus de papiloma humano en mujeres del edo. Aragua, Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 78:9. (89)

Albawardi A, Quddus MR, Al Awar S, Almarzooqi S. Frequency of rare and multi viral high-risk HPV types infection in cervical high grade squamous intraepithelial lesions in a non-native dominant middle eastern country: a polymerase chain reaction-based pilot study. *Diagn Pathol*. 26 de junio de 2018;13(1):42. (92)

Allende-Pérez S, Verástegui-Avilés E, Pérez-Camargo DA, Domínguez-Ocadio G, Ferris FD. Palliative Care in Cervical Cancer Patients. En: de la Garza-Salazar JG, Morales-Vásquez F, Meneses-García A, editores. *Cervical Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 25 de marzo de 2019]. p. 225-52. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45231-9_15. (61)

Álvarez .V, MoralesA. Identificación del genotipo del virus del papiloma humano en pacientes portadoras de lesiones cérvico uterinas. 2016;41:5. Recuperado de: http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/647/html_147 (9)

Aragones A, Genoff M, Gonzalez C, Shuk E, Gany F. HPV Vaccine and Latino Immigrant Parents: If They Offer It, We Will Get It. *J Immigrant Minority Health*. 1 de octubre de 2016;18(5):1060-5. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656145/> (80)

Art08.pdf [Internet]. [citado 17 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/og/v77n1/art08.pdf>. (49)

Articulo6.pdf [Internet]. [citado 20 de julio de 2019]. Disponible en: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/Boletin/20051/articulo6.pdf>. (88)

Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*. 01 de 2018;142(1):44-56 Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940326>. (12)

Bedoya-Pilozo CH, Medina Magües LG, Espinosa-García M, Sánchez M, PARRALES Valdiviezo JV, Molina D, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. *Revista Argentina de Microbiología*. 1 de abril de

2018;50(2):136-46. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-avance-resumen-molecular-epidemiology-phylogenetic-analysis-human-S0325754117301372> (58)

Blas MM, Alva IE, Garcia PJ, Carcamo C, Montano SM, Muñante R, et al. Association between Human Papillomavirus and Human T-Lymphotropic Virus in Indigenous Women from the Peruvian Amazon. PLoS One [Internet]. 29 de agosto de 2012 [citado 16 de abril de 2019];7(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430640/>. (21)

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PRUEBAS DE VPH [Internet]. [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-manuales-3444&alias=36310-manual-vph-resumen-pruebas-disponibles-evidencia-cientifica-310&Itemid=270&lang=es. (68)

Cardona-Arias J, Puerta-Suárez J, Flórez-Duque J. Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. Infectio. 1 de diciembre de 2011;15(4):268-76. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-prevalencia-del-virus-papiloma-humano-S012393921170741X> (37)

Carle - Gynecologic [Internet]. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.carle.org/services/cancer/cancer-type/gynecologic?gclid=CjwKCAjw_MnmBRAoEiwAPRRWW_JTDbrg2UJlfoxDw726xvTwlQ7Wb_XkJI4Oap8VOMGpYRrHoKDcLBoCpuUQAvD_BwE. (47)

Carrero Y, Pérez EP, Vásquez F, Armijos A, Robayo CV, Calahorrano AZ. Infección por VPH y su correlación clínica en población indígena de la región altoandina del Ecuador. Kasmera. 11 de diciembre de 2018;46(2):152-8. (11)

Carrero Y, Proaño-Pérez E, Vásquez F, Armijos A, Viteri-Robayo C, Zavala-Calahorrano A. Infección por VPH y su correlación clínica en población indígena de la región altoandina del Ecuador. 2018;8. Recuperado de:

<https://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA582622134&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=00755222&p=IFME&sw=w> (93)

Cecchini G, Paganini G, D'Amico M, Cannone M, Bertuletti C, Barberis MCP. Cervical cancer screening programs in low-income communities. Experiences from Ecuador. Low cost detection of HPV infection in a developing country. *Pathologica*. abril de 2009;101(2):76-9. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19886552> (96)

Censos IN de E y. Estadísticas de Nacimientos y Defunciones 2015 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas-de-nacimientos-y-defunciones-2015/>.

