

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y DE
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**



**TITULO: “ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EL VIRUS DE PAPILOMA
HUMANO (VPH) ASOCIADO A LESIONES PREINVASIVAS Y CÁNCER DE
CÉRVIX EN LA POBLACIÓN FEMENINA DEL ECUADOR”**

AUTOR:

OTTO EDDY GILER CANTOS

DIRECTOR

DR. ANTONIO GIL MORENO

DRA. ELISA LLURBA OLIVÉ

TUTOR DE LA TESIS

DR. ANTONIO GIL MORENO

BARCELONA 2024

AGRADECIMIENTO

Mis más sinceros agradecimientos en primer lugar a Dios que me ha permitido llegar hasta este momento de mi vida y otorgarme la sabiduría para poder culminar este trabajo científico y de investigación y cerrar esta etapa de mi vida.

A mi madre mi gran inspiración de superación y constancia que aún tengo el privilegio de tenerla junto a mí, de la cual he aprendido valores morales, éticos que me han llevado a ser la persona y el profesional que soy.

A mi gran amigo, colega, tutor y director de tesis por su gran esmero en estar atento al seguimiento y edición de este trabajo de investigación y por ayudarme en este duro camino para llegar a la recta final de la presentación de esta tesis doctoral.

A todo el personal médico, paramédico y de administración del hospital oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont, SOLCA Núcleo de Portoviejo, a la Dra. Ruth Rivera de Zambrano, presidenta del Directorio por permitirme realizar este trabajo de tesis doctoral sin su ayuda no hubiese sido posible culminar el mismo.

A todos y cada uno de mis colegas, familiares y amigos por su gran apoyo.

DEDICATORIA

A Dios, mi madre y a todos y cada uno de mis familiares y amigos que siempre me han apoyado en mis retos y este es uno de ellos, que he podido culminar

INDICE

Agradecimiento.....	2
Dedicatoria	3
Indice de Figuras.....	6
Índice de Tablas	7
Abreviaturas.....	8
Resumen	9
Abstract	10
CAPITULO I	12
Introducción.....	12
I.1.- Cáncer de cuello uterino y virus de papiloma humano (VPH).....	14
I.2.- Agente viral.....	16
I.2.1.- Características del virus	16
I.2.2.- Organización genómica del VPH	17
I.2.3.- Clasificación del VPH	19
I.2.4.- Historia natural de la infección cervical por VPH.....	20
I.2.5.- Patogénesis	22
I.2.6.- Diagnóstico de lesiones de cuello uterino y VPH	24
I.2.7.- Epidemiología del vph.....	29
i.2.8.- Situación epidemiológica de la infección por VPH en el Ecuador	31
i.2.9.- Prevención de la infección por VPH.....	33
I.3- Cáncer de cuello uterino	34
I.3.1.- Epidemiología del cáncer de cuello uterino	36
I.3.2.- Factores de riesgo	37
I.3.3.- Clasificación de cáncer de cuello uterino	39
I.3.4.- Diagnóstico	40
I.3.5.- Síntomas.....	41
I.3.6.- Prevención del cáncer cérvico uterino	41
CAPITULO II.....	44
II. 1. – Hipótesis.....	44
II. 2. - Objetivos.....	45
II.2.1. - Objetivo principal:	45
II.2.2 - Objetivos secundarios:	45
CAPITULO III	46
Materiales y método.....	47
III.1.- Tipo de investigación.....	47

III.2.- Diseño de la investigación	47
III.3.- Área geográfica	47
III.4.- Periodo de estudio.	47
III.5.- Sujetos de la investigación.....	48
III.6.- Técnicas de recolección de datos	49
III.7.- Aspectos éticos-legales	49
III.8. Análisis estadístico.....	49
Resultados	52
Discusión.....	69
Conclusiones.....	77
Referencias Bibliograficas	78

Índice de Figuras

Figura 1. Virus y sus partes	Error! Bookmark not defined.
Figura 2. Estructura del papiloma virus humano y función de sus proteínas virales	19

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación por grupos etarios y resultados de VPH. Hospital SOLCA. Portoviejo - Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 2. Grupo etario y su asociación con los genotipos de VPH según el riesgo oncogénico. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 3. Distribución de los genotipos de VPH según el riesgo oncogénico Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 4. Distribución de los genotipos de VPH según infecciones individuales y múltiples en la población femenina estudiada. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 5. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH y la edad de las pacientes Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022**Error! Bookmark not defined.**

Tabla 6. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH y el estado civil de las pacientes Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022**Error! Bookmark not defined.**

Tabla 7. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH y el nivel de instrucción de las pacientes Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 8. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH con edad del inicio de las relaciones sexuales y número de parejas sexuales de las pacientes. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 9. Grado de alteración citológica e histopatológica, observado en las muestras de cuello uterino estudiadas. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-**Error! Bookmark not defined.**

Tabla 10. Relación entre el diagnóstico citológico y la detección e identificación de los genotipos de VPH, agrupados según su presentación como infecciones individuales y múltiples. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 11. Relación entre el diagnóstico histopatológico y la detección de la infección por VPH, agrupados según su presentación como infecciones individuales y múltiples. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022 **Error! Bookmark not defined.**

ABREVIATURAS

VPH: Virus del Papiloma Humano.

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

CaCu: Cáncer De Cuello Uterino

LIE BG: lesión intraepitelial bajo grado

LIE AG: lesión intraepitelial alto grado

VPH AR: virus del papiloma humano de alto riesgo

VPH BR: virus del papiloma humano de bajo riesgo

ADN: ácido desoxirribonucleico

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

NIC: neoplasia intraepitelial cervical

Otto Eddy Giler Cantos. **ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) ASOCIADO A LESIONES PREINVASIVAS Y CÁNCER DE CÉRVIX EN LA POBLACIÓN FEMENINA DEL ECUADOR.** Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2024.

RESUMEN

El Virus de Papiloma Humano (VPH) es actualmente una importante amenaza para la salud en todo el mundo, ya que está directamente relacionado con el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Objetivo: Analizar la relación entre la infección por el VPH y el cáncer cervical desde el punto de vista epidemiológico en las mujeres del Ecuador. Metodología: Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo con diseño de campo, no experimental. Se revisaron las historias clínicas desde enero de 2018 hasta junio de 2022. Se incluyeron 189 mujeres que acudieron al Hospital SOLCA en Portoviejo-Ecuador con un diagnóstico citológico e histológico de cáncer de cuello uterino, a las cuales se les detectó la presencia de VPH en muestras de células cervicales. El estudio utilizó la prueba de Ji cuadrado para analizar estadística inferencial e identificar asociaciones significativas, considerando un valor de $p < 0,05$ con un nivel de confianza del 95%. Resultados: El 68% de las mujeres entre 31 a 50 años tenían infección con genotipos de alto riesgo. El VPH16, fue el más común en todos los grupos de edad. El VPH estuvo presente en todas las características asociadas al estado civil. Las pacientes positivas para la infección viral en general, así como para la identificación de VPH tipo-específica, se ubicaron en todos los grupos definidos como educación básica, primaria, secundaria y superior. El 80,95% de las mujeres VPH positivas iniciaron las relaciones sexuales antes de los 20 años y el 81,66% tuvieron más de dos parejas sexuales. El 80,42% fueron VPH positivo y presentaron cambios citológicos sugestivos identificados como LIE BG en un 93,33%, el VPH AR16 fue el mayormente reportado en las pacientes con alteraciones citológicas. El genotipo VPH AR16 se detectó principalmente en displasia severa en un 77,77%, el VPH AR18 en adenocarcinoma en un 29,41%. Conclusiones: Se confirmó la asociación de VPH de alto riesgo con carcinoma, displasia severa y adenocarcinoma. En tal sentido, la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino se reduce sensiblemente si se realizan controles citológicos periódicos con los que se puedan detectar lesiones preinvasoras, estas se pueden tratar fácilmente evitando su progresión y la aparición del cáncer invasor.

Palabras claves: Virus de Papiloma Humano, Lesiones preinvasivas, Cáncer de Cuello Uterino, Ecuador

Otto Eddy Giler Cantos. **EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) ASSOCIATED WITH PREINVASIVE LESIONS AND CERVICAL CANCER IN THE FEMALE POPULATION OF ECUADOR.** Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2024.

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV) is currently a major health threat worldwide, as it is directly related to the development of cervical cancer. Objective: To analyze the relationship between HPV infection and cervical cancer from an epidemiological point of view in women in Ecuador. Methodology: This is a descriptive, retrospective study with field design, not experimental. Medical records were reviewed from January 2018 to June 2022. 189 women who attended the SOLCA Hospital in Portoviejo-Ecuador with a cytological and histological diagnosis of cervical cancer were included, in whom the presence of HPV was detected in cervical cell samples. The study used the Chi-square test to analyze inferential statistics and identify significant associations, considering a value of $p < 0.05$ with a confidence level of 95%. Results: 68% of women between 31 and 50 years old had infection with high-risk genotypes. HPV16 was the most common in all age groups. HPV was present in all characteristics associated with marital status. Patients positive for viral infection in general, as well as for the identification of type-specific HPV, were located in all groups defined as basic, primary, secondary and higher education. 80.95% of HPV-positive women began sexual relations before the age of 20 and 81.66% had more than two sexual partners. 80.42% were HPV positive and presented suggestive cytological changes identified as LIE BG in 93.33%, HPV AR16 was the most reported in patients with cytological alterations. The HPV AR16 genotype was detected mainly in severe dysplasia in 77.77%, HPV AR18 in adenocarcinoma in 29.41%. Conclusions: The association of high-risk HPV with carcinoma, severe dysplasia and adenocarcinoma was confirmed. In this sense, the incidence and mortality from cervical cancer is significantly reduced if periodic cytological controls are carried out with which pre-invasive lesions can be detected; these can be easily treated, preventing their progression and the appearance of invasive cancer.

Key words: Human Papillomavirus, Preinvasive lesions, Cervical Cancer, Ecuador.

CAPÍTULO I

INTRODUCCION

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El Virus de Papiloma Humano (VPH) actualmente constituye una seria amenaza para la salud en todo el mundo, ya que se le relaciona directamente con el desarrollo del Cáncer de Cuello Uterino (CaCu). Esta infección, transmitida principalmente por contacto sexual, afecta a ambos géneros. La interrelación que guarda con el desarrollo de cáncer ha sido investigada durante décadas, y son numerosos los autores, quienes han concluido que los genotipos 16 y 18, son los tipos de VPH de alto riesgo más frecuentemente diagnosticados en los casos de cáncer de cuello uterino, sin embargo, cada vez existen más genotipos de alto riesgo que se asocian con cáncer cervical e incluso con carcinoma de vulva, vagina, ano y pene. Las variantes genéticas del VPH difieren entre sí hasta en 2% de su genoma, pero se ha determinado que algunos tipos se relacionan con lesiones más avanzadas o tipos histológicos más agresivos, aunque se desconoce la alteración específica de las funciones celulares entre los diferentes tipos de VPH oncogénicos. *(Ochoa-Carrillo FJ, 2014; Cárdenas Chávez A, 2022).*

El desarrollo de vacunas específicas contra el VPH ofrece esperanzas para prevenir el CaCu, que actualmente es una de las mayores causas de mortalidad en el mundo. Analizando los factores y cofactores del CaCu, el uso sistémico de la vacuna contra el VPH es sin duda la mejor opción preventiva frente a esta agresiva enfermedad. Aproximadamente el 90% de las muertes por cáncer de cuello uterino ocurren en países de ingresos bajos y medianos, lo que indica la necesidad de aumentar los programas de detección y prevención *(Lei J, 2020).*

Desde agosto de 2020, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la estrategia global para la eliminación del cáncer de cuello uterino como un problema de salud pública, esta tiene como umbral haber eliminado el cáncer cervical, cuando todos los países alcancen una tasa de incidencia de menos de 4 casos por cada 100,000 mujeres. Los objetivos y metas para el período

2020-2030 se basan en un enfoque integral que incluye la prevención, detección y tratamiento efectivo de lesiones precancerosas, diagnóstico temprano del cáncer y programas de manejo del cáncer invasivo **(WHA, 2020)**. Un programa de prevención que detecte el virus mediante pruebas moleculares para la detección, la vacunación y el tratamiento temprano de las lesiones precancerosas es esencial para reducir el impacto de la enfermedad relacionada con el VPH y permite una evaluación precisa del riesgo más eficaz que la citología **(Lei J, 2020)**.

Existe un vínculo directo entre el CaCu y el VPH, pero esto no significa que todas las mujeres infectadas con el VPH desarrollarán CaCu u otras neoplasias malignas, la citología, como examen de rutina para las mujeres que acuden al ginecólogo a consultas, puede presentar o detectar ciertas verrugas, que, en comparación con otros exámenes, pueden confirmar la presencia del VPH, a pesar de que el virus puede revertir por sí solo, entre el 80% y el 90% los casos se resuelven espontáneamente, sin embargo, hay riesgo de presentar lesiones precancerosas persistentes que evolucionan a cáncer invasivo **(Santos-López G, 2015; Cárdenas Chávez A et al, 2022)**.

La epidemiología del cáncer de cuello uterino por VPH en Ecuador es compleja e incierta, ya que los datos obtenidos en las investigaciones proporcionan diversos registros, los cuales difieren en términos de porcentaje de morbilidad y mortalidad. Hay muchas diferencias entre la prevalencia de las frecuencias genotípicas circulantes de VPH en Ecuador, probablemente por falta de estandarización o unificación de los métodos de diagnóstico utilizados. Uno de los factores clave en la incidencia de lesiones cervicales en la población ecuatoriana es la falta de pruebas y exámenes de detección **(Falcón-Córdova D, 2021)**.

Esto se debe a que muchas pacientes no se someten a exámenes ginecológicos de rutina ni siguen una vigilancia de las lesiones pre invasivas, por lo tanto, a menudo se les diagnostican en etapa avanzada, teniendo en cuenta que existe una estrecha relación entre la génesis de lesiones, la infección por VPH y diversos comportamientos sexuales, conductas, hábitos, nivel sociocultural, estado nutricional y la respuesta inmunitaria propia de la paciente.

Una de las variantes que no permite establecer un panorama epidemiológico conciso en el Ecuador y que está aumentando la diferencias entre los resultados obtenidos, proviene de las variables de medición que son objeto de análisis en diferentes estudios, debido a que los autores utilizan diferentes métodos, entre estas tenemos diferencia en 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, sin embargo deberían ser precisas. *(Falcón-Córdova D, 2021)*. De acuerdo con estos planteamientos se propone analizar la epidemiología del Virus de Papiloma Humano (VPH) y cáncer cervical en la población femenina del Ecuador.

I.1.- CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)

Harold zur Hausen postuló, a principios de la década de 1970, que probablemente el VPH era el agente causal del cáncer del cuello uterino, esto lo hizo ganador del Premio Nobel de Medicina en el año 2008. Antes de que Zur Hausen y sus colegas en su laboratorio en Alemania descubrieran y aislaran virus oncogénicos, el virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) era el más sospechoso y pocos científicos apoyaban la teoría de Zur Hausen. Unos años más tarde, la hipótesis del virus del herpes simple 2 fue rechazada porque su genoma no pudo detectarse en la mayoría de los tumores de cuello uterino *(Benuto ARE, 2009)*. Para probar su hipótesis, Zur Hausen inició un estudio exhaustivo del VPH en todo tipo de lesiones cervicales. A finales de la década de 1970, se disponía de tecnología de ADN para aislar el genoma de los virus del VPH identificados en las verrugas. Mediante análisis de hibridación y restricción, demostraron que los virus aislados de diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, por lo que continuaron clasificándolos como tipo 1, 2, 3, 4, etc. cuando se descubrieron nuevos subtipos del virus *(Benuto ARE, 2009)*.

En 1980, Lutz Gissman (profesor asociado en el laboratorio de Zur Hausen) identificó y aisló el genoma del VPH 6 de un condiloma acuminado y encontró el VPH 11 de un papiloma laríngeo utilizando la misma sonda viral. El punto de inflexión se produjo en 1983, cuando Dürst, Gissman y otros colaboradores de Zur Hausen aislaron el VPH16, y un año después el VPH18

a partir de muestras de Ca Cu. Más adelante se demostró que 60% a 70% de las mujeres con Ca Cu presentaba estos 2 tipos virales (*Benuto ARE, 2009*).

Esta fue la primera evidencia experimental sólida de la asociación del VPH con el Ca Cu. De esta forma, se fortaleció la hipótesis del VPH como agente causal del Ca Cu y creció en gran medida el interés por la investigación entre este virus y otras neoplasias genitales. Al continuar con la investigación, el grupo de Zur Hausen descubrió otros tipos virales y mecanismos moleculares en los que los VPH participan en la carcinogénesis (*Zur Hausen H, 2002; Benuto ARE, 2009*). En esencia todos los cánceres de cérvix tienen ADN de algún tipo de VPH de alto riesgo, sin embargo, la exposición al virus no es suficiente para originar o causar una neoplasia intraepitelial cervical (*Lizcano Soberón M, 2009*), por lo que se describen otros factores de riesgo como condiciones socioeconómicas bajas, consumo de tabaco, inicio de la actividad sexual a temprana edad, tener más de una pareja sexual, actividad sexual sin usar método de barrera, y edad temprana del primer embarazo (*Sarmiento Medina MI, 2020*).

Las lesiones producidas por el VPH en el cuello uterino tienen más probabilidades de afectar las mujeres en edad reproductiva, provocando cambios celulares que se transforman en lesiones de alto riesgo y pueden producir una neoplasia cervical. Aunque la mayoría de estas infecciones no se diagnostican porque suelen ser asintomáticas, resultan en una gran incertidumbre de salud pública porque pueden pasar desapercibidas, lo que impide el diagnóstico y la detección temprana por parte de los médicos, por eso se dice que es un enemigo silencioso (*Cárdenas Chávez A, 2022*).

Valderrama et al. (2007) mencionan que el 70,7% de los cánceres invasivos de cuello uterino en América son causados por los VPH 16 y 18. *Vera (2011)* destaca que el VPH 16 causa el 58,9% de este tipo de cáncer. *De la Rosa (2013)* muestra que los VPH 16 y 18 son comunes en el cáncer de cuello uterino. *Callejas (2017)* sostiene que el VPH juega un papel importante en el desarrollo de este cáncer. *López (2018)* menciona que los VPH 16 y 18 son las causas más comunes de cáncer de cuello uterino. *Chang (2018)* sugiere que los VPH 16 y 18 son responsables de 99% de estos tipos de cáncer. Finalmente, *Zavala (2020)* menciona que el VPH

es esencial para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, siendo los tipos 16 y 18 los más comunes.

Desde el año 2006, las vacunas contra el VPH han demostrado ser muy eficaces en la prevención de infecciones y lesiones genitales relacionadas en adolescentes de ambos sexos, con un alto margen de seguridad y una gran eficacia en la respuesta inmune a lo largo del tiempo (*FUTURE II Study Group, 2007; Garland SM, 2007; Paavonen J, 2009*). Para el año 2020 la tasa de incidencia reportada fue de 47 casos por 100.000 habitantes entre mujeres vacunadas y 95 casos por 100.000 habitantes entre mujeres no vacunadas (*Lei J, 2020*), y se evidenció que para el 2021 la incidencia de cáncer cervical disminuyó (*Falcaro M, 2021*), lo que convierte a la vacunación en una intervención eficaz en la prevención del cáncer de cuello uterino.

