



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

Análisis comparativo de genotipos del Virus Papiloma Humano y lesiones citológicas en estudiantes, Facultad de Ciencias de la Salud.

Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en
Laboratorio Clínico

Autores:

Cabrera Solano María José
Chacha Toapanta Mary Jenyfer

Tutor:

MgS. Yisela Carolina Ramos Campi

Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotras, **María José Cabrera Solano**, con cédula de ciudadanía **1725842577** y **Mary Jenyfer Chacha Toapanta**, con cédula de ciudadanía **0250364916** autores del trabajo de investigación titulado: **Análisis Comparativo de Genotipos del Virus Papiloma Humano y Lesiones Citológicas en Estudiantes, Facultad de Ciencias de la Salud**, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, 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 nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 14 de noviembre



María José Cabrera Solano

C.I: 1725842577



Mary Jenyfer Chacha Toapanta

C.I: 0250364916

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, **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: **Análisis Comparativo de Genotipos del Virus Papiloma Humano y Lesiones Citológicas en Estudiantes, Facultad de Ciencias de la Salud**, bajo la autoría de **María José Cabrera Solano** y **Mary Jenyfer Chacha Toapanta**; 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 14 días del mes de noviembre de 2024



MgS. Yisela Carolina Ramos Campi

C.I: 1201790456

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

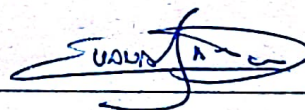
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Análisis Comparativo de Genotipos del Virus Papiloma Humano y Lesiones Citológicas en Estudiantes, Facultad de Ciencias de la Salud**, presentado por **María José Cabrera Solano**, con cédula de identidad número **1725842577** y **Mary Jenyfer Chacha**, con cédula de identidad número **0250364916** 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 14 días del mes de noviembre de 2024

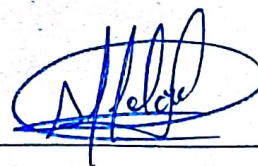
Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



MSc. Félix Atair Falconí Ontaneda
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **Cabrera Solano María José** con CC: **1725842577**, estudiante de la Carrera de **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**Análisis Comparativo de Genotipos del Virus Papiloma Humano y Lesiones Citológicas en Estudiantes, Facultad de Ciencias de la Salud**", cumple con el **7 %**, 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, 16 de octubre de 2024

Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi
TUTORA



CERTIFICACIÓN

Que, **Chacha Toapanta Mary Jenyfer** con CC: **0250364916**, estudiante de la Carrera de **laboratorio clínico**, Facultad de **Ciencias De La Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado " **Análisis Comparativo De Genotipos Del Virus Papiloma Humano Y Lesiones Citológicas En Estudiantes, Facultad De Ciencias De La Salud**", cumple con el 7 % , 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, 16 de octubre de 2024

Mgs. Yisela Carollina Ramos Campi
TUTORA

DEDICATORIA

A mis padres Miguel Cabrera y Karina Solano, por su amor incondicional, infinita paciencia y comprensión a lo largo de esta trayectoria. Me han impulsado a perseguir mis metas y nunca abandonarlas frente a las adversidades.

A mis hermanos, Erick, Jordy, Paula y Emilio que con sus ocurrencias han sabido darme fuerza y motivación para no decaer en los malos momentos.

A mis amigas Melany, Nathalia y Nayeli quienes han compartido risas, lágrimas y palabras de aliento. Su amistad ha hecho que los desafíos sean más llevaderos y las victorias más significativas.

Finalmente, a todas aquellas personas que de una manera u otra contribuyeron a mi formación académica y personal. Este logro no habría sido posible sin el apoyo y la guía de todos ustedes.

María José Cabrera Solano

El trabajo se lo dedico a mis padres quienes son un pilar fundamental ya que han aportado mucho en mi vida con su amor, esfuerzo y apoyo incondicional, sus consejos han sido muy importantes para seguir adelante frente a cualquier circunstancia que atraviere.

A mis hermanos, Jhonny, Camila, Nicole y Kevin por su apoyo, cariños siempre presentes en cada etapa, fueron quienes motivaban con mucho anhelo que logre cumplir mis metas.

A mis amigas quienes han compartido momentos inolvidables a lo largo del camino para terminar mi meta, su amistad logró que siga adelante en los momentos difíciles.

A todas las personas quienes aportaron con un granito de arena, a que logre culminar mis sueños, a mis docentes de la escuela por su apoyo constante.

Mary Jenyfer Chacha Toapanta

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme guiado en cada paso que he recorrido, dándome fortaleza y sabiduría para cumplir con mis objetivos.

A mi tutora MgS. Yisela Ramos por su orientación, paciencia y dedicación a lo largo de este proyecto. Sus valiosas sugerencias y críticas constructivas han sido fundamentales para dar forma a esta investigación.

A mis docentes y mentores que no solo impartieron conocimientos, sino que también brindaron guía y perspectiva en momentos clave de mi trayectoria académica.

Finalmente, agradecer a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo, por haberme permitido formarme en un entorno propicio e ir creciendo día a día como persona y profesional, para así llegar a mi recta final.

María José Cabrera Solano

A Dios por brindarme salud y vida en todo el proceso académico, la culminación de este trabajo no habría sido posible sin el apoyo y colaboración de mi tutora MgS Yisela Ramos por guiar y compartir su conocimiento durante todo el proceso de investigación pues fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A mis docentes por brindar los conocimientos necesarios a lo largo de los años académicos, sus enseñanzas han sido la base sobre la cual he podido construir el presente trabajo.

A mi familia en especial mis padres quienes me han apoyado incondicionalmente en cada paso con su comprensión y sacrificio.

Mary Jenyfer Chacha Toapanta

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	15
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	20
Virus del Papiloma humano	20
Ciclo de vida del VPH.....	20
Epidemiología del VPH	21
Prevalencia y Transmisión.....	21
Distribución geográfica del VPH.....	22
Clasificación del VPH.....	22
Generalidades del Cérvix	25
Lesiones Citológicas Asociadas al cuello uterino	25
Tipos de lesiones citológicas	25
Asociaciones con diferentes tipos de cáncer	27
Cáncer cervicouterino	27
Cáncer anal	27
Cáncer de vulva	27
Cáncer de boca y garganta	28
Métodos de diagnóstico y técnicas de detección.....	28
Citología convencional o Papanicolau.....	28
Citología en base líquida.....	30
Colposcopia	31
Biopsia cervical.....	32
Tipificación de VPH	32
Relación entre Genotipos del VPH y Lesiones Citológicas.....	35
Tratamiento	37
Vacunas.....	37

