



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO**

Caracterización clínica y pruebas de laboratorio en la detección del
Virus del Papiloma Humano

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autores:

Alava Alemán, Jean Carlos
Eugenio Eugenio, Kathherin Daniela

Tutora:

MgS. Yisela Carolina Ramos Campi

Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, Alava Alemán Jean Carlos, con cédula de ciudadanía 1753073905 y Eugenio Eugenio Kathherin Daniela con cédula de ciudadanía 1805728993, autores del trabajo de investigación titulado: Caracterización clínica y pruebas de laboratorio en la detección del Virus del Papiloma Humano, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

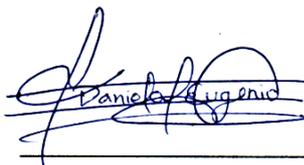
Asi mismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 15 de abril de 2024.



Alava Alemán Jean Carlos

C.I: 1753073905



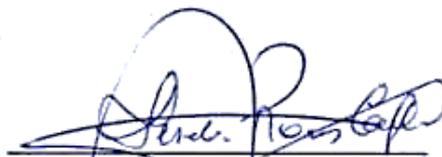
Eugenio Eugenio Kathherin Daniela

C.I: 1805728993

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, MgS. Yisela Carolina Ramos Campi catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Caracterización clínica y pruebas de laboratorio en la detección del Virus del Papiloma Humano, bajo la autoría de Alava Alemán Jean Carlos y Eugenio Eugenio Kathherin Daniela; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 11 del mes de abril de 2024



MgS. Yisela Carolina Ramos Campi

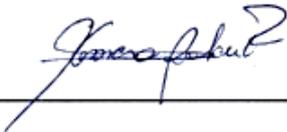
C.I: 1201790456

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

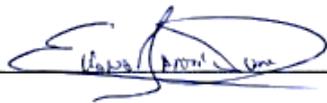
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Caracterización clínica y pruebas de laboratorio en la detección del Virus del Papiloma Humano, presentado por Alava Alemán Jean Carlos, con cédula de ciudadanía número 1753073905 y Eugenio Eugenio Kathherin Daniela con cédula de ciudadanía número 1805728993, bajo la tutoría de MgS. Yisela Carolina Ramos Campi; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 15 del mes de abril de 2024

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNACH-RGF-01-04-08.17
VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Nosotros, **ALAVA ALEMÁN JEAN CARLOS** con CC: **1753073905** y **EUGENIO EUGENIO KATHERIN DANIELA** con CC: **1805728993**, estudiantes de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; han trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**", cumple con el **5%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 11 de abril de 2024

MgS. Yisela Carolina Ramos Campi
TUTORA

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios que ha sabido bendecirme, darme la sabiduría, entendimiento y las fuerzas necesarias en todo mi trayecto académico para poder alcanzar esta meta.

Dedico todo logro a mi madre Liliana y a mi abuela Josefina además de ser objeto de mi inspiración, siempre me enseñaron a no rendirme y a superarme para alcanzar nuevas metas y sueños. También dedico este logro a mi padre Jorge a quien agradezco su inmenso apoyo y cariño.

Finalmente, dedico este trabajo a todos los familiares y amigos más cercanos que me supieron apoyar a lo largo de mi vida.

Jean Carlos Alava Alemán

Todo el trabajo realizado en la presente investigación está dedicado a Dios por brindarme la guía, paciencia y fortaleza en todo momento, siendo el pilar fundamental para culminar mi etapa universitaria con éxito.

Dedico con inmenso amor este trabajo a mis padres Susana y William, también a Melanie, mi hermana, puesto que con su amor, confianza y contención he logrado alcanzar mis metas y son ellos a quienes entrego todo lo que soy hasta el día de hoy.

Finalmente, este trabajo está dedicado a mis abuelos Leonor y Guillermo, así como al resto de mi familia por estar conmigo en cada paso del camino.

Kathherin Daniela Eugenio Eugenio

AGRADECIMIENTO

Agradezco enormemente a la Universidad Nacional de Chimborazo y a todo el cuerpo docente de la carrera de Laboratorio Clínico por los valores, enseñanzas y conocimientos impartidos porque gracias a ello espero ejercer mi profesión de la mejor manera.

A mi tutora de tesis, la MgS. Yisela Ramos que gracias a su guía y tiempo brindado se ha podido llegar al objetivo establecido de culminar el presente y lograr el resultado que se planteó desde el comienzo.

Agradezco a mi compañera de tesis por su amistad, paciencia y dedicación durante toda nuestra etapa académica. Finalmente, gracias a todos los que formaron parte de este camino.

Jean Carlos Alava Alemán

Expreso mi eterno agradecimiento a la Universidad Nacional de Chimborazo por abrirme sus puertas y darme la oportunidad de adquirir una educación de calidad.

Agradezco a mis docentes quienes con amor por la educación contribuyeron a mi formación profesional, especialmente a la MgS. Yisela Ramos, nuestra tutora, por brindarnos sus conocimientos y tiempo para alcanzar los objetivos planteados en esta etapa.

Agradezco a Jean Carlos, mi compañero de tesis por su valiosa amistad y por el apoyo mutuo con el que pudimos culminar nuestro trabajo. Finalmente te agradezco a ti, Aldemar, por la guía, paciencia y amor que me has brindado siempre.

Kaththerin Daniela Eugenio Eugenio

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	18
Virus del Papiloma Humano	18
Fisiopatología.....	19
Epidemiología	20
Transmisión.....	21
Manifestaciones Clínicas.....	22
Patologías vinculadas al Virus del Papiloma Humano.....	23
Cáncer de cuello uterino	23
Cáncer de ano	24
Cáncer de vagina	24
Cáncer de cabeza y cuello	25
Cáncer de vulva	25
Cáncer de pene.....	25
Diagnóstico de la infección	26
Citología convencional	26
Citología en Base Líquida	26
Autotoma Cervicovaginal.....	27
Colposcopia	27
Cribado de ADN del VPH por PCR	28

Cribado de ADN del VPH por Captura híbrida.....	28
Otras pruebas diagnósticas	29
Prevención.....	29
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	31
Tipo de Investigación	31
Según el enfoque	31
Según el nivel	31
Según el diseño.....	31
Según la secuencia temporal.....	31
Según la cronología de los hechos.....	31
Técnicas de recolección de Datos.	32
Población de estudio y tamaño de muestra.	32
Criterios de inclusión y exclusión	32
Métodos de análisis y procesamiento de datos.....	33
Consideraciones éticas	33
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	54
ANEXOS	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Serotipos de VPH según su riesgo oncogénico y enfermedades relacionadas.	18
Tabla 2. Caracterización clínica de verrugas por VPH.....	22
Tabla 3. Vacunas registradas para la prevención del VPH.....	30
Tabla 4. Aspectos clínicos en patologías asociadas al VPH.....	35
Tabla 5. Métodos para identificación del Virus de Papiloma Humano	40
Tabla 6. Sensibilidad asociada a los métodos de identificación.....	43
Tabla 7. Especificidad asociada a los métodos de identificación.....	46
Tabla 8. Métodos preventivos de VPH en el mundo	49

RESUMEN

El Virus del Papiloma Humano es una infección que afecta a hombres y mujeres provocando el desarrollo de neoplasias cuando no es tratada o diagnosticada a tiempo, por esta razón el objetivo del presente trabajo fue investigar mediante revisión bibliográfica su caracterización clínica y pruebas diagnósticas mayormente utilizadas. La metodología aplicada fue de diseño documental y no experimental mediante la revisión de artículos científicos con información necesaria para la contestación de los objetivos. La población de estudio fue de 52 fuentes científicas recopiladas de Google Académico, PubMed, Science Direct, Cochrane y otros para luego aplicar criterios de inclusión y exclusión logrando finalmente abarcar 38 fuentes que constituyeron la muestra y permitieron realizar la investigación. Los resultados obtenidos demostraron que los serotipos 16 y 18 son responsables del desarrollo de distintas patologías cada una de ellas con características clínicas identificables como el cáncer de cuello uterino y vulvar en donde existe sangrado junto a dolores abdominales y prurito en mujeres, mientras que en hombres el cáncer de pene suele ser asintomático en gran parte de los casos, mientras una minoría presenta verrugas genitales. Por otro lado, los métodos diagnósticos están basados en algoritmos establecidos por cada país, se ha recomendado la utilización de pruebas de tamizaje como la detección primaria de VPH enfocadas en la genotipificación y triaje como la Citología y Colposcopia. Por último, la inmunización es considerada una de las herramientas indispensables para mermar el contagio y el desarrollo neoplasias asociadas a la infección por el virus.

Palabras clave: VPH, manifestaciones clínicas, diagnóstico, cáncer, prevención.

Abstract

The Human Papilloma Virus (HPV) is an infection that affects men and women causing the progression of neoplasms when it is not treated or detected on time. That is why the objective of the present research was to investigate its clinical characterization and most commonly used diagnostic tests by means of a bibliographic review. The methodology applied was documentary and non-experimental design by means of the review of scientific articles with the necessary information in order to respond the objectives. The study population consisted of 52 scientific sources compiled from Google Scholar, PubMed, Science Direct, Cochrane and others, in order to apply inclusion and exclusion criteria, finally reaching 38 sources that represented the sample and made it possible to carry out this research. The results obtained showed that serotypes 16 and 18 are responsible for the development of different pathologies, each one of them with identifiable clinical characteristics such as cervix and vulvar cancer where there is bleeding along with abdominal pain and pruritus in women, while in men penile cancer is usually asymptomatic in most cases, while a minority presents genital warts. On the other hand, diagnostic methods are based on algorithms established by each country, it has been recommended the use of screening tests such as primary detection of HPV focused on genotyping and triage such as cytology and colposcopy. Finally, immunization is considered one of the essential tools to reduce the transmission and development of neoplasms associated with HPV infection.

Keywords

HPV (HUMAN PAPILOMA VIRUS), CLINICAL SYMPTOMS, DIAGNOSIS, CANCER, PREVENTION.



Reviewed by:

Msc. Enrique Guambo Yerovi

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0601802424

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Los Virus del Papiloma afectan a la humanidad desde la antigüedad debido a la alta diversidad genotípica y fenotípica que tienen, por ello se han visto infectados distintos vertebrados como reptiles, aves, peces y varios mamíferos. Con relación a la taxonomía, la palabra “papiloma” proviene del latín y griego, formado por el prefijo papilla (diminutivo de pápula) una inflamación que adopta la forma de una protuberancia y el sufijo oma que hace referencia a un tumor¹.

El Virus del Papiloma Humano (VPH) posee un tamaño pequeño y una doble cadena de ADN; desde hace más de una década se la considera como una ITS o infección de transmisión sexual más frecuente a escala mundial afectando a casi 50% de la población sexual activa que haya comenzado a temprana edad, tenga antecedentes de otras ITS, estado inmune deficiente y otras causas que puedan dar pie a la infección^{2,3}.

Existen distintos serotipos del virus que son clasificados de acuerdo con la capacidad que tienen de producir lesiones malignas o premalignas; en esta amplia lista se encuentran los de alto riesgo (16, 18, 33, 35, 52, 58, 66, 82); riesgo medio (26, 53 y 66); bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 44, 70 y más). Según Falcón-Córdova en zonas del norte, sur y centro de América, serotipos como el 18 y 16 son frecuentes, mientras que la mayor prevalencia de cepas de alto riesgo están África y América latina^{4,5}.

En 2018 según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hubo aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos y casi 9,6 millones de muertes a causa del VPH. Smalley Rumfield menciona que la infección tiene un gran impacto en el desarrollo de distintas neoplasias que involucran al cérvix (96%), ano (93%), vagina (64%), orofaríngeo (63%), vulva (51%) y pene (36%)^{6,7}.

En África se ha informado que en las provincias de Gauteng y KwaZulu se ha registrado una mayor prevalencia del virus en mujeres que son menores de 25 años con el 85% y 76% respectivamente, también en la provincia de Western Cape el porcentaje oscila entre 44 – 71%, por otro lado, cerca del 3% de la población femenina del norte del continente presenta una infección de tipo cervical a causa de los serotipos 16 o 18^{8,9}.

En países europeos como Francia se reporta una de las más altas incidencias en cánceres de cabeza y cuello con aproximadamente 14 650 nuevos casos diagnosticados en el 2012

asociado al VPH, también en ciudades de España como Valladolid se realizó un estudio en 270 292 mujeres en el cual se encontró una prevalencia mayor del virus (11,8%) a la de otras ciudades como León (10,6%) y Galicia (10,1%)^{10,11}.

Según un artículo publicado en la revista “Cancer Prevention, Hereditary Genetics, and Epidemiology” en América la infección sigue siendo una problemática debido a su incidencia dos veces mayor que en el resto del mundo. Se estimó que para 2020 el número de nuevos casos de infección por VPH en personas menores de 65 años sería de casi 72 500 y de 23 100 en personas que superen esa edad; así mismo gran parte de los casos reportados en este lado del continente son de Cáncer de Cuello Uterino (CaCu) existiendo de 20 a 80 casos por cada 100 000 mujeres^{12, 13}.

En la zona norte del continente americano, Estados Unidos ha reportado al menos 79 millones de casos de infección por VPH de los cuales 14 millones son nuevos, es decir personas que se infectan por primera vez. Así mismo, entre los años 2012 a 2016 cerca de 44 000 casos de cáncer fueron notificados y el 79% de ellos fueron vinculado con el virus donde el mayor número de casos los tuvo el cáncer de orofaringe, seguido por el de cuello uterino, anal, vulvar, pene y vagina^{12, 14}.

En México en el 2018 de acuerdo con el artículo de Juárez-González por cada 100 000 mujeres mexicanas se presentaron 11 casos nuevos de CaCu a causa del virus, sin embargo, 6 de cada 100 000 mujeres mueren a causa de la patología. Por otro lado, también se han mostrado casos de Cáncer de Pene en el país teniendo una incidencia de 0,9% por 100 000 hombres, generalmente en una edad promedio a los 60 años^{15,16}.

En países centroamericanos como Haití según Murillo 91 de cada 100 000 mujeres presentan CaCu producto del VPH, por otro lado, en Nicaragua también sucede algo similar ya que según el mismo autor en este país y de acuerdo con la misma patología la tasa de mortalidad en este país asciende a 33 muertes por cada 100 000 mujeres¹².

En el caso de Suramérica en un estudio realizado en Caracas, Venezuela por Aguiar en hombres y mujeres aparentemente sanos reflejó que la población femenina presentaba el serotipo 16 con mayor frecuencia, mientras que en hombres era el serotipo 18, por otro lado, en un estudio realizado en la ciudad de Carabobo entre 1999 y 2009 indicó que el 45 era el más frecuente en este lado del país⁴.

En un estudio realizado por Ramos en países Sudamericanos como Colombia, Argentina y Brasil se evidenció una alta prevalencia de VPH del 97,43%, 83,33% y 72,35% respectivamente, también se evidenció que el serotipo hallado en mayor frecuencia en Argentina fue el 16, mientras que en Colombia fue el 16, 18, 33 y 35, finalmente en Brasil fueron el 16, 26, 31, 33, 42 y 66¹⁷.

En el caso de Ecuador, la epidemiología del virus sigue siendo compleja e inconclusa debido a que no hay datos oficiales sobre la morbilidad de la infección, sin embargo, en los últimos años se han realizado estudios acerca de su epidemiología en el país que demuestran que el serotipo 16 se encuentra con mayor frecuencia en mujeres seguido del 58¹⁸.

Otros estudios demuestran que en el Ecuador la mayoría de los serotipos encontrados son de alto riesgo (77,54%) comparados con los de bajo (22,46%), sin embargo, la prevalencia de estos en muestras provenientes del sur del país denota que el serotipo 16 y 18 ocupan los dos primeros puestos seguidos por el 58 y 51, también se demuestra que, en el litoral ecuatoriano, los serotipos más prevalentes son el 16 y 58^{19, 20}.