I.2.- AGENTE VIRAL

I.2.1.- CARACTERISTICAS DEL VIRUS

El virus de papiloma humano o papilomavirus es un miembro del género A que pertenece a la familia *Papillomaviridae*, y se ha clasificado en 5 géneros; alfa, que incluyen la mayoría de los virus de alto riesgo, beta, gamma, mu y nu (*Schiffman M, 2016; Okunade KS, 2020*). En cada especie se distinguen genotipos, tal como se denominan los VPH de forma más habitual, de los que se han identificado más de 200. La clasificación se realiza de acuerdo con la estructura del genoma viral y el tropismo a tejidos epiteliales humanos (*De Villiers EM, 2013*).

El género *Alphapapillomavirus* incluye genotipos que han sido descritos como causantes de cáncer, mientras que los *Betapapillomavirus* y *Gamma papillomavirus* producen infecciones generalmente asintomáticas, pero estados de inmunosupresión (trasplantes, infección por VIH, epidermodisplasia verruciformis, entre otros) pueden provocar que estos tipos produzcan papiloma cutáneo o aumenten la predisposición al cáncer de piel (*Doorbar, 2012*). Doce genotipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), también conocidos como genotipos de alto riesgo, han sido clasificados como cancerígenos para los seres humanos según la Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer. Los genotipos de bajo riesgo, incluidos el VPH

6 o el VPH 11, generalmente causan enfermedades benignas (**Egawa N, 2017**) mientras que otros genotipos clasificados como probables o posiblemente cancerígenos rara vez se encuentran en los estudios con la frecuencia necesaria para establecer una correlación evidente (**IARC, 2007**).

Es un virus desnudo, no posee envoltura lo que lo hace menos antigénico, tiene una cubierta que mide de 50 a 55 nanómetros (nm) de diámetro, presentando cápsides icosaédricas constituidas por 72 capsómeros. Se pueden producir formas filamentosas y tubulares por maduración defectuosa. Los viriones son resistentes a éter, ácido y al calor (50°C, 1h). Su genoma es un ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble hélice, con 5.748 a 8.607 pares de bases (bp) y está compuesto en aproximadamente en un 42 % de Guanina-Citosina (36%-59%) (**Doorbar, 2012; Chan CK, 2019**).

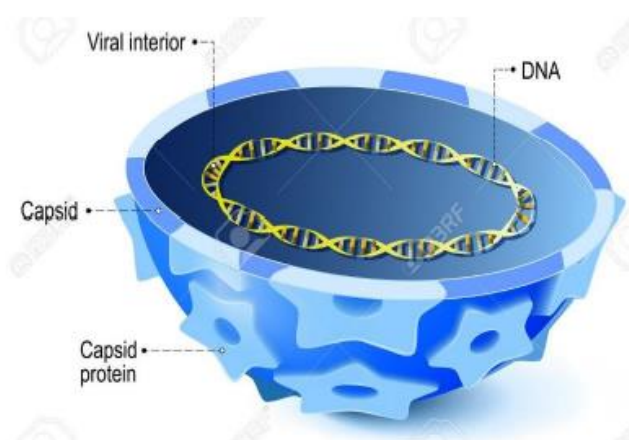


Figura 1. Virus y sus partes

<https://previews.123rf.com/images/designua/designua1701/designua170100028/69482016-.jpg>

I.2.2.- ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VPH

El genoma viral está organizado y dispuesto en bloques separados que consisten en regiones de lectura abierta (ORFs, open reading frame). Estas regiones han sido designadas como tempranas (E) que codifican para proteínas relacionadas con la replicación (E1), transcripción (E2) y

transformación celular (E6 y E7), o tardíos (L) que codifican proteínas de la cápside (L1 y L2); además poseen una región reguladora no codificante de aproximadamente entre 400 a 1.000 bp, la cual se denomina región no codificante o región larga de control (LCR) o región reguladora superior (URR), que contiene secuencias de control para la replicación y expresión genética del VPH. (**López-Saavedra A, 2006; Lizcano-Soberón M, 2009**).

Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros icosaédricos (**Premoli G, 2005**). La proteína L1 contiene 5 monómeros de 55-kDa y, la proteína L2 tiene 12 copias de 74-kDa, posiblemente asociadas con 12 capsómeros pentavalentes (**Trus BL, 1997; Finnen RL, 2003**). Cada cápside envuelve una copia del ADNc asociado a las histonas centrales: histonas H2a, H2b, H3 y H4 (**Larsen PM, 1987; Santos-López G, 2015**). La expresión de E6 y E7, junto con E1, E2, E4 y E5, son esenciales para la replicación del genoma viral y la síntesis y liberación de viriones, pero también desempeñan un papel clave en la transformación celular (**Doorbar, 2012**). (Figura 1).

Las proteínas E6 y E7 se han estudiado ampliamente y se sabe que tienen una importancia en la transformación celular. Por ejemplo, la proteína E6 de los virus de alto riesgo puede unirse a la proteína supresora de tumores p53 e iniciar su degradación. Esto significa que las células infectadas no entran en el proceso apoptótico y pueden seguir albergando el virus. Algo similar ocurre con la proteína E7, que se une a la proteína supresora de tumores pRB e induce su degradación, con consecuencias similares. La proteína E6 y su efecto sobre p53 participan selectivamente en la distinción entre virus de alto y bajo riesgo. Los primeros tienen una proteína E6 muy activa contra p53, mientras que la E6 de los virus de bajo riesgo tiene una baja afinidad por p53 y estos casi no tienen efecto sobre ella (**Lizcano M, 2009; Moody CA, 2010; Leto M, 2011**).

En las etapas tempranas de la infección los genes E6 y E7 son reprimidos por la proteína E2; pero, cuando el genoma viral se integra al genoma celular, se interrumpe el gen E2 y se pierde la síntesis de su proteína y por tal motivo las proteínas E6 y E7 se incrementan, con lo cual la célula puede ser transformada, immortalizada y consecuentemente puede aparecer el cáncer

(Wentzensen N, 2004; Lizcano M, 2009; Moody CA, 2010).

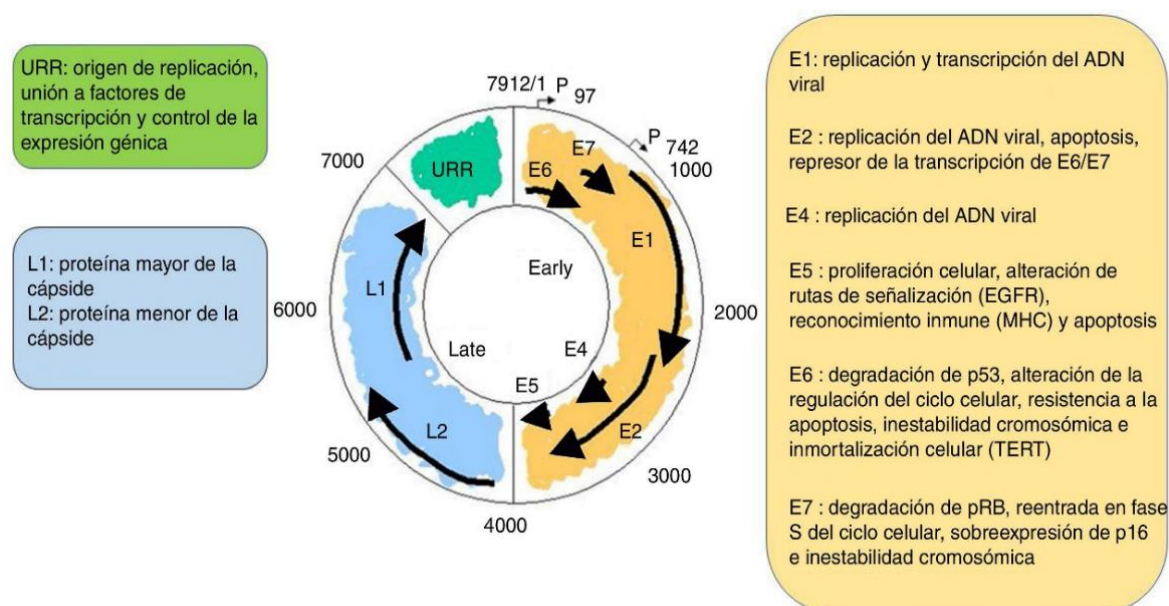


Figura 2. Estructura del papiloma virus humano y función de sus proteínas virales.

Doorbar, 2012. [http://refhub.elsevier.com/S0213-005X\(19\)30122-3/sbref0350](http://refhub.elsevier.com/S0213-005X(19)30122-3/sbref0350)

I.2.3.- CLASIFICACION DEL VPH

La clasificación de los papilomavirus es algo complicada por varios factores. A diferencia de otros virus, los papilomavirus no provocan una respuesta inmune humoral consistente en humanos u otros mamíferos, no pudiendo desarrollar un sistema de clasificación por serotipos y no se dispone de modelos celulares de infección o animales experimentales (**Van Doorslaer K, 2011; Bernard HU, 2011**).

Se utilizan dos criterios básicos para la clasificación inicial de los papilomavirus a) el huésped, ya que es un virus altamente específico de especie, y b) las secuencias genéticas que permiten distinciones más finas entre diferentes aislados (**Bernard HU, 2011**). La secuencia del gen L1 es el más comúnmente utilizado y altamente conservado para la taxonomía de los papilomavirus, aunque también se han utilizado otros genes como el E6 y el E7. Existe un nuevo tipo de papilomavirus cuando la secuencia del gen L1 difiere de los tipos de virus conocidos en más del 10%. Si la diferencia está entre el 2 y el 10%, se clasifican como subtipos de virus y si la

diferencia es inferior al 2%, se definen como variantes del virus (**Picconi MA, 2000; De Villiers EM, 2013**). Un hecho importante que puede causar confusión es que, desde el hallazgo de los papilomavirus, se empezó a utilizar la palabra tipo y un número para describir los diferentes virus descubiertos. Esto puede llevar a suponer que un tipo es equivalente a una especie de papilomavirus (**Bernard HU, 2010; Bernard HU, 2011**).

Los virus de la familia *Papillomaviridae* se clasificaron por primera vez como una subfamilia de la familia *Papovaviridae* en 1962, pero se reclasificaron como una familia separada en 2002. Según la actualización de 2020 de la International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), la familia *Papovaviridae* se divide en dos subfamilias: la *Firstpapillomaviridae* y la *Secondpapillomaviridae*. La subfamilia *Firstpapillomaviridae* contiene 133 especies en 53 géneros, y la subfamilia *Secondpapillomaviridae* contiene 1 género (**Ochoa-Carrillo FJ, 2014; International HPV Reference Center, 2023**).

En cuanto a los papilomavirus que afecta a los humanos, Virus del Papiloma Humano (VPH), el Centro Internacional de Referencia del Virus del Papiloma Humano del Instituto Karolinska informa que hasta 2021 ha identificado 228 diferentes tipos de VPH. Los VPH que afectan la región anal genital pertenecen al género *Alphapapillomavirus*. Este género se divide en dos grupos con base a sus propiedades oncogénicas. Un grupo de bajo riesgo asociado principalmente con verrugas genitales benignas como los condilomas acuminados y la papilomatosis respiratoria recurrente, entre otras y un grupo de alto riesgo que incluyen los VPH 16 y 18, considerados los más virulentos y responsables del 70% de los casos de cáncer cervical invasor (**De Villiers EM, 2013; Santos-López G, 2015; de Sanjosé S, 2018; Chan CK, 2019**). (Tabla 1).

I.2.4.- HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN CERVICAL POR VPH

La infección por VPH es esencialmente una enfermedad de transmisión sexual. Así, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena de transmisión epidemiológica y pueden ser portadores asintomáticos, vectores e incluso víctimas de la infección por VPH. Por lo tanto, los factores asociados con la infección por VPH están inherentemente relacionados con el

comportamiento sexual, incluida la edad en la que comienza la actividad sexual, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y el contacto sexual con personas de alto riesgo **(Castellsagué X, 2008)**.

Las infecciones genitales por VPH se pueden detectar en el cuello uterino, la vagina y la vulva de las mujeres, glándula masculina, prepucio, piel del pene y escroto. También en los tractos anal y perianal de mujeres y hombres **(Lizcano Soberón M, 2009)**. La infección por VPH es muy común en los jóvenes, pero la mayoría de las mujeres infectadas se resuelven espontáneamente y sólo una minoría persiste **(Schlecht NF, 2001)**. Debido a que el VPH infecta el epitelio cervical sin ingresar al torrente sanguíneo, las partículas del VPH no están expuestas de manera efectiva al sistema inmunológico. Como resultado, la vigilancia inmunitaria típica, incluido el tráfico de células especializadas desde los sitios de infección hasta los órganos linfoides secundarios, disminuye o se ve afectada. Además, una vez dentro de la célula, las partículas del virus del papiloma pueden utilizar múltiples mecanismos para suprimir la respuesta inmunitaria necesaria para eliminar la infección **(Lizcano Soberón M, 2009)**.

La historia natural del cáncer de cuello uterino incluye células del cuello uterino con formas histológicas específicas conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIC I (displasia leve) y NIC II (displasia moderada). Hay una progresión gradual de etapas que indican una anomalía. NIC III (displasia grave/carcinoma in situ) y finalmente carcinoma invasivo **(Woodman CBJ, 2007; Cohen PA, 2019)**. El ciclo de vida del VPH comienza así: con la infección de la capa basal del epitelio, debido a pequeñas microabrasiones que altera la barrera epitelial **(Woodman CBJ, 2007; Albert E, 2020)**.

Para garantizar su persistencia el VPH necesita infectar células basales con rasgos de células madre con capacidad de reproducirse, como ocurre en los epitelios de transición en la unión exo-endocervical y ano-rectal **(de Sanjosé S, 2018)**. En la medida que las células epiteliales se diferencian, el virus se replica para generar y liberar nuevos viriones hacia el exterior. Los virus principalmente los de alto riesgo alteran el ciclo celular normal y promueve la división celular continua con proliferación epitelial. monoclonal de células indiferenciadas y acumulación de daño genético **(Okunade KS, 2020)**.

Los VPH de alto riesgo han desarrollado varios mecanismos para evadir la respuesta inmune del huésped, facilitando la persistencia viral y la progresión de la enfermedad. Entre estos mecanismos se incluyen el hecho de que este virus tiene un ciclo de vida intraepitelial y no lítico, evitando así la inducción de una respuesta inflamatoria; además, la mayoría de las proteínas no estructurales se expresan en niveles muy bajos en comparación con otros virus, y las proteínas tardías que ayudan a formar la estructura del virión se expresan sólo en las capas superiores del epitelio estratificado (**Toro-Montoya AI, 2010; Bordignon V, 2017**). En las primeras etapas de la infección, el virus suprime la inflamación aguda y evita el sistema inmunológico para asegurar su supervivencia. Luego, en una etapa tardía de la infección, las células transformadas por el VPH inician un proceso inflamatorio crónico que promueve la progresión de las lesiones precancerosas (**Smola S, 2017**).

La infección persistente del epitelio ano genital con un tipo de alto riesgo durante más de cinco años se asocia con el desarrollo de cáncer. Este largo intervalo entre la infección inicial y el desarrollo del cáncer implica que, además de la infección persistente por VPH de alto riesgo, los factores ambientales y del huésped pueden promover la progresión de la malignidad (**Toro-Montoya AI, 2010**). Aunque el virus infecta a hombres y mujeres por igual, la enfermedad afecta más a las mujeres porque las células del cuello uterino son sensibles al VPH (**de Sanjosé S, 2018**).

I.2.5.- PATOGÉNESIS

La infección por VPH que progresa a cáncer implica múltiples procesos, como la integración del genoma viral, la división celular descontrolada y la participación de cambios celulares y epigenéticos (**Woodman CBJ, 2007**). Después de la infección primaria con un virus de alto riesgo como el VPH16, su genoma persiste como un episoma, manifestándose inicialmente como lesiones intraepiteliales de bajo grado.

El VPH de alto riesgo induce la transformación celular como resultado del aumento de la expresión de las proteínas virales E6 y E7, lo que lleva a la integración del genoma viral al

celular (**Fudulu A, 2019**). Cuando se integra el ADN viral, el ADN celular sufre una serie de mutaciones que inducen la proliferación celular e inhiben los mecanismos celulares apoptóticos (**Chan CK, 2019**). La proteína viral E6 se une a la p53 del huésped, una proteína supresora de tumores, induciendo su degradación y aumentando así la proliferación celular (**Albert E, 2020**).

Por otro lado, la proteína viral E7 se une a la proteína del retinoblastoma (pRb), otra proteína supresora de tumores, provocando su inactivación y degradación, y también estimula la actividad de la telomerasa (**Chan CK, 2019; Fudulu A, 2019; Sichero L, 2020**). Se ha informado que tanto E6 como E7 pueden formar complejos con cientos de proteínas de la célula huésped (**Neveu G, 2012; Schiffman M, 2016**). La integración viral también da como resultado la inactivación de la expresión de E2, que es un inhibidor importante de E6 y E7, y también da como resultado la eliminación del gen del huésped. Aunque el proceso oncogénico comienza con la activación de E6 y E7, otro conjunto de factores debe acumularse en los genes del huésped que conducen a un fenotipo de cáncer invasivo (**Schiffman M, 2016; de Sanjosé S, 2018**).

El virus se integra al genoma de células con características de célula madre, lo cual le permite establecer una infección persistente que puede eventualmente progresar hacia una lesión intraepitelial de alto grado o un carcinoma (**Chan CK, 2019; Woodman CB, 2007**). Hasta el momento es imposible predecir con certeza cuáles lesiones pre malignas van a evolucionar a un cáncer, por lo tanto, la mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado son tratadas, aunque algunos grupos no están de acuerdo con esto, ya que solo una minoría de ellas se transformarán en un cáncer invasor (**Schiffman M, 2016; Moscicki A-B, 2020**).

La respuesta inmune celular parece ser la responsable de que las infecciones sean autolimitadas; sin embargo, el virus tiene la capacidad de evadir el sistema inmune, lo cual es favorecido por la infección de carácter intraepitelial, sin viremia ni citólisis, que evita la liberación de citoquinas proinflamatorias que activan células presentadoras de antígenos, para que se pueda iniciar una respuesta inmune efectiva (**Schiffman M, 2016**). La búsqueda de anticuerpos contra el VPH en personas expuestas naturalmente mostró que sólo el 20% de las mujeres mayores de 20 años no vacunadas tienen anticuerpos contra el VPH16, y esos anticuerpos no protegen contra la enfermedad cervical con tanta eficacia como se observa

después de la vacunación (*de Sanjosé S, 2018*). En algunas situaciones, aunque el virus parece desaparecer, puede persistir y pasar desapercibido para el sistema inmunológico durante muchos años, reactivándose en situaciones como la menopausia, la infección por VIH o el trasplante de órganos (*Schiffman M, 2016; de Sanjosé S, 2018*).

I.2.6.- DIAGNÓSTICO DE LESIONES DE CUELLO UTERINO Y VPH

I.2.6.1.- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS CONVENCIONALES

El diagnóstico de las infecciones manifestadas por VPH suele ser clínico, y las posibles infecciones sub-clínicas, asintomáticas o latentes, y la necesidad de identificar la infección viral y el genotipo asociado (VPH AR/VPH BR) han fomentado el desarrollo de muchos métodos de diagnóstico en los últimos años (*Peralta-Zaragoza O, 2013*).

Las técnicas disponibles para el diagnóstico de infección cervical por VPH incluyen, las técnicas morfológicas, las cuales sugieren la presencia de la infección viral, mediante la evaluación de cambios morfológicos en el tejido examinado, tales como citología, histopatología, colposcopia y microscopia electrónica; técnicas serológicas, fundamentadas en la detección de anticuerpos circulantes y la respuesta inmunológica a nivel celular, inducida por la infección; los métodos inmunohistoquímicos, que permiten la detección de antígenos virales en la lesión cervical; y las técnicas basadas en biología molecular, ya sea por ensayos de hibridación o amplificación, que permiten detectar el genoma y/o identificar el genotipo viral involucrado (*Sendagorta-Cudós E, 2019*).