Tratamiento para condilomas ocasionados por VPH de bajo riesgo	38
Estrategias de prevención.....	39
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	40
Tipo de investigación	40
Técnicas de recolección de Datos	40
Población de estudio y tamaño de muestra	41
Selección de la muestra.....	41
Procesamiento de Datos y Análisis Estadístico.....	42
Consideraciones éticas	42
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	43
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	54
BIBLIOGRAFÍA.....	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del virus del papiloma humano basándose en el género.....	23
Tabla 2. Clasificación de los papilomavirus de acuerdo con el riesgo oncogénico y enfermedades asociadas.....	23
Tabla 3. Lesiones citológicas presentes en las estudiantes atendidas, para identificar la incidencia y el tipo de lesión, proporcionando una visión clara de la prevalencia de las lesiones en esta población.....	43
Tabla 4. Genotipificación VPH positivo y negativo.....	46
Tabla 5. Genotipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo.....	47
Tabla 6. Genotipos de Bajo de Riesgo.....	49
Tabla 7. Relación de lesiones citológicas destacadas en estudiantes con genotipificación de VPH, analizando su asociación mediante test exacto de Fisher para comprobar la significancia del valor $p = 0,05$	50

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Células atípicas de significado indeterminado (ASC-US).....	66
Anexo 2. Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL).	66
Anexo 3. Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H).....	67
Anexo 4. Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL).	67
Anexo 5. Toma de muestra.....	68
Anexo 6. Procesamiento de las placas obtenidas en la toma de muestra	68
Anexo 7. Explicación de reacciones la detección de VPH.....	69
Anexo 8. Detección de muestras para genotipificación.	69
Anexo 9. Parámetros del ciclo de PCR	70
Anexo 10. Interpretación de resultados del kit Allplex™ HPV HR Detection.....	70
Anexo 11. Estadística de la Facultad de Ciencias de la Salud periodo 2023-2S	70
Anexo 12. Carta de aprobación definitiva del comité de ética de investigación en seres humanos.....	71

RESUMEN

El Virus del papiloma humano es la causa principal para desarrollar cáncer de cuello uterino, los datos globales que han sido relacionados con esta infección son 83.000 casos anuales, en Ecuador esta patología oncológica es considerada la segunda muerte más frecuente en mujeres. Por esta razón el objetivo principal fue desarrollar un análisis comparativo en donde se elaboró una tabla de comparación entre los genotipos del Virus de Papiloma Humano y lesiones citológicas en estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud, en el periodo académico 2023 - 2s. La metodología tiene un enfoque mixto, según el nivel fue explicativo, de tipo no experimental y de campo, según la secuencia temporal con un corte transversal, y la cronología de los hechos es retrospectiva. La investigación se aplicó a 124 estudiantes de las cuales se seleccionaron 27 que obtuvieron una alteración en la citología cervical, posteriormente se detectó mediante la reacción en cadena de polimerasa que tipo de genotipos de Virus del Papiloma Humano causa la lesión en el cuello uterino de alto o bajo grado. Entre los principales resultados del estudio, la incidencia de las células escamosas atípicas de significado indeterminado se presentó con un 13,7%, respecto a los genotipos predominó el subtipo 18 con el 14,3%, finalmente, se relacionó significativamente las lesiones con ciertos genotipos mediante test exacto de Fisher elaborando una tabla de contingencia de 2x2, a su vez se observó la prevalencia de lesiones en mujeres de 22 años con células escamosas atípicas de significado indeterminado.

Palabras claves: VPH, PCR, lesiones citológicas, genotipos e incidencia.

ABSTRACT

The human papillomavirus is the leading cause of uterine cancer, with 83,000 cases reported globally each year. In Ecuador, this cancer is the second leading cause of death in women. For this reason, the main objective of this study was to perform a comparative analysis, developing a comparison table between HPV genotypes and cytological lesions in students from the Faculty of Health Sciences during the 2023-2s academic term. The methodology followed a mixed approach. According to its level, it was descriptive, non-experimental, and field-based. Temporally, it was cross-sectional, and the chronology of events was retrospective. The research included 124 students, among whom 27 were selected due to cervical cytology abnormalities. Polymerase chain reaction (PCR) was subsequently used to identify which HPV genotypes caused high- or low-grade cervical lesions. The main results showed that atypical squamous cells of undetermined significance had an incidence of 13,7%. A significant relationship between lesions and specific genotypes was observed using Fisher's exact test, creating a 2x2 contingency table. Additionally, the prevalence of lesions was highest among 22-year-old women with atypical squamous cells of undetermined significance.

Keywords: HPV, PCR, cytological lesions, genotypes, incidence

Reviewed by:



Mg. Mishell Salao Espinoza
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0650151566

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es considerado una infección viral de transmisión sexual, las mujeres contraerán este virus en algún momento de su vida. Al ser el principal precursor para desarrollar el carcinoma de cuello uterino se ha convertido en un problema para la salud mundial con el 4,5% relacionados con esta infección. De acuerdo con Sequera et al. ¹ estima que los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, corresponden a los de alto riesgo, los genotipos de VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81 provocan lesiones citológicas de bajo riesgo ¹.

En el 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó que el carcinoma de cuello uterino es el más habitual en mujeres sexualmente activas, obteniendo 600 000 casos, por otro lado 350 000 estuvieron relacionados con la mortalidad en países bajo y mediano ingreso ². A su vez, la Sociedad Americana Contra el Cáncer en el 2023 diagnosticaron 13.960 casos de VPH en el cuello uterino ³.

En América Latina y centro América, forman parte del cuarto territorio con casos diagnosticados anualmente siendo esto 83.000 y muertes con 35.000 casos del carcinoma cérvico uterino, sabiendo que, en gran parte es prevenible, por medio de la vacunación contra el virus de VPH en etapa temprana, el diagnóstico y un tratamiento oportuno ⁴.

En el 2018 se identificó mediante la genotipificación del virus del papiloma humano en Ecuador que los genotipos de con alta prevalencia fueron los VPH 16, 31 y 58 que conforman de los subtipos de alto riesgo y el VPH 71 de bajo riesgo como más prevalencia ⁵. A su vez, la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) en Loja, determinó que los genotipos que se presentan con más frecuencia son el VPH 16 y 18 ³.

En el 2020 en el Hospital General IEES de Riobamba se halló en 279 mujeres que el VPH 16 es el genotipo de alto riesgo de mayor prevalencia, de los cuales en mujeres de 35 – 45 años el más frecuentes es el VPH 16, a su vez, en mujeres de 25 y 34 años fue el VPH 18. En el año 2016 al 2018 Págalos y Ramírez encontraron alta incidencia de los genotipos VPH-16 y VPH-18 corroborando la incidencia en estos dos estudios ⁶.