En Chimborazo provincia de Ecuador no se registran datos exactos sobre la infección por VPH, sin embargo, en un estudio del año 2016 – 2018 realizado por Págalos y Ramírez existe una presencia significativa en los serotipos 16 y 18 en la ciudad de Riobamba. En otras ciudades como Quito y Guayaquil el CaCu corresponde a uno de los cánceres más frecuentes con el 18,5 y 17,2% respectivamente según datos de Solca^{21, 22}.

Con lo mencionado anteriormente, se puede identificar que el VPH presenta una alta prevalencia a nivel mundial debido al amplio potencial oncogénico que posee, atribuyéndole una alta proliferación en las células del cuerpo humano. La mayor causa de contagios por la infección está asociada al inicio temprano de relaciones sexuales y a la promiscuidad, las características de esta van a depender inicialmente del serotipo que lo ocasione.

Se han identificado más de 200 serotipos de VPH que afectan a tanto hombres y mujeres donde aproximadamente 40 de estos infectan al epitelio anogenital y 12 de ellos son reconocidos por la OMS como cancerígenos, en el cual se encuentra una amplia lista como el 6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59 de alto riesgo y 6 y 11 para bajo riesgo de desarrollar cáncer²³.

Se ha establecido que tanto en mujeres de edad reproductiva como aquellas que viven con VIH se debería aplicar la prueba de genotipificación para VPH en lugar de su diagnóstico inicial por colposcopia, esto según las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud. Por otro lado, la OMS en relación con la inmunización contra el virus, modificó su normativa en base al grupo de expertos de asesoramiento estratégico (SAGE), estableciendo un esquema comprendido por una sola dosis²⁴.

En relación con lo anterior, se evidencia que el desarrollo de la enfermedad por VPH constituye una fuerte complicación de Salud Pública, pues al pasar desapercibida durante mucho tiempo llega a generar problemas de salud física, mental y social. En la actualidad, el desconocimiento de la población ha influido en que no se cumplan con los esquemas de vacunación necesarios y no se realicen las pruebas de detección oportunas para evitar complicaciones relacionadas a este patógeno.

Por tanto, ¿Qué importancia tiene la identificación de las pruebas de diagnóstico existentes para el Virus de Papiloma Humano en la prevención de enfermedades asociadas?

Al tener un impacto variable de la enfermedad, es difícil predecir su curso sin criterios clínicos o pruebas establecidas para el diagnóstico, debido a que existe un elevado porcentaje de pacientes que no presenta sintomatología, por ello gran parte de los casos son diagnosticados cuando ya tienen un avance considerable y representan un peligro para el paciente. De igual forma, el desconocimiento que se tiene acerca de los métodos de tamizaje en la población crea un alto índice de riesgo para su desarrollo y evolución a distintas neoplasias.

Por tanto, el presente trabajo servirá de base para el establecimiento de futuras investigaciones que enmarquen al VPH como agente etiológico de interés. Así, para que profesionales de laboratorio puedan realizar las pruebas ante sospecha de casos de infección, se esperará favorecer con un diagnóstico oportuno a pacientes con riesgo de desarrollarla, beneficiados de este trabajo.

De igual manera, por medio del presente trabajo se tendrá por objetivo investigar mediante revisión de literatura científica la caracterización clínica y pruebas de diagnóstico utilizadas para la detección del Virus del Papiloma Humano en la población; esto será cumplido siguiendo los siguientes ítems:

- Distinguir los aspectos clínicos del Virus del Papiloma Humano a través del estudio de los distintos serotipos para la caracterización clínica de patologías asociadas al virus.
- Constatar los métodos analíticos disponibles para la identificación del Virus del Papiloma Humano a través de la revisión de técnicas de diagnóstico actualizadas que permitan vincular al virus como agente etiológico.
- Analizar los planes profilácticos mediante el análisis de las propuestas emitidas por entidades de salud para la prevención de la infección del Virus del Papiloma Humano.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Virus del Papiloma Humano

El VPH carece de envoltura, posee una cápside de 60 nm de forma icosaédrica que alberga una molécula de ADN bicatenario y circular de al menos 8 000 pares de bases²⁵. Su genoma puede ser dividido en tres regiones (Anexo 1):

1. Región primaria: codifica proteínas de tipo no estructural necesarias para la replicación del virus como E1, E2, E4, E6, E7^{25, 26}.
2. Región tardía: participe en la producción de proteínas de cápside como L1 y L2²⁶.
3. Región de control larga: no codificante y reguladora de la transcripción y replicación del virus^{5, 26}.

Dentro de su taxonomía se encuentra dentro de la familia Papillomaviridae la cual engloba géneros que albergan serotipos que se encuentran clasificados de acuerdo con la afinidad que presenten con los tejidos epiteliales humanos. En el caso del género *Alphapapillomavirus* se engloban los serotipos cancerígenos; Beta- y *Gammapapillomavirus* involucran infecciones asintomáticas que, por distintos factores como inmunosupresión por HIV, trasplante de órganos u otro motivo pueden dar pie al desarrollo de papilomas cutáneos aumentando la posibilidad de cáncer²⁶.

La clasificación de los serotipos de VPH también va de acuerdo con su capacidad oncogénica (Tabla 1) sean de bajo o alto riesgo. Entre los primeros se destacan el 6 y 11 asociado principalmente en el desarrollo de verrugas genitales, mientras que los de alto riesgo destacables son el 16 y 18 asociado fuertemente en el CaCu y otras neoplasias como de ano, oral y otras²⁵.

Tabla 1. Serotipos de VPH según su riesgo oncogénico y enfermedades relacionadas²⁶.

Riesgo	Serotipos	Enfermedad relacionada
Alto	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cáncer de cérvix, ano, vagina, vulva, pene, orofaríngeo y lesiones premalignas.
Bajo	6, 11	Condilomas acuminados, papilomatosis laríngea recurrente

Carcinogénico probable	68	Cáncer de cérvix
	5, 8	Carcinoma escamocelular de piel en epidermodisplasia verruciforme
Carcinogénico posible	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Asociación con cáncer y lesiones premalignas no confirmada

Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; [Internet] 2029 [Citado 2024 Mar 24];37(5) Obtenido de: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X19301223>

Fisiopatología

El proceso de infección sucede tras la entrada del virus al tejido por medio de heridas que comprometan la piel, por ejemplo, se ha demostrado que las células del cuello uterino y ano son más vulnerables y accesibles para dar pie a la enfermedad; tras la entrada del virus y para dar lugar al ciclo de vida los distintos serotipos son capaces de codificar proteínas tempranas y tardías para ello^{6, 27}.

El proceso oncogénico consta de dos etapas, una temprana de expansión y una tardía de replicación. La primera inicia por la introducción de viriones a la célula del hospedador para luego proceder a los queratinocitos por medio de la proteína L1 para así incorporarse dentro del núcleo de la célula donde se dará origen a la expresión de genes tipo E^{25, 27}.

Las proteínas E1 y E2 serán destinadas para regular el número de copias, de la E5 a la E7 se encargarán de la proliferación y transformación celular, pero principalmente la proteína E7 será la que se una al retinoblastoma para dar pie a la activación del factor de transcripción E2F que inicia la replicación del material genético^{25, 27}.

En la etapa tardía se produce la replicación del genoma y se incrementa la expresión de genes para las proteínas E6 y E7 siendo ambas esenciales en la transformación de las células y la inhibición de la apoptosis celular debido a que la E6 degrada al p53 (Anexo 2), sin embargo, en una célula no infectada, el p53 debería inducir a la apoptosis, pero debido a estas proteínas existe un descontrol en el ciclo de la célula y se favorece al desarrollo del cáncer^{25, 27},

Epidemiología

En la última década se han realizado estudios acerca de la epidemiología del VPH, destacando que su contagio corresponde a una de las ITS más común en el mundo y con mayor diseminación entre la población con una prevalencia a nivel mundial de aproximadamente 630 millones (9 – 13 %) ^{1, 25}.

Cada año se diagnostican alrededor de 6 millones de nuevos casos, la probabilidad de adquirir la infección en hombres y mujeres es de 49,1% hasta los 44 años desde que se inicia con la vida sexual y con una sola pareja, sin embargo, la probabilidad aumenta drásticamente hasta el 99,9 % cuando la persona ha tenido más de 5 parejas sexuales en su vida y de un 100 % cuando se rebasa las 15 parejas en un año ^{1, 25}.

La infección por VPH es desencadenante de distintas neoplasias como de cérvix (100%), ano (87%), orofaríngeo (20%), vaginales, pene y vulva (30%). El CaCu hasta hace algunos años presentaba tasas de incidencia de 7 por cada 100 000 mujeres anualmente, pero en casos de infección por HIV la cifra aumentaba a 40 por cada 100 000, sin embargo, en el último tiempo se ha evidenciado cambios en la incidencia de estas neoplasias donde ha habido un aumento de 2 al 3% en el cáncer orofaríngeo y anal ²⁶.

La prevalencia de la infección presenta su pico en mujeres de 15 a 19 años y en algunos casos hasta los 25 años lo que coinciden en el comienzo de la actividad sexual; en edades medianas y mayores existe una disminución de la prevalencia, sin embargo, después existe un ligero incremento tras los 55 años lo cual podría explicarse por la adquisición de nuevas infecciones, la reactivación y/o persistencia del virus ^{28, 29}.

En mujeres, la infección por VPH se manifiesta por medio del apareamiento de lesiones encontradas en la cavidad cervical produciendo una variación en las células cervicales que en un futuro generará lesiones que pueden llegar a la producción de CaCu debido a serotipos como el 16, 31, 18 y 39 siendo estos los más frecuentes en la población femenina ²⁸.

La infección en hombres parece ser tan alta o incluso mayor que en las mujeres ya que según estudios la infección genital por VPH oscila entre 1,3% y 72,9%. sin embargo, en el hombre las infecciones tienen menos probabilidades de persistir que en las mujeres, ya que el 75% de las infecciones son controladas en los siguientes 12 meses después de su adquisición ²⁹.

En la población masculina heterosexual, el pene y el escroto han sido los lugares en los que se detectan casi el 95% de las infecciones siendo el serotipo 16 el más frecuente, por otro lado, en hombres homosexuales que mantienen relaciones sexuales con otros, la prevalencia de la infección anogenital es del 63,9% donde el 37,2% corresponde a serotipos oncogénicos y a nivel oral es del 17,3% con el 9,2% para serotipos de alto riesgo^{26, 29}.

Transmisión

La infección se adquiere por contacto directo entre la piel y mucosas, generalmente por vía sexual y al tratarse de un virus celular su supervivencia fuera de un organismo es limitada por lo que no se ha demostrado que pueda adquirirse con contacto de la persona en superficies externas como baños o duchas, aunque si se puede producir por medio de la utilización directa de juguetes sexuales. La transmisión vertical (madre a hijo) es posible a través de la placenta o durante el parto donde existe el contacto del feto con los fluidos cervicales, el contagio durante la infancia es menos frecuente^{30, 31}.

Se ha demostrado que el contagio de mujer a varón es más frecuente, con una tasa global de contagio del pene al cérvix de apenas un 5%, mientras que la tasa global de contagio del cérvix al pene es de 17,5%. La transmisión de mujer a hombre por vía anal corresponde a un 47%, representado un porcentaje mayor al contagio a través del cérvix por coito vaginal con un 28%³¹.

Se ha registrado que la transmisión a través de la saliva es posible, de igual forma por el semen y por medio de los ovarios y endometrio lo que revela que el virus podría transmitirse en el momento de la fertilización o después. También se ha visto en bebés lesiones a causa del VPH en áreas anogenitales y laringe con sospecha de transmisión intrauterina detectándose en placenta líquido amniótico y cordón umbilical³².

Un estudio reciente reporta la notificación de la infección en personal de salud que trata lesiones genitales. Se demostró que esto sucede por la transmisión aérea del ADN vírico por el humo quirúrgico, sin embargo, esto sigue siendo algo controversial ya que la actividad sexual es la principal forma de contagio obstaculizando la identificación clara de esta forma transmisión estudiada, aunque son pocos sus reportes³³.

Manifestaciones Clínicas

La infección por VPH presenta manifestaciones clínicas benignas y malignas a causa de 200 serotipos que invaden las células epiteliales y las mucosas. Los de bajo riesgo son causantes de algunos tipos de verrugas que en hombres afectan el surco coronal, las glándulas y cuerpo del pene; en mujeres invaden a los genitales externos (Tabla 2).

La hiperplasia epitelial focal se reconoce como una afección benigna, siendo común en niños y mujeres, afecta la mucosa oral y se relaciona con los serotipos 13 y 32. Entre las alteraciones malignas ocasionadas por serotipos de alto riesgo se puede mencionar al CaCu, carcinomas del tracto anogenital y mucosa orofaríngea^{34, 35, 36}.

Tabla 2. Caracterización clínica de verrugas por VPH³⁷.

TIPO	CARACTERÍSTICAS	SEROTIPO
Verruga vulgar	Nódulos individualizados, con lesiones únicas o múltiples, de diferentes tamaños; y asintomático; presentar coilocitos, hileras de paraqueratosis y focos de gránulos queratohialinas.	2, 27, 5, 4 y 1
Verruga plantar	Cuando son profundas se denominan mimercias, siendo dolorosas y cuando se desarrollan superficialmente se denominan placas hiperqueratósicas y son menos dolorosas.	2 y 4
Verruga plana	Elevadas, parduscas, hiperqueratosis y acantosis.	3 y 10
Verruga filiforme	Pediculadas, aisladas o múltiples.	2
Verruga pigmentada	Gris o marrón negruzco.	4, 60 y 65

Casseb T, Pereira D. A review on the pathogeny, immunological aspects, and treatments of HPV. Braz Jour of He Rev. [Internet] 2022 [Citado 2024 Mar 24]; 5(5). Recuperado de: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/53646/39836>

Patologías vinculadas al Virus del Papiloma Humano

Cáncer de cuello uterino

De acuerdo con la OMS, el CaCu es considerado un problema de salud de índole mundial con impacto negativo en la población femenina independientemente de su raza u origen étnico que, a pesar de la existencia de programas de pesquisa, sufren y mueren a causa de esta patología³⁸.

El CaCu se trata de una neoplasia maligna originada en la zona de transición del epitelio cervical a partir de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE de bajo grado o LSIL) que pueden conducir al desarrollo de lesiones de alto grado (HSIL o LIE de alto grado) y un pequeño porcentaje al desarrollo del cáncer^{38,39}.

En 2018, el CaCu tuvo aproximadamente 570 000 de casos y 311 000 muertes donde el 90% de estas sucedieron en países con bajos y medios ingresos, de esta manera en ese año se posiciono como en el cuarto lugar de cánceres diagnósticas y el cuarto con relación a mortalidad en mujeres, de igual forma se han visto afectadas mujeres en edades de 40 y 50 años Si bien la infección por VPH no se puede señalar como el único inductor de carcinogénesis en el CaCu, es un predictor importante. Los serotipos 16 y 18 son los más peligrosos porque tienen un potencial cancerígeno elevado y en conjunto son responsables del 70% de los casos^{40, 41, 42}.

La mayoría de las mujeres inmunocompetentes con VPH pueden eliminarla después de algún tiempo y aún así permanecer asintomáticas, sin embargo, los síntomas de CaCu no se manifiestan hasta dentro de 15 a 20 años después de adquirirla, es decir hasta que la patología se torne grave ya que en mujeres en etapa temprana y pre-cáncer por lo general no presentan síntomas. En etapas graves se presenta sangrado vaginal anormal, generalmente después del coito, secreción inusual que puede tener poca sangre, también dispareunia y dolor en la zona de la pelvis^{40, 41, 42}.