I.2.6.1.1.- DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

La evaluación citológica de extendido cervico-vaginal con la prueba de Papanicolaou (PAP), introducida hace más de 50 años, ha sido una herramienta poderosa en la detección de lesiones cervicales benignas y malignas. Desde una perspectiva de salud pública, esta prueba se utiliza para cuatro indicaciones específicas: como método para la detección primaria de CC, para la evaluación pronóstica y el seguimiento de lesiones de bajo grado, para el control curación

postratamiento y evaluación de lesiones de significado incierto que pueden provocar lesiones de bajo grado (**Contreras H Rosa, 2015**). Para los programas de despistaje y tamizaje, esta técnica es una herramienta muy útil, por su bajo costo, fácil realización y amplia difusión, no obstante, tiene poca reproducibilidad y una sensibilidad y especificidad variable dependiente de la experiencia del personal que la realiza. Como consecuencia, se estima que aproximadamente el 50 % de las infecciones VPH positivas pasan desapercibidas por PAP (**Ferenczy A, 2002**).

Los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical, derivados de las investigaciones que conllevaron a evidenciar la relación entre la infección por VPH AR y el desarrollo de CaCu, motivaron a los representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales relacionados con este tema, a realizar una reunión de consenso en Bethesda, Maryland, EEUU; cuyo resultado fue un nuevo sistema de nomenclatura para los informes citológicos ginecológicos, conocido como el Sistema o Clasificación de Bethesda. La parte clave de esta clasificación fue la elaboración de un sistema binario para catalogar las anormalidades celulares pre-neoplásicas en el extendido citológico, denominándolas LIE BG, la cual se corresponde con las NIC I y además se sumaron en este renglón las alteraciones celulares producidas por los VPH; el otro renglón se denominó LIE AG (incluyen NIC II y III) (**Bergeron C, 2003; ASC, 2023**).

I.2.6.1.2.- DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Evaluación que permite evidenciar la presencia de lesiones histopatológicas cervicales, pero no permite identificar directamente al VPH, sino determinar la presencia de lesiones precancerosas o cáncer, las cuales pueden estar asociadas a la infección viral. El diagnóstico histopatológico preciso de la NIC es subjetivo y susceptible a variaciones entre observadores; éste puede ser utilizado para sugerir la presencia de una infección cervical por VPH, por observación de características tisulares típicas de dichas infecciones, como son hiperplasia epitelial, o acantosis y vacuolización citoplasmática degenerativa, o coilocitosis, en queratinocitos terminalmente diferenciados, con núcleos atípicos (**Cañadas M, 2008; Toro R, 2016**).

I.2.6.1.3- DIAGNÓSTICO COLPOSCÓPICO

Fue introducida en 1925 por Hinselman, consiste en la exploración del tracto genital inferior empleando un equipo con distintos aumentos, sin preparación y luego de la aplicación de ácido acético al 5% que permite identificar y delimitar una posible lesión en el cuello uterino, la cual será posteriormente estudiada histológicamente a través de una biopsia.

El examen se puede realizar en cualquier momento del ciclo, fuera del periodo menstrual siendo el momento óptimo durante la fase estrogénica cuando el moco cervical es abundante y acuoso y facilita el examen endocervical (*Andía D, 2018*).

La colposcopía es un método de diagnóstico indirecto de la infección por VPH, que emplea un microscopio de campo estereoscópico, de baja resolución, para el examen visual del cuello uterino, bajo aumento. Un elemento clave en el examen colposcópico, es la observación de las características del epitelio cervical después de la aplicación sucesiva de solución salina isotónica, solución de ácido acético (3,00 y 5,00%) y solución de Lugol iodado (*Andía D, 2018*).

Las principales indicaciones para realizar colposcopia son:

- Cuello uterino de aspecto sospechoso
- Citología que reporte NIC 1, NIC 2 y NIC 3
- NIC 1 con más de 12 a 18 meses en la citología
- Calidad insatisfactoria persistente en la citología
- Infección por virus de Papiloma Humano
- Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético
- Resultados positivos en la inspección visual con solución yodo- yodurada de lugol (*Andía D, 2018*).

I.2.6.2.- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

El método de recuperación del ADN es un importante determinante del éxito de la amplificación del ADN de VPH. Además, considerando la relación que existe entre tipos específicos de VPH con el estado y la evolución de la infección, es importante conocer el tipo viral involucrado en una patología dada para arribar a un diagnóstico más preciso, tratamiento y seguimientos

adecuados. Existen trabajos que reflejan una gran variabilidad en cuanto a sensibilidad y especificidad de los distintos métodos empleados en la evaluación de la infección por HPV. Por otro parte debido a las ventajas, desventajas y/o limitaciones que presentan los distintos procedimientos moleculares para la detección de infección viral, es importante el uso combinado de los mismos, tal que permitan con alta sensibilidad y especificidad detectar la presencia de infección viral y determinar el genotipo de VPH (*De Guglielmo CZ, 2008*).

I.2.6.2.1.- MÉTODOS DE HIBRIDACIÓN MOLECULAR

- Southern Blot (SB). Es considerado el “Standard de oro”. Las muestras con alta carga viral pueden ser analizadas en forma confiable por esta técnica, mientras los que tienen baja carga viral pueden ser analizados únicamente por técnicas muy sensibles.

- Sistema de Captura de Híbridos (SCH). Proporciona una sensibilidad cercana a la PCR y detecta 13 tipos de VPH de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,45,52,56,58,59,68) y 5 de bajo riesgo oncogénico (6,11,42-44). Esta estandarizado y es reproducible. No hay posibilidad de error durante el procesamiento porque el software invalida la corrida cuando los controles positivos y negativos reportan lecturas inesperadas. Según la literatura resulta un adecuado método para estudios epidemiológicos grandes por su reproductibilidad, buena sensibilidad y fácil muestreo (*González Losa MR, 2008*). Este método no discrimina los diferentes tipos de VPH hallados en una infección múltiple (*Qu W, 1997*).

- Hibridación in situ sobre muestras biológicas (HIS). Detecta VPH en células, asimismo permite demostrar el ADN de VPH directamente en la pieza histológica.

- Hibridación in situ sobre filtro (HISF). Similar al Southern Blot pero de realización más sencillo. Además, las muestras que tienen alta carga viral pueden ser analizadas en forma confiable por esta técnica.

I.2.6.2.2.- REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Esta técnica presenta una sensibilidad aproximada del 90%, con un intervalo más compacto (84,9%-100%) y no varía con la edad. Mientras que la especificidad se incrementa con la edad y resulta más baja que en la citología (**Cox T, 2006**). Los resultados obtenidos con las PCR están sujetos al nivel de detección de la prueba molecular, pues la cantidad de ADN del virus en la muestra puede resultar insuficiente, tanto por una baja carga viral presente, como por el lugar de toma de muestra biológica, lo que no permitiría la detección del genoma viral mediante este método (**Castle P, 2002**). Algunos autores señalan que el límite de sensibilidad de la PCR es de 10 copias del ADN viral entre un millón de células. Otros, señalan que la distribución del ADN viral en las lesiones es focal, por lo que en células adyacentes que presentan los mismos cambios morfológicos, se pueden obtener resultados distintos en la detección de dicho ADN (**Aedo S, 2007**).

El ADN de VPH puede ser amplificado selectivamente mediante una serie de reacciones que incrementan la secuencia viral presente en las muestras biológicas. De acuerdo a la literatura la sensibilidad y especificidad de los métodos PCR puede variar dependiendo solamente de las siguientes condiciones: métodos de muestreo; transporte; sets de primers; el tamaño de los productos de la PCR; condición de la reacción; funcionamiento del DNA polimerasa empleada en la reacción; procedimientos de extracción de ADN; cantidad de ADN de HPV amplificado y habilidad para detectar múltiples tipos (**Qu W, 1997**). Muchos procedimientos están disponibles para evitar estos potenciales problemas empleando protocolos para detección de ADN de VPH. Todos los métodos basados en la PCR tienen limitaciones para la detección de infecciones múltiples debido al número de tipos de HPV detectables. Otro problema es la diferencia en la sensibilidad para distinguir tipos de VPH entre diferentes sistemas usados y la reproducibilidad de los diferentes métodos de VPH para la determinación del tipo exacto de VPH en la muestra.

- **PCR en Tiempo Real.** En la actualidad, las técnicas de detección y genotipificación de los VPH utilizan herramientas moleculares como el ensayo de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en Tiempo Real en la cual la detección y cuantificación del ADN se realiza mediante el uso de reporteros fluorescentes que permiten que la detección de los productos amplificados suceda en cada ciclo de la reacción. Estos estudios de genotipificación son de mucha importancia en la investigación del comportamiento clínico, ya que determinara la evolución de

las lesiones, permite el desarrollo de nuevas vacunas y sirve como herramienta en la epidemiología de las infecciones (*Gradissimo A, 2017*).

I.2.7.- EPIDEMIOLOGIA DEL VPH

La infección por VPH en el mundo es la más común y la más diseminada de todas las infecciones de transmisión sexual (*Okunade KS, 2020*). A nivel mundial, la prevalencia de la infección por VPH de alto riesgo es de 10,4% en mujeres con citología normal, pero puede alcanzar valores hasta de 36,5% en países en vía de desarrollo (*de Sanjosé S, 2007; Ochoa-Carrillo F, 2015*). Esta variación en la prevalencia de la infección en las diferentes regiones del mundo es el resultado, en gran parte, de la calidad de los programas de tamización, lo cual explica la correlación inversa entre las tasas de cáncer cervical y el estado económico del país; es así como en los países y regiones con más pobreza, el cáncer cervical puede ser el tipo de neoplasia más frecuente.

Se han registrado evidencias de múltiples factores de riesgo asociados con la infección persistente por VPH; entre otros, el mayor número de compañeros sexuales de un individuo o de su pareja, la actividad sexual a una edad temprana, la historia de otras enfermedades de transmisión sexual (*Moscicki A-B, 2020*), la coinfección con otros tipos de VPH de alto riesgo, los altos niveles hormonales, el estado inmune del hospedero, y los polimorfismos en el gen de la p53 (que participa en el control y eliminación de la infección) (*Okunade KS, 2020*). Por lo tanto, la infección por un virus de alto riesgo por sí sola, podría no ser suficiente para el desarrollo de cáncer cervical. La infección se presenta por lo general entre las edades de 18 y 30 años; sin embargo, el cáncer cervical es más común después de los 35 años de edad, debido a la progresión lenta de la enfermedad en la mayoría de los casos, y aproximadamente el 20% de las mujeres infectadas no van a tener nunca infección activa persistente ni ADN-VPH detectable (*Moscicki A-B, 2020*).

A nivel mundial, la infección por VPH alcanza su punto máximo en mujeres jóvenes menores de 25 años y comienza a disminuir hasta la madurez, cuando la infección se estabiliza. Sin embargo, en América Central y del Sur se observa un segundo pico en mujeres de alrededor de

40 años y en África occidental en mujeres de alrededor de 55 años. Este segundo repunte es menos pronunciado en el Sur Este asiático, el sur de Europa y el sur de África; en otras partes del mundo este repunte no se observa (**Demarco M, 2020**).

El VPH puede afectar hasta el 20% de la población en un momento dado; la incidencia de infección varía según el tipo de VPH, el grupo de edad de la población y la preferencia del virus por las mucosas o el tejido cutáneo. Este tipo de infección afecta al 10,4% de las mujeres en todo el mundo. **Chesson et al., 2014** estimaron que mujeres y hombres tienen un 49,1% de probabilidad de adquirir el VPH desde el inicio de las relaciones sexuales hasta los 44 años con una sola pareja y hasta un 99,9% de probabilidad con más de 5 parejas sexuales, **White EA, 2012; Fudulu A, 2020**, informaron que el riesgo promedio de infección por VPH desde el inicio sexual hasta los 70 años es de 82,2 a 86,2 % para las mujeres y de 89,9 a 92,2 % para los hombres; 100 veces más probable en personas que han tenido más de 15 parejas sexuales en un año.

Sin embargo, muchas de estas infecciones son transitorias y no tienen ningún efecto clínico; en las mujeres, se estima que el 90% de las infecciones por VPH se eliminan o el 90% desaparecen en 2-3 años (**Rodríguez AC, 2008; Winer RL, 2011**). **Ochoa-Carrillo (2014)** mencionó que el 42,5% del mundo tiene VPH en algún momento de su vida. **Bruni et al (2010)** informaron que un promedio del 11,7% (rango: 6,1-35,5, dependiendo de la geografía mundial y la edad) de las mujeres en todo el mundo con muestras cervicales y vaginales normales tienen infección por VPH.

Basados en su capacidad oncogénica los VPH se han clasificado en bajo riesgo (BR) y alto riesgo (AR). Los genotipos de BR más comunes en el continente americano y europeo son el 6 y el 11, aunque son menos frecuentes en África y Asia (**Kombe Kombe AJ, 2021**); el VPH 6 es el más común de los tipos de BR en el continente americano: 0,9% en Latinoamérica y 2% en Norteamérica; es menos frecuente en Asia con un 0,2%. Los tipos de VPH más comunes a nivel mundial, en mujeres con CCV normal son los tipos de AR o de mayor capacidad oncogénica, tales como los tipos 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51, y 56.

McQuillan y col. (2017) reportaron en EEUU que la prevalencia de los VPH-AR fue de 22,7%

en adultos en edades comprendidas entre los 18 y 59 años: 25,1% de prevalencia en los hombres y 20,4% en las mujeres. A nivel mundial, se estima que el 22,5% (95% intervalo de confianza: 21.9% a 23.2%) de las infecciones producidas por el VPH, es a causa del VPH-16. Las regiones del mundo que tienen menor incidencia de infecciones por el VPH-16 son África del Sur con 13,7%, África del Este con 11,3% y África del Oeste con 11,1%; le siguen Norteamérica con 24,3%, Oeste de Europa con 24,4%, el Sur de Europa con 28,9% y el Sureste Asiático con el porcentaje más alto con 32,3%. El VPH de AR más frecuente después del VPH- 16 a nivel internacional es el 18 y, el VPH-45 es el menos frecuente con un 0,5% entre los VPH-AR. El VPH-31 es especialmente más frecuente en Europa con un 2,3%; el VPH-52 se encuentra en un 2,3% en Norteamérica, un 2,4% en África y en un 0,7% en Asia (**Bruni, 2010**).

1.2.8.- SITUACIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA INFECCIÓN POR VPH EN EL ECUADOR

Los estudios de tamizaje molecular desempeñan un papel fundamental en la investigación epidemiológica, ya que permiten comprender la prevalencia de las variaciones genómicas y las frecuencias genotípicas en enfermedades infecciosas como el Virus del Papiloma Humano (VPH). A través de una revisión bibliográfica exhaustiva, se ha observado que en América del Sur se han llevado a cabo investigaciones limitadas en este campo. Estos estudios señalan que los genotipos VPH 16, VPH 18 y VPH 58 son los tipos de alto riesgo más frecuentes en países como Brasil, Argentina, Colombia y Ecuador (**Zhang Q, 2017; Bruni L, 2019; Carrión Ordoñez JI, 2019**).

En años recientes, se han realizado investigaciones sobre las variantes del VPH que causan cáncer de cuello uterino en Ecuador. Un estudio realizado en 2016 reveló que la prevalencia del VPH es más alta en comparación con otros países sudamericanos. Se encontraron más casos en mujeres de 30 a 39 años, seguidas por el grupo de 20 a 29 años, en un periodo entre 2008 al 2013. Estos estudios también señalan que varios genotipos virales de VPH se detectan con frecuencia en mujeres ecuatorianas, incluyendo el VPH 33 y el VPH 11, aunque el genotipo 16 fue el más común tanto en infecciones únicas como en coinfecciones por el VPH (**García Muentes GD, 2016**).

En otras regiones de Ecuador, como la provincia de Azuay en 2015, se encontró una alta prevalencia de genotipos de bajo riesgo como el 42 y el 54, y de alto riesgo como el 66 y el 68. Sorprendentemente, solo un 2,8% de mujeres tienen genotipos virales susceptibles a las vacunas distribuidas por el Ministerio de Salud Pública (**Cabrera JA, 2015**).

En la región Sur del Ecuador, que incluye Loja, Zamora y el Oro, se observó que aproximadamente el 64.5% de las pacientes con diagnóstico de lesiones pre malignas o malignas tenían resultados positivos para el VPH. Los genotipos 16 y 18 fueron los más prevalentes, seguidos por el 51 y el 58. Además, los genotipos 16, 18 y 51 fueron comunes en los diagnósticos citológicos de lesiones cervicales (**Dalgo Aguilar P, 2017**).

En la ciudad de Quito, se realizó un tamizaje en el Hospital Oncológico de SOLCA, que reveló una alta prevalencia de VPH, alcanzando el 86%. Los genotipos más predominantes fueron el 16 y el 58, con una baja prevalencia del VPH 18. Se observaron variantes europeas del VPH 16 y del sub linaje A2 para el VPH 58. El genotipo 16 fue el más común en las lesiones precancerosas y cancerosas (**Moro Rodríguez JE, 1994; Mejía L, 2016**).

En resumen, estos estudios epidemiológicos en Ecuador indican una alta prevalencia de VPH, con variaciones genéticas significativas y tasas de incidencia variables en diferentes regiones del país. La detección temprana es importante en la lucha contra el cáncer cervical. La necesidad de estrategias de prevención primaria, como la educación sexual y la vacunación, se destaca a la luz de estos hallazgos.

En la región costera del Ecuador, se ha identificado un factor de riesgo relacionado con las variantes genéticas de los diferentes genotipos del VPH al menos en un 2%, aunque estos marcadores genéticos han sido insuficientemente estudiados en el país, lo que dificulta tener una información completa de las frecuencias genotípicas (**Cruz Gómez JF, 2013**).

Es importante destacar que los genotipos VPH 16 y VPH 58 han demostrado ser prevalentes en varias regiones de Ecuador, lo que concuerda con datos a nivel mundial. Sin embargo, las tasas de incidencia pueden variar significativamente en diferentes ciudades ecuatorianas, siendo más

altas en lugares como Cuenca y más bajas en Quito (**Beyoda Piloza CH, 2018**).

Además, se ha observado que factores de riesgo como el número de parejas sexuales y el uso del preservativo pueden influir en la prevalencia del VPH. La mayoría de la población estudiada tenía entre 2 y 4 parejas sexuales y el 17,98% solo usa preservativos. Además, un alto porcentaje (86,32%) tenía una educación primaria y el 82,05% vivía en zonas rurales (**Estrada Cherres JP, 2018**).

Rivera et al (2018) en sus estudios epidemiológicos han revelado que el cáncer cervical es una preocupación significativa en Ecuador, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. A pesar de esto, el diagnóstico primario aún se basa en técnicas que no son moleculares en muchos centros hospitalarios del país, lo que destaca la necesidad de una mayor implementación de pruebas del VPH y, en última instancia, una mejor gestión de esta enfermedad. En una investigación más amplia llevada a cabo por el equipo de **Bedoya Piloza CH (2018)**, se destacó la existencia de dos linajes genéticos del VPH 16 en la población ecuatoriana: los linajes europeos y asiáticos. Según la literatura científica, los linajes asiáticos del VPH 16 (D1, D2 y D3) tienden a ser más agresivos que sus contrapartes europeas (A1, A2, A3), lo que puede acelerar la aparición de lesiones cervicales precancerosas. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar el linaje del VPH 16 al tomar decisiones sobre el tratamiento (**Rivera et al, 2018**).