Se calcula que cerca del 80% de las personas sexualmente activas están infectadas con algún genotipo del Virus del Papiloma Humano. La identificación del virus se lleva a cabo a través de pruebas moleculares, al ser herramientas altamente específicas, sensibles y precisas, que facilita su detección temprana ayuda a establecer el tratamiento adecuado reduciendo la mortalidad como morbilidad asociada al cáncer cérvico uterino ^{3,7}.

El virus del papiloma humano constituye en un grupo de virus que tienen afinidad por los epitelios, concierne a la familia de los *Papillomaviridae*. Son virus pequeños, con un diámetro de 55 nm, sin envoltura y con un genoma de ADN de dos cadenas, lo que da lugar a más de 200 genotipos ⁸. Este virus es responsable de causar lesiones benignas, como condilomas, lesiones premalignas e incluso puede desencadenar cáncer de cuello uterino ⁹.

El VPH se transmite mediante relaciones sexuales genitales, anales u orales desde un individuo infectado. No obstante, en ciertos casos no es imprescindible el acto sexual, ya que el virus puede propagarse mediante relación genital, es decir contacto entre piel y fluidos especialmente si hay condilomas visibles. Las infecciones por contacto digital-genital o genital-oral también pueden ser vía de transmisión de VPH, aunque son menos frecuentes y presentan un bajo riesgo de contagio. Cabe mencionar que el uso del preservativo solo trata de mitigar el riesgo de contraer la infección ¹⁰.

En la mayoría de las personas infectadas no se manifiestan síntomas, ya que el sistema inmunológico suele eliminar el virus en uno o dos años. El VPH se clasifica de acuerdo con la capacidad oncogénica conformado por los genotipos de bajo riesgo como 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81. Los genotipos 6 y 11 desarrollan condilomas genitales que afectan a mujeres en área de la vagina, vulva, uretra, cérvix, región perianal y anal. Estas verrugas son pequeñas, planas o con estructura de coliflor de pigmentación rosada o del mismo tono de piel. Las mismas que ocasionan prurito, sangrado y dolor al momento del tacto ¹¹.

Los genotipos de alto riesgo son el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Siendo los más frecuentes el VPH 16 y VPH 18, son capaces de inducir cambios morfológicos en las células del cuello uterino, provocando lesiones precancerosas al no tratarse a tiempo estas se convierten en un carcinoma de cuello uterino, incluso provocar cáncer a nivel de los genitales como regiones anales y vulva ¹².

En cumplimiento de las responsabilidades otorgadas por constitución de la república del Ecuador en la enumeración 152 y 154 del cumplimiento con lo dispuesto en el artículo 17 del reglamento que regula el régimen jurídico y administrativo de la función ejecutiva, se acuerda ¹³.

Artículo 1; Se aprueba y autoriza la divulgación “Protocolo para la Detección Oportuna del Cáncer de Cuello Uterino”, elaborado por el Ministerio de Salud Pública en colaboración con establecimientos que integran el Sistema Nacional de Salud y de peritos en el componente ¹³.

Artículo 3; Establece que los “Protocolos para Detectar el Cáncer de Cuello Uterino”, deben implementarse en todo el país como una regulación obligatoria del Ministerio de Salud Pública para el Sistema Nacional de Salud ¹³.

Artículo 4; Publicar en la página web del Ministerio de Salud Pública los “Protocolos para la Detección Oportuna del Cáncer de Cuello Uterino” ¹³.

Esta investigación tiene como finalidad aportar al diagnóstico y analizar como los genotipos del Virus del Papiloma Humano se relacionan con las alteraciones citológica puesto que las lesiones de bajo grado se manifiestan como condilomas en el área genital. A diferencia de las lesiones de alto riesgo que se presentan con cambios morfológicos en las células de los epitelios del cuello uterino. Los beneficiarios fueron las estudiantes de los últimos semestres de la Facultad de las Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo.

El VPH es la principal problemática ya que radica en su capacidad de causar infecciones a temprana edad, debido a que el cuello uterino no se ha desarrollado por completo, por lo que el epitelio se encontrará inmaduro haciéndolo más vulnerable y susceptible para que el VPH cause infecciones especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas ¹⁴.

Es de gran utilidad el aporte teórico debido a que se profundizará la comprensión de la relación entre los genotipos del VPH y las lesiones citológicas ofreciendo un análisis detallado de como los genotipos del altos riesgo conduce a la progresión de lesiones en el cuello uterino desde L-SIL hasta cáncer invasivo, permitiendo un manejo clínico eficaz.

En cuanto al aporte práctico, los hallazgos de esta investigación pretenden demostrar cómo mejorar los programas de tamizaje y seguimiento del cáncer cervical, pues propone implementar la combinación de citología convencional y genotipificación del VPH como prueba estándar para mujeres con infecciones persistentes, permitiendo identificar el riesgo de forma precisa para poder intervenir a tiempo la infección con ello se reforzará las estrategias de prevención en salud pública.

Además de contraer la infección por VPH en nuestro medio se convierte en un problema, económico y psicológico, por ende, ¿Es necesario realizar un análisis comparativo sobre las lesiones citológicas y genotipos en las alumnas de la Facultad de Ciencias de la Salud?

Esta indagación se organiza en cinco capítulos, abordando individualmente aspectos específicos acerca de la investigación ejecutada. En el capítulo I, se desplegó la introducción presentando el contexto general del problema de investigación, recalcando sus relevancias, a su vez, se estableció el planteamiento del problema, tomando en cuenta los antecedentes y la justificación que fundamentan la importancia del estudio, además se mencionó los objetivos generales y específicos que guían el proceso de investigación.

El capítulo II, contiene la exploración bibliográfica del contenido literario disponible afín con el tema de investigación, en donde se examinaron las teorías más relevantes que sustentan el marco teórico, proporcionando una base sólida para la investigación. Se definen y explican los conceptos que serán utilizados a lo largo del trabajo. De la misma forma, se revisan los antecedentes de investigaciones previas que han abordado problemáticas similares para la tesis.

En el capítulo III, se describió el marco metodológico considerando los enfoques cualitativos, cuantitativos o mixtos, a su vez se explicó el tipo de investigación que abarcó el nivel, diseño, secuencia, cronología de los hechos, población, muestra, método de análisis y procesamiento de datos. Igualmente se puntualizaron las pruebas estadísticas ejecutadas a los datos calculados para desarrollar el análisis comparativo de especímenes del VPH y lesiones citológicas en estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud para la relación existente entre un genotipo y una lesión.