El diagnóstico de acuerdo con las recomendaciones de la OMS y OPS son por medio de pruebas como la citología convencional (Papanicolau) y en medio líquido (LBC), colposcopia (con o sin biopsia) y prueba de detección del VPH. En Ecuador las recomendaciones son la ejecución de tamizajes citológicos en mujeres de 21 a 35 años y la

prueba de PCR o Captura híbrida en pacientes de 30 a 65 años con resultados positivos previos^{43, 44, 45}.

Cáncer de ano

El cáncer anal presenta una incidencia promedio 1 por cada 100 000 habitantes. Sin embargo, a nivel mundial se estima que hay un aumento de 29 000 casos nuevos cada año, en Ecuador se reportan alrededor de 35 casos nuevos en hombres y 80 en mujeres, siendo este último grupo quienes tienen mayor incidencia, de igual forma las poblaciones de hombres homosexuales, mujeres con antecedentes de CaCu o cáncer de vulva y poblaciones inmunodeprimidas (VIH o con antecedentes de trasplantes de órganos⁴⁵.

El carcinoma de células escamosas, adenocarcinomas o basaloides y carcinomas cloacogénico son los predominantes en este grupo. Las manifestaciones clínicas asociados con el VPH inicialmente pueden presentarse como lesiones benignas, fisuras, hemorroides, dermatitis, dolor en la región anal, pérdida del control intestinal y fístulas anorrectales con secreción presente en más del 50% de los casos. Sin embargo, el 20% de estos pueden ser asintomáticos, de igual forma la sospecha de malignidad puede iniciar con el apareamiento de masas en el canal anal^{45, 46}.

En algunos estudios se ha evidenciado que los pacientes pueden tener presentaciones inusuales, como linfadenopatía inguinal aislada debido a metástasis, pudiendo diagnosticarse erróneamente como un ganglio inflamatorio o incluso una hernia, lo que provoca un retraso grave en el tratamiento. También puede observarse abscesos múltiples, metástasis cerebral en iris o carcinomatosis diseminada de médula ósea⁴⁶.

Cáncer de vagina

Para el cáncer vaginal se estima que existen 18 000 casos nuevos en el mundo, para 2018 la mayoría de estos (68%) ocurren en países menos desarrollados, siendo el carcinoma de células escamosas (90%) generalmente atribuible al VPH, seguido de los adenocarcinomas y melanoma. El CaCu metastásico puede clasificarse erróneamente como cáncer de vagina, pero en su forma invasiva este es diagnosticado principalmente en mujeres mayores de 65 años y su descubrimiento es raro en menores de 45, mientras que la incidencia máxima de carcinoma in situ se observa entre los 55 y 70 años⁴⁵.

Cáncer de cabeza y cuello

El serotipo 16 se asocia directamente a cánceres de cabeza y cuello, particularmente con el de orofaringe. El 80% de la carcinogénesis orofaríngea tiene predilección a la amígdala con el 53,9% de los casos, el tercio posterior de la lengua en cambio representa el 47,8% pues son sitios que facilitan la infección. Su detección se presenta mayormente en estadios avanzados porque la sintomatología temprana es escasa, observándose solamente una protuberancia localizada en el cuello, lo que no ocurre en las neoplasias no relacionadas con el virus que presentan signos evidentes como odinofagia, sangrado, disfagia, dolor de garganta o pérdida de peso^{45, 47}.

Las asociaciones del VPH con el cáncer oral no son completamente sólidas ni consistentes, en comparación con los datos epidemiológicos moleculares que lo relacionan con el cáncer de orofaringe. De igual forma, la conexión con el cáncer de laringe en la actualidad aún no está clara^{45, 47}.

Cáncer de vulva

El cáncer vulvar representa el 5-8% de casos de carcinogénesis genital, los labios mayores son los que se ven comprometidos en un 50% de las veces, los labios menores con el 15-20% y partes como el clítoris y las glándulas vestibulares o de Bartholin son afectadas en menor frecuencia. Al ser poco común mantiene una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100 000 mujeres entre los 70 años, en pacientes fumadoras existe de 4 a 5 veces mayor probabilidad de desarrollar un carcinoma in situ de vulva o un carcinoma infiltrante; su incidencia también aumenta por múltiples parejas sexuales o antecedentes de infección por VPH^{48, 49}.

El cuadro clínico puede ser asintomático, aunque la mayoría de las mujeres presentan prurito que es común en las dermatosis vulvares; pero en un estado avanzado de la enfermedad puede apreciarse sangrado, secreción vulvar, disuria o masa inguinal, debido a metástasis en los ganglios linfáticos o agrandamiento de estos en la ingle⁵⁰.

Cáncer de pene

El Cáncer de Pene reportó 34 000 casos en 2018 en el mundo, es poco común, sus lesiones precursoras son raras y afecta con frecuencia a hombres de entre 50 y 70 años. Su incidencia

es mayor en países con menor desarrollo y representan hasta el 10% de los cánceres masculinos en África, América del Sur y Asia. El carcinoma de células escamosas (CCE) (95%) es el principal en este grupo y sus subtipos histológicos son el queratinizantes (49%), mixtos verrucosos-basaloides (17%), verrucosos (8%) y basaloides (4%). El VPH se detecta con mayor frecuencia en tumores basaloides y verrucosos, pero es menos común en tumores queratinizantes y verrucosos⁴⁵.

Desafortunadamente, el diagnóstico no es precoz porque es poco común y los pacientes en su mayoría no reportan las alteraciones en sus genitales o temen a procedimientos quirúrgicos y tratamientos que tengan relación con el pene. La presencia de lesiones vegetantes, exofíticas, verrucosas o ulcerativas es el primer indicio clínico de esta patología, se sabe que la mayoría de los pacientes que han tenido estas lesiones se mantuvieron por más de un año tratándose con medicamentos sintomáticos y sin mejoría⁵¹.

Diagnóstico de la infección

Citología convencional

El CaCu es una enfermedad completamente prevenible siempre y cuando se realice una detección temprana y se dé el tratamiento adecuado. Por tanto, una de las pruebas ideales para esta enfermedad es la citología exfoliativa (Anexo 3), donde se puede conocer los posibles cambios neoplásicos del epitelio cervical a través del estudio de las características morfológicas que presentan las células del endo y ectocervix, teñidas con la tinción tricrómica de Papanicolau^{52, 53} (Anexo 4).

Con la finalidad de que el reporte sea interpretado de manera uniforme y permita de una manera clara proporcionar información relevante al médico, el sistema de Bethesda involucra distintos parámetros a considerar durante la evaluación de una placa ginecológica⁵⁴ (Anexo 5).

Citología en Base Líquida

La citología en base líquida (LBC) es una técnica aplicada para el procesamiento de muestras citológicas que surge con la finalidad de tener una mayor sensibilidad y especificidad, además de reducir los falsos negativos a la hora del diagnóstico y prevención del CaCu. Se realiza como una citología convencional, pero utiliza un cepillo que se desprende y coloca

en una solución de fijación (LIQUID - PREP) para la conservación del material y eliminación de artefactos que pueden entorpecer la evaluación como sangre, moco, etc. Después de ello, la transferencia de una monocapa de células permite una mayor simplicidad en la lectura⁵⁵ (Anexo 6).

Autotoma Cervicovaginal

La autotoma es una técnica actual enfocada en la recolección de muestra previo a ejecución de la prueba de genotipificación, consiste en un dispositivo con el que la propia paciente puede recolectar una muestra cervicovaginal. Consta de varios pasos, inicialmente se realiza la inserción del dispositivo en la vagina, una vez introducido la mujer lo empuja y deja el dedal recolector dentro, la recolección se ejecuta con un giro del dispositivo, una vez hecho esto ya se puede retirar el producto de la vagina. Finalmente se debe tapar el dispositivo por el extremo con el tapón preservando las células recogidas, se identifica y se envía al laboratorio encargado del análisis de la muestra citológica⁵⁶ (Anexo 7).

Numerosos estudios indican que esta prueba tiene una validez similar a la ejecutada por profesionales, siendo así una estrategia de detección alternativa que disminuye los desafíos estructurales y de acceso a los que se enfrentan las mujeres, pues es una intervención simple que respalda su derecho a la salud. También otorga privacidad y comodidad, superando emociones personales como vergüenza o miedo, de igual forma reduce las barreras geográficas, culturales o religiosas, falta de acceso y tiempo⁵⁶.

Colposcopía

En la prevención secundaria del CaCu, la colposcopia es una exploración que permite identificar con mayor certeza las características, extensión y localización de alteraciones cervicales, con el fin de realizar la biopsia y obtener el tipo lesión que se tiene que tratar; este procedimiento va en conjunto con la inspección visual con ácido acético (IVAA) y yodo (IVY)⁵⁷.

El IVAA causa la coagulación o precipitación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas; en el epitelio anormal existe una precipitación abundante lo que impide la refracción de luz sobre la superficie cervical y como resultado da un color blanco. Por otro lado, el IVY al ser esta solución glucofílica tiene afinidad por el epitelio metaplásico maduro

dando así una coloración café o caoba, sin embargo, los lugares neoplásicos no captan la solución ocasionando un color amarillento o azafrán^{57, 58} (Anexo 8).

Cribado de ADN del VPH por PCR

El PCR o técnica de reacción en cadena de la polimerasa puede realizarse a través dos mecanismos: el convencional o en tiempo real (RT-PCR). En el convencional, se amplificarán regiones específicas del ADN del virus en los genes L1, E6 y E7 mediante la aplicación de oligonucleótidos iniciadores emparejados de manera específica con regiones adyacentes del ADN a amplificar. Con ciclos repetidos de desnaturalización, emparejamiento y extensión, se replica el material genético hasta obtener una señal visible en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio. El emparejamiento específico de los oligonucleótidos garantiza que la señal solo es registrada si el ADN objetivo está presente en la muestra^{59, 60} (Anexo 9).

Por otra parte, con la RT-PCR se logra la identificación cualitativa positiva o negativa de los genotipos de alto riesgo del VPH, los cuales están relacionados con la producción de los diversos cánceres. Lo mencionado anteriormente se logra a partir de la amplificación de una región precisa del gen L1, aplicando oligonucleótidos necesarios para detectar el ADN viral junto con sondas específicas que permiten la diferenciación de genotipos de alto riesgo simultáneamente⁵⁹.

Cribado de ADN del VPH por Captura híbrida

Con la prueba de ADN del VPH por Captura híbrida II (HC2) se logra la detección de serotipos de alto riesgo, esto a partir de la aplicación de un cóctel de sondas ARN específicas para trece de los serotipos más importantes (68, 59, 58, 56, 52, 51, 45, 39, 35, 33, 31, 18, 16) que se unen al ADN liberado de la muestra cuando el serotipo está presente, luego los híbridos de ADN-ARN resultantes se capturan en los pocillos de una placa de microtitulación recubiertos con anticuerpos monoclonales contra los híbridos de ADN-ARN^{44, 60}.

A continuación, se adiciona un segundo anticuerpo monoclonal conjugado con fosfatasa alcalina, que se une a los híbridos capturados y resulta en la desfosforilación de un sustrato quimioluminiscente medido en unidades de luz en un luminómetro. La prueba tiene una

sensibilidad de 0,2 a 1 pg/ml, lo que equivale a 1000 a 5000 copias del genoma del virus, pero no distingue el serotipo específico presente⁶⁰.

Otras pruebas diagnósticas

Las presentaciones comerciales de pruebas para detección de VPH se clasifican en 2 grandes grupos: las de ADN que aplican varias técnicas como la detección directa, la amplificación y la amplificación-geotificación de serotipos de alto riesgo 18 y 16. Por otro lado encuentran las pruebas de ARN que trabajan mediante la amplificación de proteínas E6/E7 y la aplicación de anticuerpos monoclonales⁴⁴ (Anexo 10).

Otras pruebas son la inmunohistoquímica (IHC) para p16, esta se usa comúnmente como marcador sustituto de serotipos de alto riesgo E7 en tejidos tumorales, es utilizado en el diagnóstico de células anormales para identificar su origen, basándose en la unión de anticuerpos a antígenos específicos en secciones de tejido, a partir de una reacción cromógena histoquímica o de fluorocromos visibles por microscopía convencional o fluorescencia⁶⁰.

Por otro lado, existen ensayos serológicos para la detección de anticuerpos anti-VPH como el ensayo de neutralización de viriones, viriones pseudotipados o pseudoviriones (PsV), estos tienen una sensibilidad similar y una mejor especificidad que los ELISA estándar que se basa en la detección de anticuerpos de todas las clases de inmunoglobulinas, utilizando cápsides de la proteína L1 del VPH de tipo específico como antígeno⁶¹.

Prevención

Las medidas generales de prevención radican en el uso de preservativo (masculino o femenino) lo cual podría reducir el contagio del virus y el desarrollo de lesiones, sin embargo, su uso no otorga una protección completa dado que la zona genital se ve expuesta. Por otro lado, el limitar el número de parejas y la abstinencia sexual parece ser el método ideal para la prevención²⁶.

La inmunización es la principal medida primaria para evitar la infección por VPH, siendo recomendada por la OMS desde los 9 a 13 años en todos los países de Europa, Latinoamérica y otros. Actualmente en el mercado existen tres tipos de vacunas la bivalente, tetravalente y nonavalente (tabla 3)⁶².

Tabla 3. Vacunas registradas para la prevención del VPH⁶².

Nombre	Desarrollador	Licencia	Tipo de vacuna	Cepas de VPH
Gardasil	Merck	2006	Tetravalente	6 / 11 / 16 / 18
Cervarix	Glaxo SmithKline	2007	Bivalente	16 / 18
Gardasil	Merck	2014	Nonavalente	6 / 11 / 16 / 18 / 31 / 33 / 45 / 52 / 58
Cecolin	Xiamen Inovax Biotech	2020	Bivalente	16 / 18

Shapiro GK. HPV Vaccination: An Underused Strategy for the Prevention of Cancer. *Curr. Oncol.* 2022; [Internet] 2022 [Citado 2024 Mar 24]; 29(5). Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9140027/pdf/curroncol-29-00303.pdf>

La administración de estas vacunas es por vía intramuscular en periodos de 0, 1 y 6 meses para la vacuna bivalente y un esquema de 0, 2 y 6 meses en el caso de las vacunas tetra y nonavalente, de igual forma hombres y mujeres son candidatos para recibir la inmunización con la finalidad de reducir la incidencia del CaCu, cáncer de pene, verrugas genitales y otras lesiones⁵³.

Por otro lado, las medidas de prevención secundaria tienen por objetivo reducir la morbimortalidad mediante el diagnóstico precoz que incluya aspectos relacionados con el tratamiento. En estas medidas se hallan los programas de detección oportuna, campañas de publicidad y la respuesta eficaz de las instituciones de salud ante el diagnóstico de lesiones a causa del virus. Algunas pruebas enmarcadas dentro de las medidas de prevención secundaria son los test de VPH, el Pap Test, el IVAA e IVY en el caso de lesiones cervicouterinas^{63, 64}.

La educación sexual en niños también es considerada como una forma preventiva, las charlas acerca de distintas ITS de acuerdo con su edad y su cultura también juega un rol clave en la prevención del virus, así como la información de factores de riesgo que puedan favorecer a la infección y el uso y proporción de preservativos a quienes empiezan su vida sexual⁶³.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación se desarrolló cumpliendo los siguientes criterios metodológicos:

Tipo de Investigación

Según el enfoque

De tipo cualitativo dado que su desarrollo no se fundamentó en la medición de fenómenos o en el uso de pruebas estadísticas, sino que se basó en recabar y analizar información referente al Virus del Papiloma Humano.

Según el nivel

De nivel descriptivo debido a que se detalló características referentes al Virus del Papiloma Humano; su etiología, clínica, pruebas usadas en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la patología por medio de una búsqueda bibliográfica.

Según el diseño

De diseño documental y no experimental pues no se manipuló intencionalmente las variables en el trabajo, por lo tanto, se revisó literatura actualizada de fuentes de primera mano, libros digitales, casos clínicos, metaanálisis y repositorios de distintas bases de datos que permitieron armar un compendio de toda la información.