I.2.9.- PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

I.2.9.1.- Prevención primaria: Se trata de intervenciones destinadas a prevenir el desarrollo de enfermedades o problemas de salud mediante el control de factores causales, predisponentes o condicionantes (**Nogueira-Rodríguez A, 2019**). El uso de condones puede reducir el riesgo de infección por VPH y lesiones relacionadas (**Wen LM, 1999; Manhart LE, 2002**). Sin embargo, debido al contacto con el área genital descubierta, no puede prevenir completamente la infección y solo brinda protección parcial. La circuncisión parece reducir las tasas de infección en los hombres, acortar los tiempos de eliminación viral y reducir el riesgo

de infección en las mujeres (**Tobian AAR, 2009**). Limitar el número de parejas sexuales puede reducir el riesgo de infección por VPH. La abstinencia sexual es la única forma segura de prevenir la infección por VPH (**Wen LM, 1999**).

I.2.9.2.- Vacunas profilácticas contra VPH: la prevención mediante la vacunación es la alternativa profiláctica frente a la infección por VPH, la cual sirve para evitar la infección persistente, constituye la mejor estrategia preventiva a largo plazo frente a las neoplasias y verrugas anogenitales (**Arbyn M, 2012**). Las vacunas hasta el momento aprobadas son Cervarix® (Vacuna bivalente), Gardasil® (Vacuna tetravalente) y Gardasil9 ®. (Vacuna nonavalente). Cervarix® protege contra los VPH16 y VPH18, Gardasil® contra los VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18, y Gardasil9 ® contra VPH6, VPH11, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH45, VPH52 y VPH58.

Estas vacunas frente a VPH actualmente disponibles están compuestas por partículas similares al virus (VLP, del inglés, *Virus-Like Particles*), que conservan la geometría del virus, pero carecen de ADN, y por lo tanto no son infecciosas. La diferencia fundamental entre las 3 vacunas son las VLP que contienen. Además, se diferencian por la elección del adyuvante. Se ha publicado que los títulos de anticuerpos anti-VLP se doblan cuando las VLP se formulan con AS04 respecto a cuando lo hacen con hidróxido de aluminio³⁷. Las 3 vacunas se administran de forma intramuscular (**Giannini SL, 2006**).

Los esquemas de vacunación son usualmente dirigidos a las niñas entre 9 y 13 años de edad, pero los niños están también empezando a ser vacunados en algunos países. De acuerdo con la OMS, se recomiendan dos dosis con un intervalo no menor de 6 meses (**Strategic Advisory Group of Experts on immunization, 2014**). La vacunación frente al VPH es eficaz en la prevención de lesiones cervicales de alto grado, según los resultados de los ensayos clínicos realizados con las 3 vacunas (**Arbyn M, 2018**).

I.3- CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Se define como una alteración celular que se origina en el epitelio del cérvix que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, las cuales

progresan a cáncer in situ (confinado a la superficie epitelial) o un cáncer invasor en donde las células con transformación maligna traspasan la membrana basal. Las principales formas de cáncer cervical son el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma (**Mendoza T, 2012**).

El cáncer cervical principalmente se desarrolla en la zona de transformación, la cual corresponde a la región entre el epitelio escamoso del exocérnix y el epitelio columnar del endocérnix, y dado que esta zona se encuentra más expuesta durante la pubertad y el primer embarazo por la característica anatómica conocida como ectropión, hay una mayor susceptibilidad a la infección durante esta etapa, la cual disminuye después de la menopausia por los cambios hormonales (**Okunade KS, 2020**). El adenocarcinoma de cérvix, un tipo histológico de cáncer diferente del más habitual carcinoma de células escamosas, se desarrolla en el epitelio columnar del canal endocervical; su precursor inmediato es el adenocarcinoma in situ. Su progresión a cáncer cervical se estima en unos 20 años aproximadamente (**Chan CK, 2019**).

Los VPH 16 y 18 están asociados con el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino en todo el mundo. El cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar de frecuencia a nivel mundial en las mujeres y continúa siendo un problema de salud pública a pesar de los programas de tamización y vacunación (**Cohen PA, 2019**). Numerosos estudios han confirmado la presencia del VPH de alto riesgo como un factor de riesgo importante en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y cáncer (**Chan CK, 2019**), y la probabilidad de progresión depende en gran medida del tipo de VPH infectante (**Iorga L, 2020**). Las lesiones intraepiteliales de bajo grado, que reflejan un estado infeccioso y alcanzan remisiones espontáneas sin tratamiento de hasta el 70% al 80%, no indican progresión de la enfermedad.

Las lesiones antes conocidas como NIC2 y NIC3, y actualmente llamadas lesiones intraepiteliales de alto grado, son consideradas lesiones premalignas o precancerosas. En particular, la NIC2 se estima que tiene una tasa de regresión del 15% al 23% en el primer año y hasta del 55% entre 4 y 6 años, y solo el 2,7% progresan a NIC3 al séptimo año. Por su parte, la NIC3 asociada a infección por el VPH16 tiene un riesgo acumulado de 21,5% para la progresión a cáncer invasor al séptimo año (**Chan CK, 2019; Demarco M, 2020**).

La integración del ADN del VPH en el cromosoma de la célula huésped está asociada con la progresión de NIC3 a carcinomas invasivos, existe factores endógenos que relaciona una transformación maligna de las células cervicales como los oncogenes celulares c-myc y c-ras pueden ser activados por la integración en su proximidad, también la metilación puede alterar la acción de los genes celulares y víricos; las anormalidades genéticas en carcinomas cervicales afecta al cromosoma 1, y pérdidas alélicas en el brazo corto de los cromosomas 3 y 17, y en el largo del cromosoma 11; no olvidar de los genes supresores (p53) con delección en el cromosoma 17, y las proteínas E6-7 pueden inducir anormalidades cromosómicas in vitro; también se relaciona los haplotipos HLA-DQ con cáncer cervical, sugiriendo un posible papel de factores inmunogenéticos. Mientras que factores exógenos se encuentra las radiaciones X-UV, el cigarillo, las hormonas esteroideas, las vitaminas A y D, los retinoides, los factores de crecimiento (β -TGF), los factores de crecimiento epidérmico y derivado de las plaquetas, citoquinas (TNF y interferon α y γ), y virus (VIH y VHS) (*Abarca Solis, 2019*).

I.3.1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El Ca Cu representa la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en al menos 36 países, con 604.000 nuevos casos y 342.000 muertes cada año, considerado la tercera neoplasia maligna más común en mujeres en el mundo (*Sung H, 2020*). El carcinoma de células escamosas (CCE), junto con el adenocarcinoma, constituyen más del 98% de los casos de cáncer de cuello uterino (*Shu PM, 2020*). Actualmente su tasa de morbilidad y mortalidad ocupa el cuarto lugar en el mundo, además se observa que existe una disparidad entre los países de ingresos bajos, medios y altos (*Osorio-Castaño J, 2020*).

El Ca Cu es un importante problema de salud pública en los países en vías de desarrollo, entre ellos los de América Latina, siendo la segunda causa de muerte en mujeres entre los 35 a 64 años a nivel mundial. El 90% de las muertes por esta causa ocurre en países con de ingresos bajos a medianos (*Laberiano Fernández CD, 2020*). El Ca Cu comprende el 8% de todos los cánceres entre las mujeres en todo el mundo, y es el cuarto cáncer más común según la Organización Panamericana de Salud (OPS) en las mujeres después de los cánceres de mama, colon y pulmón. En 2018, se diagnosticaron aproximadamente 569.847 nuevos casos de cáncer

de cuello uterino, y se produjeron 311.365 muertes en todo el mundo. Más del 85% de los casos nuevos se diagnostican en países con recursos limitados (*Denny L, 2021*).

En los países subdesarrollados el Ca Cu ocupa la séptima causa de cáncer y en los países en vía de desarrollo es el segundo más frecuente, como consecuencia de las inequidades en salud. El carcinoma de células escamosas (CCE) junto con el adenocarcinoma constituyen más del 98% de los casos de cáncer de cuello uterino (*Shu PM, 2020*).

I.3.2.- FACTORES DE RIESGO

Varios autores han informado sobre diversos factores de riesgo asociados con el cáncer de cuello uterino, entre ellos: antecedentes familiares, menarquia temprana, actividad sexual (incluido el inicio de relaciones sexuales a una edad temprana (<17 años), nacimientos múltiples, cambios frecuentes de pareja debido a la actividad sexual, infecciones de transmisión sexual y VPH. Estudios han reportado otros factores asociados a dificultades en el diagnóstico oportuno, como vivir en zonas remotas y la falta de seguridad social (*De Vita V, 2019*). En la actualidad el VPH es considerado como un agente de riesgo para la presencia de CaCu. Esta asociación se considera entre las más consistentes de las identificadas en cancerología humana y hay un consenso creciente en calificarla como causa necesaria, aunque insuficiente, ya que no todas las infecciones por VPH persisten o progresan a carcinoma del cuello uterino (*Kim KS, 2014*). Los factores determinantes que se conocen para que esta progresión ocurra, son:

Dependientes del virus:

- Tipo viral (genotipo) (*Castellsague X, 2003*).
- Persistencia de la infección en exámenes repetidos.
- Carga viral por unidad celular (factor probable).

Ambientales:

- Anticoncepción hormonal oral. El uso de hormonas durante 5 años o más se asocia de forma significativa con la neoplasia cervical (*Castellsague X, 2003*).
- Paridad. Se ha observado una asociación positiva que se comporta de forma lineal, a mayor

número de embarazos a término, mayor es el riesgo. Este factor junto con el anterior, sugieren una asociación positiva entre VPH y hormonas esteroideas (*Castellsague X, 2003*).

- Tabaquismo. Se ha encontrado mayor riesgo de carcinoma en pacientes fumadoras, aunque no se conoce bien la dinámica de esta interacción (*Castellsague X, 2003*).
- Edad de inicio de la vida sexual activa. Es un factor de riesgo conocido. La prevalencia de VPH más alta comprende las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde a los patrones de comportamiento sexual de la comunidad (*Castellsague X, 2006*). El grupo de edad en el que ocurre el pico de contagio es el que incluye a pacientes de hasta 24 años. El riesgo acumulado a 3-5 años es mayor a 40%. Después de este pico, sigue una disminución marcada, que se comporta de forma lineal con la edad (*Mayo TT, 2014*). En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres posmenopáusicas, postulándose que quizá representa la reactivación de una infección latente que se asocia a la reducción fisiológica de la inmunidad natural con la edad (*Mayo TT, 2014*).
- Coinfecciones. *Chlamydia trachomatis* parece ser un cofactor que actúa por inducción de inflamación crónica y metabolitos mutágenos (*Anttila T, 2001*). El herpes simple tipo 2 también parece actuar como cofactor, con una evidencia algo más dudosa (*Castellsague X, 2006*).
- Deficiencias nutricionales (*Castellsague X, 2003*).
- Conducta sexual de la población. El contagio por el virus se produce por contacto directo. Los lugares más susceptibles de invasión viral son aquellos donde se producen procesos de rápida replicación y diferenciación celular, como la zona de transformación escamo-columnar del cuello uterino (más activa aún en mujeres jóvenes) y la línea pectínea anal, por lo que son sitios de mayor frecuencia para el desarrollo de displasias y neoplasias. Se ha considerado que el uso de condón es un factor, aunque no de forma total, ante el contagio y adquisición de lesiones precursoras (*Manhart LE, 2002*). Al parecer la circuncisión masculina también puede ser un factor protector (*Castellsague X, 2002*).

- El VPH además se relaciona con el cáncer de vulva. Este tipo de cáncer responde a 2 modelos etiológicos. El primero ocurre en mujeres menores de 50 años, está ligado a infección por VPH y cursa con lesiones precursoras como neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (NIV II-III).

El segundo tipo se produce en mujeres mayores de 50 años, es independiente de la infección viral y no cursa con lesiones precursoras. La fracción de casos atribuible al VPH es de aproximadamente un 50%.

- Es importante remarcar el papel del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como muestran los estudios en los que se detectó que en mujeres VIH positivas el riesgo de infección por VPH de alto y bajo riesgo sería de entre 1.8 y 2.7 veces superior, con una persistencia 1.9 veces mayor (*Ahdieh L, 2001*). Finalmente, se ha calculado que la prevalencia de VPH en mujeres dedicadas a la prostitución es de 48% en Japón, de 50% en México y de 61.6% en España (*Juárez LA, 2001; Diestro T, 2007*).

I.3.3.- CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Sistema de clasificación de lesiones intraepiteliales precursoras de tumores cervicales escamosos, solía dividirse en displasia leve, moderada, grave y carcinoma in situ. Debido a que en la terapéutica las decisiones solo pueden ser dos, observación del paciente o tratamiento quirúrgico, se tomó la decisión de agruparlos en solo dos grupos el NICI o displasia leve se mantendría como lesión de bajo grado; en cambio el NICII y NICIII serían los de lesión de alto grado, por ende, su decisión terapéutica sería quirúrgica. Los estadios del carcinoma cervical son los siguientes: el carcinoma in situ, está limitado a cuello del útero, el segundo carcinoma que avanza del cuello, pero no llega a la pared pélvica, el tercero con extensión a la pared pélvica y cuarto con extensión más allá de pelvis verdadera (*Camacho Zambrano & Pezantes Orellana, 2020*).

La neoplasia intraepitelial cervical I (NICI) indica una infección activa, en el 80-90% de los casos se resuelven de manera espontánea sin necesidad de realizar ningún tipo de tratamiento. Sin embargo, esto no suele ocurrir con las NICII-III que suelen ser lesiones persistentes, con baja probabilidad de resolución espontánea y con un riesgo significativo de transformación maligna. Por lo tanto, la persistencia de la infección es un factor importante en el desarrollo de CaCu ya que las infecciones persistentes son las que tienen una mayor probabilidad de avanzar a neoplasia intraepitelial cervical escamosa NIC2/3. La progresión de NIC grado 3 a cáncer

tiene un tiempo promedio de 10 años, lo que facilita un diagnóstico precoz y tratar estas lesiones (*Betancort Santana, 2021*). Los tumores epiteliales son los tipos histológicos del cáncer cervical más frecuentes y se subdividen en:

- Carcinoma de células escamosas. Es el más frecuente con aproximadamente el 80 % de los casos. Se originan a partir del epitelio pavimentoso y las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado son su precursor inmediato. Infiltra menos de 3mm y cuenta con una extensión en superficie < 7 mm, este a su vez se subclasifica en queratinizante y no queratinizante.
- Adenocarcinoma cervical, encuentra conformado por células glandulares y escamosas, constituye entre 15 al 25% % de los casos, se desarrolla a partir de lesiones precursoras denominadas adenocarcinoma in situ.
- Carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos, que constituyen el 5 % restante de los casos (*Domínguez Bauta et al., 2018*). Se ha descrito más comúnmente en mujeres jóvenes y característicamente más agresivo que el cáncer de células escamosas o el adenocarcinoma (*Abboud S, 2017; Chrysostomou AC, 2018*).

I.3.4.- DIAGNÓSTICO

El cribado ha sido reconocido como una acción trascendental para la reducción de la mortalidad, este se realiza mediante citología o Papanicolaou, esta fue desarrollada por Papanicolaou y Triut (1943), desde entonces la mortalidad ha disminuido casi en un 75 %; en los países desarrollados se inicia a la edad entre 21-29 años con un seguimiento de cada 3 años. Debido al hecho de que estas patologías suelen ser asintomáticas, como se ha mencionado con anterioridad, es fundamental la realización de pruebas ginecológicas programadas para el cribado y diagnóstico. Actualmente, para la detección del cáncer de cérvix destacan dos: el test de Papanicolaou (Pap test) y el test de VPH. El Pap test es una citología que consiste en la exfoliación suave con un pequeño cepillo o espátula para recolectar células del cérvix. Posteriormente se observan con la ayuda de un microscopio y se examinan buscando lesiones precancerosas o cancerosas. Aunque es la prueba más exitosa para el diagnóstico de estas patologías no es perfecta, puesto que se basa en la observación humana y, además, requiere que las muestras sean tomadas correctamente, por lo que siempre hay un margen de error (*López Tejada, 2019*).

Con el objetivo de aumentar la precisión de esta prueba, la Sociedad Estadounidense contra el Cáncer (American Cancer Society (ACS) recomienda una serie de actuaciones:

- No realizar el test durante la menstruación. El momento óptimo es unos 5 días después de que haya cesado.
- No usar tampones, espumas anticonceptivas, lavados vaginales, lubricantes, etc. durante los 2-3 días previos al test.
- No tener sexo vaginal en los 2 días anteriores al test (*López Tejada, 2019*).

I.3.5.- SINTOMAS

La enfermedad premaligna temprana suele ser asintomática y generalmente se detecta de manera incidental durante el tamizaje. El síntoma más temprano del cáncer de cuello uterino invasivo suele ser el sangrado transvaginal anormal, a menudo después del coito o de las duchas vaginales. Esto puede estar asociado a un flujo vaginal claro o maloliente. El dolor pélvico puede deberse a una enfermedad locorregional invasiva o una enfermedad pélvica inflamatoria coexistente (*De Vita V, 2019*). Las características en la prueba de Papanicolaou no parecen diferir significativamente entre mujeres embarazadas y no embarazadas, los síntomas y signos del carcinoma de cuello uterino en el embarazo dependen del estadio clínico y del tamaño de la lesión al igual que las no embarazadas. La sintomatología y los hallazgos al examen físico en los estadios tempranos del cáncer de cérvix es poco frecuente, por tanto, el tamizaje mediante citología cervical es fundamental para detectar lesiones premalignas. (*Koh WJ, 2019*).

I.3.6.- PREVENCIÓN DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO

I.3.6.1.- Prevención Secundaria: Su objetivo es el diagnóstico precoz de la enfermedad sin manifestaciones clínicas. Esto significa buscar sujetos que parezcan sanos. Esto incluye acciones debidas al diagnóstico precoz y al tratamiento oportuno. Estos objetivos se pueden lograr mediante un examen físico de rutina y la detección de casos. En prevención secundaria, el diagnóstico precoz, la detección rápida y el tratamiento adecuado son fundamentales para controlar la enfermedad. El diagnóstico precoz de los casos y el seguimiento periódico de la población para prevenir o retrasar la aparición de secuelas son fundamentales (*Vignolo J, 2011*).

- Citología: la citología con tinción de Papanicolaou es la prueba más utilizada para la

detección oportuna de Ca Cu. Esta técnica se basa en el estudio de las características morfológicas del núcleo, citoplasma y relación núcleo-citoplasma de células extraídas del endometrio endocervical y endocervical y del saco sacro (**Varela Martínez S, 2005**).

Los resultados son expresados de la siguiente manera:

- Frotis inadecuado o no útil: cuando la muestra es insuficiente.
- Negativo: no presenta alteraciones morfológicas.
- Sospechoso por malignidad: existen alteraciones morfológicas, sin embargo, no son concluyentes.
- Positivo a malignidad: existen alteraciones en las células epiteliales escamosas o glandulares.

Y se clasifican de la siguiente manera:

- Neoplasia intracervical grado I o displasia leve
- Neoplasia intracervical grado II o displasia moderada
- Neoplasia intracervical grado III o displasia severa o carcinoma in situ
- Carcinoma de células escamosas
- Adenocarcinoma

- Colposcopia: se trata del estudio del cuello uterino al microscopio, con el fin de ver en detalle el epitelio y los vasos sanguíneos. Antes de iniciar el estudio, es necesario aplicar ácido acético al 3 o 5%, aplicado directamente en el cuello uterino, en las zonas de epitelio dañado que aumentará la permeabilidad de la membrana celular, permitiendo que el ácido penetre y provoque agregación de proteínas, un fenómeno que provoca el color blanco del epitelio enfermo (**Aue-Aungkul A, 2015**).