En el capítulo IV, se observan los resultados obtenidos en el trabajo que han sido procesados y analizados en bases de datos, cada resultado se mostrará en tablas con sus respectivos porcentajes seguido se discuten los hallazgos con estudios similares que han sido citados en el marco teórico con el fin de responder a las preguntas de nuestra investigación.

Finalmente, el capítulo V, se detallan las conclusiones respondiendo a los objetivos de la investigación y de la misma forma las recomendaciones a las que se llegó. Se integro las referencias bibliográficas utilizadas en el desarrollo de la investigación, conjuntamente se incorporaron anexos del proceso de investigación.

El propósito central de esta investigación fue desarrollar un cuadro comparativo de genotipos del Virus Papiloma Humano y lesiones citológicas en alumnas de la Facultad de Ciencias de la Salud para la relación existente entre un genotipo y una lesión.

El estudio se enfocará en distinguir las lesiones citológicas observadas en las estudiantes atendidas para identificar la incidencia y el tipo específico de lesión, lo que permitirá una evaluación más precisa de la prevalencia de estas afecciones. Además, se busca organizar los genotipos del Virus del Papiloma Humano para clasificar los tipos de virus que están asociados con las lesiones del cuello uterino. Finalmente se propone establecer una relación entre las lesiones citológicas y genotipificación del VPH con el fin de proporcionar un apoyo más sólido al diagnóstico oncológico y orientar el tratamiento adecuado para las pacientes.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Virus del Papiloma humano

El Virus del Papiloma Humano (VPH) corresponde a la familia *Papillomaviridae* que abarca un conjunto de más de 200 virus relacionados entre sí, al ser una familia que tiene afinidad por los epiteliales son capaces de inducir lesiones benignas, premalignas y malignas en la región anogenital, tracto respiratorio alto y conjuntiva. Está compuesto por proteínas tempranas y tardías que conforman la cápside icosaédrica de 0.06 micrómetros de diámetro, que contiene el material genético de doble hebra con 8.000 pares de bases del virus. Utiliza una de las hebras para la reproducción y en ella se distinguen tres regiones genómicas, que son secuencias de nucleótidos con capacidad para codificar una proteína ¹⁵.

Las regiones genómicas se reconocen como temprana aquella que codifica proteínas no estructurales fundamentales para la replicación del virus (E1, E2, E4 - E7); entre ellas, las proteínas E6 y E7. La zona tardía codifica las proteínas de la capa protectora, ambas con capacidad inmunogénica siendo L1 proteína mayor y L2 proteína menor. La zona de control larga es reguladora, es decir, no codifica proteínas, sino que regula los procesos de transcripción y replicación. A nivel molecular, la capacidad transformadora de estas proteínas se debe a su intercomunicación con dos proteínas intracelulares: p53 y la proteína de retinoblastoma (Rb)¹⁶.

Ciclo de vida del VPH

El virus del papiloma humano ingresa en las células de la capa basal del epitelio ya que tiene afinidad por ellos, es entonces que desarrolla una lesión viral en el cuello uterino además tienen la capacidad de proliferarse gracias sus características de células madre. Una vez dentro, el VPH se establece en el núcleo de estas células en constante división, replicándose a un nivel bajo utilizando la maquinaria celular para su síntesis de esta forma es que persiste la infección, aunque depende de componentes de crecimiento y el microambiente celular ¹⁷.

El VPH infecta y replica su genoma en las capas intermedias del epitelio, mientras que el ensamblaje y liberación viral ocurren en las capas superficiales. La replicación del VPH requiere múltiples genes virales y factores de la célula huésped. Las proteínas virales E6 y

E7 son oncógenos virales que promueven la proliferación celular sin control y la mutación del virus, estos interfieren en la inactivación de proteínas supresoras de tumores, como p53 y pRB, que permiten la regulación del ciclo celular, división y detienen el crecimiento de células anormales ¹⁸.

Las proteínas E1 y E2 regulan la replicación y transcripción del virus, mientras que las proteínas de la cápside, L1 y L2, se sintetizan y ensamblan junto al ADN viral para formar los viriones, que son liberados en las capas superficiales del epitelio. Las proteínas virales, como E4, facilitan la maduración y liberación de los viriones, alterando el citoesqueleto y el metabolismo energético de la célula huésped. Es decir, la infección por VPH depende de la interacción compleja entre las proteínas virales y los mecanismos celulares del huésped, lo que facilita la replicación y diseminación del virus ¹⁸.

Los viriones completos son liberados a medida que las células superficiales infectadas se descaman naturalmente, permitiendo la diseminación del virus y la infección de nuevas células en el huésped o nuevos individuos a través del contacto directo o indirecto con las superficies infectadas. Por ende, en algunos casos la infección por VPH puede persistir y conducir a cambios celulares premalignos o malignos especialmente con tipos de VPH alto (16 y 18). Al integrar el ADN viral en el genoma de la célula huésped y la expresión descontrolada de las oncoproteínas E6 y E7 pueden llevar a la transformación celular y al desarrollo de cáncer ¹⁸.

Epidemiología del VPH

Prevalencia y Transmisión

En el mundo se ha reconocido que alrededor del 80% las personas sexualmente activas contraerán este virus en algún momento de su vida. Los tipos del virus del papiloma humano se clasifican en dos categorías de elevado riesgo (VPH 16 y 18) que están asociados con el carcinoma cervical y otros cánceres anogenitales y orofaríngeos, los de disminuido riesgo (VPH 6 y 11) se asocian con verrugas del órgano reproductor y condilomas ¹⁹.

En el 2022, según la Organización Mundial de Salud estimó que el carcinoma de cuello

uterino es el más habitual en mujeres alrededor del mundo reportaron alrededor de 660 000 nuevos casos y 350 000 muertes ²⁰. La probabilidad de contraer el virus del papiloma humano desde el inicio de las relaciones sexuales hasta los 44 años es del 49.1% para personas con un solo compañero sexual, mientras que con más de cinco compañeros sexuales es del 99.9%. El riesgo de infección por VPH ocurre hasta los 70 años con un 82.2% a 86.2% en mujeres y en hombres con un 89.9% a 92.2% ²¹.

En mujeres con citologías cérvico vaginal normales, la prevalencia del VPH es del 11.7% tomando en cuenta que la prevalencia está relacionada con la edad y varía geográficamente, la infección es mayor en jóvenes que en mujeres cerca de los 40 años. En cuanto al curso de la infección de VPH diversas de estas son momentáneas y no tienen riesgo clínico, debido a que el 90% de las infecciones en mujeres se eliminan en 2 – 3 años ²¹.