Según la secuencia temporal

De corte transversal debido a que el trabajo se desarrolló en un solo momento, sin grupos controles obteniendo un recopilatorio de la información.

Según la cronología de los hechos

De tipo retrospectivo dado que el trabajo surgió de investigaciones e información previa enmarcada por otros autores en diferentes literaturas y así realizar un recopilatorio general de información.

Técnicas de recolección de Datos.

Al ser un trabajo de revisión bibliográfica se aplicó la observación como técnica para el compilado de información de bases científicas como: Google Académico, Science direct, Springer, PubMed y otras, además de información de libros digitales.

Población de estudio y tamaño de muestra.

Población

La población de estudio estará englobada en 52 fuentes bibliográficas con información referente al Virus del Papiloma Humano a nivel mundial, seleccionadas siguiendo criterios de inclusión y exclusión obtenidas de distintas bases de datos científicas como Google Académico (24), PubMed (17), Scielo (1), Science Direct (3), Springer (3), Cochrane (1) y Clinical Key (3); la información recogida englobará periodos de hasta 10 años en artículos científicos.

Muestra

La muestra seleccionada fue de 38 de la población total elegidos con base al cumplimiento de los objetivos específicos del trabajo, de igual manera se escogió fuentes bibliográficas publicadas en portales como Google Académico (20), PubMed (11), Science Direct (2), Springer (3), Cochrane (1) y Clinical Key (1).

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados en bases de datos a partir del 2014
- Información de bases de datos científicas verificadas.
- Estudios de casos del Virus del Papiloma Humano en el mundo.
- Protocolos establecidos por entidades de salud que describan la profilaxis de la infección por VPH.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos que describan al VPH, pero que no incluyan pruebas diagnósticas de laboratorio o moleculares.

- Artículos que aborden características clínicas en la población femenina y masculina con VPH, pero que no contengan tratamiento.
- Artículos sobre el VPH a los que no se tuvo acceso a la información completa debido a que fueron de pago.
- Estudios relacionados con el VPH que no provengan de bases de datos científicas como Science Direct, PubMed y otras.

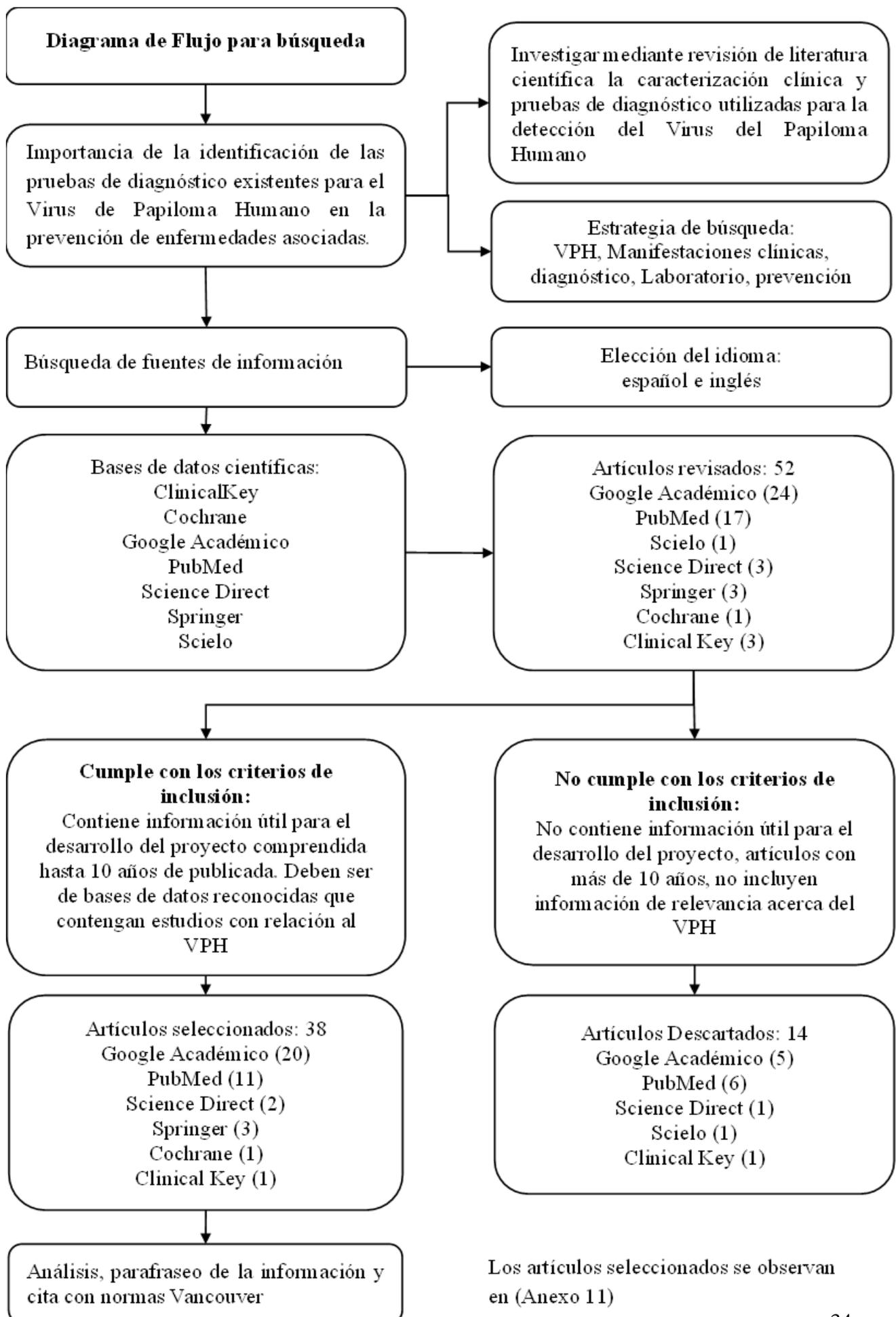
Métodos de análisis y procesamiento de datos

Para el análisis y procesamiento de los datos se aplicó el método teórico a partir de la recopilación bibliográfica de un gran grupo de artículos obtenidos de bases de datos científicas acerca del Virus del Papiloma Humano los cuales fueron analizados detalladamente.

La recopilación de datos cualitativos y cuantitativos de literatura científica fue útil para el posterior análisis y selección de artículos que contenían información útil y relevante para el desarrollo del tema, esto mediante la acumulación de información de manera bibliográfica para ser analizada y argumentada.

Consideraciones éticas

Al ser una investigación bibliográfica su desarrollo no requirió un comité de ética debido a que no se trabajará con seres humanos o animales y/o sus muestras biológicas y de grupos control, por tanto, no se pondrá en riesgo la integridad de los autores o ambiente. Sin embargo, se ha de cumplir con todas las normas anti-plagio y de fundamentos éticos como bioéticos establecidos, que protegen la propiedad intelectual de los autores, usando citas de la información recolectada.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el desarrollo de este capítulo se tomaron en cuenta un total de 38 artículos sobre el Virus del Papiloma Humano de los cuales se recabo la información más relevante siendo expuesta en las tablas presentadas continuación con el fin de dar respuesta a los objetivos específicos del presente trabajo.

Tabla 4. Aspectos clínicos en patologías asociadas al VPH

Autor y Año	Muestra de estudio	Aspectos clínicos	Patología relacionada	Serotipo de VPH relacionado
Sachan et al ⁵² , 2018	1 650 mujeres sexualmente activas mayores de 21 años de la India	Flujo Vaginal Blanco (36,96 %) Dolor Abdominal (25,63 %) Ciclo Menstrual Irregular (12,78 %) Sangrado postcoital (3,09 %) Sangrado postmenopausia (1,45 %) Multiparidad Proveniente de zonas rurales	Cáncer de cuello Uterino	16 y 18
Okunowo et al ⁶⁵ , 2018	205 mujeres embarazadas y no embarazadas de Nigeria para evaluar su conocimiento acerca del CACU	Sangrado vaginal anormal (43,4 %) Sangrado postcoital (39,5 %) Dolor abdominal bajo (39,0 %) Múltiples parejas sexuales (37,6 %) ITS (34,6 %)	Cáncer de Cuello uterino	16, 18 y 33

Singh et al ⁶⁶ , 2018	200 mujeres entre 30 y 60 años de la India encuestadas para evaluar su conocimiento sobre el CaCu	<p>Flujo vaginal maloliente (66%)</p> <p>Dolor abdominal bajo (42%)</p> <p>Pérdida de apetito y de peso (26%)</p> <p>Sangrado entre menstruaciones (79%)</p> <p>Sangrado postcoital (26%)</p> <p>Fumar (48,6%)</p> <p>Multiparidad (12%)</p> <p>Varias parejas sexuales (6%)</p>	Cáncer de cuello uterino	16, 18, 31 y 45
Bezerra et al ⁶⁷ , 2020	116 hombres con cáncer de pene atendidos en el Hospital de la Universidad Federal de Maranhão y Hospital Oncológico Aldenora Bello (HCAB), Brasil	<p>Antecedentes de fimosis (66%)</p> <p>Circuncisión (24%)</p> <p>Sin verrugas genitales (78%)</p> <p>Higiene genital deficiente o moderada (73%)</p> <p>Múltiples parejas sexuales (>10)</p> <p>Prurito (37%)</p> <p>Agrandamiento linfático (42%)</p> <p>Zonas rurales (57%)</p>	Cáncer de pene	16 y 18
Kusumajaya et al ⁶⁸ , 2022	13 pacientes con cáncer de pene del Hospital Hasan Sadikin Bandung, Enero 2010 a Enero 2019	<p>Fumadores (69,2 %)</p> <p>Múltiples parejas sexual (30,8 %)</p> <p>Circuncidados (30,8 %)</p>	Cáncer de pene	16

Dalla et al ⁶⁹ , 2019	81 pacientes diagnosticados con cáncer anal desde el 2000 a 2010 en Brasil	Etnia: Blancos (35,8%), Mestizos (59,3%), negros (4,9%) Frecuente en mujeres (63%) Fumador (27,2 %) Alcoholismo (21 %)	Cáncer de ano	16, 18 y 33
Sterner et al ⁷⁰ , 2019	802 pacientes obtenidos tras la revisión de 15 artículos seleccionados	Frecuente en hombres Incontinencia, fecal y/o frecuencia fecal Aumento de la frecuencia urinaria Disfunción eréctil y Dispareunia (después de los tratamientos)	Cáncer de ano	16, 18 y 45
Muigai et al ⁷¹ , 2018	505 mujeres con cáncer de vulva y 505 mujeres sin cáncer de vulva	Síntomas más frecuentes: prurito, dolor punzante y tumor vulvar	Cáncer de vulva	5, 16 y 18
Singh et al ⁷² , 2017	41 casos de Cáncer de vulva diagnosticados	Multiparidad Postmenopausia	Cáncer de Vulva	6, 16 y 18

Discusión

En la tabla 4 se exponen los aspectos clínicos más relevantes de acuerdo con las patologías que comúnmente se asocian al VPH. En relación con el CaCu, Hill y Gopu destacan que en pacientes con dicha patología se identifican factores de riesgo clave como infecciones persistentes por el serotipo 16, infección por VIH, también el tabaquismo, uso de anticonceptivos orales prolongadamente^{73, 74}.

De igual forma se establece en el estudio de Singh que el 79% de las mujeres reconocen que el sangrado vaginal entre las menstruaciones constituye un síntoma característico de CaCu, de igual forma se señala que en otros estudios semejantes el flujo vaginal es un síntoma frecuente (94,2%); también en estadios III o IV se evidencia fatiga, náuseas y pérdida de peso^{66, 73}.

En los estudios de Sachan y Singh mencionan que la multiparidad comprende un importante aspecto clínico en el desarrollo del CaCu y cáncer vulvar; de acuerdo con el primer autor, de 1 650 mujeres participantes 69 de ellas tenían como antecedente haber tenido cuatro partos donde apenas 2 participantes presentaron un HSIL y 37 de ellas un LSIL; por otro lado, en la investigación de Singh demostró que en un 48.6% la multiparidad corresponde un importante factor desencadenante de la patología^{53,66}.

En relación con el cáncer de pene, en el artículo de Cingolani menciona que las lesiones peneanas son frecuentes en hombres VPH positivos estando presente en al menos el 60% de ellos y en un 26% vinculadas a serotipos como el 16 y 18. También la autora menciona que apenas el 12,5% de estas lesiones son visibles y el 87,5% restante son poco visibles o sintomáticas para lo cual es necesario visualizarlas con colposcopio o colocar ácido acético para verlas como lesiones acetoblancas semejantes a las del cérvix, sin embargo Bezerra menciona que 78% de personas en su estudio no presentan verrugas o lesiones genitales^{67,75}.

En el caso de los pacientes con lesiones aparentes en la investigación de Tomas et al. acerca del cáncer de pene menciona que las lesiones suelen originarse en las superficies mucosas con presentación multifocal, así mismo una revisión de 2 000 casos mostró que la ubicación del tumor era principalmente en el glande en un 35–48% o en el prepucio interno en el 13–21%, y una proporción más pequeña se localizaba en el tronco peniano queratinizado con el 2%⁷⁶.

En el estudio de Bezerra se destaca que el 57% de los participantes diagnosticados con cáncer de pene vivían en zonas rurales y un 58% de ellos ha tenido más de 10 parejas sexuales, estos porcentajes se asemejan mucho al porcentaje obtenido por Sachan⁵² en su estudio del CaCu donde el 56,36% de mujeres viven en zonas rurales, sin embargo en relación a las parejas sexuales en los estudios de Okunonowo y Singh mencionan porcentajes de 37.6% y 12% respectivamente; por tanto, existe relación en que el nivel económico de las personas son un aspecto importante en la adquisición del virus y en el desarrollo de neoplasias al igual que la cantidad de parejas sexuales^{65, 66, 67}.

Con relación al cáncer de ano en el estudio de Dalla se demostró que el 78.5% de los casos se vinculaban con el serotipo 16, seguido por el 33 con el 10.7% y el porcentaje restante con el 18; tanto el serotipo 16 y 18 considerados de alto riesgo se han encontrado en gran parte de las neoplasias relacionadas al VPH⁶⁹.

Según el estudio de Sterner la incontinencia y urgencia fecal, así como la frecuencia de las deposiciones eran síntomas comunes y causaban malestar en pacientes con cáncer de ano en un 29%, así mismo se evidenció la diarrea y la incontinencia urinaria en aquellos pacientes postratamiento (10%). El sangrado es responsable de que el diagnóstico se retrase debido a que se vincula a problemas de hemorroides tal como lo establece Rao et al en su artículo. Por otro lado, en el carcinoma anorrectal puede presentarse con cualquier combinación de una masa, úlcera que no cicatriza, dolor, sangrado, comezón, secreción, incontinencia fecal y fístulas; la forma diagnóstica esencial de esta neoplasia radica mediante la biopsia^{66, 77}.

Por último, en el cáncer de vulva se ha demostrado que los síntomas frecuentes son el prurito y dolores punzantes en la zona abdominal lo cual se vincula ampliamente con síntomas del CaCu y al igual que la multiparidad en esta patología según Singh la edad promedio es de 49 años. De igual forma el carcinoma vulvar y CaCu guardan relación por los serotipos que la infectan como son el 16 y 18⁷².