(74)

Concha R M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Revista chilena de infectología*. junio de 2007;24(3):209-14. Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v24n3/art06.pdf> (17)

Cruz Gómez JF, Márquez L, Quintero Vega M, Bastidas M, Puig Pons J. Estudio de variantes intra-tipo del virus del papiloma humano tipo16, por análisis nucleotídico de la región MY09-MY11. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. septiembre de 2013;73(3):187-94. Recuperado de:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322013000300006 (34)

Dalgo Aguilar P, Loján González C, Córdova Rodríguez A, Acurio Páez K, Arévalo AP, Bobokova J. Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2017;2017:1-7. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5498899/> (77)

Dávila Gómez HL, García Valdés A, Álvarez Castillo F. Cáncer de cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. diciembre de 2010;36(4):603-12. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138600X2010000400014&lng=es&nrm=iso(41)

Delgado Ramos GM, Cotter TG, Flor Ramos L, Torres Floril V, Ramos Martinez GA, Ruiz-Cabezas JC. A pilot study on the identification of human papillomavirus genotypes in tongue cancer samples from a single institution in Ecuador. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 8 de octubre de 2018 [citado 20 de julio de 2019];51(11). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2018001100609&lng=en&tlng=en. (90)

Diagnóstico del Virus del Papiloma Humano en mujeres del Azuay [Internet]. [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinfcie/ric-2018/ric181d.pdf>. (82)

Diestro Tejada MD, Serrano Velasco M, Gómez-Pastrana Nieto F. Cáncer de cuello uterino: Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología* (Barcelona). 2007;30(2):14-31. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352007000200002 (50)

Experiencia de estudios realizados sobre Papiloma Virus Humano (VPH) en diferentes provincias del Ecuador [Internet]. [citado 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.inspilib.gob.ec/wp-content/uploads/2018/12/Trabajos-varios-sobre-papiloma-virus-humano-en-el-Ecuador-.pdf> (4)

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 3 de abril de 2001;164(7):1017-25. Recuperado de: <http://www.cmaj.ca/content/164/7/1017.short> (26)

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 3 de abril de 2001;164(7):1017-25. Recuperado de: <http://www.cmaj.ca/content/164/7/1017.short> (42)

Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. Recupeardo de: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39094872/PCR.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DFundamentos_de_la_reaccion_en_cadena_de.p

df&X-

Signature=68fbd66ca45bb3d1371c0bea66b4bf8a77fd51a577309ec6b63e2dda5d7ef61d
(65)

García Muentes GD, García Rodríguez LK, Burgos Galarraga RI, Almeida Carpio F, Ruiz Cabezas JC, García Muentes GD, et al. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. marzo de 2016;19(1):160-6. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2016000100160&script=sci_abstract (73)

García Muentes GD, García Rodríguez LK, Burgos Galarraga RI, Almeida Carpio F, Ruiz Cabezas JC. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. *Rev bras epidemiol*. marzo de 2016;19(1):160-6. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167657> (75)

Garza-Salazar JG de la, Morales-Vásquez F, Meneses-García A, editores. *Cervical Cancer* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 [citado 25 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.springer.com/la/book/9783319452302>. (43)

gom174b.pdf [Internet]. [citado 30 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2017/gom174b.pdf>. (84)

Gamage M, Hayasaka M, Miki T. Implementation of Virtual Path Hopping (VPH) as a Solution for Control Plane Failures in Connection Oriented Networks and an Analysis of Traffic Distribution of VPH. En: Ajmone Marsan M, Bianchi G, Listanti M, Meo M, editores. *Quality of Service in Multiservice IP Networks*. Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 124-35. (Lecture Notes in Computer Science). (91)

Gómez EÁ. La prueba de VPH en el cribado cervical del cáncer de cuello de útero [Internet]. *Empíreo Diagnóstico Molecular - Diagnóstico de VIH y ETS*. 2018 [citado 29 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.empireo.es/prueba-vph-cribado-cervical/>. (62)

Goyes Guerra MB, Jaramillo Parra AF, Moreira Macías JM. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico VPH-AR en mujeres embarazadas

que acuden al control por consulta externa en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito. 2015 [citado 23 de enero de 2019]; Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4722>. (19)

Identificación de factores de riesgo para contraer virus del papiloma humano en sexoservidoras [Internet]. [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol38_2_12/gin13212.htm. (69)

Jaime MMC. Nomenclatura de las lesiones precursoras del cáncer cérvico uterino. :5. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=14545> (45)

Leto M das GP, Santos Júnior GF dos, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. Anais Brasileiros de Dermatologia. abril de 2011;86(2):306-17. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962011000200014&script=sci_arttext (33)

Leto M das GP, Santos Júnior GFD, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. An Bras Dermatol. abril de 2011;86(2):306-17. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962011000200014&script=sci_arttext (27)

Li W, Padilla C, Gutiérrez E, Hajar G. Detección molecular y genotipificación del VPH como tamizaje de cáncer de cuello uterino: posibilidades en el contexto Peruano. :7. Recuperado de: <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/handle/INS/907> (64)

Li Y, Li Z, He Y, Kang Y, Zhang X, Cheng M, et al. Phylogeographic analysis of human papillomavirus 58. SCI CHINA SER C. 1 de diciembre de 2009;52(12):1164-72. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-009-0149-6> (38)