Distribución geográfica del VPH

En el mundo el Virus del Papiloma Humano que se ha presentado de manera más común es el VPH 16, siendo el VPH 18 el segundo más frecuente, en África la prevalencia se encuentra en el 21.1%, aunque se reportaron que existe alta incidencia en África del Este con 33.6%, por otra parte, en Asia se indicó valores de 9.4%, a su vez en Europa arrojan datos del 14,2% y en América con un 11,5% siendo el más habitual en estas dos regiones el VPH 6 y 11 ²¹.

Clasificación del VPH

El comité internacional de taxonomía de virus categoriza a los papilomavirus en genotipos, subtipos y variantes dependiendo la similitud de la secuenciación del ADN en la región L1 del genoma viral ²². De esta forma se clasifican dentro de 5 géneros distintos, entre ellos tenemos: Alfa, Beta, Gama, Mu y Nu-papilomavirus. Esta categorización taxonómica se ha determinado basándose en el tipo de lesión, afinidad por ciertas células y la semejanza de las secuencias genéticas. Tomando en consideración que la patogenicidad del VPH varía según el genotipo ²³.

Tabla 1. Clasificación del virus del papiloma humano basándose en el género.

Género	Característica
Alfa-papillomavirus 61 genotipos 16, 18, 31, 33, etc.	Este grupo incluye a los tipos de VPH mucosos de mayor riesgo que se asocian con cáncer de cuello uterino. Los de tipo cutáneo considerados de bajo riesgo que generalmente ocasionan verrugas genitales.
Beta-papillomavirus 39 genotipos 5, 8, 9, 12, 15, etc.	Con mayor frecuencia ocasionan lesiones cutáneas, donde las infecciones se encuentran en estado de latencia, comúnmente asociadas con epidermodisplasia verruciforme (EV) en pacientes inmunodeprimidos.
Gamma-papillomavirus 17 genotipos 4, 10, 48, 50, etc.	Lesiones cutáneas y mucosas, siendo asintomáticas en inmunocompetentes, pero provoca lesiones en pacientes inmunodeprimidos.
Mu-papillomavirus 17 genotipos	Lesiones benignas cutáneas que no son asociadas con cáncer, estas son palmares y plantares. Lesiones orales.
Nu-papillomavirus 2 genotipos	Lesiones cutáneas benignas, de origen desconocido.

Fuentes: Nagayasu Egawa, John Doorbar, 2019.

El VPH también se agrupa en categorías de menor y mayor riesgo, dependiendo de la capacidad oncogénica de los diferentes genotipos. Según la evaluación de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer se clasifican de la siguiente manera²⁴.

Tabla 2. Clasificación de los papilomavirus de acuerdo con el riesgo oncogénico y enfermedades asociadas.

VPH	Genotipos	Enfermedad asociada
Alto riesgo de desarrollar cáncer	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cáncer de orofaríngeo, vulvar, anal, vaginal y de cuello uterino.
Bajo riesgo	6, 11	Papilomatosis respiratoria recurrente y presencia de verrugas genitales.

Posiblemente carcinogénico	68	Cáncer de cuello uterino
	5, 8	Personas afectadas con epidermodisplasia verruciforme que pueden manifestar cáncer de células escamosas de la piel.
	26, 30, 34, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 85, 97	Incierta

Fuentes: Toro Ana; Tapia Laura; 2021.

Manifestaciones clínicas

La infección por el VPH varía según la localización de la infección, estado inmunológico y genotipos, es decir, pueden ser asintomática o sintomática. Las lesiones que genera este virus se desarrollan lentamente, aunque en personas inmunodeprimidas crecen más rápido, en la mayoría de los casos la recuperación ocurre de forma espontánea ⁹.

Condilomas o verrugas genitales

Los condilomas son lesiones que varían en tamaño, en muchos casos se aprecian a simple vista como maculas blancas o grisáceas que ocasionan síntomas leves. Suelen crecer dependiendo del hospedador, ambiente, mucosa, temperatura y carga viral. Morfológicamente se exponen como estructuras a manera de coliflor, pápulas lisas y verrugas planas ²⁵.

En hombres los condilomas se localizan en el ano, pene especialmente en el prepucio y la zona balanoprepucial, en mujeres se manifiesta en vulva, introito vulvar, vagina, periné, cérvix y ano. Estos condilomas provocan el prurito, ardor, dolor o incluso sangrado en la zona vulvar, pero en la mucosa del cérvix y la vagina raramente causan síntomas. De esta manera, los genotipos que están relacionados con mayor frecuencia a padecer estas lesiones son los VPH 6 y VPH 11 ^{23,25}.

Cambios en la mucosa

Los cambios displásicos que se manifiestan en el cuello uterino se detectan mediante un examen ginecológico o a través de pruebas de tamizaje utilizando la tinción de Papanicolau²⁶. En ocasiones estos cambios son poco evidentes y difíciles de diferenciar de una mucosa normal, por ello se aplica técnicas de diferenciación como la aplicación de ácido acético, donde si la mucosa del cérvix se encuentra infectada esta se manifestará a modo de lesiones aceto-blancas⁹.

Generalidades del Cérvix

El cérvix está conformado por un epitelio plano pavimentoso no queratinizante. El fragmento endocervical está revestido por el epitelio mucoso cilíndrico columnar. La unión de estos epitelios se denomina zona de transformación o zona de unión escamocolumnar, es ahí en donde se producen cambios proliferativos en las diferentes células que conforman estos epitelios²⁷.

Lesiones Citológicas Asociadas al cuello uterino

El diagnóstico citológico mediante el sistema de categorización de Bethesda emplea células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US) y lesión intraepitelial escamosa pde bajo grado (L-SIL), células escamosas atípicas en las que no se puede descartar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H), Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL), una clasificación favorecida por la Organización Mundial de la Salud para la elaboración de informes citológicos²⁸.

Tipos de lesiones citológicas

Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)

Son alteraciones citológicas que sugieren una lesión escamosa intraepitelial, aunque no son determinantes para un diagnóstico concluyente. Afecta a células pavimentosas maduras, con un incremento en el tamaño del núcleo, manteniendo la relación núcleo/citoplasma. Se

aprecia normocromia o leve hipercromasia con una distribución homogénea de la cromatina y bordes nucleares uniformes y lisos ²⁹ (Anexo 1).

Lesión escamosa intraepiteliales de bajo grado (L-SIL)

Indican la presencia de células anormales con cambios leves involucrando displasia moderada y el efecto citopático por el VPH. Estos efectos incluyen células grandes maduras, coilocíticas, acrecentamiento en la correlación núcleo/citoplasma, hipercromasia, núcleo grande, halos perinucleares y la membrana nuclear intacta (Anexo 2). En muchos de los casos, pueden desaparecer por sí solas sin requerir de tratamiento ²⁹.