Tabla 5. Métodos para identificación del Virus de Papiloma Humano

Autor y Año	Población de estudio	Método Analítico	Resultado
Sachan et al ⁵² , 2018	1 650 mujeres sexualmente activas mayores de 21 años de la India	Citología convencional	<ul style="list-style-type: none"> • 55 mujeres de 41 a 50 años fueron diagnosticadas con LSIL (LIE de bajo grado) • 17 mujeres de 51-57 años fueron diagnosticadas con LSIL. • HSIL (LIE de alto grado) se encontró principalmente en mujeres de 41 a 50 años con cuatro o más hijos. • La mayoría de las mujeres con resultado anormal pertenecían a zonas rurales.
Koliopoulos et al ⁷⁸ , 2018	40 estudios de revisión: 140 000 mujeres	Citologías vs. PCR vs. Ensayo de VPH con Captura híbrida II (HC2)	<ul style="list-style-type: none"> • Por cada 1000 mujeres examinadas, 20 con cambios precancerosos. • El ensayo de VPH diagnostica correctamente a 18 mujeres con cambios precancerosos, pero omitirá a 2. Mientras que a 99 se les dirá incorrectamente que tienen una lesión. • La Citología identificará a 15 mujeres con cambios precancerosos y omitirá a 5. Mientras que a 95 mujeres se les dirá incorrectamente que tienen una lesión. • En las mujeres que no se detecte alteraciones podrían desarrollar cáncer y a quienes se indicó incorrectamente una lesión pueden recibir procedimientos innecesarios.

Arbyn et al ⁷⁹ , 2018	Mujeres con Citología cervical de ASCUS o LSIL sometidas a pruebas de HC2 y citología repetida	Citología repetida vs. Ensayo de VPH con Captura híbrida II (HC2)	<ul style="list-style-type: none"> • La citología repetida omite entre 14 y 43 casos CIN2+ en 1000 mujeres ASCUS, mientras que la HC2 omite sólo de 5 a 14 casos. • La citología repetida omite de cuatro a 27 casos CIN+3, la HC2 omite sólo de 1 a 6 casos en 1000 mujeres ASCUS. • En LSIL, la Citología repetida omite de 8 a 23 casos y la HC2 omite de 1 a 4 por cada 1000 mujeres.
Crespo et al ⁸⁰ , 2023	120 mujeres de Cuenca-Ecuador	Citología vs. Autotoma para VPH-AR	<ul style="list-style-type: none"> • En la citología de 120 mujeres, 99 de ellas presentaron una citología normal y 21 resultados anormales (ASCUS+). • Los genotipos más identificados en la prueba de VPH fueron el 58, 51, 31, 52, 53 y 16. En la auto toma vaginal se pudieron detectar los genotipos 11, 33, 68 y 72, no encontrados en la toma realizada por el profesional de salud.
Fachetti et al ⁸¹ , 2018	1.571 mujeres con neoplasias cervicales invasivas	Citología vs. Colposcopia	<ul style="list-style-type: none"> • De las 1.571 participantes, 1.154 fueron diagnosticados con CIN2+ • 114 mujeres presentaron adenocarcinoma in situ o peor (AIS+) • 615 mujeres presentaron ASC-H+ • 934 mujeres presentaron anomalías colposcópicas mayores o sospechosas de invasión.

Discusión

En la tabla 5 se exponen los principales métodos para la detección del VPH, Sachan establece que la Citología convencional está basada en la detección y reporte de alteraciones morfológicas de los epitelios cervicales, así lo menciona también Ple en su estudio, donde se reportó que tras un examen citológico a las pacientes participantes se detectaron alteraciones de HSIL en un 60,9%, seguido de LSIL con 28,1, ASC-H con 9,4% y LSIL repetida ASC-US 1,6%^{52, 82}.

En la investigación de Koliopoulos se efectúa un contraste entre la Citología convencional y las pruebas de detección molecular como el PCR y el HC2, demostrando que de 1000 mujeres solamente 20 tendrán cambios precancerosos y dentro de este grupo habrá un porcentaje a quienes no se detecte y otro al que entregue un resultado erróneo, lo que representa una problemática considerable, con esto concuerda Williams quien manifiesta que si bien la prueba de detección primaria actualmente es el Gold estándar presenta una desventaja a la hora de duplicar el número de mujeres con resultado positivo^{78, 60}.

Este mismo inconveniente se ve detallado en la investigación de Arbyn con relación a la HC2, pues una prueba positiva genera aproximadamente 500 o más derivaciones innecesarias por cada 1000 mujeres con LSIL, mientras que una repetición positiva de la Citología genera alrededor de 100 menos. Sin embargo, Salazar ha demostrado que la importancia de la HC2 radica en su precisión para la buena clasificación de mujeres con ASCUS+ en comparación con la citología repetida^{79, 83}.

Por otro lado, en los últimos años el Autotoma ha sido bastante aceptada como prueba de tamizaje, así lo establece Crespo quien menciona que incluso este método permite la detección de genotipos que no son identificados en la toma de muestra realizada por un profesional como el 11, 33, 68 y 72. El Ministerio de Salud Pública de Ecuador lo recomienda para poblaciones con barreras socioculturales y geográficas pues tiene mejor sensibilidad que la citología y presenta mayor aceptabilidad^{80, 84}.

Finalmente, Fachetti en su investigación demuestra la importancia de la colposcopia para la detección del VPH pues en su estudio de 1571 mujeres analizadas 934 fueron diagnosticadas con anomalías luego de una colposcopia, datos que se asemejan a los entregados por Ples en su trabajo de investigación en donde se revelo la detección del 56,3% en lesiones de bajo grado, 40,6% en lesiones de alto grado y 3,1% en invasión⁸².

Tabla 6. Sensibilidad asociada a los métodos de identificación

Autor y Año	Población de estudio	Método Analítico	Sensibilidad
Sachan et al ⁵² , 2018	1 650 mujeres sexualmente activas mayores de 21 años de la India	Citología convencional	<ul style="list-style-type: none"> • La Citología presentó un 68,84% de sensibilidad entre la población estudiada. • Se detectaron células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), LSIL y HSIL en 2,90%, 5,09% y 0,48%, respectivamente.
Koliopoulos et al ⁷⁸ , 2018	40 estudios de revisión: 140 000 mujeres	Citología convencional vs. Citología Líquida	<ul style="list-style-type: none"> • La sensibilidad de la Citología convencional fue de 65.87% y 70,27% para la detección de NIC 2+ y NIC 3+, respectivamente. • La sensibilidad de la Citología líquida fue de 75,51% y 75,97% para la detección de NIC 2+ y NIC 3+, respectivamente.
Koliopoulos et al ⁷⁸ , 2018	40 estudios de revisión: 140 000 mujeres	PCR >12 tipos vs. Ensayo de VPH con Captura híbrida II (HC2) vs. APTIMA	<ul style="list-style-type: none"> • En el PCR, la sensibilidad fue de 95,13% y 93,57% para la detección de NIC 2+ y NIC 3+, respectivamente. • La HC2 presenta una sensibilidad del 92.60% y 96,50% para la detección de NIC 2+ y NIC 3+, respectivamente • APTIMA tiene una sensibilidad del 92.66% y 96,04% para la detección de NIC 2+ y NIC 3+, respectivamente.
Arbyn et al ⁷⁹ , 2018	Mujeres con resultado de citología cervical	Citología repetida vs.	<ul style="list-style-type: none"> • La sensibilidad de HC2 fue del 90,9% y 94,8% para NIC+2 y NIC+3 respectivamente.

	de ASCUS o LSIL sometidas a pruebas de HC2 y citología repetida, o pruebas de HC2 solas	Ensayo de VPH con Captura híbrida II (HC2)	<ul style="list-style-type: none"> • La sensibilidad de la Citología fue de 71,5% en ASCUS+, 44,1 % en LSIL+ y 15,8 % en HSIL+ para el criterio de valoración CIN2. • La sensibilidad de la Citología fue de 77,9 % en ASCUS+, 53,5 % en LSIL+ y 33,2 % en HSIL+ para el criterio de valoración CIN3+. • En ASCUS y LSIL, el HC2 tiene sensibilidad mayor.
Crespo et al ⁸⁰ ,2023	120 mujeres de Cuenca-Ecuador	Citología vs. Autotoma para VPH-AR	<ul style="list-style-type: none"> • La autotoma alcanzó una sensibilidad del 100%. • La citología cervical presento una sensibilidad de 41,67% para detección de VPH-AR y 27,8% para detección de cambios celulares por cualquier tipo de VPH. • El auto muestreo tiene una sensibilidad similar a la muestra tomada por el profesional de salud. • La sensibilidad de la citología es inferior a las pruebas de biología molecular.
Fachetti et al ⁸¹ ,2018	1.571 mujeres con neoplasias cervicales invasivas	Citología vs. Colposcopia	<ul style="list-style-type: none"> • La sensibilidad de la Citología para detectar alteraciones CIN2+ es de 44%. • La sensibilidad de la Colposcopia para detectar alteraciones CIN2+ es de 62%

Discusión

En la tabla 6 se puede apreciar un contraste de las sensibilidades que poseen los métodos de detección del VPH abordados en este trabajo, Sachan y Koliopoulos establecen en sus investigaciones una sensibilidad variable de la Citología, que va de 68,84% de manera general y de 65,87% a 70,27% para NIC 2+ y NIC 3+, respectivamente. Otros estudios como el de Pankaj se reporta datos semejantes a los anteriores, en donde se presenta que en un 5% de su población de estudio se determinó anomalías de células epiteliales tras una citología lo que le atribuye una sensibilidad del 75,80%⁸⁵.

De igual forma, Koliopoulos compara la sensibilidad entre la Citología convencional y líquida estableciendo para esta última valores de 75,51% y 75,97% para NIC 2+ y NIC 3+, siendo mayor la sensibilidad mencionada por Pankaj en su investigación en donde se ha tomado una sensibilidad de 76,47% para la citología líquida, sin embargo Phaliwong en su comparación entre ambos métodos demostró que el porcentaje de frotis insatisfactorios en la citología convencional fue de 52,3% con una sensibilidad de 65,5% para HSIL, mayor que en la citología líquida con 40,5% y una sensibilidad de 66,7%⁸⁶.

En relación con la HC2, Koliopoulos⁷⁸ establece una sensibilidad del 92,60% y 96,50% para NIC 2+ y NIC 3+, respectivamente, mientras que Arbyn en su investigación le otorga al este método una sensibilidad del 90,9% y 94,8% para NIC+2 y NIC+3 respectivamente, siendo relativamente similar la comparación de este método en ambos estudios. Así también, en referencia a nuevos métodos como la autotoma Crespo menciona que presenta una sensibilidad del 100% siendo similar a la toma de muestra realizada por un profesional^{79, 80}.

Fachetti en el abordaje de la colposcopia, demostró que tras su estudio comparativo entre la citología y la colposcopia, esta última tiene una sensibilidad considerablemente mayor correspondiente al 62% para la detección de alteraciones CIN2+, en relación a esto Brown establece que la colposcopia tiende a presentar una variabilidad en la sensibilidad debido a factores que intervienen a la hora de ejecutar el procedimiento, sin embargo se concluyó en su estudio que las sensibilidades oscilan entre el 82,8% y el 100%, posiblemente la habilidad de los colposcopistas es una de las razones de la variedad de cifras^{81, 87}.

Tabla 7. Especificidad asociada a los métodos de identificación

Autor y Año	Población de estudio	Método Analítico	Especificidad
Koliopoulos et al ⁷⁸ , 2018	40 estudios de revisión: 140 000 mujeres	Citología convencional vs. Citología Líquida	<ul style="list-style-type: none"> • La especificidad de la Citología convencional fue de 96,28% y 96,67% para predecir ausencia de NIC2+ y NIC3+, respectivamente. • La especificidad de la Citología líquida fue de 91,85% y 91,19% para predecir ausencia de NIC2+ y NIC3+, respectivamente.
Koliopoulos et al ⁷⁸ , 2018	40 estudios de revisión: 140 000 mujeres	PCR >12 tipos vs. Ensayo de VPH con Captura híbrida II (HC2) vs. APTIMA	<ul style="list-style-type: none"> • En el PCR, la especificidad fue de 91,89% y 86,49% para NIC2+ y NIC3+, respectivamente. • La HC2 presenta una especificidad del 80,30% y 89,20% para NIC2+ y NIC3+, respectivamente • APTIMA tiene una especificidad del 93,31% y 92,80 % para NIC2+ y NIC3+, respectivamente.
Arbyn et al ⁷⁹ , 2018	Mujeres con resultado de citología cervical de ASCUS o LSIL sometidas a pruebas de HC2 y citología repetida, o pruebas de HC2 solas	Citología vs. Ensayo de VPH con Captura híbrida II (HC2)	<ul style="list-style-type: none"> • La especificidad de la HC2 fue del 60,7 % y 56,6% para NIC2+ o NIC3+, respectivamente. • La especificidad de la Citología fue del 68,4 % en ASCUS+, 98,3 % en HSIL+, para excluir CIN2+. • La especificidad de la Citología fue del 57,4 % en ASCUS+, 95,6 % en HSIL+ para excluir CIN3+.

			<ul style="list-style-type: none"> • En ASCUS, el HC2 tiene especificidad similar que la Citología y en LSIL, la especificidad de HC2 es menor que la Citología.
Crespo et al ⁸⁰ , 2023	120 mujeres de Cuenca-Ecuador	Citología vs. Autotoma para VPH-AR	<ul style="list-style-type: none"> • La autotoma alcanzó una especificidad del 94.4%. • La citología cervical alcanzó una especificidad de 85,19%. • El auto muestreo especificidad similar a la muestra tomada por el profesional de salud.
Fachetti et al ⁸¹ , 2018	1.571 mujeres con neoplasias cervicales invasivas	Citología vs. Colposcopia	<ul style="list-style-type: none"> • La especificidad de la Citología para excluir alteraciones CIN2+ fue de 79%. • La especificidad de la Colposcopia para excluir alteraciones CIN2+ fue de 59%

Discusión

En la tabla 7 se puede apreciar un contraste de las especificidades que poseen los métodos de detección del VPH abordados en este trabajo, Koliopoulos establece en su investigación una especificidad variable de la Citología Convencional con 96,28% y 96,67% para NIC2+ y NIC3 y la Citología líquida con 91,85% y 91,19% respectivamente. En otros estudios como el de Pankaj se reporta datos semejantes a los anteriores, en donde se detalla que luego del análisis de su estudio, la especificidad de la citología convencional fue de 98,05% en comparación al 98,93% de la citología líquida⁸⁵.

De igual forma, Koliopoulos compara la especificidad del PCR para detección de 12 tipos de VPH entre la Citología convencional, concluyendo que la especificidad del PCR fue de 91,89% y 86,49% para NIC2+ y NIC3+ respectivamente, siendo un poco mayor la especificidad mencionada por Pankaj en su investigación pues se obtuvo un 98% para este método⁸⁶.

En relación con la HC2, Koliopoulos establece una especificidad del 80,30% y 89,20% para NIC2+ y NIC3+, respectivamente, mientras que Arbyn en su investigación refiere especificidades del 60,7 % y 56,6% para NIC2+ o NIC3+. Al analizar a ambos autores se puede determinar que existe una notable variabilidad de las especificidades para este método, en su contraste Bottari en su estudio comparativo entre la HC2 y el PCR obtuvo que la especificidad de la HC2 y PCR para NIC2+ fue del 72,4 % y del 77,2 % respectivamente, con relación a esto se puede mencionar que la especificidad de los métodos moleculares que comprenden la prueba del VPH es baja en comparación con la citología^{78, 79, 88}.

Para los métodos más actuales como la autotoma, Crespo logró identificar que este método presenta una especificidad del 94,4% en relación con muestras tomadas por el personal de salud. Por otro lado, haciendo referencia la comparación entre la colposcopia y la citología, Fachetti pudo concluir que para la exclusión de alteraciones CIN2+ este método presenta una especificidad de 59% siendo menor a la citología que tiene un 79%, otros estudios como el de Brown refleja especificidades que van de del 5,4% y el 67,5%^{80, 81, 87}.