- Histopatología: la clasificación de la OMS divide los carcinomas de cuello uterino en tres grupos principales: carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y otros tumores. Aunque el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma endocrino común tienen presentaciones clínicas similares, es importante reconocer los subtipos histológicos, de modo que la clasificación histológica correcta de los tumores permita al médico tratante tomar decisiones de tratamiento adecuadas (**Pérez Montiel D, 2014**).

CAPÍTULO II

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

CAPITULO II

II. 1. – HIPOTESIS

En Ecuador, como en muchos otros países, el VPH no solo tiene consecuencias médicas, sino que también ejerce un profundo impacto económico y socio-sanitario. Uno de los impactos económicos más evidentes del VPH en Ecuador se refleja en los costos asociados al tratamiento de las complicaciones. Los gastos médicos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento del cáncer cervical pueden ser sustanciales para el sistema de salud y las familias afectadas.

El VPH afecta de manera desproporcionada a las poblaciones más vulnerables en Ecuador. Las comunidades marginadas y con acceso limitado a servicios de salud a menudo enfrentan mayores tasas de infección por VPH y menos acceso a pruebas de detección y tratamiento adecuado. El diagnóstico de una infección por VPH o de lesiones precancerosas puede tener un impacto emocional y psicológico significativo en las personas. Esto puede llevar a la ansiedad, la depresión y la estigmatización social, afectando la calidad de vida y las relaciones personales.

Es importante que Ecuador continúe invirtiendo en programas de vacunación contra el VPH y en la promoción de prácticas sexuales seguras. Además, se deben mejorar los esfuerzos para garantizar que todas las comunidades, independientemente de su ubicación o nivel socioeconómico, tengan acceso equitativo a servicios de detección y tratamiento.

De acuerdo con estos planteamientos, la hipótesis de partida con la que se plantea esta investigación es analizar la relación entre el Virus de Papiloma Humano (VPH) y cáncer cervical desde el punto de vista epidemiológico en la población femenina del Ecuador, lo cual permitirá

evidenciar la estrecha relación entre el cáncer de cérvix con el VPH, y en el impacto que tiene el CaCu para el sistema de salud en el país, por medio del estudio de los genotipos de VPH, alteraciones citológicas e histopatológicas obtenidas en las muestras cervicales provenientes de las pacientes estudiadas.

II. 2. - OBJETIVOS

II.2.1. - OBJETIVO PRINCIPAL:

Analizar la relación entre la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) y el cáncer cervical desde el punto de vista epidemiológico en las mujeres del Ecuador.

II.2.2 - OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Establecer la prevalencia de infecciones por VPH y los genotipos de alto riesgo y de bajo riesgo en las mujeres del Ecuador.
- Correlacionar la infección por VPH y sus genotipos con los datos sociodemográficos y clínico-epidemiológicos en las mujeres del Ecuador.
- Evidenciar desde el punto de vista epidemiológico la asociación entre la infección por VPH con los estudios citológicos de las muestras cervicales y los genotipos de VPH.
- Demostrar desde el punto de vista epidemiológico la asociación entre la infección por VPH con los estudios histopatológicos de las muestras cervicales y los genotipos de VPH.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

CAPITULO III

MATERIALES Y METODO

III.1.- TIPO DE INVESTIGACION

La presente investigación es de tipo correlacional, retrospectivo.

III.2.- DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación de campo, de carácter no experimental, transeccional.

III.3.- ÁREA GEOGRÁFICA

La investigación fue realizada en Portoviejo, capital de la Provincia de Manabí en Ecuador. Tiene una Latitud de -1.051560 y Longitud de -80.454189. Limita al Norte con los cantones Rocafuerte, Sucre, Junín y Bolívar, al Sur con el Cantón Santa Ana, al Oeste con el Cantón Montecristi y el Océano Pacífico y al Este con los cantones Pichincha y Santa Ana. Se encuentra atravesada por el río Portoviejo, al centro de la región litoral del Ecuador, en una extensa llanura, a una altitud de 53 m.s.n.m. y con un clima semiárido cálido de 25,5 °C en promedio.



Figura 1. Localización de Portoviejo en Ecuador



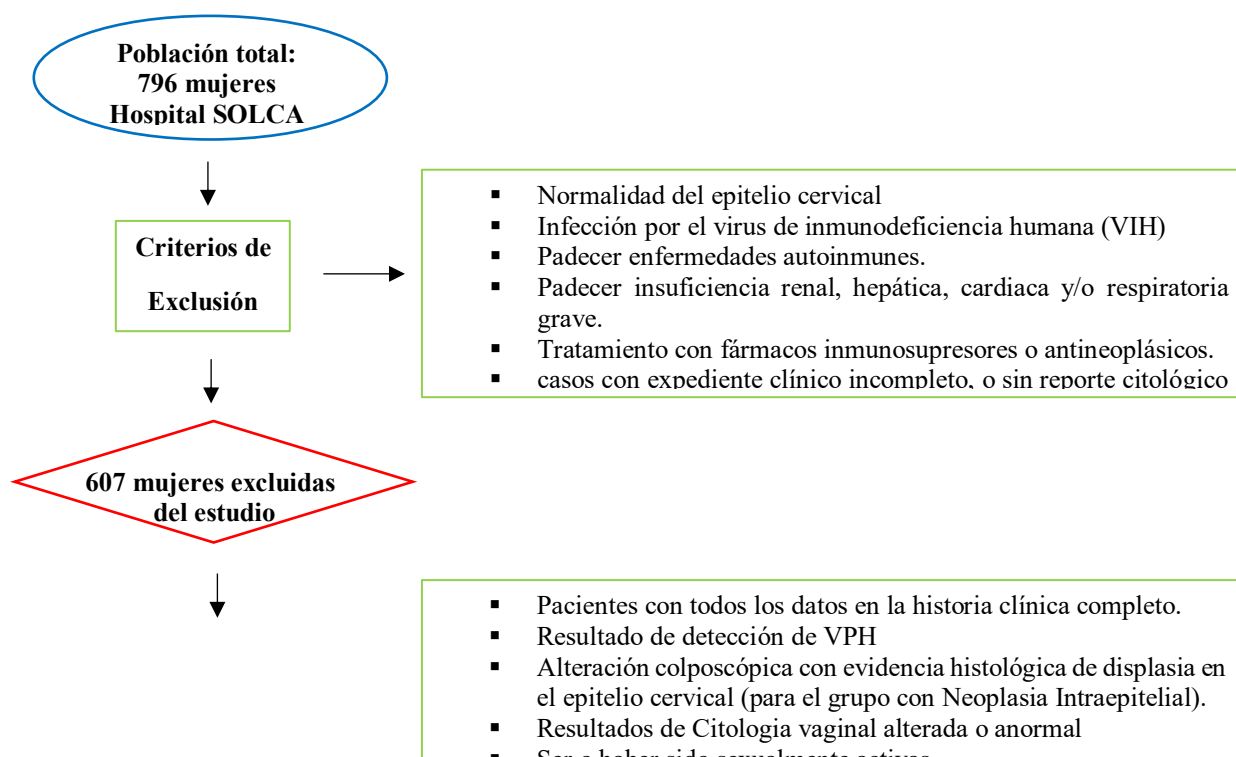
Figura 2. Localización de Portoviejo en Manabí

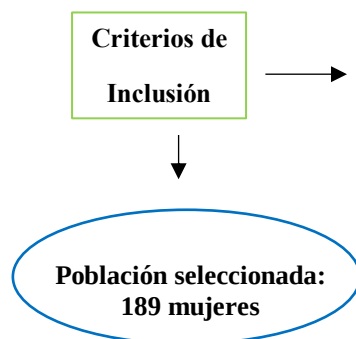
III.4.- PERIODO DE ESTUDIO.

Esta investigación fue realizada durante el periodo comprendido entre enero de 2018 hasta junio de 2022.

III.5.- SUJETOS DE LA INVESTIGACIÓN

La población estuvo conformada por 796 mujeres que asistieron a la consulta Oncológica del Hospital SOLCA en Portoviejo, Ecuador, de las cuales fueron seleccionadas un total de 189 mujeres. Fueron incluidas en el estudio aquellas que tenían diagnóstico citológico e histológico de cáncer de cuello uterino y que a su vez tenían resultados de detección de VPH en muestras de células cervicales. Los criterios de inclusión y exclusión establecidos se observan en el Diagrama de Flujo:





III.6.- TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En esta investigación se diseñó una hoja de datos con las variables de estudio. La información fue obtenida por medio de la revisión de las historias clínicas, luego de la autorización de la máxima autoridad del Hospital SOLCA Portoviejo– Ecuador, que permitió el ingreso al hospital y el levantamiento de la información.

III.7.- ASPECTOS ÉTICOS-LEGALES

La investigación se realizó a partir de la aprobación de un convenio específico de colaboración interinstitucional para el desarrollo de recogida de datos/ investigación en el marco del doctorado de pediatría, obstetricia y ginecología entre la Universidad Autónoma de Barcelona y la Sociedad de lucha contra el cáncer SOLCA-Manabí, Nucleó de Portoviejo, con el oficio 531-P-SOLCA-M-NP-2022 de fecha 20 de junio.

Por otro lado, la investigación contó con la aprobación del comité de ética del Hospital SOLCA Portoviejo– Ecuador, enmarcado en el convenio anteriormente mencionado, esto implicó un análisis secundario en función de la anonimización y confidencialidad sobre la información necesaria para ejecutar dicho estudio.

Además se llevó a cabo de acuerdo a los principios enmarcados por los aspectos éticos de beneficencia, no maleficencia y justicia de la declaración de Helsinki de 1975, actualizada en el

2013, en la 64 Asamblea Médica Mundial General en Fortaleza, Brasil. (WMA, 2013). Se declara en el proyecto que no existen conflictos de interés y se guardará confidencialidad en la toma y resguardo de la información.

III.8. ANALISIS ESTADISTICO

Para la interpretación y representación de las principales variables en estudio, tales como prevalencia de infecciones por VPH y los genotipos de alto o bajo riesgo, factores de riesgo, características sociodemográficas, relación entre las alteraciones citológicas e histopatológicas y la presencia de la infección por VPH y sus genotipos, los datos fueron procesados mediante Excel y analizados con el software estadístico SPSS Statistics versión 20. Las variables nominales se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas. El análisis estadístico inferencial y la definición de asociaciones significativas se realizó mediante la prueba de Ji cuadrado (χ^2), cuando los números absolutos en las casillas de tablas de contingencia fueron mayores a cinco. Se consideró significativo cualquier valor de $p < 0,005$ con un nivel de confianza del 95 %.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

RESULTADOS

En la siguiente sección se presentan los resultados obtenidos para cada una de las variables estudiadas, para cumplir con los objetivos propuestos en la presente investigación, en la cual se incluyeron 189 mujeres que asistieron a la consulta de Ginecología del Hospital SOLCA Portoviejo-Ecuador, enero de 2018 hasta junio de 2022. Las pacientes tenían hallazgos clínico-patológicos anormales al examen ginecológico, a la colposcopia y/o por presentar hallazgos sospechosos de infección por VPH en la citología o biopsia. La edad promedio de la población general fue de 39 ± 14 años. Se puede observar que más de la mitad de las mujeres (67,72 %) tenían entre 31-50 años. Se obtuvo una positividad de infección por VPH en el 80,42% de las mujeres incluidas en el estudio. No se observó diferencia estadística entre los grupos etario y el resultado de VPH al realizar el Ji cuadrado. Los grupos etarios, y resultados de la prueba de ADN-VPH por PCR se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación por grupos etarios y resultados de VPH. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

VPH: Virus de Papiloma Humano

Riesgo Oncogénico								
Grupo Etario (años)	Negativo		Alto		Bajo		Probable alto riesgo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
18-30	4	10,81	23	15,33	0	0	0	0
31-50	25	67,56	102	68	0	0	1	100
51-84	8	21,62	25	16,66	1	100	0	0
Total	37	19,57	150	98,68	1	0,65	1	0,65

Grupo Etario (años)	n	%
18-30	27	14,28
31-50	128	67,72
51-84	34	17,98
ADN-VPH*		
Positivo	152	80,42
Negativo	37	19,57
Total	189	100

La asociación del riesgo oncogénico del VPH con la edad de las pacientes se presenta en la tabla 2, donde se destaca que en el 68% de las mujeres entre 31 a 50 años, la infección con genotipos de alto riesgo, es mayor que en los otros grupos etarios analizados. Al aplicar el análisis estadístico de correlación no se encontró diferencia significativa entre la edad y el riesgo oncogénico.

Tabla 2. Grupo etario y su asociación con los genotipos de VPH según el riesgo oncogénico. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

La tabla 3 muestra la distribución de los casos positivos para ADN-VPH según el riesgo oncogénico del genotipo encontrado. Los tipos de alto riesgo representaron el 98,68% (150/152), mientras que los de bajo riesgo y probable alto riesgo fue de 0,65% (1/152) respectivamente.

Tabla 3. Distribución de los genotipos de VPH según el riesgo oncogénico. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

Tipo de Infecciones	n	%
Individuales	134	88,15
Múltiples	18	11,84
Total	152	100

La tabla 4 muestra las infecciones individuales y múltiple encontradas, se observaron 134 infecciones individuales, representando el 88,15% del total de los casos. De las infecciones múltiples detectadas (18/11,84%), las más frecuentes fueron 16/18, 31/52, 16/52, 16/31, 16/51, 16/39. En todas estas coinfecciones estaban involucrado un genotipo de alto riesgo.

Tabla 4. Distribución de los genotipos de VPH según infecciones individuales y múltiples en la población femenina estudiada. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

Riesgo Oncogénico	n	%
Alto	150	98,68
Bajo	1	0,65
Probable alto riesgo	1	0,65
Total	152	100

Asociación entre la detección e identificación de VPH, con las variables independientes (co-factores clínico-epidemiológicos) evaluadas en las pacientes.

Los co-factores evaluados en la presente investigación fueron los siguientes:

- A. Edad.
- B. Estado civil.
- C. Nivel de instrucción.
- D. Variables referidas a contacto sexual:
 - D.1. Edad de inicio de relación sexual.
 - D.2. Número de parejas sexuales.

A.- Edad: para cumplir con los objetivos planteados en el presente estudio, éstas fueron divididas en 3 grupos de edad. La tabla 5 presenta la ubicación de las pacientes VPH positivas en los grupos de edad establecidos, observándose que la mayoría de los casos positivos estuvieron entre 31 a 50 años (103/128) representando un 80,46%, pero, sin embargo, la mayor prevalencia de infección viral, entre todas las edades fue en el grupo de 18 a 30 años (23/27)

con un 85,18%, seguido del grupo de 51 a 84 años donde también se obtuvo un porcentaje importante de 76,47% (26/34) casos positivos. Con respecto a las infecciones con genotipos de VPH AR, se observó que el VPH16, fue el más frecuente en todas las edades, en primer lugar, entre 51-84 años (76,92%), seguido de 31-50 años (68,93%), y luego de 18-30 años (65,21%). Es importante resaltar que la distribución de las infecciones por VPH16 fue similar en todos los grupos de edad establecidos. El VPH18 fue el otro genotipo presente en las mujeres en edades de 31-50 años (12,62%) y en el grupo de 51-84 años (11,53%). No hubo diferencia significativa en ninguno de los grupos analizados con respecto a la edad de las pacientes al realizar pruebas de Ji cuadrado.

Tabla 5. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH y la edad de las pacientes.
Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

Detección e Identificación de VPH	Grupos de Edad (años)						Total
	18-30 años		31-50 años		51-84 años		
	n	%	n	%	n	%	
Positivo	23	85,18	103	80,46	26	76,47	152
Negativo	4	14,81	25	19,53	8	23,52	37
Total	27	100	128	100	34	100	189
Infecciones Individuales por Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n
16	15	65,21	71	68,93	20	76,92	106
18	0	0	13	12,62	3	11,53	16
52	2	8,69	3	2,91	0	0	5
31	2	8,69	2	1,94	0	0	4
58	0	0	3	2,91	0	0	3
Infecciones por Múltiples Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n
16/18	1	4,34	2	1,94	1	3,84	4
31/52	0	0	2	1,94	0	0	2
16/52	1	4,34	0	0	0	0	1
16/31	0	0	1	0,97	0	0	1
16/51	1	4,34	0	0	0	0	1
16/39	0	0	1	0,97	0	0	1
Otros genotipos de VPH	1	4,34	5	4,85	2	7,69	8
Total	23	100	103	100	26	100	152

VPH: Virus de Papiloma Humano; **AR:** alto riesgo; **Otros genotipos de VPH:** 33,53,54,45,59,66

B.- Estado civil: el grupo de mujeres incluidas en el presente estudio según su estado civil (Tabla 6), mostró el predominio de mujeres que expresaron tener una pareja estable bien sea en su condición de viudas 100%, divorciadas 85,71% y de unión libre 80,64%. No obstante, en el grupo de solteras hubo un 79,16% de casos positivos y en las casadas un 78,57%, lo cual muestra la presencia de VPH en cualquiera de las características relacionadas al estado civil. En relación al VPH16 se observó una positividad en más del 50% en todas las condiciones estudiadas. Se encontró diferencia significativa; en el grupo de infección individual en cual predominó el genotipo VPH16 entre las solteras, unión libre y casadas (Ji cuadrado: 60,078; GL: 44; $p < 0,05$ [0,054]); en el grupo total también predominó el genotipo VPH16 en los mismos grupos de estado civil (Ji cuadrado: 88,209; GL: 64; $p < 0,05$ [0,024]). (*).

El genotipo VPH 18, fue identificado en mujeres divorciadas y viudas en un 16,66% respectivamente, y en el 12,28% de solteras, no encontrándose diferencia significativa al realizar análisis estadístico. Dentro de las infecciones múltiples los genotipos 16/18 estuvo presente en el 16,66% de las divorciadas, y el mismo porcentaje de positividad (16,66%) de otros genotipos de VPH como: 33,53,54,45,59,66 en el mismo grupo. Los tipos 31/52 estuvo presente en el 16,66% de las viudas.

**Tabla 6. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH y el estado civil de las pacientes.
Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022**

Detección e Identificación de VPH	Estado Civil										Total n
	Casada		Soltera		Divorciada		Viuda		Unión Libre		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Positivo	33	78,57	57	79,16	6	85,71	6	100	50	80,64	152
Negativo	9	21,42	15	20,83	1	14,28	0	0	12	19,35	37
Total	42	100	72	100	7	100	6	100	62	100	189
Infecciones Individuales por Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16	25*	75,75	40*	70,17	3	50	4	66,66	34*	68	106
18	3	9,09	7	12,28	1	16,66	1	16,66	4	8	16
52	2	6,06	0	0	0	0	0	0	3	6	5
31	0	0	2	3,50	0	0	0	0	2	4	4
58	0	0	2	3,50	0	0	0	0	1	2	3
Infecciones por Múltiples Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16/18	0	0	1	1,75	1	16,66	0	0	2	4	4
31/52	0	0	1	1,75	0	0	1	16,66	0	0	2
16/52	0	0	1	1,75	0	0	0	0	0	0	1
16/31	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
16/51	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
16/39	1	3,03	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Otros genotipos de VPH	2	6,06	3	5,26	1	16,66	0	0	2	4	6
Total	33	100	57	100	6	100	6	100	50	100	152

VPH: Virus de Papiloma Humano; **AR:** alto riesgo; **Otros genotipos de VPH:** 33,53,54,45,59,66; * (p<0,05) [0,024]

C.- Nivel de Instrucción: la distribución de las pacientes de acuerdo con su nivel de instrucción se presenta en la tabla 7; la determinación de este parámetro se realizó considerando el mismo como el último nivel educativo aprobado. La mayor frecuencia de pacientes se ubicó en el grupo de mujeres que expresó haber tener un nivel de educación superior, 85,18%, seguido de secundaria, 81,35% y las que tenían educación básica, 80%. Al relacionar la infección por VPH con el nivel de instrucción de las pacientes, se pudo observar que las pacientes positivas para la infección viral en general, así como para la identificación de VPH tipo-específica, se ubicaron en todos los grupos definidos como educación básica, primaria, secundaria y superior. No hubo diferencia significativa entre el grado de instrucción y el resto de las variables analizadas. (Tabla 7).