Células escamosas atípicas, no se puede descartar una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)

La categoría de anomalías en células escamosas ASC-H expresa un encuentro citológico que sugiere y levanta sospechas de H-SIL, pero sin constituir un diagnóstico concluyente ya que se presentan células individuales o en grupos menores de 10 (Anexo 3). Tienen un tamaño y forma de metaplasia con núcleo de 1,5 a 2,5 veces o más grande que el normal ³⁰.

Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL)

Indica la presencia de células anormales con cambios significativos relacionados con la progresión del cáncer cervical que por lo general requiere tratamiento ³¹.

Estas células presentan un tamaño similar a las células de bajo grado. Suelen presentarse de manera individual o cohesionadas, el citoplasma tiene una apariencia inmadura, delicada, denso y metaplásico. El núcleo es comparable al de las células de la lesión de bajo grado, pero la relación núcleo/citoplasma es muy notoria, además se observa membrana irregular, hipercromatismo evidente con una cromatina fina o gruesa ²³ (Anexo 4).

Asociaciones con diferentes tipos de cáncer

Cáncer cervicouterino

El cáncer de cuello uterino (CaCU) es una patología potencialmente mortal. Ciertos tipos de VPH de riesgo oncogénico representan alrededor del 85% de los carcinomas de cérvix. La mayoría de estos CaCU se encuentran en la unión escamocolumnar (UEC) también conocida como zona de transformación, que se localiza en parte inferior del cérvix. En esta zona, las células columnares del endocervix se cohesionan con el epitelio escamoso ^{23,32}.

El cáncer de cérvix se caracteriza por un desarrollo lento y progresivo, manifestándose inicialmente como lesiones anormales o precancerosas que con el tiempo y sin el tratamiento adecuado, pueden evolucionar a un cáncer invasivo. Estas lesiones son diagnosticadas mediante análisis citológicos e histológicos utilizando el Sistema de Clasificación de Bethesda ²³.

Cáncer anal

Los cambios displásicos que se encuentran en la zona de transición entre la membrana rectal y anal son los que proceden al cáncer anal, similar al cervical. Este virus invade la membrana basal de la mucosa anal afectada, provocando variaciones celulares, en particular este tipo de casos se solventan entre los 6 y 18 meses. En otros casos, especialmente con genotipos de VPH de elevado riesgo, la infección persiste durante años y las lesiones displásicas pueden progresar hasta convertirse en cáncer ³³.

Cáncer de vulva

Es una neoplasia poco común, que constituye el 4% de todas las neoplasias del sistema genitourinario es más frecuente en personas de entre 65 y 75 años y generalmente está relacionada con antecedentes de infección por diversas cepas oncogénicas del VPH ³⁴.

Cáncer de boca y garganta

La práctica de sexo oral con personas infectadas por el VPH aumenta el riesgo de adquirir este tipo de carcinoma. El VPH 16 es el subtipo más común que afecta a la orofaringe y es considerado de alto riesgo para desarrollar cáncer de garganta. Actualmente, el 75% de los carcinomas de garganta son positivos para VPH. Los síntomas incluyen dolor de garganta, lesiones, úlceras verrugosas en la amígdala, inflamación, bultos en el cuello y dolor mandibular ³⁵.

Métodos de diagnóstico y técnicas de detección

Existen diversos métodos para la identificación del virus del Papiloma Humano que busca determinar un diagnóstico temprano y eficaz mediante la sensibilidad y especificidad, desde los métodos convencionales hasta los moleculares. Actualmente el descubrimiento y tipificación del VPH ha mejorado significativamente en la identificación de los serotipos de alto riesgo y bajo riesgo con el fin de valorar el cáncer cervicouterino ³⁶.

Citología convencional o Papanicolau

Fue introducido por el Dr. George Papanicolau y avalado por la Sociedad Americana del Cáncer este método consiste en identificar anomalías morfológicas en células obtenidas de superficies epiteliales. Se considera uno de los métodos más útiles y de bajo costo disponibles en centros de salud para la detección del cáncer del cuello uterino, aunque su confiabilidad puede verse afectada por una toma de muestra ^{9, 37}.

Facilita la clasificación de anomalías en diferentes categorías, que van desde las células escamosas atípicas de significado indeterminado hasta un carcinoma in situ. A pesar de que depende mucho de la calidad de la muestra ya que puede verse afectado por la presencia de un extendido hemático, células inflamatorias y detritus celulares, en cuanto al procedimiento convencional puede desechar hasta el 80% de la muestra debido a una defectuosa fijación y coloración mostrando posibles falsos negativos ³⁷.

La citología convencional es una técnica que logra identificar a mujeres que se encuentren afectadas con precáncer o el cáncer cervical, la prueba posee especificidad y sensibilidad del 61,3% lo que eleva la subjetividad de este método. La sensibilidad acrecienta con la edad de las damas 79, 3% posteriormente de los 50 años, 55, 4% entre 35 y 49 años y el 48,7% aquellas que se encuentran por debajo de los 35 años ³⁷.

PROCEDIMIENTO

- Durante este examen la paciente se recostará encima de la camilla ginecológica con las rodillas dobladas y los pies apoyados en el estribo ³⁷ (Anexo 5).
- Tomar los datos informativos del paciente e indicar el procedimiento a realizar, posteriormente introducir el espejo a 20 grados de ángulo en la vagina permitiéndonos así la visualización del cuello uterino es importante mantener firme el espejo para evitar incomodidad a la paciente ³⁷.
- Para tomar la muestra del exocervix se tomará con la parte más larga de la espátula de ayre haciéndola rotar 360° una vez obtenida la muestra se procede a realizar un extendido en la parte superior de la lámina portaobjeto. Con el cepillo cervical se recolectará células del epitelio endocervical haciéndolo rotar dentro del orificio cervical y extender el material en la parte inferior de la placa ³⁷.
- Fijación: sumergir la placa en alcohol etílico al 95% mínimo 20 minutos.