LLongueras S de S, García AMG. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. :144. Recuperado de:

<https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf> (13)

MASKANA 6107.pdf [Internet]. [citado 24 de junio de 2019]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22281/1/MASKANA%206107.pdf>. (76)

Mayor CPC, Campo DM, de Egea GG. El virus del papiloma humano (HPV), agente viral importante precursor de la mayoría de las displasias o cáncer cervical. 2004;11. Recuperado de <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4121/5635>(54)

Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women: HPV Types on Cervical Cancer in Ecuadorian Women. *J Med Virol.* enero de 2016;88(1):144-52 (79)

Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women. *J Med Virol.* enero de 2016;88(1):144-52. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.24310> (28)

Mitchell C, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | La prueba de VPH como examen primario para prevenir el cáncer cervicouterino podría salvar vidas en América Latina y el Caribe [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2014 [citado 23 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9570:2014-primary-screening-with-hpv-test-could-save-lives-prevent-cervical-cancer&Itemid=1926&lang=es. (60)

Moolgavkar SH, Chang ET, Watson H, Lau EC. Cancer mortality and quantitative oil production in the Amazon region of Ecuador, 1990–2010. *Cancer Causes Control.* 2014;25(1):59-72. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-013-0308-8> (48)

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 6 de febrero de 2003;348(6):518-27. Recuperado de: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021641> (32)

Nauth HF. Citodiagnóstico ginecológico. Madrid; Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. Recuperado de: [https://www.aulagenyca.com/formacion-universitaria/experto-emprenatal/?utm_source=google&utm_medium=sem&utm_campaign=prenatal&utm_content=fluor&gclid=CjwKCAjwyqTqBRAYEiwA8K_4O2dJIWj7_CrtDtOLHeKI7MUIODDFxEtSPOAfd9CkiXpPFNVOAq7RdxoC8ewQAvD_BwE#continua\(67\)](https://www.aulagenyca.com/formacion-universitaria/experto-emprenatal/?utm_source=google&utm_medium=sem&utm_campaign=prenatal&utm_content=fluor&gclid=CjwKCAjwyqTqBRAYEiwA8K_4O2dJIWj7_CrtDtOLHeKI7MUIODDFxEtSPOAfd9CkiXpPFNVOAq7RdxoC8ewQAvD_BwE#continua(67)

Negrín JGS. Virus del Papiloma humano. :23. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019 (44)

NGA.pdf [Internet]. [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/NGA.pdf>. (72)

OMS | Virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. WHO. [citado 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>. (1)

Prevalencia del Virus del Papiloma Humano y sus factores de riesgo en hombres [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com/286348/1-s2.0-S0123939211X70121/1-s2.0-S012393921170741X/main.pdf?x-amz-security->. (56)

Prevención del cáncer de cuello uterino [Internet]. National Cancer Institute. 2013 [citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/prevencion-cuello-uterino-pdq> (53)

Pomez J, Olinda A. Factores socioculturales relacionados con la adherencia al esquema de vacunación contra el VPH en mujeres de 15 a 19 años que acuden al centro de salud materno Magdalena del Mar, 2018. Universidad Privada San Juan Bautista [Internet]. 2019 [citado 20 de julio de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/2158>. (94)

Ricci A P, Perucca P E, Koljanin V J, Baeriswyl T E. Citología de base líquida: Revisión de la historia y los estudios al respecto. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2004;69(3):256-62. Recuperado de: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262004000300014\(63\)](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262004000300014(63))

Rivera Z. R, Aguilera T. J, Larraín H A. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV). Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2002;67(6):501-6. Recuperado de: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013\(30\)](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013(30))

Rojo RG. Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino. 2011;8. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2011/tgi115c.pdf> (70)

Rosmelia C-M, Jr Á-SJ, Diego Q, Máximo B, Ricardo I, Javier Á-S. Investigación del ADN del virus del papiloma humano en el cuello uterino en población rural del Perú. Patol Rev Latinoam. 2012;50(4):266-71. Recuperado de: https://www.isglobal.org/es/web/guest/publication//asset_publisher/ljGAMKTwu9m4/contentandcancer?gclid=CjwKCAjwyqTqBRAYEiwA8K_4OwZZWJyGzNdmYxlmBlbSK6EGEjjRfXmmCk65OQLIvzoN_TwdWvB_dBoCVqkQAvD_BwE (87)

Santos-López [Internet]. [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/rt/printerFriendly/184/522 (39)

Santos-López [Internet]. [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/rt/printerFriendly/184/522. (16)

Serman F. Cáncer cérvico uterino: Epidemiología, historia natural, y rol del Virus del Papiloma Human. Perspectivas en prevención y tratamiento. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2002;67(4):318-23. Recuperado de:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000400011
(18)

Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Revista chilena de infectología*. abril de 2013;30(2):186-92. Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v30n2/art09.pdf> (24)

Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Revista chilena de infectología*. abril de 2013;30(2):186-92. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S071610182013000200009&lng=es&nrm=iso (3)

Solís EG, Pareyón LAR, Cortés SP, Viveros-Rogel M, Díaz RR, Romero LF, et al. Genotipificación del virus del papiloma humano en hombres con condilomas acuminados del Centro Dermatológico Dr. Pascua. *Dermatología Rev Mex*. 2014;58(1):10-7. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48541> (57)

Tesis Johanna Jaramillo.pdf [Internet]. [citado 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/18920/1/Tesis%20Johanna%20Jaramillo.pdf>. (14)

Tesis Johanna Jaramillo.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/18920/1/Tesis%20Johanna%20Jaramillo.pdf> (5)

Tobar P, Vega M, Ordoñez C, Rivera L, Landivar J, Zambrano H. Detection of Zika Virus and Human Papilloma Virus in Cervical Cytology Samples using Two Real Time PCR Based Techniques in Ecuadorian Women diagnosed with ASCUS. *P R Health Sci J*. 2018;37(Spec Issue):S96-8. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30576586> (83)

Tornesello ML, Buonaguro L, Izzo S, Lopez G, Vega X, Reyes CFM, et al. A pilot study on the distribution of human papillomavirus genotypes and HPV- 16 variants in cervical

neoplastic lesions from Ecuadorian women [Internet]. *Journal of Medical Virology*. 2008 [citado 22 de julio de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.21317>. (99)

Trabajos-varios-sobre-papiloma-virus-humano-en-el-Ecuador-.pdf [Internet]. [citado 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2018/12/Trabajos-varios-sobre-papiloma-virus-humano-en-el-Ecuador-.pdf>. (55)

Trabajos-varios-sobre-papiloma-virus-humano-en-el-Ecuador-.pdf [Internet]. [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2018/12/Trabajos-varios-sobre-papiloma-virus-humano-en-el-Ecuador-.pdf>. (40)

V JAC, H OJC, C MAC, S JIO. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. 1. 1 de diciembre de 2015;6(1):79-93. Recuperado de: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/477> (6)

World Cancer Day 2019 Donate now – IARC [Internet]. [citado 22 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.iarc.fr/world-cancer-day-2019/>. (7)

Zhang Q, Dong L, Hu S, Feng R, Zhang X, Pan Q, et al. Risk stratification and long-term risk prediction of E6 oncoprotein in a prospective screening cohort in China. *Int J Cancer*. 15 de 2017;141(6):1110-9. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560716> (71)

Zhao J, Guo Z, Wang Q, Si T, Pei S, Wang C, et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 25 de enero de 2017 [citado 25 de marzo de 2019];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264338/>. (10)

CITAS BIBLIOGRÁFICAS – BASE DE DATOS UTA

PROQUEST. Camargo M, Río- Ospina LD, León SCS-D, Sánchez R, Pineda- Peña AC, Sussmann O, et al. Association of HIV status with infection by multiple HPV types. *Tropical Medicine and International Health*; Oxford. 2018;23(11):1259-68 Recuperado de: <https://search.proquest.com/docview/2129381969/95F3184731C545CCPQ/6?accountid=36765> (100)

PROQUEST. Dos Ramos Farias MS, Ávila MM. Epidemiología molecular de HIV, HBV, HCV y HTLV-1/2 en población de trabajadores sexuales hombres y trans (travestis, transexuales o transgénero) de Argentina [Internet]. Buenos Aires, ARGENTINA: B - Universidad de Buenos Aires; 2011 [citado 6 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/utasp/detail.action?docID=3206692> (101)

PROQUEST. Flores Y. Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. 2006 [citado 31 de julio de 2019]; Disponible en: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/utasp/detail.action?docID=3173706>. (95)

PROQUEST. Moro Rodríguez JE, Álvarez Fernández E. Estudio inmunohistoquímico comparativo de la glicosilación del epitelio normal del cuello uterino y sus lesiones asociadas, y su relación con la expresión de las proteínas PCNA, P53 y el Gen E6 del HPV-16 [Internet]. Madrid, SPAIN: Universidad Complutense de Madrid; 2005 [citado 31 de julio de 2019]. Disponible en: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/utasp/detail.action?docID=3160332>(78)

PROQUEST. Puig RC. La vacuna del Virus del Papiloma Humano en los titulares de prensa/Human Papillomavirus Vaccine in the News Headline on Newspapers. *Estudios Sobre el Mensaje Periodístico*. 2016;22(2):681-93 Recuperado de: <https://search.proquest.com/docview/1894460060/FEEC7374D670497CPQ/2?accountid=36765> (102).