**Tabla 7. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH y el nivel de instrucción de las pacientes.
Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022**

Hospital SOCLA Fortoviejo Ecuador, Periodo 2018-2022									
Detección e Identificación de VPH	Nivel de Instrucción								Total
	Básica		Primaria		Secundaria		Superior		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Positivo	12	80	43	79,62	48	81,35	46	85,18	152
Negativo	3	20	11	20,37	11	18,64	8	14,81	37
Total	15	100	54	100	59	100	54	100	189
Infecciones Individuales por Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16	8	66,66	30	69,76	36	75	30	65,21	106
18	0	0	6	13,95	3	6,25	6	13,04	16
52	0	0	1	2,32	2	4,16	2	4,34	5
31	0	0	1	2,32	2	4,16	1	2,17	4
58	0	0	1	2,32	1	2,10	1	2,17	3
Infecciones por Múltiples Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16/18	2	16,66	0	0	1	2,10	1	2,17	4
31/52	0	0	1	2,32	0	0	1	2,17	2
16/52	0	0	0	0	1	2,10	0	0	1
16/31	0	0	0	0	0	0	1	2,17	1
16/51	0	0	0	0	0	0	1	2,17	1
16/39	0	0	0	0	0	0	1	2,17	1
Otros genotipos de VPH	2	16,66	3	6,97	2	4,16	1	2,17	6
Total	12	100	43	100	48	100	46	100	152

VPH: Virus de Papiloma Humano; **AR:** alto riesgo; **Otros genotipos de VPH:** 33,53,54,45,59,66

D.- Variables referidas a contacto sexual

D.1. Inicio de relaciones sexuales: La primera variable evaluada, entre las referidas al contacto sexual de las pacientes incluidas en el presente estudio, fue edad de inicio de relaciones sexuales, estas se clasificaron en 3 grupos, donde la mayoría de las mujeres que resultaron positivas a VPH las inicio antes de los 20 años, representado en un 80,95%, el 80% no respondió y el 77,77% las tuvo después de los 20 años (Tabla 8).

D2. Número de parejas sexuales: En la tabla 8 se puede observar que el 81,66% de las mujeres tuvieron más de 2 parejas sexuales, sin embargo, hubo un predominio de aquellas que no respondieron en 85,71%. También se representa la distribución de las infecciones por los genotipos de VPH identificados, según el inicio de relaciones sexuales, llama la atención que el grupo que no respondió tuvo un 83,33% de casos positivos para VPH16, y en un 70,58% las que iniciaron antes de los 20 años. Este patrón fue similar cuando se analiza la frecuencia del genotipo VPH16 según el número de parejas sexuales donde el 85,71% corresponde al grupo que no responde y el 81,66% tenían más de 2 parejas. En ambas variables se pudo observar que el genotipo VPH16 fue el más frecuente en porcentaje por encima de un 50%. No hay relación entre la edad de inicio de las relaciones sexuales, el número de pareja y la infección con uno o más genotipos del VPH.

Tabla 8. Relación entre la detección e identificación de los genotipos de VPH con edad del inicio de las relaciones sexuales y número de parejas sexuales de las pacientes. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

Detección e Identificación de VPH	Inicio de relaciones sexuales (años)						Número de parejas sexuales						Total
	< 20 años		>20 años		No responde		0-1		2 parejas y mas		No Responde		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
VPH Positivo	119	80,95	21	77,77	12	80	42	76,36	98	81,66	12	85,71	152
VPH Negativo	28	19,04	6	22,22	3	20	13	23,63	22	18,33	2	14,28	37
Total	147	100	27	100	15	100	55	100	120	100	14	100	189
Infecciones Individuales	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16	84	70,58	12	57,14	10	83,33	25	59,52	71	72,44	10	83,33	106
18	13	10,92	2	9,52	1	8,33	8	19,04	7	7,14	1	8,33	16
52	3	2,52	2	9,52	0	0	2	4,76	3	3,06	0	0	5
31	2	1,68	1	4,76	1	8,33	0	0	3	3,06	1	8,33	4
58	2	1,68	1	4,76	0	0	1	2,38	2	2,04	0	0	3
Infecciones Múltiples	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16/18	4	3,36	0	0	0	0	1	2,38	3	3,06	0	0	4
31/52	2	1,68	0	0	0	0	0	0	2	2,04	0	0	2
16/52	0	0	1	4,76	0	0	0	0	1	1,02	0	0	1
16/31	0	0	1	4,76	0	0	0	0	1	1,02	0	0	1
16/51	1	0,84	0	0	0	0	1	2,38	0	0	0	0	1
16/39	1	8,84	0	0	0	0	1	2,38	0	0	0	0	1
Otros genotipos de VPH	7	5,88	1	4,76	0	0	3	7,14	5	5,10	0	0	6
Total	119	100	21	100	12	100	42	100	98	100	12	100	152

VPH: Virus de Papiloma Humano; **AR:** alto riesgo; **Otros genotipos de VPH:** 33,53,54,45,59,66

Asociación de los genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico, identificados en las muestras cervicales, con el desarrollo y evolución de diferentes grados de alteración citológica e histopatológica en las mujeres estudiadas.

Los resultados obtenidos a partir de los estudios citológicos e histopatológicos de las muestras cervicales se presentan en la tabla 9. Dentro de los resultados de la evaluación citológica mostró que la alteración más reportada en los casos evaluados fue LIE AG, 36,50% (69/189), seguido de LIE BG con 23,80% (45/189) y en tercer lugar los Carcinoma con 19,57% (37/189). En cuanto a las anormalidades histopatológicas encontradas en las mujeres evaluadas, el 45,50% (86/189) presentó Carcinoma, el 41,26% displasia severa (78/189) y el 12,69% adenocarcinoma (24/189). Hay diferencia significativa; hay relación entre el diagnóstico citológico y el diagnóstico histopatológico de carcinoma (*). Ji cuadrado: 37,197; GL: 10; $p < 0,05$ (0,000).

Tabla 9. Grado de alteración citológica e histopatológica, observado en las muestras de cuello uterino estudiadas. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

Hallazgos Citológicos	n	%
ASCUS	19	10,05
Citología sugestiva infección por VPH		
LIE AG	69	36,50
ASC-H	13	6,87
LIE BG	45	23,80
Carcinoma	37*	19,57
Adenocarcinoma	6	3,17
Total	189	100
Hallazgos Histopatológicos	n	%
Adenocarcinoma	24	12,69
Carcinoma	86*	45,50
Displasia severa	78	41,26
NIC III/cancer in situ	2	1,05
Total	189	100

VPH: Virus de Papiloma Humano; **ASCUS:** Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto; **LIE BG:** Lesión Intraepitelial de Bajo Grado; **ASC-H:** Células Escamosas Atípicas, no descartan malignidad; **LIE AG:** Lesión Intraepitelial de Alto Grado; **NIC:** Neoplasia Intraepitelial Cervical.

En la tabla 10 el reporte de las citologías evidenció que un 80,42% (152/189) de las pacientes ADN-VPH positivas, mostraron cambios citológicos sugestivos de esta infección viral, identificados mayormente como LIE BG, 93,33% (42/45), seguido ASC-H con 84,61% (11/13), y luego le siguen los LIE AG con 79,71% (55/69). También se puede observar que las infecciones individuales por VPH AR16 fueron las más reportadas en las pacientes con alteraciones citológicas, en más del 50% de positividad, tanto en su presentación como infección individual, como en las múltiples por dos o más genotipos virales.

En todas estas variables predominó el resultado VPH positivo con mayor frecuencia de la infección individual con el genotipo 16 en primer lugar, observándose diferencias significativas con respecto a LIE AG: Ji cuadrado: 31,328; GL: 13; $p < 0,05$ (0,003); ASCUS: chi cuadrado: 19,000; GL:4; $p < 0,05$ (0,001); Carcinoma: Ji cuadrado: 20,797; GL: 6; $p < 0,05$ (0,002); LIE BG: Ji cuadrado: 22,232; GL: 6; $p < 0,05$ (0,001). VPH AR18 también fue encontrado en todos los hallazgos citológicos, pero en los reportes de adenocarcinoma fue mayor con un 16,66% (1/6) de positividad y en ASCUS con un 15,38% (2/13). (Tabla 10).

Tabla 10. Relación entre el diagnóstico citológico y la detección e identificación de los genotipos de VPH, agrupados según su presentación como infecciones individuales y múltiples. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

Detección e Identificación de VPH	Hallazgos Citológicos								Carcinoma		Adenocarcinoma		Total
	ASCUS		(Citología sugestiva de infección VPH)										
			LIE BG		ASC-H		LIE AR		n	%	n	%	n
	n	%	n	%	n	%	n	%					
VPH Positivo	13	68,42	42	93,33	11	84,61	55	79,71	25	67,56	6	100	152
VPH Negativo	6	31,57	3	6,66	2	15,38	14	20,28	12	35,13	0	0	37
Total	19	100	45	100	13	100	69	100	37	100	6	100	189
Infecciones Individuales por Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16	9*	69,23	34*	80,95	10	90,90	35*	63,63	15*	60	3	50	104
18	2	15,38	3	7,14	1	9,09	4	7,27	5	20	1	16,66	20
52	0	0	2	4,76	0	0	1	1,81	2	8	0	0	5
31	1	7,69	0	0	0	0	2	3,63	0	0	1	16,66	4
58	1	7,69	0	0	0	0	1	1,81	1	4	0	0	3
Infecciones por Múltiples Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16/18	0	0	1	2,38	0	0	2	3,63	0	0	1	16,66	4
31/52	0	0	0	0	0	0	2	3,63	0	0	0	0	2
16/52	0	0	1	2,38	0	0	0	0	0	0	0	0	1
16/31	0	0	0	0	0	0	1	1,81	0	0	0	0	1
16/51	0	0	0	0	0	0	1	1,81	0	0	0	0	1
16/39	0	0	0	0	0	0	1	1,81	0	0	0	0	1
Otros genotipos de VPH	0	0	1	2,38	0	0	5	9,09	2	8	0	0	6
Total	13	100	42	100	11	100	55	100	25	100	6	100	152

VPH: Virus de Papiloma Humano; **ASCUS:** Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto; **LIE BR:** Lesión Intraepitelial de Bajo Grado; **ASC-H:** Células Escamosas Atípicas, no descartan malignidad; **LIE AR:** Lesión Intraepitelial de Alto Grado; **Otros genotipos de VPH:** 33,53,54,45,59,66

En la tabla 11, se puede observar la correlación entre la identificación tipo-específica de la infección por VPH, y los hallazgos histopatológicos, donde el 80,42% (152/189) de los reportes de biopsias incluidos en el estudio tenían resultado positivos para ADN de VPH. Se identificaron los genotipos de VPH AR16 mayormente en Displasia severa en un 77,77% (49/63), y VPH AR18 en adenocarcinoma en un 29,41% (5/17). Llama la atención que en las pacientes que reportaron NICIII/cáncer in situ no hubo presencia de ningún genotipo viral de forma individual, solo en un caso de genotipo múltiple 16/52 (50%). No se encontró diferencia significativa en ninguno de los grupos analizados.

Tabla 11. Relación entre el diagnóstico histopatológico y la detección de la infección por VPH, agrupados según su presentación como infecciones individuales y múltiples. Hospital SOLCA. Portoviejo -Ecuador. Período 2018-2022

Detección e Identificación de VPH	Hallazgos Histopatológicos								Total
	Adenocarcinoma		Carcinoma		Displasia severa		NIC III/cancer in situ		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
VPH Positivo	17	70,83	71	82,55	63	81,81	1	50	152
VPH Negativo	7	29,16	15	17,44	14	18,18	1	50	37
Total	24	100	86	100	77	100	2	100	189
Infecciones Individuales por Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16	11	64,70	47	66,19	49	77,77	0	0	104
18	5	29,41	9	12,67	1	1,58	0	0	20
52	0	0	4	5,63	1	1,58	0	0	5
31	0	0	2	2,81	2	3,17	0	0	4
58	0	0	2	2,81	1	1,58	0	0	3
Infecciones por Múltiples Genotipos de VPH AR	n	%	n	%	n	%	n	%	n
16/18	1	5,88	1	1,40	2	3,17	0	0	4
31/52	0	0	1	1,40	1	1,58	0	0	2
16/52	0	0	0	0	0	0	1	50	1
16/31	0	0	1	1,40	0	0	0	0	1
16/51	0	0	0	0	1	1,58	0	0	1
16/39	0	0	0	0	1	1,58	0	0	1
Otros genotipos de VPH	0	0	4	5,63	4	6,34	0	0	6
Total	17	100	71	100	63	100	2	100	152

VPH: Virus de Papiloma Humano; **AR:** Alto Riesgo; **NIC:** Neoplasia Intraepitelial Cervical; **Otros gentipos de VPH:** 33,53,54,45,59,66

CAPÍTULO V

DISCUSSION

DISCUSION

Las lesiones cervicales causadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH), son las que mayor impacto han tenido en las mujeres en edad reproductiva y han provocado variación en las células del cuello uterino que conducen a futuras lesiones de alto riesgo, que puede causar neoplasia cervical o “cáncer de cuello uterino”. (*Ochoa-Carrillo FJ, 2014; Cárdenas Chávez A, 2022*). Según la bibliografía investigada y analizada, existe una relación directa entre la infección por el VPH y del desarrollo de cáncer de cuello uterino u otras neoplasias malignas relacionadas. El virus no tiene cura, la infección desaparece por si sola en el 80-90% de las veces, sin tratamiento. Sin embargo, también hay casos que suelen ser lesiones persistentes, con baja posibilidad de resolución espontánea y con mayor riesgo de malignidad, por lo que la infección persistente es un factor importante en el desarrollo de CaCu. (*Santos-López G, 2015; Cárdenas Chávez A et al, 2022*).

Se ha demostrado que entre los estudios para el diagnóstico del VPH de alto riesgo se encuentra la citología cervicouterina para la detección temprana de lesiones inducidas por el VPH, y mediante una prueba molecular que detecta directamente la presencia de ADN del virus. Es necesario e importante detectarlo antes de que haya transformación celular y pueda convertirlas en cáncer (*Plancarte et al., 2019*).

Dado a la necesidad de estudios que revelen desde el punto de vista epidemiológico la relación entre el Virus de Papiloma Humano (VPH) y cáncer cervical en las mujeres atendidas en el Hospital SOLCA Portoviejo– Ecuador, se desarrolló este estudio de prevalencia a partir del análisis de los resultados de las alteraciones citológicas e histopatológicas obtenidas en las muestras cervicales provenientes de las pacientes estudiadas. De tal manera, tras presentar los resultados, se procede a la relación de los mismos con los estudios similares en diferentes contextos.

Es importante resaltar que todas las mujeres seleccionadas tenían hallazgos clínico-patológicos anormales al examen ginecológico, a la colposcopia y/o por presentaban hallazgos sospechosos de infección por VPH en la citología o biopsia. El cáncer de cuello uterino afecta de manera predominante a los estratos socioeconómicos bajos y a mujeres

en edades entre los 30 y 50 años, donde la edad media establecida mundialmente es de 47 años, (*Marañón Cardonne et al, 2017; Camacho Zambrano & Pezantes Orellana, 2020; Laberiano Fernández CD, 2020*), esto concuerda con la población estudiada, la mayoría de las cuales tenían entre 31 a 50 años. Se considera a este grupo etario como de alto riesgo para lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino en un futuro. Sin embargo, hay otros grupos de edad que suman e influyen a otro tipo de estadística, considerando que la enfermedad también se presenta en mujeres mayores de 55 años y participan de forma negativa en la mortalidad porque presentan casos mucho más avanzados al momento de su diagnóstico, en esta investigación el grupo de 51 a 84 años tuvo el segundo lugar de prevalencia (*Camacho Zambrano & Pezantes Orellana, 2020*). Otro aspecto a considerar en este estudio es que se obtuvo un porcentaje de positividad a VPH en el grupo etario definido entre 18 a 30 años, donde todos los casos presentaban VPH de alto riesgo. Las adolescentes son más susceptibles a la infección del VPH, siendo la población de alta vulnerabilidad a desarrollar lesiones precursoras de neoplasia cervical (*Silva MRB et al, 2012*).

Según la etiología, la infección por VPH se define como una causa necesaria e insuficiente. Significa que una persona puede infectarse y no desarrollar la enfermedad, pero no puede tener la enfermedad sin infección viral previa. Lo anterior fue evidenciado con los resultados obtenidos, ya que las mujeres que desarrollaron algún tipo de cáncer de cuello uterino, el 80,42% fueron positivas a VPH, el 98,68% de este grupo tenían genotipos de alto riesgo VPH16 y VPH 18 y en su mayoría con infecciones individuales. Así como lo menciona Domínguez Bauta y otros investigadores, actualmente existen evidencias suficientes para considerar que los VPH 16 y 18 son los responsables de aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino. Este tumor se origina en la unión escamocolumnar, siendo esta zona muy sensible a los efectos de este virus (*Zur Hausen H, 2002; Paavonen J et al, 2009; Domínguez Bauta et al, 2018*).

En este estudio los genotipos de alto riesgo como el VPH16, fue el más común y se distribuyó de manera similar en todos los grupos de edad definidos. El VPH18 fue el segundo genotipo en mujeres de 31 a 50 años y de 51-84 años. Esto coincide con un gran estudio multinacional sobre cáncer de cuello uterino, donde se encontró que en el 90% de todos los cánceres de cérvix son causados por 8 tipos de VPH: los tipos 16,18 y 45 están asociados con el 94% de los adenocarcinomas cervicales, siendo el genotipo VPH 16 el

de mayor magnitud de riesgo de cáncer de cérvix (**Camacho Zambrano & Pezantes Orellana, 2020**). Sin embargo, esto difiere de los resultados de Reigosa A et al (2015), donde las mujeres con sospecha clínica, citológica y/o histopatológica de infección por el virus papiloma humano, predominaron los genotipos de bajo riesgo oncogénico en un 61,6%, con respecto a los de alto riesgo 33,5% y de probable alto riesgo 4,9%. El genotipo más común en el grupo de bajo riesgo fue VPH 6 (59,2%) y para los grupos de alto riesgo y posible alto riesgo fue VPH 31 (31,4%) y VPH 53 (99,3%), respectivamente (**Reigosa A et al, 2015**).

Según el estado civil, las mujeres VPH positivas fueron en su mayoría viudas, divorciadas y de unión libre, pero también hubo casos positivos entre mujeres solteras y casadas, lo que sugiere que la presencia de VPH se asoció con algunas características relacionadas con el estado civil. El genotipo más común fue el VPH 16, con positividad en más del 50% de todos los casos estudiados, pero con predominio entre las solteras, unión libre y casadas, mientras que el VPH 18 se encontró principalmente en divorciadas y viudas. Según Minchalo Muñoz et al, en relación al estado civil, se encontró mayor frecuencia en mujeres casadas con un 53,31%, seguido de mujeres solteras con el 27,3%; tanto para genotipos de alto, bajo y probable bajo riesgo (**Minchalo Muñoz et al, 2020**). De hecho, otros estudios también confirman que las mujeres casadas son las que con mayor frecuencia se infectan con el VPH, por lo que se puede inferir que las mujeres casadas, tienen más probabilidades de hacerse la prueba del VPH, quizás porque se sienten vulnerables a la infección o son más conscientes del riesgo de infección.