Tinción de Papanicolau

1. Lavar con agua corriente hasta eliminar la fijación y así las placas se encuentren hidratadas (Anexo 6).
2. Sumergir las placas en hematoxilina por 20 segundos esto dependerá del tipo de colorante a utilizar, permitiendo teñir el núcleo de las células (Anexo 6).
3. Pasar con agua corriente para eliminar el exceso de colorante ³⁷.
4. Deshidratación
Alcohol etílico 1 (85%) durante 30 segundos y secar
Alcohol etílico 2 (80%) durante 30 segundos y secar

5. Sumergir las placas en Reactivo de Orange OG6 por 45 segundos lavar y secar. Permite teñir el citoplasma del epitelio simple queratinizado además de la coloración de eritrocitos³⁷.
6. Deshidratación
Alcohol etílico 1 (85%) durante 30 segundos y secar
Alcohol etílico 2 (80%) durante 30 segundos y secar
7. Sumergir en Eosina EA 50 por 1 minuto lavar y secar, permite la diferenciación del del citoplasma pues al tratarse de un adenocarcinoma de endocérvix se torna de color rosado mientras que azul cuando hay la presencia de carcinoma de endometrio³⁷.
8. Alcohol 3 al 95% por 30 segundos y secar.
9. Aclaramiento y secado
Neoclear 1 por 1 minuto.
Neoclear 2 por 1 minuto.

Citología en base líquida

Es un método que consiste en obtener células del epitelio mediante un cepillo cervical que permite recoger células del exocérvix y endocérvix simultáneamente. Estas células se disuelven en un medio líquido para su preservación, para luego ser centrifugadas y así la muestra se encuentre libre de artefactos como sangre, mocos detritus celulares, entre otros. Facilitando su observación mediante la realización de un extendido y de esta manera obtener un diagnóstico definitivo³⁶.

La citología en base líquida es eficiente para la detección de anormalidades cervicales, ofreciendo mejoras significativas en la calidad de la muestra, precisión diagnóstica y versatilidad en las pruebas adicionales. Distintas investigaciones han verificado que este procedimiento tiene la mayor tasa de detección de células anormales en comparación con la citología convencional³⁸.

Procedimiento

1. Este tipo de muestra es similar a la citología convencional con la diferencia de que se hace uso de una escobilla cervical para la obtención de muestra³⁸.

2. Las hebras centrales de la escobilla se insertan en el endocérvix y las laterales deben tener contacto con el exocérvix rotando 5 veces en una misma dirección ³⁸.
3. Se coloca la muestra en un vial con solución líquida fijadora que sirve como medio de transporte y preservante rotando 10 veces el dispositivo en la solución ³⁸.
4. En el laboratorio se centrifugará y filtrará la muestra ³⁸.
5. En una lámina portaobjetos se colocan las células realizando una capa fina del sedimento ³⁸.
6. Las láminas se tiñen y se montan para ser observadas al microscopio ³⁸.

Colposcopia

La colposcopia es un procedimiento utilizado para examinar el cuello uterino con el propósito de identificar lesiones en cérvix, cáncer de cuello uterino, además de conocer su extensión, características, ubicación y dirigir la biopsia ante lesiones sospechosas epiteliales o infiltrantes, reduciendo la incidencia y mortalidad por esta patología en mujeres que presentan resultados anormales en un examen de Papanicolaou o a su vez que presentan una infección por VPH de alto riesgo ^{39,40}.

Los aspectos para evaluar en un examen colposcópico incluyen la unión escamo columnar (zona de transformación), vasos sanguíneos, y áreas donde pueden desarrollarse alteraciones cervicales o carcinoma invasor, utilizando iluminación amplificada ⁴⁰.

Test de ácido acético

El objetivo de esta prueba es identificar lesiones precancerosas mediante un reconocimiento visual del cérvix uterino. Se aplica ácido acético del 3 al 5% para que estas lesiones sean evidentes. Las lesiones neoplásicas presentes en el exocérvix se revelan como áreas aceto-blancas cuando se aplica este ácido, esto se debe a la coagulación de la queratina, proteínas intracelulares que permiten que el tejido en un minuto adquiera la coloración ⁴¹.

Test de Schiller

Este procedimiento reside en la aplicación de un medio de lugol en el exocérvix, debido a que este epitelio es rico en glucógeno cuando las células se encuentran saludables, estas captan la solución coloreándolas de un color marrón caoba oscuro. Por otro lado, el epitelio que carezca de glucógeno presentara un color ocre o amarillento, sugestivo de inoculación por el VPH ⁴².

Biopsia cervical

Es un procedimiento que permite extraer tejidos del cuello uterino para analizarlos y así detectar condiciones precancerosas, anormales o cáncer de cuello uterino. Se consigue efectuar de diferentes modalidades, ya sea para eliminar en totalidad el tejido anormal o para curar células que llegaran a desarrollarse en cáncer ⁴³.

Tipos de biopsia

- **Biopsia cónica:** Se utiliza un láser o un bisturí con el fin de extirpar una sección en forma de cono de tejido anormal del cuello uterino, además sirve como tratamiento para la eliminación de la mayoría de las células anormales ⁴⁴.
- **Biopsia de perforación:** Es un método que utiliza una hoja redonda, para conseguir un ejemplar de tejido. Se logra cumplir con una o más biopsias de perforación en distintas porciones del cuello del útero ⁴³.
- **Legrado endocervical (LEC):** Consiste en insertar un instrumento afilado y pequeño en forma de pala (cureta) para frotar el recubrimiento del canal endocervical con el propósito de obtener una muestra de tejido. Se lo realiza especialmente cuando existe la sospecha de cáncer de cérvix o endometrio ⁴⁵.

Tipificación de VPH

Es un procedimiento que permite identificar los diferentes tipos de VPH mediante pruebas moleculares previo a la infección por VPH. Esta prueba es altamente efectiva ya que detecta el ADN de tipos de VPH que a su vez estos genotipos están asociados con el desarrollo de

cáncer cervical y otras patologías. La tipificación permite determinar si una persona está infectada con un genotipo de VPH de bajo o alto riesgo, lo cual puede ayudar a los médicos para dar un seguimiento y tratamiento adecuado ⁴⁶.

Genotipificación mediante Sonda PCR-Fluorescencia para detectar la presencia del VPH

Para la identificación del Virus del Papiloma Humano mediante el método de Sonda PCR-fluorescencia es una técnica molecular avanzada para detectar el ADN del virus, ya que combina la resistencia en cadena de la polimerasa con sonda fluorescentes que son altamente específicos y sensibles, debido que, permite la cuantificación de ADN en tiempo real a través del uso de sondas fluorescentes, convirtiéndolo en una herramienta excelente para el diagnóstico y detección del VPH ⁴⁷.

Principio del método

Aplica tecnología PCR y Taqman, (contiene un fluoróforo y un apagador), la fluorescencia emite cuando la sonda es degradada durante la amplificación, además utiliza sondas específicas fluorescentes para 23 tipos de ADN del VPH siendo estas 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81 y 82 (Anexo 7)⁴⁸.