Tabla 8. Métodos preventivos de VPH en el mundo

Autor/es y año	País	Método de prevención	Población de estudio
Sankaranarayanan et al. ⁸⁹ , 2018	India	Vacuna Gardasil Tetravalente	20 000 mujeres entre 10 y 18 años
Mejía et al. ⁹⁰ , 2016	Ecuador	Vacuna Bivalente y Tetravalente	164 mujeres con lesiones premalignas y con CACU
Sakamoto et al. ⁹¹ , 2019	Japón	Vacuna Tetravalente	1 030 mujeres entre 16 y 26 años
Purriños-Hermida et al. ⁹² , 2018	España	Vacuna Bivalente	745 mujeres de Galicia en periodo de postvacunación
Naranjo et al. ⁹³ , 2018	Ecuador	Vacuna nonavalente	30 artículos científicos acerca de la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente frente a las vacunas bivalente y tetravalente.
Markowitz et al. ⁹⁴ , 2020	Estados Unidos	Vacuna Tetravalente	4 269 mujeres entre 20 y 29 años

Discusión

El impacto de la vacunación contra el VPH ha sido favorable en la población, se ha reportado que ha existido reducciones máximas de casi 90% ante infecciones causadas por serotipos 6, 11, 16 y 18, también una disminución del 90% ante el desarrollo de verrugas genitales y reducciones del 45% y 85% en casos de LSIL y HSIL respectivamente⁹⁵.

En el estudio de Markowitz realizada en Estados Unidos acerca de la eficacia de las vacunas contra el virus según el número de dosis, se demostró que aquellas mujeres que fueron inmunizadas con la vacuna tetravalente con una, dos o tres dosis presentan una menor prevalencia en infectarse con los serotipos que cubre en comparación de las mujeres no vacunadas; también el grado de eficacia ronda el 92 % o más y no difiere del número de dosis⁹⁴.

En otros estudios donde las personas que recibieron de una a tres dosis de la vacuna bivalente ocasionaron tasas de infección muy bajas por parte de los serotipos 16 y 18 durante al menos 7 años, esto debido al desarrollo de anticuerpos a causa de la inmunización. Lo mismo sucede en un estudio observacional en mujeres de la India que fueron inmunizadas con la vacuna tetravalente donde se encontraron pocas infecciones. Ambos estudios sugieren que pese a que los niveles de anticuerpos son ligeramente bajos en personas con una sola dosis el tiempo de protección es alto independientemente del número de dosis^{89, 94}.

En distintas ciudades de España como Galicia, la introducción de la vacuna bivalente ha demostrado una efectividad de al menos un 94% que ha sido observado en las mujeres inmunizadas a comparación de las que no lo han sido; de igual manera en España están autorizadas el uso de las vacunas Gardasil tetravalente y nonavalente. Por medio de un ensayo clínico en los tres tipos de vacunas mostró que la vacuna tetra y nonavalente evidencian una eficacia del 98% ante verrugas genitales en mujeres y un 90 % en hombres, de igual manera la inmunización ha mostrado una protección mayor al 95% frente a lesiones de alto grado, así como la prevención ante infecciones anales por el virus^{26, 92}.

En países como Reino Unido, Austria, Australia y otros cuentan con programas escolares de vacunación contra el VPH, a diferencia de países como Estados Unidos que no cuentan con ello; así mismo, Denecke y colaboradores mencionan que en un programa de inmunización australiano del 2014 donde se empleó la vacuna tetravalente provocó que la incidencia del apareamiento de verrugas genitales disminuya y desaparezca tanto en hombres y mujeres después del inicio de vacunación esto lográndose tras inmunizar al 73% de la población seleccionada⁹⁶.

En 2019 la tasa de vacunación en Australia y Nueva Zelanda fue mayor a la de otros países europeos con el 61% y 77% respectivamente; en el caso de Alemania en el año 2008 - 2009 se tuvo una cobertura relativamente baja ya que aproximadamente el 40% de las mujeres alemanas entre 16 a 18 años fueron inmunizadas, pese a la baja cobertura se evidenció una reducción en el apareamiento de verrugas genitales en mujeres de 16 años (47 %) 17 años (45 %) y 18 (35 %)^{96, 97}.

En América Latina, países como Panamá y México han incluido dentro de sus programas de inmunización contra el VPH; en Panamá el uso de la vacuna bivalente fue añadida desde el 2008 dirigida a niñas de 10 años administrándose en centros de salud y escuelas, mientras

que México destinó la vacunación en zonas de desarrollo humano bajo para luego ser ampliada a nivel nacional en el 2011¹³.

El éxito de la vacunación depende también de la colaboración de las personas, por ejemplo, en Colombia después de tener una cobertura del 97,5% en el 2013 en la primera dosis, el año siguiente existió una reducción del 20.4% debido a que las familias mencionaban que la vacuna enfermaba a sus niñas. Algo semejante ocurre en Brasil ya que en 2014 la cobertura con una o más dosis fue del 92 % en niñas de 11 a 13 años, sin embargo, para el 2015 decayó un 23%¹³.

Ante el caso anterior, De acuerdo con ensayos clínicos postcomercialización se ha determinado que las vacunas contra VPH son seguras, sin embargo, pese a su seguridad son pocos los efectos adversos demostrados como dolor, eritema e inflamación y en menor frecuencia fiebre, fatiga, cefalea y mialgia. Por otro lado, son escasas las reacciones anafilácticas reportadas (1,7 casos en 1 millón de dosis); además, se ha investigado si estos síndromes postvacunación son ligados a los adyuvantes que aumentan la respuesta inmune del antígeno, pese a ello sigue siendo raros los casos de muerte a causa de los adyuvantes o por la propia vacuna^{26, 98}.

Finalmente, de acuerdo con la investigación de Mejía y colaboradores se menciona la importancia de evaluar los serotipos existentes de VPH que afectan a la población para analizar el impacto que tendrá un programa de vacunación. Su estudio demostró que los serotipos 16 y 58 fueron los más frecuentes encontrados en pacientes con lesiones premalignas y con CaCu de SOLCA de Quito, sin embargo, pese a que en el país se encuentran disponibles las vacunas bivalentes y tetravalentes no parecen tener tanta efectividad que en otros países dado que este tipo de vacunas no cubren el serotipo 58, por tanto la introducción de la vacuna nonavalente puede reducir la incidencia del serotipo y prevenir el desarrollo de posteriores neoplasias⁹⁰.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

De acuerdo con lo expuesto en el trabajo investigativo los autores podemos concluir que:

El Virus del Papiloma Humano presenta una amplia variabilidad genotípica y fenotípica por lo que se encuentra considerado como un importante agente causal de diversos cánceres relacionados con los serotipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33 y 35. El cuello uterino es el principal, seguido por el cáncer de ano, pene y vulva que se establecen dentro de los más comunes; de los artículos analizados se estableció que el 55,48% de pacientes con VPH positivo presentaron flujo vaginal anormal, el 25,54% dolor abdominal y el 22,86% sangrado postcoital, síntomas relacionados con un diagnóstico positivo para cáncer de cuello uterino.

Por otro lado, se pudo identificar que el 29,2% de personas que padecen la infección reportan antecedentes de múltiples parejas sexuales y el 48,3% son fumadores, siendo estos los principales factores predisponentes para la infección por VPH.

En referencia al análisis de los métodos para la identificación del VPH, se puede concluir que el diagnóstico no puede darse solo con la aplicación de un método, sino que es necesario utilizar varios que se complementen, esto se pudo comprobar en los estudios analizados para este trabajo en donde se estableció que el diagnóstico con citología convencional no es suficiente, pues presenta una sensibilidad que varía del 65,87% al 70,27%, siendo baja en comparación a métodos moleculares como el HC2, PCR o autotoma que son el Gold estándar.

Sin embargo, pese a tener mejor sensibilidad, los métodos moleculares presentan una especificidad que varía del 80,30% al 89,20%, siendo baja en comparación a la citología que presenta especificidades del 96%. Por ende, este método de diagnóstico no puede ser obviado y debe ser manejado bajo el algoritmo específico.

Finalmente, se concluye que la prevención del Virus del Papiloma Humano está centrada principalmente en la inmunización a través de las vacunas bivalente, tetravalente y/o nonavalente; su uso ha demostrado una eficacia del 90% y 98% en los países que utilizan la vacuna, de igual forma la disminución de casos de infección ronda el 90% al igual que la reducción de lesiones y apareamiento de verrugas genitales en el 90% de hombres y 95% de mujeres.

De igual forma la lucha contra la infección por el Virus del Papiloma Humano ha incitado a la creación programas escolares enfocado principalmente en la población joven en edades que se estima que representa el inicio de la actividad sexual, sin embargo, estos programas deben tener en cuenta los serotipos más predominantes en cada región para así reducir significativamente la incidencia de la infección.

BIBLIOGRAFIA

1. Núñez-Troconis J. Epidemiología del virus del papiloma humano. *Invest Clin.* 2022; 63(2).
2. De Aguinaga Inurriaga AE, Ruiz López P, Ramírez Padilla M. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica.* 2020; 18(3).
3. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJ. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Medicina & Laboratorio.* 2021; 25(2).
4. Aguiar H, González F, Pacheco C, Correia H, Herrera F. Distribución de genotipos del virus de papiloma humano en mujeres del edo. Aragua, Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2018; 78(1).
5. 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).
6. Smalley Rumfield C, Roller N, Troy Pellom S, Schlom J, Jochems C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *ImmunoTargets and Therapy.* 2022; 9.
7. Zambrano Cedeño AA, Perero Cobeña YS, Alcocer Díaz S, Valencia Lucas EY. Virus del papiloma humano y su asociación con el cáncercervicouterino: una perspectiva mundial. *Higía de la Salud.* 2023; 8(1).
8. Mbulawa ZZA, Schalkwyk Cv, Nai-Chung H, Meiring TL, Barnabas S, Dabee S, et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLOS ONE.* Enero; 13(1).
9. Youssef MA, Abdelsalam L, Abdelhameed Harfoush R, Mamdouh Talaat I, Elkattan E, Mohey A, et al. Prevalence of human papilloma virus (HPV) and its genotypes in cervical specimens of Egyptian women by linear array HPV genotyping test. *Infectious Agents and Cancer.* 2016; 11(6).
10. Mirghani H, Bellera C, Delaye J, Dolivet G, Fakhry N, Bozec A, et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiology.* 2019; 61.
11. García S, Dominguez-Gil M, Gayete J, Rojo S, Muñoz JL, Salas JS, et al. Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional. *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30(3).

12. Murillo Zavala A, Morales-Pinargote MM, Quimiz-Lino MB. Virus del papiloma humano: una actualización al diagnóstico y la prevención. *Dom. Cien.* 2022; 8(2).
13. Nogueira-Rodrigues A. HPV Vaccination in Latin America: Global Challenges and Feasible Solutions. *Cancer Prevention, Hereditary Genetics, and Epidemiology.* 2019; 39(39).
14. Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2019; 68(33).
15. Juárez-González K, Paredes-Cervantes V, Martínez-Salazar M, Gordillo-Rodríguez S, Vera-Arzave C, Martínez-Meraz M, et al. Prevalencia del virus del papiloma humano oncogénico en pacientes con lesión cervical. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020; 58(3).
16. Angulo Lozano JC, Sánchez Musi LF, Racilla González R, Virgen Gutiérrez JF. Penile cancer in a tertiary care hospital in Mexico City: risk factors description and frequencies in mexican population. *Anales RANM.* 2022; 139(02).
17. Ramos AE. Prevalencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y posibles factores de riesgo en pacientes diagnosticados con cáncer de orofaringe de tres países de América del Sur. [Online].; 2023. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/85662/1110525325.2023.pdf?sequence=2&isAllowed=y>.
18. 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. *Revista científica digital INSPILIP.* 2018; 2(1).
19. Ramos Ramírez MC, de Valero DC, Cedeño Cajas GM, Monge Moreno AM, Tinajero Vásquez MF. Virus del papiloma humano y lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino. Estudio en una población ecuatoriana. *Investigación Clínica.* 2021; 62(3).
20. García Regalado J, Quinde Rosales V, Bucaram Leverone R, Sánchez Giler S. Situación Epidemiológica del Cáncer cervicouterino en el Ecuador 2020. *Revista Venezolana de Oncología.* 2021; 33(2).
21. Reinoso-Estrella J, Ortiz Paredes M, Semblantes-Paredes G, Proaño-Pérez E, Núñez I, Vásquez-Chérrez F, et al. Etiopatogenia de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas e infección por Papiloma Virus y su relación con factores de riesgo y modo de vida en pacientes femeninas de la comunidad de Pilahuin. *Investigación Clínica.* 2021; 62(3).

22. Págalos Basantes AN, Ramírez Barahona JI. Incidencia del Cáncer cervicouterino en mujeres de 25 a 45 años con HVP, atendidas en el IESS-Riobamba, 2016-2018. Universidad Nacional de Chimborazo. 2019.
23. Domínguez Bauta SR, Trujillo Perdomo T, Aguilar Fabré K, Hernández Menéndez M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2018; 44(1).
24. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directriz para el tamizaje, la detección y el tratamiento del cáncer de cuello uterino. *Rev Panam Salud Publica*. 2023; 47.
25. Bogoñá N, Capdevila L, Jané-Salas E. El virus del papiloma humano y su relación con la patología de la cavidad oral. *Medicina Clínica*. 2019; 153(4).
26. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37(5).
27. Román Collazo C, Merchán Jara MJ, Andrade Campoverde D, Campoverde Valverde E, Guallazaca Matute L. Virus de Papiloma Humano, cáncer cérvicouterino y modificaciones epigenéticas. *Revista Estudiantil CEUS*. 2019; 1(2).
28. Ramírez Ruiz KJ, Castillo Rivas AA, Barragan Bayas SE, Carbo Yagual SA. Virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cérvix. *RECIMUNDO*. 2022; 6(2).
29. Hernández Aguado JJ, Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2019; 62(3).
30. Abad M, Roca C, Besa M, Carillo R. Manejo en atención primaria de las infecciones de transmisión sexual (II). Lesión ulcerada genital. Vulvovaginitis. Virus del papiloma humano. *Atencion Primaria*. 2023; 56(2024).
31. Serrano L, López C, Cortés J. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CASOS PRÁCTICOS. Segunda ed. Madrid: SANED; 2020.
32. Oyouni A. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health*. 2023; 16(4): p. 626-631.
33. Palma S, Gnambis T, Crevenna R, Jordakieva G. Airborne human papillomavirus (HPV) transmission risk during ablation procedures: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2021; 192(110437).
34. Galvao T, Silva D. D. Uma revisão sobre a patogenia, aspectos imunológicos e tratamentos do HPV: A review on the pathogeny, immunological aspects and treatments of HPV. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022; 5(5).

35. Combes J, Franceschi S. Human papillomavirus genome variants and head and neck cancers: a perspective. *Infect Agent Cancer*. 2018; 10(13).
36. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami H. I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015; 2(23).
37. Casseb T, Pereira D. A review on the pathogeny, immunological aspects and treatments of HPV. *Braz Jour of He Rev*. 2022; 5(5).
38. Espinosa Pire LN, Clara Verano N, García Conrado JM. Cáncer de cuello uterino y el papiloma humano. *Neutrosophic Computing and Machine Learning*. 2021; 17.
39. Pérez Pérez N, Tedesco S, González F, López Jordi JM, Rey G. Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2020; 7(2).
40. Bendezu-Quispe G, Soriano-Moreno AN, Urrunaga-Pastor D, Venegas-Rodríguez G, Benites-Zapata VA. Asociación entre conocimientos acerca del cáncer de cuello uterino y realizarse una prueba de Papanicolaou en mujeres peruanas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37(1).
41. Damian-Aucancela MC, Soxo-Suárez RI, Cazar-Chávez MJ. Infección por el virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. *Pol. Con*. 2022; 7(6).
42. Guerrero Lapo GE, Encalada Campos GE, Arias Montero IG, Caranqui Encalada JD, Mejía Quizhpi JA. Mortalidad del cáncer de cuello uterino en mujeres de 20 a 50 años en el Ecuador. *Salud y Bienestar Colectivo*. 2021; 5(2).
43. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol*. 2016; 76(1).
44. Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud Washington, DC: OPS; 2016.
45. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Summary Report. HPV Information Centre, Human Papillomavirus and Related Diseases in Ecuador.
46. Krzowska-Firyeh J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019; 12(1).