Sin embargo, esta variable no es decisiva a la hora de sacar una conclusión, ya que por una parte la infección no solo depende del comportamiento sexual de la mujer, y ni este depende de su estado civil actual (**González M et al, 2008**). Todas las mujeres de este estudio con infección por VPH de alto riesgo, independientemente de su estado civil, desarrollaron algún tipo de cáncer; esto puede deberse a los constantes contagios y a que no detectaron a tiempo el riesgo de desarrollar esta patología.

Se ha reportado que el VPH es más frecuente en mujeres de bajo nivel socioeconómico y bajo nivel de instrucción (**Hernández-Colín et al, 2006; Conde C et al, 2018**), sin embargo, en este caso según el nivel de instrucción, se observó que las pacientes que dieron positiva para la infección viral en general, así como para la identificación de VPH

tipo-específica, se ubicaron en todos los grupos definidos pero fue más frecuente en el grupo de mujeres que expresó haber tener un nivel de educación superior, seguido de secundaria, y las que tenían educación básica. En este sentido, se puede concluir que la positividad del VPH y el desarrollo de cáncer de cuello uterino en estas pacientes pueden haber estado influenciados por otros factores de riesgo como: iniciar las relaciones sexuales antes de los 14 años, tener varias parejas sexuales, usar anticonceptivos de forma indiscriminada, no utilizar preservativos en cada relación sexual, práctica de sexo oral, consumir tabaco y alcohol (*Plancarte, T. M et al, 2019*). Se ha mencionado que existen otros factores involucrados en la progresión del cáncer cervicouterino, entre ellos: tipo de virus oncogénico, persistencia de la infección, carga viral por unidad celular, factores genéticos, el sistema inmune del paciente, virus de inmunodeficiencia humano (VIH), otras enfermedades asociadas y medicamentos que causen inmunosupresión que favorezcan su degeneración (*Dell D et al, 2000; Hudelist G et al, 2004*).

Se observó que en la mayoría de las mujeres la primera relación sexual sucedió en la fase de la adolescencia, antes de los 20 años, lo cual sugiere que la infección por el VPH se adquiere en la adolescencia, probablemente, muy rápidamente después de iniciar su actividad sexual. El inicio de las relaciones sexuales a temprana, antes de los 14 años, es uno de los factores de riesgo, junto con la falta de protección y la posibilidad de que la(s) pareja(s) pudieran estar infectadas lo que aumentan los riesgos de infecciones de transmisión sexual. Cuando se comienza una vida sexual activa antes de los 20 años se tiene más actividad sexual, por lo tanto, más tiempo de exposición y probabilidades de estar en contacto con diferentes tipos de virus del papiloma o bien tener mayor cantidad de inóculo (*Medina ML et al, 2018*).

Nuestro estudio coincidió con aquellos reportados por otros autores, que encontraron que el inicio temprano de las relaciones sexuales hace que las mujeres sean más vulnerables a agravios a su salud y, en este caso, al desarrollo más rápido de carcinomas cervicales invasivos, dado que se ha observado un incremento en el riesgo de lesiones preinvasivas y cáncer cervicouterino, cuando las mujeres iniciaron su vida sexual a temprana edad, antes de los 20 años, lo cual también puede deberse a la inmadurez del cuello uterino como mencionan algunos autores (*Anjos SJSB et al, 2013; Medina-Villaseñora E et al, 2014*).

Otro factor de riesgo para contraer la infección por VPH es haber tenido o tener dos o más parejas sexuales, este estudio lo observó en un alto porcentaje de las mujeres resultaron infectadas con VPH y mayormente con el genotipo VPH 16; cada nueva pareja sexual aumenta 10 veces el riesgo. Estos resultados son consistentes con otros datos publicados en la literatura, que mencionan que las mujeres con al menos dos o más parejas sexuales tienen más probabilidades de infectarse con el VPH (**Anjos SJSB et al, 2013**).

En un estudio realizado en Santiago de Cuba en 2016, mencionan el inicio de la vida sexual a temprana edad y tener más de 2 parejas sexuales como factores que aumentan la incidencia de la infección por VPH, porque promueve la aparición de lesiones cervicales y la subsecuente evolución a condiciones pre malignas y malignas, además se conoce que factores exógenos también aumentan la probabilidad de cáncer de cuello uterino como: el tabaco, el uso prolongado de anticonceptivos orales y la multiparidad (**Montero Lora Y et al, 2018; Narváez Ocampo LJ et al, 2019**). La alta prevalencia de infección por el VPH está relacionada con el comportamiento sexual de cada individuo.

La enfermedad preinvasiva del cuello uterino engloba una serie de manifestaciones: desde atipia celular hasta diversos grados de displasia o neoplasia cervical intraepitelial, antes de la progresión a cáncer invasivo. Los cambios atípicos en las células del cuello uterino producidos por el VPH se detectan tradicionalmente mediante examen citológico. Las mujeres con mayor riesgo de desarrollar este tipo de lesiones han sido identificadas desde hace varios años mediante la identificación de secuencias de ADN mediante técnicas de biología molecular como la PCR (**Picconi MA, 2013**).

Los hallazgos más representativos en la citología cervicouterina de las mujeres estudiadas en general fueron las anomalías de las células escamosas, y entre ellas la más frecuente fue la LIE de alto grado, seguida de la LIE de bajo grado y finalmente los Carcinoma. Sin embargo, cuando se asocian los reportes de las citologías con la positividad de VPH y sus genotipos, los cambios citológicos sugestivos de esta infección viral, mayormente identificados fueron los LIE de bajo grado, seguido ASC-H, y luego le siguen los LIE alto grado, donde el VPH 16 fue el más frecuente en las pacientes con estas alteraciones citológicas, tanto en su presentación como infección individual, como en las múltiples por dos o más genotipos virales.

En relación con los hallazgos citológicos, las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEI) son las de mayor prevalencia, coincidiendo con varias investigaciones como la publicada en el 2018 por la Estadificación revisada por la FIGO para el carcinoma de cuello uterino donde mencionan la lesión intraepitelial de bajo grado como la más común en citología realizadas, asimismo, la Guía de Práctica Clínica muestra a partir de un metaanálisis que el 76,2% son lesiones de bajo grado LEI (NIC I) el 54,3% son lesiones de alto grado (NIC II - 3) y el 62,2% del cáncer invasor (**Pecorelli S, 2009**). En este estudio se encontró una frecuencia de LIE de alto grado representando el 79,71% de las cuales el 63,63% de las pacientes tenían VPH 16. Este tipo de lesiones son las únicas que realmente se consideran enfermedades precursoras del cáncer cervicouterino invasor (**Medina-Villaseñora E et al, 2014**)

Del mismo modo que Muñoz M et al, estimaron que las anomalías en las células escamosas son las lesiones más habituales en las pacientes VPH positivas, representado por el 61,76 % de los casos, siendo, sin embargo, más representativas las atipias indeterminadas, seguidas de las LIE de alto grado y por último las de bajo grado. Esto se podría explicar porque en ese estudio predominó en prácticamente todas las mujeres los VPH de alto riesgo oncogénico, así como en esta investigación (**Muñoz M et al, 2003**).

Tanto las LIE de bajo grado como las de alto grado pueden progresar a carcinoma *in situ*, carcinoma infiltrante o bien regresar; el riesgo de progresión es directamente proporcional a la severidad de la lesión (**Medina-Villaseñora E et al, 2014**). Entre las anomalías histopatológicas asociada a infección por VPH encontradas en las mujeres analizadas, el carcinoma fue el más común representando un 45,50%, seguido de displasia severa con 41,26%, y el 12,69% adenocarcinoma, coincidiendo con lo reportado donde el carcinoma de células escamosas es el más frecuente con aproximadamente el 80% de los casos. (**Domínguez Bauta et al, 2018**). Cuando se hizo la correlación entre la identificación específica de la infección por VPH, y los hallazgos histopatológicos, el genotipo VPH16 fue principalmente observado en displasia severa y VPH 18 en adenocarcinoma. Desde el punto de vista etiopatogénico, el cáncer de cérvix se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano en el 99,7% de los casos (**Walboomers JM, 1999**).

En un estudio realizado en muestras de biopsias con diagnóstico histológico de adenocarcinoma invasor de cuello uterino, se realizó la detección exclusiva de VPH de

alto riesgo oncogénico (tipos 16, 18 y 31), lo cual confirma su fuerte asociación con adenocarcinomas (**Picconi M et al, 2000**), este resultado coincide con lo observado en esta investigación donde 70,83% de los casos con diagnósticos histológicos de adenocarcinoma, las mujeres solo presentaron los genotipos VPH16 en el 64,70% y el 29,41% de VPH 18, y el único caso de infección múltiple fue de VPH16/18 con 5,88%. Se ha demostrado una evolución más rápida hacia la malignidad en las lesiones escamosas de cérvix asociadas a HPV 18 (**Kurman RJ et al, 1988**), por lo que su elevada frecuencia en adenocarcinomas podría explicar la mayor agresividad y peor pronóstico que en general muestran estas neoplasias.

Según un meta-análisis publicado por Melnikow et al, el 68,19% de las lesiones diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado presentan regresión, el 7,13% progresan a una lesión de grado más alto y el 0,25% progresan a carcinoma infiltrante después de un seguimiento de 24 meses (**Melnikow et al, 1998**). De igual forma, los estudios indican que la progresión de las lesiones diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado, o la presencia de lesiones intraepiteliales de alto grado o carcinoma en estas pacientes, está relacionada con la coexistencia de infección por papilomavirus humano (**Safaeian M et al, 2009**); es así, como un 26,2% de las pacientes con infección por este virus tienen lesiones intraepiteliales de alto grado o lesiones peores, comparadas con solo un 3% de las pacientes diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado y sin infección. (**Safaeian M et al, 2009**).

En un estudio realizado para establecer la prevalencia de VPH durante el periodo 2017 – 2018, en el cual se recopiló información de las historias clínicas y registros físicos del Laboratorio de Biología Molecular y del sistema médico de SOLCA - Cuenca, SOFTCASE, se pudo determinar en forma general un 71,38% casos positivos de VPH, el grupo etario con mayor número perteneció a las mujeres de entre 36 y 40 años de edad, con paridad igual a 2 y de estado civil casadas. El subtipo VPH-16 fue el genotipo más prevalente del grupo de alto riesgo de malignidad (**Minchalo D et al, 2020**). La prevalencia del VPH en el Ecuador varía de acuerdo a la población examinada, existen reportes del 86% en biopsias de mujeres con anomalías citológicas (**Mejía L et al, 2016**).

Estos datos coinciden con lo obtenido en esta investigación, lo cual se puede concluir que las condiciones epidemiológicas en el Ecuador en el tiempo no han variado significativamente, ya que el país a pesar de tener un programa gratuito para la detección de cáncer de cuello uterino, la implementación dentro del programa nacional de inmunizaciones, la vacuna contra el VPH; no ha logrado reducir la incidencia de CCU a nivel nacional. Por otro lado, las regulaciones y programas para el manejo y prevención de lesiones precancerosas y malignas del cáncer de cuello uterino aún son insuficientes para hacer frente a esta patología, siendo necesario el fortalecimiento y articulaciones entre vacunación, tamizaje, seguimiento y tratamiento oportuno de las mujeres con anomalías citológicas o presencia del VPH. *(MSP, 2015)*.

Limitaciones

Existen limitaciones para el diseño de este estudio. Primero, este es un estudio unicéntrico realizado en el Hospital SOLCA en Portoviejo, Ecuador, que evalúa pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino. Esto puede afectar la extrapolación de los datos a otras poblaciones, como las pacientes sin cáncer de cuello uterino. En segundo lugar, los datos se recopilaron retrospectivamente y la capacidad del investigador para informar datos confiables es potencialmente limitada porque depende de que los profesionales de la salud completen correctamente los registros de las pacientes.

En tercer lugar, el hecho de que el estudio se realizó en un centro oncológico donde las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino, no fue posible obtener un grupo de pacientes con VPH, pero sin lesión invasiva, lo que puede ser importante para hacer comparaciones en diferentes grupos de estudio, y evaluar los condicionantes de salud relacionadas con la infección y con la progresión a estados invasivos, en este sentido, este aspecto puede verse como una ventana a nuevas investigaciones.

Dentro de las fortalezas de este estudio es que por primera vez se realiza una investigación con la población femenina que asiste al Hospital de SOLCA, núcleo Portoviejo a través de un convenio interinstitucional con la Universidad Autónoma de Barcelona, con el propósito de unir esfuerzos y hacer que estos resultados cobren importancia y puedan ser mostrados a la comunidad científica, aportando información valiosa porque otro tema a considerar es la falta de investigaciones y estadísticas a nivel local, lo que dificulta tener una idea clara de la verdadera distribución del VPH en el Ecuador y a su vez evidenciar la implicación que tiene su presencia con el desarrollo de cáncer de cuello uterino.

CONCLUSIONES

1. Existe una relación evidente entre el cáncer de cuello uterino y la presencia de VPH en la población femenina estudiada.
2. Las mujeres entre 31 a 50 años estaban infectadas con genotipos de alto riesgo.
3. El VPH16, fue el más común en todos los grupos de edad.
4. El VPH estuvo presente en todas las características asociadas con el estado civil.
5. Las pacientes que dieron positivas para la infección viral, así como para la identificación de VPH tipo-específica, procedían de todos los niveles de instrucción definidos como educación básica, primaria, secundaria y superior.
6. La mayoría de las mujeres VPH positivas iniciaron relaciones sexuales antes de los 20 años y tienen más de dos parejas sexuales.
7. Se encontró que las pacientes con resultados de citología vaginal alterados o anormales y cambios colposcópicos con evidencia histológica de displasia epitelial cervical tenían infección por VPH y en su mayoría VPH de alto riesgo, como 16 y 18.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. GAMO 2014;13: 308-315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humanodesde-X1665920114805966>
2. Cárdenas Chávez A, Campuzano Rizzo B, Paredes J, Novillo Flores M. Virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cérvix. 2022. RECIMUNDO; 6 (2): 346-354. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1576>
3. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020;383(14):1340-1348. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338
4. World Health Assembly. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its associated goals and targets for the period 2020–2030. WHA 2020. Agenda item 11.4 3 August 2020. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-en.pdf
5. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015;53(2): S166-S171. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457744942008>
6. Falcón-Córdova D, Carrero, Y. Situación actual de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) asociado a lesiones cervicales en mujeres del Ecuador. Revisión Sistemática. Kasmera. 2021;49(1): e49133050. doi:10.5281/zenodo.4587242
7. Benuto ARE, Berumen CJ. Virus oncogénicos: el paradigma del virus del papiloma humano. Dermatol Rev Mex 2009;53(5):234-242. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/dermatologia-mexico-d-f/articulo/virus-oncogenicos-el-paradigma-del-virus-del-papiloma-humano>
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2(5):342-350. DOI: 10.1038/nrc798.
9. Lizcano Soberón M, Carrillo García A, Contreras Paredes A. Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. Cancerología. 2009; 4:205-16.

10. Sarmiento Medina MI, Puerto de Amaya M. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino y resultados de prueba de Papanicolaou en adolescentes marginadas de Bogotá, Colombia. *Revista Ciencias De La Salud*. 2020;18(1):37-51. Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.8746>
11. Valderrama, M., Campos, F. E., Cárcamo, C. P. y García, P. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2007; 24(3), 234-239.
12. Vera, M. E. Construcción del vector adenoviral AD-UV2/E1 Δ 24 y evaluación comparativa con el vector oncolítico tejido específico AD-URR/E1A Δ 24. (Tesis de doctorado). Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey. 2011. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/2913/1/1080223838.pdf>
13. De la Rosa, R. Prevalencia de los tipos de virus del papiloma humano según el grado de las lesiones neoplásicas del cérvix y la edad: estudio transversal en mujeres referidas a colposcopia en el estado de San Luis Potosí, México. (Tesis de maestría). Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, San Luis Potosí. 2013. Disponible en: <https://repositorio.ipicyt.edu.mx/bitstream/handle/11627/2977/TMIPICYTR6P72013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Callejas, M. Evolución y seguimiento postratamiento de mujeres con enfermedades premalignas de cérvix. Enero 2012 a marzo. Hospital Alemán. (Tesis de doctorado). Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. 2017. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/4535/1/96683.pdf>
15. López, M. Genotipificación del virus del papiloma humano en muestras de citología cervical recibidas en el CICMED. (Tesis de licenciatura). Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca. 2018. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/70665/Genotipificaci%C3%B3n%20del%20VPH%20en%20muestras%20de%20citolog%C3%ADa%20cervical%20recibidas%20en%20el%20CICMED.pdf?sequence=1>
16. Chang, L. Factores de riesgo asociados a cáncer cervicouterino en el Instituto Oncológico Nacional de Panamá año 2016. (Tesis de doctorado). Universidad de Panamá. 2018. Disponible en: <http://up-rid.up.ac.pa/1665/1/lilibeth%20chan.pdf>
17. Zavala, O. A. Genotipificación del virus del Papiloma Humano según el estadio de las lesiones premalignas/malignas de cuello uterino. (Tesis de grado).

- Universidad Nacional de Trujillo. 2020. Disponible en: https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/15545/ZavalaCastillo_O.pdf?sequence=1
18. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-1927. DOI: 10.1056/NEJMoa061741
 19. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-1943. DOI: 10.1056/NEJMoa061760.
 20. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009; 374(9686):301-314. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4.
 21. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021;398(10316):2084-2092. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
 22. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16086. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>
 23. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2020; 40:602-608. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.20191634030>
 24. De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology.* 2013;445:2–10.
 25. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo I, Stoler M, Broker T, Stanley M. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine.* 2012; 30S: F55–F70. Available from: [http://refhub.elsevier.com/S0213-005X\(19\)30122-3/sbref0350](http://refhub.elsevier.com/S0213-005X(19)30122-3/sbref0350)

26. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* 2017; 231:119e27.
27. IARC. Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2007; 90:1e636
28. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives. *J Oncol.* 2019; 3257939. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
29. López Saavedra A, Lizano Soberón M. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología.* 2006; 1:31-55.
30. Premoli G, González A, Villarreal J, et al. Virus del papiloma humano; visión actual en biomedicina. *Rev ADM.* 2005;62(6):213-224. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=4821>
31. Trus BL, Roden RB, Greenstone HL, Vrhel M, Schiller JT, Booy FP. Novel structural
32. features of bovine papillomavirus capsid revealed by a three-dimensional reconstruction to 9 Å resolution. *Nat Struct Biol.* 1997;4(5):413-420. doi: 10.1038/nsb0597413
33. Finnen RL, Erickson KD, Chen XS, Garcea RL. Interactions between papillomavirus L1 and L2 capsid proteins. *J Virol.* 2003;77(8):4818-4826. doi: 10.1128/jvi.77.8.4818-4826.2003
34. Larsen PM, Storgaard L, Fey SJ. Proteins present in bovine papillomavirus particles. *J Virol.* 1987;61(11):35963-3601. doi:10.1128/JVI.61.11.3596-3601.1987
35. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(8):550-60.
36. Leto M, Santos Junior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):306-17
37. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res.* 2004;64(11):3878-84.

38. Van Doorslaer K, Bernard HU, Chen Z, de Villiers EM, zur Hausen H, Burk RD. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol.* 2011;19(2):49-50; author reply 50-1
39. Bernard HU, Burk RD, de Villiers EM, zur Hausen H. Family - Papillomaviridae. *Virus Taxonomy.* San Diego: Elsevier; 2011. p. 235-48
40. Picconi MA, Alonio LV, García Carrancá A, Lizano M, Cervantes Vázquez G, Distefano AL, Mural J, Bazan G, Teyssie AR. Variantes moleculares de virus papiloma humano (HPV) tipos 16 y 18 en adenocarcinomas de cérvix *Medicina (Buenos Aires).* 2000;60(6):889-894.
41. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70-9
42. Human Reference clones. International Human Papillomavirus Reference Center. Swedish National HPV Reference Laboratory. Karolinska Institutet. Available from: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/
43. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 47:2-13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
44. Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, Remy V. Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las enfermedades asociadas al VPH en España. *Progresos en Obstet y Ginecol.* 2008;51(9):520-30. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013\(08\)72326-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013(08)72326-4)
45. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Med Assoc.* 2001;286(24):3106–14.
46. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):11–22.
47. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393:169-182. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32470-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32470-x)
48. Albert E, Laimins L. Regulation of the human papillomavirus life cycle by DNA damage repair pathways and epigenetic factors. *Viruses* 2020; 12:744. Available from: <https://doi.org/10.3390/v12070744>
49. Toro-Montoya AI, Piedrahita-Ochoa C, Gallego-Noreña G. Tamización y

- prevención del cáncercervical causado por papilomavirus. Med Lab. 2010; 16:511-546
50. Bordignon V, Di Domenico EG, Trento E, D'Agosto G, Cavallo I, Pontone M, et al. What a human papillomavirus replication and immune evasion strategies take advantage of the host DNA damage repair machinery. *Viruses* 2017; 9:390. Available from: <https://doi.org/10.3390/v9120390>
 51. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy. *Viruses* 2017; 9:254. Available from: <https://doi.org/10.3390/v9090254>
 52. Fudulu A, Albulescu A, Anton G. Human papillomaviruses' proteins with clinical utility. *J Immunoassay Immunochem* 2019; 40:81-90. Available from: <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1553790>
 53. Sichero L, Picconi MA, Villa LL. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Braz J Med Biol Res* 2020;53: e9560. Available from: <https://doi.org/10.1590/1414-431x20199560>
 54. Neveu G, Cassonnet P, Vidalain PO, Rolloy C, Mendoza J, Jones L, et al. Comparative analysis of virus-host interactomes with a mammalian high-throughput protein complementation assay based on Gaussia princeps luciferase. *Methods* 2012; 58:349-359. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2012.07.029>
 55. Moscicki A-B, Schiffman M, Franceschi S. Chapter 9 The natural history of human papillomavirus infection in relation to cervical cancer. In: Jenkins D, Bosch FX, eds. *Human Papillomavirus*: Academic Press. 2020: 149-160. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814457-2.00009-X>
 56. Peralta-Zaragoza O, Deas J, Gómez-Cerón C, García-Suastegui WA, Fierros-Zárate GS, Jacobo-Herrera NJ. HPV-based screening, triage, treatment, and followup strategies in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obst Gynecol Int.* 2013. 912780. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690785/>
 57. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2019. 37 (5): 324-334. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
 58. Contreras H Rosa. Papanicolaou y citología líquida en diagnóstico de cáncer de

- cérvix: Hospital Civil de Maracay. 2012. Comunidad y Salud. 2015;13(1): 12-22. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100003
59. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 2002; 3:11-16.
 60. Bergeron C. The 2001 Bethesda System. *Salud Publica Mex* 2003;45 (3): S340-S344. Disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>
 61. American Society of Cytopathology (ASC). Bethesda System Website Atlas. Acceso 21 de septiembre de 2023. Disponible en: <http://www.cytopathology.org/NIH/>
 62. Cañadas M, Lloveras B, Lörincz A, Ejarque M, Font R, Bosch F, et al, Evaluación de las técnicas de detección del VPH en los programas de cribado para cáncer de cuello uterino. *Salud Púb Mex* 2006, 48:373-8
 63. Toro R, Reigosa A, Castro J, Contreras A, Del Villar M, et al. Factores histológicos relacionados con resultados discordantes entre la biopsia y la prueba de ADN, en el diagnóstico del virus papiloma humano (VPH). *Salus.* 2016; 20(2): 30-36. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382016000200007
 64. Andía D, Castro M, de la Fuente J, Hernández J.J, López J.A, Martínez J.C, Medina N, Quílez J.C, Ramírez M., Ramón y Cajal J.M. AEPCC-Guía: Colposcopia. Estándares de Calidad. 2018. AEPCC. pp: 1-80. Disponible en: https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf
 65. De Guglielmo CZ, Ávila HM, Correnti M, Veitía MD, Cavazza M. Evaluación mediante RCP de la infección por el virus de papiloma humano en muestras de pacientes con diagnóstico clínico o citológico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008; 68(4): 240-247.
 66. González Losa MR, Manzano-Cabrera L, Rueda Gordillo F, Hernández Solis SE, Puerto Solis M. Low prevalence of high-risk human papillomavirus in normal oral mucosa by hibrid capture 2. *Brazilian Journal of Microbiology* 2008; 39: 32-34.
 67. Qu W, Jiang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GY, Klein RS, et al. PCR detection of human papillomavirus comparison between MY09/11 and GP5+/6+ primers systems. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1304-10.

68. Cox T, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: From evidence to policies. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 8-11.
69. Castle P, Schiffmann M, Gravitt P, Fishman S, et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods. *J Med Virol* 2002; 68: 417-423.
70. Aedo S, Melo A, García P, Guzmán P, Capurro I, Roa JC. Detección y tipificación de Virus Papiloma Humano en lesiones preneoplásicas del cuello uterino mediante PCRRFLP. *Rev Med Chile* 2007; 135: 167-173.
71. Gradissimo A, Burk R. Molecular tests potentially improving HPV screening and genotyping for cervical cancer prevention. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17(4):379-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5904788/pdf/nihms926180.pdf>
72. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7):453-459.
73. Ochoa-Carrillo FJ, Guarneros de Regil DB, Velasco-Jiménez MT. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. *GAMO* 2015; 14:157-163. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.08.002>
74. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine- Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *E Clinical Medicine* 2020; 22:100293. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100293>
75. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41(11):660-664. Available from: file:///C:/Users/Windows/Downloads/the_estimated_lifetime_probability_of_acquiring.4.pdf
76. White EA, Kramer RE, Tan MJ, Hayes SD, Harper JW, Howley PM. Comprehensive analysis of host cellular interactions with human papillomavirus E6 proteins identifies new E6 binding partners and reflects viral diversity. *J Virol* 2012; 86:13174-13186. Available from: <https://doi.org/10.1128/jvi.02172-12>
77. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):513-

517. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364507/>
78. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Chernes S, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(4):699-707. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1108
 79. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-1799. doi:10.1086/657321
 80. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health.* 2021; 8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028
 81. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2017 Apr;(280):1-8.
 82. 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.* 2017;141(6):1110-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.30807>
 83. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Nigeria. Summary Report 17 June 2019. Available from: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/NGA.pdf>
 84. Carrión Ordoñez JI, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M, Loja Chango R. Infección por Virus del Papiloma Humano y citología cérvico-vaginal en mujeres indígenas del Cañar, Ecuador. *Rev Bionatura* 2019;4(3):934-8. Disponible en: <http://revistabionatura.com/2019.04.03.10.html>
 85. 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.* 2016;19(1):160-6. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2016000100160&lng=en&nrm=iso&tlng=en

86. Cabrera JA, Cárdena OJ, Campoverde MA, Ortiz JI. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. *Maskana* 2015;6(1):79-93. Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/>
87. 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. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2017; 2017:8572065. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/8572065>
88. Moro Rodríguez JE. 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. [Tesis Doctoral en Anatomía Patológica]. Madrid-España: Universidad Complutense de Madrid; 1994. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/2759/>
89. 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.* 2016;88(1):144-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.24310>
90. 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. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2013;73(3):187-94. Disponible en: <http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0048->
91. Bedoya-Pilozo CH, Medina Magües LG, Espinosa-García M, Sánchez M, Parrales Valdiviezo J V, 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. *Rev Argent Microbiol.* 2018;50(2):136-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0325754117301372>
92. Estrada Cherres JP, Ulloa Castro A. Diagnóstico del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil del área de salud No. 1 de Azogues, Ecuador. *Rev Inf Cient* 2018;97(1):19-28. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/>
93. Rivera A, De la Plata J, Montiel M, Romero C, Piedrahíta P, Sánchez E, et al. Estudios sobre el virus del papiloma humano (VPH) en el Ecuador, parte I. *Rev*

- científica Digit INSPILIP. 2018;2(1). Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/wpcontent/uploads/2019/04/Estudios-sobre-el-virus-del-papiloma-humano-VPH-en-el-Ecuador-parte-I.pdf>
94. Nogueira-Rodrigues A. HPV vaccination in Latin America: Global challenges and feasible solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39: e45-e52. Available from: https://doi.org/10.1200/edbk_249695
 95. Wen LM, Estcourt CS, Simpson JM, Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? *Sex Transm Infect.* 1999; 75:312–6.33.
 96. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2002; 29:725–35.
 97. Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med.* 2009; 360:1298–309.
 98. Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer.* 2012; 131:28–55.
 99. Giannini SL, Hanon E, Moris P, van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006; 24:5937–49.
 100. Giannini SL, Hanon E, Moris P, van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006; 24:5937–49.
 101. Strategic Advisory Group of Experts on immunization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014: Conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89:221-236.
 102. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 9;5(5):CD009069. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740819/>
 103. Mendoza T, Pedroza MJ, Hernando Micolta P, Ramírez A, Cáceres CR, López D, Nuñez AJ, Acuña M. Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de

- cuello uterino en una ciudad colombiana. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012;77(2):129-36
104. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393: 169–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638582/>
 105. Iorga L, Dragos-Marcu R, Cristina-Diaconu C, Alexandra-Stanescu A, Pantea-Stoian A, Dorel-Mischianu D, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med* 2020; 20:91-96. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8181>
 106. Abarca Solis, C. D. (2019). Asociación de pruebas moleculares del virus de Papiloma Humano con la citología en tamizaje de Cáncer de cuello uterino, HPAS 2018 [Universidad Central del Ecuador]. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/19841/1/T-UCE-0008-CQU-182.pdf>
 107. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
 108. Shu PM, Li RB, Xie DM, He YM, Wang X, Li Q. Clinical profile and treatment outcome of collision carcinoma in cervix. *Medicine.* March, 2020;99(11): e19131. Doi: 10.1097/MD.00000000000019131.
 109. Osorio-Castaño J, Pérez-Villa M, Montoya-Zapata C, Cardona-Restrepo F. Características citológicas previas al diagnóstico de cáncer de cérvix en mujeres de Medellín (Colombia). *Universidad y Salud.* 2020;22(3):231- 237. Disponible en: <https://doi.org/10.22267/rus.202203.195>
 110. Laberiano Fernández CD. Estado del tamizaje del cáncer de cérvix en países de América Latina desde la perspectiva de los profesionales de salud. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2020;66(1):37-40. Disponible en: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i223>
 111. Denny L. Screening for cervical cancer in resource-limited settings. UpToDate. 2021. Available from: <https://login.binasss.idm.oclc.org/login?qurl=https://www.uptodate.com%2f>
 112. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Lippincott 11th edition. Wolters Kluwer. 2019.
 113. Kim KS, Park SA, Ko KN, et al. Current status of human papillomavirus

- vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3(2):168-175.
114. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:20-28.
 115. Castellsague X, Díaz M, De San José S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-315.
 116. Mayo TT, Imtiaz R, Doan HQ, et al. Human Papillomavirus: Epidemiology and Clinical Features of Related Cancer. En: Hudnall SD (ed.). *Viruses and Human Cancer*. New York: Springer Science + Business Media; 2014. p. 199–228.
 117. Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk of development of cervical squamous cell carcinoma. *J Am Med Assoc.* 2001; 285:47-51.
 118. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1105-1112.
 119. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence and type- specific persistence of HPV in HIV-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001; 184:682-690.
 120. Juárez LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, et al. HPV: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sex Transm Dis.* 2001;28(3):125-130.
 121. Diestro T, Serrano VM, Gómez Pastrana F. Cáncer del cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología.* 2007;30(2):42-59.
 122. Camacho Zambrano, J. I., & Pezantes Orellana, C. F. (2020). Tipos de cáncer de cérvix relacionados con mayor frecuencia al Virus del Papiloma Humano en mujeres de 45-65 años de edad en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos desde enero del 2018-julio del 2019 [Universidad Católica Santiago de guayaquil]. <http://201.159.223.180/bitstream/3317/14969/1/TUCSG-PRE-MED-975.pdf>
 123. Betancort Santana, C. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello

- uterino. (Tesis de Grado). 2021. Facultad de Farmacia. Universidad de la Laguna. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/24063/Virus%20del%20papiloma%20humano%20y%20cancer%20de%20cuello%20uterino.%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
124. Domínguez Bauta, S. R., Perdomo, T. T., Fabr , K. A., & Hernández Menéndez, M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecolog a. 2018; 44(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
 125. Abboud S, De Penning E, Brawner BM, Menon U, Glanz K, Sommers MS. Cervical cancer screening among Arab women in the United States: An integrative review. Oncol Nurs Forum. 2017;44(1): E20-E33. Available from: <https://onfons.org/onf/44/1/cervical-cancer-screening-among-arab-women-united-states-integrativereview>
 126. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. Viruses. 2018;10(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572620/>
 127. López Tejada, A. Virus del papiloma humano y cáncer. (Trabajo de Grado) 2019. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Disponible en: <https://idusus.es/bitstream/handle/11441/91928/L PEZTEJADA%20CARACELI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 128. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical cancer, versión 3.2019. J Natl Compr Cancer Netw. 2019; 17(1):64– Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/1/article-p64.xml?ArticleBodyColorStyles=inline%20pdf>
 129. Vignolo J, Vecarezza M, Álvarez C, Sosa A. Levels of care, prevention and primary health care. Arch Med Interna. 2011; XXXIII (1):11-14. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v33n1/v33n1a03.pdf>
 130. Varela Martínez S. Citología cervical. Ginecol Obstet Mex. 2005;73(3):131–6. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2005/pdf/Vol73-3-2005-7.pdf>
 131. Aue-Aungkul A, Suprasert P. Reid colposcopic index evaluation: Comparison of general and oncologic gynecologists. Asian Pacific J Cancer Prev.

- 2015;16(12):5001–4.
132. Pérez Montiel D, Alvarado Cabrero I, Chablé Montero F, Arrazola González J, Vilches Cisneros N, Barrón Rodríguez L, et al. Patología del cáncer cervicouterino. *Gac Mex Oncol*. 2014;13(4):33–8.
 133. Plancarte, T. M., Mendoza, E. O., Sampayo, C. E., & Salazar-Campos, A. Conocimientos y Conductas de los Adolescentes ante el Riesgo del Virus del Papiloma Humano. *Journal of Negative and No Positive Results*. 2019; 4(2), 172–184.
 134. Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Flores Barroso Y, Vaillant Lora L, Landazuri Llagó S. Prevención y control del cáncer de cuello uterino. *C.C.M.* 2017; 21(1): 187-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156043812017000100015&lng=es
 135. Silva MRB, Silva GP. O conhecimento, atitudes e prática na prevenção do câncer uterino de uma unidade da zona oeste Rio de Janeiro. *Rev Pesqui Cuid Fundam*. 2012;4(3):2483-92.
 136. Reigosa A, Fernández A, Hung Ch, Graterol I, Fernández Y, Espinal J, Álvarez M. Genotipos del virus papiloma humano en el cuello uterino de mujeres de la región central de Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2015;75(3):177-186.
 137. Minchalo D, Oleas L, Bigoni G. Prevalencia de los Genotipos del Virus del Papiloma Humano en mujeres de 25 a 65 años. *Rev. Oncol. Ecu* 2020;30(1):39-52.
 138. González M, Hernández M, Castro A. Associated factors to human papiloma virus a study performed in health área V in Cienfuegos, Cuba. *Medisur*. 2008; 6(2):2-3. SU: medisur.cu/454/300
 139. Hernández-Colín V, Aguilar-Cacho F, Toraño-Zamudio V, Sandoval-Jurado L, Ceballos-Martínez Z. Identificación de mecanismos de transmisión del virus papiloma humano en mujeres infectadas. *Rev Enferm IMSS*. 2006; 14 (2): 75-79
 140. Conde C, Rossi T, Da Silva M. Características sociodemográficas, individuales y de programación de las mujeres con cáncer cervical. *Enfermería Global*. 2020; 2018; 17(49), 348-380. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.6018/eglobal.17.1.301041>

141. Dell D, Chen H, Ahmad F, et al. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. *Obstet Gynecol* 2000; 96:653–656.
142. Hudelist G, Mana vi M, Pischinger Ki, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):873-880.
143. Medina ML, Medina MG, Merino LA. Principales conductas de riesgo sobre Papilomavirus Humano en universitarios argentinos. 2018; 34, (6): 311-319.
144. Anjos SJSB, Ribeiro SG, Lessa PRA, Nicolau AIO, Vasconcelos CTM, Pinheiro AKB. Factores de riesgo para o câncer de colo do útero em mulheres reclusas. *Rev Bras Enferm*. 2013;66(4):508-13.
145. Medina-Villaseñora E, Oliver-Parrab P, Neyra-Ortiz E, Pérez-Castroc J, Sánchez-Orozco J, Contreras-González N. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(1):12-25.
146. Montero Lora Y, Ramón Jiménez R, Valverde Ramón C, Escobedo Batista FE, Hodelín Pozo E. Principales factores de riesgo en la aparición del cáncer cervicouterino. *Medisan*. 2018; ;22(5):531–7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000500010
147. Narváez Ocampo LJ, Collazos Cerón AC, Daza Ocampo KT, Torres Camargo YA, Ijají Piamba JE, Gómez Sandoval DM, et al. Conocimientos sobre prevención y factores de riesgo para cáncer de cuello uterino en un centro de educación técnica. *Rev. peru. ginecol. obstet*. 2019; 65(3): 299-304. Disponible en: http://www.scielo.orgpe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000300005&lng=es <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2185>.
148. Picconi MA. Human papillomavirus detection in cervical cancer prevention. *Medicina (B Aires)*. 2013; 73:585-596.
149. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2):103-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>
150. Muñoz M, Mendoza JA, Téllez L, Noguera M, Moret O, López M, et al. Detección de VPH-16 y 18 en muestras de cerviz de mujeres que acuden a centros de la ciudad de Mérida- Venezuela. *Rev Biomed*. 2003;14(2):61-68. Disponible

- en: http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/16199/1/deteccion_vph.pdf
151. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
 152. Picconi M, Alonio L, Garcia Carranca A, Lizano M, Cervantes Vazquez G, Distefano A, Mural J, Bazan G, Teyssie A. Variantes Moleculares de Virus Papiloma Humano (HPV) Tipos 16 y 18 en Adenocarcinomas de Cervix. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2000; 60: 889-894.
 153. Kurman RJ, Schiffman RH, Lancaster WD, et al. Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 293-6.
 154. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92:727–735.
 155. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus- negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1325-1331.
 156. Minchado D, Oleas L, Bigoni G. Prevalencia de los Genotipos del Virus del Papiloma Humano en mujeres de 25 a 65 años. *Rev. Oncol. Ecu* 2020;30(1):39-52.
 157. Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women. *Rev. J Med Virol.* 2016;88(1):144-52. DOI: 10.1002/jmv.24310
 158. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control. Protocolos para la Detección Oportuna del Cáncer de Cuello Uterino. 1º Edición. [Internet]. Quito, Ecuador; 2015;23. Disponible en: <http://salud.gob.ec>