47. Verano N, Escobar A, Romero A. Conocimientos de los estudiantes de odontología sobre el virus del papiloma humano asociado al cáncer orofaríngeo. *Conrado*. 2021; 17(82).
48. Staringer JC, Forestieri OÁ, Uranga A. Cáncer de vulva. 2022.
49. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, de Vos van Steenwijk PJ, Ewing-Graham PC, Creutzberg CL, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecologic Oncology*. 2020; 159(3).
50. Vargas Hernandez VM, Vargas Aguilar VM. Cancer De Vulva Recent Advances. *Open Access Journal of Oncology*. 2020; 3(1).
51. Garcés K, Quiselema V, Pacheco K, Bungacho D. Diagnóstico de cáncer de pene. *RECIM: Rev Ci de la Inv y el Cono*. 2020; 4(1).
52. Sachan PL, Singh M, Patel ML, Sachan R. A Study on Cervical Cancer Screening Using Pap Smear Test and Clinical Correlation. *Asia Pacific Journal of Oncology Nursing*. 2018; 5(3).
53. Prado Peláez JG, Hernández Pacheco I, Ruvalcaba Ledezma JC, Ceruelos Hernández MdCA. VPH: Generalidades, prevención y vacunación. *Journal of Negative & No Positive Results*. 2021; 6(2).
54. Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017; 77(1).
55. Zambrano Araque SE, González Blanco M. Citología en base líquida: parámetros de eficacia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2015; 75(3).
56. Santaliestra R, Ena S, Salas L, Echart A, Conde R, Ruiz I. Beneficios del uso de la autotoma del VPH en el cribado de cáncer de cuello uterino. Revisión bibliográfica. *Rev Sanit Inv*. 2022; 3(7).
57. Andía D, Castro M, de la Fuente J, Hernández JJ, López JA, Martínez JC, et al. Guía de Colposcopia. Estándares de calidad. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. 2018.
58. Sellors JW, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes. [Online]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>.
59. Mesa J, Tapia L. Detección y genotipificación del virus del papiloma humano de alto riesgo mediante PCR multiplex en tiempo real (RT-PCR VPH AR). *ABC de Lab*. 2021; 25(2).

60. Williams J, Kostiuk M, Biron V. Molecular Detection Methods in HPV-Related Cancers. *Front Oncol.* 2022; 27(12).
61. Morrison B, Labo N, Miley W, Whitby D. Serodiagnosis for tumor viruses. *Semin Oncol.* 2015; 42(2).
62. Shapiro GK. HPV Vaccination: An Underused Strategy for the Prevention of Cancer. *Curr. Oncol.* 2022; 29(5).
63. Capa Bohórquez PH, Betancourt Bohórquez FA, Orellana Cortez CI, Cedeño Zambrano MJ. El virus del papiloma humano de alto riesgo y su prevención. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento.* 2019; 3(3).
64. Rodríguez G, García L, Beracochea A, Alonso R, Caserta B, Pérez N, et al. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. *Revista Médica del Uruguay.* 2019; 35(4).
65. Okunowo AA, Daramola ES, Soibi-Harry AP, Ezenwankwo F, Kuku JO, Okunade KS, et al. Women's knowledge of cervical cancer and uptake of Pap smear testing and the factors influencing it in a Nigerian Tertiary Hospital. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2018; 5(3).
66. Singh S, Narayan N, Sinha R, Sinha P, Prasad Sinha V, Upadhye JJ. Awareness about cervical cancer risk factors and symptoms. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2018; 7(12).
67. Bezerra Vieira C, Feitoza L, Pinho J, Teixeira-Júnior A, Lages J, Coelho R, et al. Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. *Sci Rep.* 2020; 10(2965).
68. Kusumajaya C, Safriadi F. Characteristics of Penile Cancer at Tertiary Centre Hospital: A Nine Years Study from 2010-2019. *Indonesian Journal of Cancer.* 2022; 16(1).
69. Dalla Libera LS, Almeida de Carvalho KP, Porto Ramos JE, Oliveira Cabral LA, Goncalves de Alencar RdC, Lina Villa, et al. Human Papilloma virus and Anal Cancer: Prevalence, Genotype Distribution, and Prognosis Aspects from Midwestern Region of Brazil. *Journal of Oncology.* 2019; 2019.
70. Sterner A, Derwinger K, Staff C, Nilsson H, Angenete E. Quality of life in patients treated for anal carcinoma—a systematic literature review. *International Journal of Colorectal Disease.* 2019; 34.

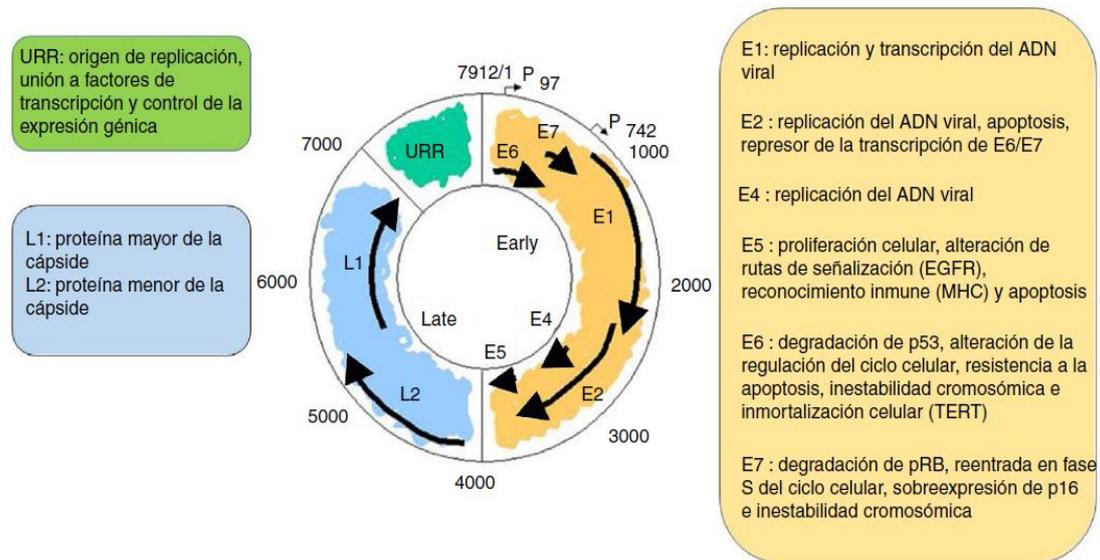
71. Muigai J, Jacob L, Dinas K, Kostev K, Kalder M. Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices. *Oncotarget*. 2018; 9(9).
72. Singh N, Negi N, Srivastava K. A cohort study of vulvar cancer over a period of 10 years and review of literature. *Indian Journal of Cancer*. 2017; 53(3).
73. Hill E. Updates in Cervical Cancer Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2020; 63(1).
74. Gopu P, Antony F, Cyriac S, Karakasis K, Oza A. Updates on systemic therapy for cervical cancer. *Indian J Med Res*. 2021; 154(2).
75. Cingolani P. Infección por HPV en el Hombre - Su importancia. *Revista Colposcopia, de la Sociedad Argentina de Patología del TGI y Colposcopia*. 2014; 25(1).
76. Thomas A, Necchi A, Muneer A, Tobias-Machado M, Huyen Tran AT, Van Rompuy AS, et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 11(7).
77. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco*. 2021; 32(9).
78. Koliopoulos G, Nyaga V, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch P, Mustafa R, et al. Citología versus pruebas de VPH para la detección del cáncer de cuello uterino en la población general. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas*. 2017;(8).
79. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Pruebas del virus del papiloma humano versus citología repetida para la clasificación de lesiones citológicas cervicales menores. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas*. 2018;(3).
80. Crespo B, Neira V, Murillo R, Avilés C, Verhoeven V. Cytology versus molecular diagnosis of HPV for cervical cancer screening: comparison of the diagnostic properties of four tests in a rural community of Cuenca Ecuador. *c Properties of Four Tests in a Rural Community of Cuenca Ecuador. ESPOCH Congresses: The Ecuadorian Journal of S.T.E.A.M*. 2023; 3(1).
81. Fachetti G, Figueiredo R, Moreira M. Performance of conventional cytology and colposcopy for the diagnosis of cervical squamous and glandular neoplasias. *Rev Bras Gine e Obs*. 2018; 40(1).
82. Ples L, Radosa J, Sima R, Chicea R, Olaru O, Poenaru M. La precisión de la citología, la colposcopia y la patología en la evaluación de las lesiones cervicales precancerosas. *Rev Diagnostics*. 2022; 12(8).

83. Salazar K, Duhon D, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *Jour Americ Societ Cyto*. 2019; 8(5).
84. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. *Protocolos para la Detección Oportuna del Cáncer de Cuello Uterino*. Primera ed. Quito: El telegrafo; 2015.
85. Pankaj S, Kumari A, Kumari S, Choudhary V, Kumari J, Kumari A, et al. Evaluation of Sensitivity and Specificity of Pap Smear, LBC and HPV in Screening of Cervical Cancer. *Indian Jour Gyne Onco*. 2018; 16(49).
86. Phaliwong P, Pariyawateekul P, Khuakoonratt N, Sirichai W, Bhamarapratana K, Suwannarurk K. Cervical Cancer Detection between Conventional and Liquid Based Cervical Cytology: a 6-Year Experience in Northern Bangkok Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19(5).
87. Brown B, Tidy J. The diagnostic accuracy of colposcopy—a review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eu Jour Obst & Gyne Rep Bio*. 2019; 240.
88. Bottari F, Boveri S, Iacobone A, Gulmini C, Igidbashian S, Cassatella M, et al. Transition from Hybrid Capture 2 to Cobas 4800 in Hpv detection: Sensitivity and specificity for Cin2+ in two time periods. *Infectious Diseases*. 2018; 50(7).
89. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Okkuru Esmey P, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018.
90. Mejía L, Munoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. Prevalence of Human Papillomavirus Types in Cervical Cancerous and Precancerous Lesions of Ecuadorian Women. *Journal of Medical Virology*. 2016; 88(1).
91. Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, et al. Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019; 25(7).
92. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS One*. 2018; 13(8).
93. Naranjo Logroño IE, Cuzco Macías AC, Cuzco Macías LG. Eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la infección por Virus Papiloma Humano (HPV) y cáncer cervical. *La Ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición*. 2018; 9(2).

94. Markowitz L, Naleway A, Klein N, Lewis R, Crane B, Querec T, et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. *J Infect Dis.* 2020; 221(6).
95. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines.* 2021; 9(12).
96. Denecke A, Iftner T, Iftner A, Riedle S, Ocak M, Luyten A, et al. Significant decline of HPV 6 infection and genital warts despite low HPV vaccination coverage in young women in Germany: a long-term prospective, cohort data analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2021; 21(634).
97. Schneede P. Ein Jahrzehnt der HPV-Impfung in Deutschland. *Der Urologe.* April; 56(6).
98. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med.* 2020; 17(4).

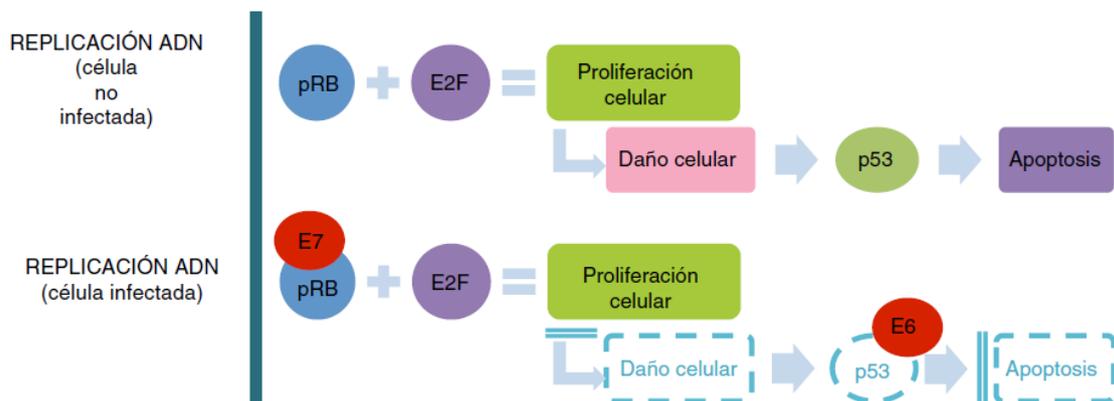
ANEXOS

Anexo 1. Estructura del papilomavirus humano y función de sus proteínas virales



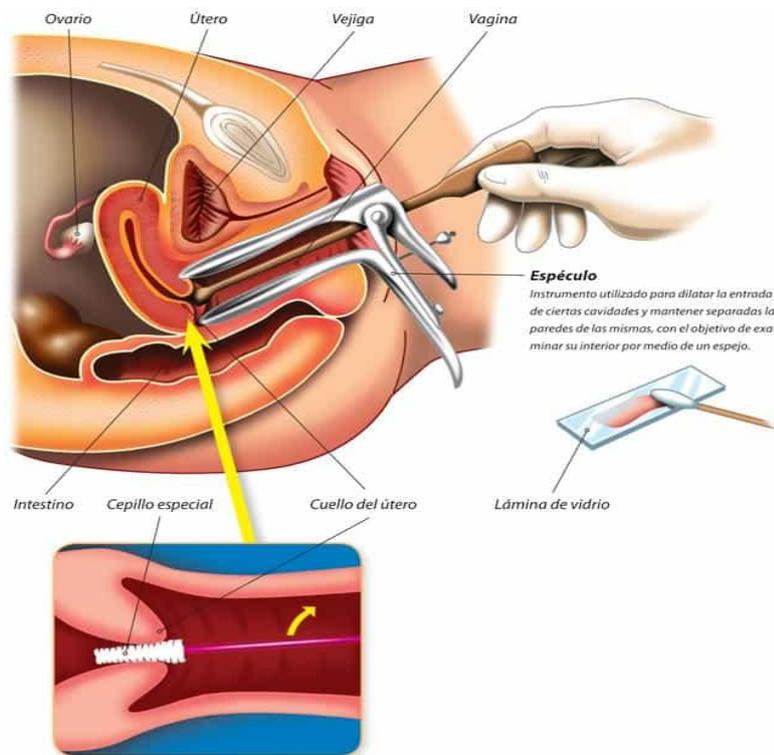
Fuente: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-genitales-por-el-virus-S0213005X19301223>

Anexo 2. Esquema comparativo entre la replicación normal de ácido desoxirribonucleico (ADN) y el mecanismo del Virus del Papiloma Humano en el proceso oncogénico



Fuente: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-genitales-por-el-virus-S0213005X19301223>

Anexo 3. Procedimiento de citología convencional.



Fuente: <https://vidaabuelo.com/prueba-de-papanicolaou-parte-2/>

Anexo 4. Protocolo para la tinción tricrómica de Papanicolau del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General IESS Riobamba.

1. Colocar las placas por 1 minuto en alcohol etílico al 90%
2. Lavar por 3 minutos en agua corriente y secar el exceso
3. Colocar en Hematoxilina por 30 segundos y lavar hasta retirar el exceso de colorante
4. Realizar 15 inmersiones en cada alcohol 50%, 60% y 70%
5. Llevar las placas al Orange G6 por 3 minutos y lavar hasta retirar el exceso de colorante
6. Realizar 15 inmersiones en cada alcohol 50%, 60% y 70%
7. Llevar las placas a Eosina por 2 minutos y lavar hasta retirar el exceso de colorante
8. Realizar 15 inmersiones en cada alcohol 50%, 60%, 70% y 90%
9. Realizar 15 inmersiones en Neoclear 1, luego en Neoclear 2 y retirar el exceso
10. Colocar 2 gotas de Neomount y colocar un cubreobjetos 24x60mm en la placa teñida

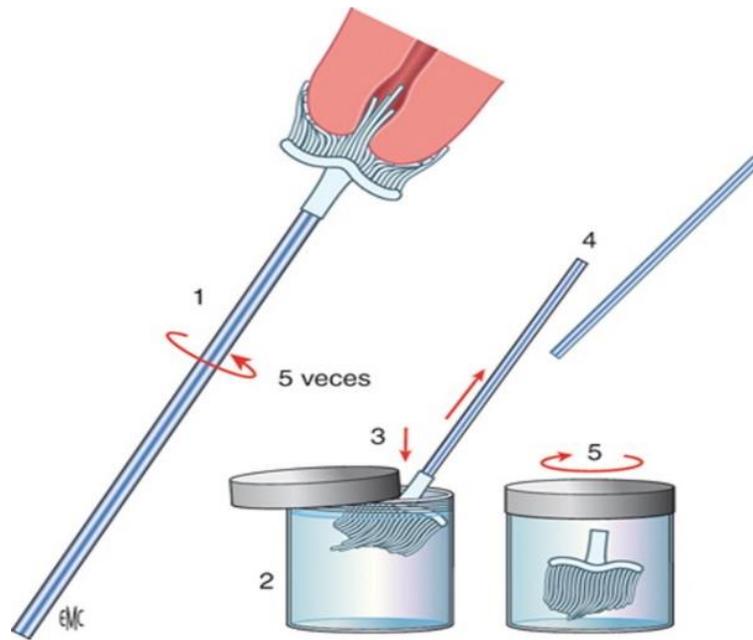
Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General IESS Riobamba

Anexo 5. Sistema Bethesda 2014

<p>TIPO DE MUESTRA Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.</p>
<p>ADECUACIÓN DE LA MUESTRA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfactoria para evaluación: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación. • Indicador de calidad: parcialmente oscurecido por sangre, inflamación, etc. • Insatisfactoria para evaluación: <ul style="list-style-type: none"> • Muestra rechazada no procesada por....(especificar la razón). • Muestra procesada y examinada pero inadecuada por....(especificar la razón).
<p>CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativo para lesión intraepitelial o malignidad. • Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares). • Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.
<p>INTERPRETACIÓN/RESULTADO</p> <p>Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • No existe evidencia celular de neoplasia. <p>Hallazgos no neoplásicos (opcional):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo • Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino. • Células glandulares en mujeres con histerectomía. <p>Organismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas vaginalis</i> • Elementos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Candida</i>. • Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana. • Bacterias de características morfológicamente compatibles con <i>Actinomyces</i>. • Cambios celulares compatibles con herpes simple. • Cambios celulares compatibles con citomegalovirus. <p>Anormalidad en células epiteliales</p> <p>Células escamosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células escamosas atípicas <ul style="list-style-type: none"> • Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US). • Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H). • Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve. • Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa. • Carcinoma de células escamosas. <p>Células glandulares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células glandulares atípicas <ul style="list-style-type: none"> • Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen). • Células glandulares con atipias a favor neoplasia. • Adenocarcinoma endocervical in situ. • Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Endocervical, endometrial, extrauterino. • Sin especificar. • Otras neoplasias malignas (especificar) <p>Otro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).
<p>PRUEBAS AUXILIARES Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.</p>
<p>EVALUACIÓN AUTOMATIZADA Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.</p>
<p>NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL): Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).</p>

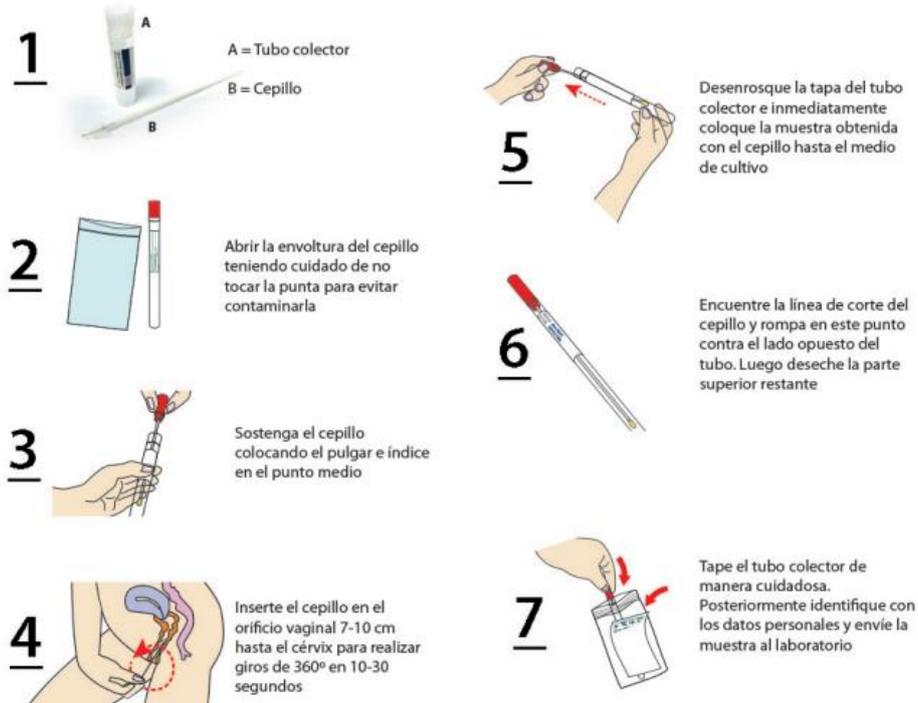
Fuente: <https://ve.scielo.org/pdf/og/v77n1/art08.pdf>

Anexo 6. Procedimiento Citología de Base Líquida



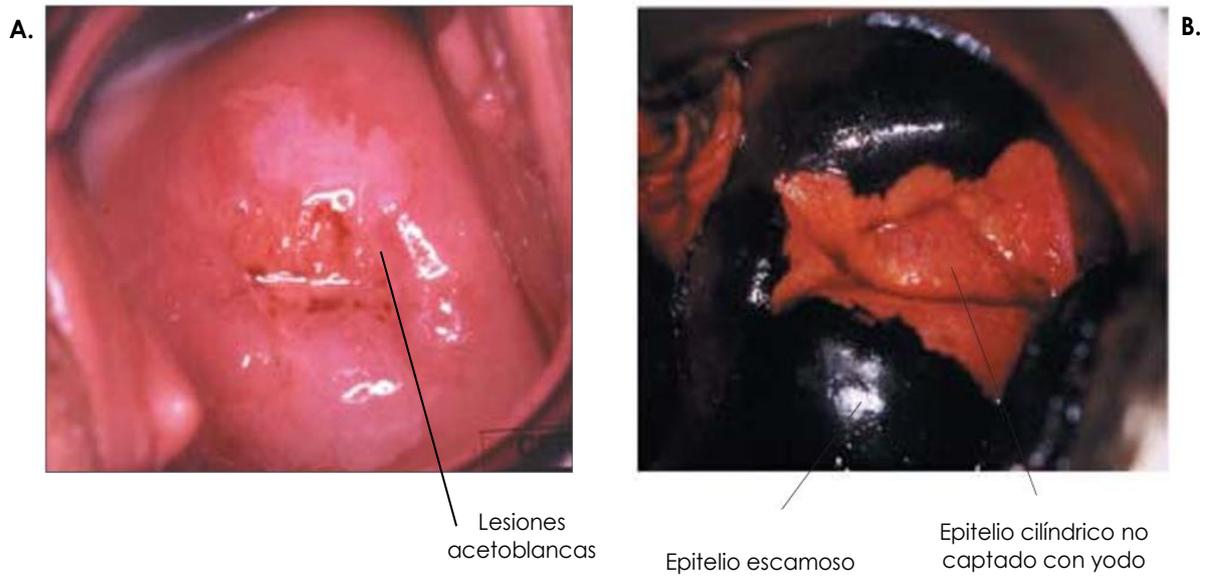
Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1283081X10707700>

Anexo 7. Procedimiento de la Autotoma Cervicovaginal



Fuente: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1354473/deteccion-vph.pdf#:~:text=La%20autotoma%20de%20muestra%20para,de%20salud%20y%20barreras%20geogr%C3%A1ficas.>

Anexo 8. A. Inspección visual con ácido acético. B. Inspección visual con Yodo



Fuente: <https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>

Anexo 9. Pasos y eventos del PCR para detección de VPH

Pasos	Evento
Desnaturalización	Se calienta un tubo de PCR muy pequeño a 94-96 °C, lo que desnatura el ADN y divide las dos hebras complementarias.
Recocido	El tubo se enfría, lo que permite que los cebadores de ADN se unan a los sitios complementarios en las cadenas plantilla.
Extensión	La ADN polimerasa copia las cadenas molde agregando nucleótidos en los extremos de los cebadores y produciendo dos moléculas de ADN bicatenario.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9092940/>

Anexo 10. Pruebas para el tamizaje de VPH.

PRUEBAS	TIPO DE TÉCNICA	NOMBRE
ADN	Directas-Detección del genoma	Hybrid Capture 2
		CareHPV test
	Amplificación	GP5+/GP6+ bio PCR-EIA
		Cervista HPV HR
		Cervista HPV 16/18
	Amplificación y genotipificación de VPH 16 y VPH-18	Cobas HPV test
		Xpert HPV
		Real Time High- Risk HPV
		PapilloCheck
ARN	Amplificación de proteínas E6/E7	Aptima HPV
		PreTect HPV-Proofer HV
	Anticuerpos monoclonales	AVantage HPV E6 Test

Fuente:

https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=36609-incorporacion-prueba-virus-papiloma-humano-programas-prevencion-cancer-cervicouterino-manual-gerentes-programas-salud-609&category_slug=guias-manuales-3444&Itemid=270&lang=en

Anexo 11. Artículos Seleccionados

N°	Autores	Año	Base de datos	Titulo original
1	Cingolani P.	2014	Google Académico	Infección por VPH en el Hombre - Su importancia.
2	Ministerio de Salud Pública del Ecuador	2015	Google Académico	Protocolos para la Detección Oportuna del Cáncer de Cuello Uterino.
3	Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S.	2016	Pubmed	Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women
4	Singh N, Negi N, Srivastava K.	2017	Google Académico	A cohort study of vulvar cancer over a period of 10 years and review of literature
5	Koliopoulos G, Nyaga V, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch P, Mustafa R, et al.	2017	Cochrane	Citología versus pruebas de VPH para la detección del cáncer de cuello uterino en la población general.
6	Schneede P	2017	Springer	Ein Jahrzehnt der VPH-Impfung in Deutschland
7	Sachan PL, Singh M, Patel ML, Sachan R.	2018	PubMed	A Study on Cervical Cancer Screening Using Pap Smear Test and Clinical Correlation
8	Okunowo AA, Daramola ES, Soibi-Harry AP, Ezenwankwo F, Kuku JO, Okunade KS, et al	2018	Springer	Women's knowledge of cervical cancer and uptake of Pap smear testing and the factors influencing it in a Nigerian Tertiary Hospital

9	Singh S, Narayan N, Sinha R, Sinha P, Prasad Sinha V, Upadhye JJ	2018	Google Académico	Awareness about cervical cancer risk factors and symptoms
10	Muigai J, Jacob L, Dinas K, Kostev K, Kalder M.	2018	PubMed	Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices.
11	Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al.	2018	Google Académico	Pruebas del Virus del Papiloma Humano versus citología repetida para la clasificación de lesiones citológicas cervicales menores.
12	Fachetti G, Figueiredo R, Moreira M.	2018	Google Académico	Performance of conventional cytology and colposcopy for the diagnosis of cervical squamous and glandular neoplasia's.
13	Pankaj S, Kumari A, Kumari S, Choudhary V, Kumari J, Kumari A, et al.	2018	Google Académico	Evaluation of Sensitivity and Specificity of Pap Smear, LBC and VPH in Screening of Cervical Cancer
14	Phaliwong P, Pariyawateekul P, Khuakoonratt N, Sirichai W, Bhamarapratana K, Suwannarurk K.	2018	Google Académico	Cervical Cancer Detection between Conventional and Liquid Based Cervical Cytology: a 6-Year Experience in Northern Bangkok Thailand
15	Bottari F, Boveri S, Iacobone A, Gulmini C, Igidbashian S, Cassatella M, et al	2018	Google Académico	Transition from Hybrid Capture 2 to Cobas 4800 in VPH detection: Sensitivity and specificity for Cin2+ in two time periods
16	Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Okkuru Esmey P, Basu P, Prabhu P, et al.	2018	Science Direct	Can a single dose of human papillomavirus (VPH) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study
17	Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, et al.	2018	Google Académico	Direct, indirect, and total effectiveness of bivalent VPH vaccine in women in Galicia, Spain

18	Naranjo Logroño IE, Cuzco Macías AC, Cuzco Macías LG.	2018	Google Académico	Eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la infección por Virus Papiloma Humano (VPH) y cáncer cervical
19	Dalla Libera LS, Almeida de Carvalho KP, Porto Ramos JE, Oliveira Cabral LA, Goncalves de Alencar RdC, Lina Villa, et al.	2019	Google Académico	Human Papilloma virus and Anal Cancer: Prevalence, Genotype Distribution, and Prognosis Aspects from Midwestern Region of Brazil
20	Sterner A, Derwinger K, Staff C, Nilsson H, Angenete E.	2019	Springer	Quality of life in patients treated for anal carcinoma—a systematic literature review.
21	Salazar K, Duhon D, Olsen R, Thrall M.	2019	Google Académico	A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus
22	Brown B, Tidy J.	2019	Google Académico	The diagnostic accuracy of colposcopy—a review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance.
23	Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, et al.	2019	PubMed	Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women
24	Nogueira-Rodrigues A.	2019	PubMed	VPH Vaccination in Latin America Global Challenges and Feasible Solutions
25	Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M.	2019	Science Direct	El Virus del Papiloma Humano y su relación con la patología de la cavidad oral
26	Bezerra Vieira C, Feitoza L, Pinho J, Teixeira-Júnior A, Lages J, Coelho R, et al.	2020	Google Académico	Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence.

27	Hill E.	2020	PubMed	Updates in Cervical Cancer Treatment.
28	Markowitz L, Naleway A, Klein N, Lewis R, Crane B, Querec T, et al.	2020	Google Académico	Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against VPH Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses
29	Szymonowicz KA, Chen J.	2020	PubMed	Biological and clinical aspects of VPH-related cancers.
30	Gopu P, Antony F, Cyriac S, Karakasis K, Oza A.	2021	Clinical Key	Updates on systemic therapy for cervical cancer.
31	Thomas A, Necchi A, Muneer A, Tobias-Machado M, Huyen Tran AT, Van Rompuy AS, et al.	2021	PubMed	Penile cancer
32	Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al.	2021	PubMed	Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up.
33	Kamolratanakul S, Pitisuttithum P.	2021	Google Académico	Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer.
34	Denecke A, Iftner T, Iftner A, Riedle S, Ocak M, Luyten A, et al.	2021	PubMed	Significant decline of VPH 6 infection and genital warts despite low VPH vaccination coverage in young women in Germany: a long-term prospective, cohort data analysis
35	Kusumajaya C, Safriadi F.	2022	Google Académico	Characteristics of Penile Cancer at Tertiary Centre Hospital: A Nine Years Study from 2010-2019
36	Ples L, Radosa J, Sima R, Chicea R, Olaru O, Poenaru M.	2022	Google Académico	La precisión de la citología, la colposcopia y la patología en la evaluación de las lesiones cervicales precancerosas

37	Williams J, Kostiuk M, Biron V	2022	PubMed	Molecular Detection Methods in VPH-Related Cancers
38	Crespo B, Neira V, Murillo R, Avilés C, Verhoeven V.	2023	Google Académico	Cytology versus molecular diagnosis of VPH for cervical cancer screening: comparison of the diagnostic properties of four tests in a rural community of Cuenca Ecuador. c Properties of Four Tests in a Rural Community of Cuenca Ecuador.