La técnica de PCR emplea la enzima UNG junto con el sistema de contaminación dUTP al ser una prueba empleada para degradar productos amplificado por PCR en su totalidad evita un resultado falso positivo ⁴⁸. El sistema de reacción en cadena de polimerasa presenta una inspección interna positivo denominado estándar interno para monitorear la globina β en células epidérmicas humanas de esta forma permite la valoración de la reacción de amplificación de las muestras, así como la eficacia de la extracción de ácido nucleico e identificar la presencia de inhibidores de PCR ⁴⁸.

Método de prueba

Para determinar el material genético del Virus del Papiloma Humano se identifica de acuerdo con cada reacción del VPH. El ADN debe ser aislado a partir de las muestras que serán

obtenidas mediante el Kit de extracción de ADN del VPH, contiene la identificación de 23 genotipos (Anexo 8), siguiendo las indicaciones del inserto con la finalidad de hallar la presencia de ADN del VPH en las muestras citológicas ⁴⁷.

Carga de muestra

- **Muestras y control negativo del genotipo del VPH:** Cargar 10 μ L de ácido nucleico de cada muestra y del control negativo en tubos de reacción de PCR, previamente procesados y Repetir este proceso 6 veces, cargando 10 μ L en 6 tubos de reacción diferentes para cada muestra.
- **Control positivo de genotipo del VPH:** Cargar 10 μ L del control positivo de genotipo del VPH en tubos de reacción de PCR y Repetir este proceso 6 veces.
- **Preparación de mezcla PCR:** Agregar 40 μ L de los 6 tipos de HPV PCR-Mastermix en los 6 tubos de reacción de PCR en secuencia. luego cubrir las tapas de los tubos si hay burbujas, eliminar moviendo los dedos y centrifugar a 2000 rpm durante 10 segundos o agite suavemente hasta que no queden gotas visibles en la pared del tubo.

Amplificación por PCR

- Colocar los tubos de reacción de PCR en el pocillo de muestra del amplificador.
- Ingresar la configuración del control negativo y control positivo del genotipo del VPH y las muestras desconocidas en la secuencia correspondiente incluyendo nombres de las muestras.
- Colocar los parámetros del ciclo para PCR (Anexo 9).

Selección del canal de prueba PCR

- **Canal FAM:** VPH tipos 6, 11, 16, 45, 51, 56-DNA.
- **Canal HEX o VIC:** VPH tipos 18, 43, 53, 58, 59, 82-DNA.
- **Canal ROX:** VPH tipos 26, 35, 39, 42, 68-DNA y β -globina.
- **Canal CY5:** VPH tipos 31, 33, 52, 66, 73, 81-DNA.

Análisis de resultados

- Guardado automático
- Ajustar los valores de inicio, fin y umbral de la línea de base según el gráfico analizado.
- El valor inicial se puede establecer entre 3 y 15 y el valor final entre 5 y 20.
- Hay que asegurar de que la curva de amplificación del control negativo de genotipo del VPH sea plana o esté por debajo del umbral.
- Verificar que cada parámetro cumpla con los requisitos indicados en el control de calidad.

Relación entre Genotipos del VPH y Lesiones Citológicas

Los genotipos del Virus del Papiloma Humano y lesiones citológicas su relación es confusa, debido a que, el VPH es el primordial factor de peligro para el progreso de lesiones precancerosas y carcinoma cervical existiendo más de 200 genotipos de VPH, pero solo 18 se encuentran asociados con alto riesgo y estos son capaces de inducir lesiones en el cuello uterino o cáncer ⁴⁹.

- Los genotipos de mayor riesgo de VPH se encuentran en un porcentaje significativo de las lesiones citológicas de mayor grado (HSIL) y en la mayoría de los casos de carcinoma cervical.
- Los genotipos de menor riesgo de VPH se asocian con lesiones citológicas de bajo grado (LSIL) y en algunos casos de lesiones benignas.
- La coinfección con múltiples genotipos de VPH puede aumentar el riesgo de desplegar lesiones citológicas y cáncer cervical.

Relación entre genotipos de alto riesgo y lesiones de alto grado

En las lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado, incluyendo carcinomas están asociados con los genotipos del VPH 33, 39, 56, 18, 51, 68, 35, 58, 45, 66, 31, 52, 16, y 59 que son de mayor riesgo. Estos genotipos tienen una alta capacidad de inducir la expresión de proteínas oncogénicas y de inhibir la apoptosis, por ende, se puede llevar a cabo la transformación

maligna de las células cervicales como se halló en un estudio que el 77,06 % mayor o igual a 30 años presentaban lesiones de mayor y menor grado, estaban relacionados con genotipos de VPH de alto riesgo ⁴⁹.

Asociaciones entre genotipos de bajo riesgo y lesiones de bajo grado

Los genotipos del Virus del Papiloma humano de bajo riesgo como el VPH 6 y 11, se han vinculado con un reducido riesgo de ocasionar lesiones citológicas y cáncer cervical, debido a que, estos genotipos de VPH suelen provocar lesiones benignas como la presencia de verrugas o condilomas alrededor de los genitales ⁴⁹.

Prevalencia de otros genotipos de VPH en la población estudiantil

La presencia del Virus del Papiloma Humano en el mundo en población estudiantil los genotipos de alto riesgo más habituales son el VPH 16 y 18, existiendo los más comunes en el tracto genital, estos genotipos son responsables de dos tercios de los cánceres cervicales y vulvares en las mujeres a diferencia de los hombres afecta en el ano y pene ⁵⁰.

Los tipos de VPH de bajo riesgo son frecuentes en el tracto genital y se estiman que alrededor del 75 – 90% de la población juvenil, las personas inmunocompetentes son las que tienen la presencia de verrugas anogenitales externas que son provocados por los genotipos del VPH 6 y 11 ⁵⁰.

Un estudio en Chile mostró que el 30% de adolescentes y niños que no habían recibido vacunas hacia el VPH aquellos eran los que presentaban lesiones contra el VPH, pues ha demostrado ser efectiva en reducir la propagación del VPH en la población estudiantil ⁵⁰.

Frecuencia y tipos de lesiones citológicas en estudiantes

Según un estudio de la revista de investigación clínica y diagnóstica en el 2022, la frecuencia de lesiones citológicas en estudiantes universitarios es del 12.6% ⁵¹. Otro estudio halló un valioso porcentaje de adolescentes con lesiones intraepiteliales de bajo grado, en donde el 8.7% tuvieron neoplasias intraepiteliales cervicales, y el 2.8% con lesiones de alto grado ⁵².

Tratamiento

Vacunas

Las vacunas contra el VPH pueden prevenir las infecciones causadas por los tipos de VPH que poseen una alta probabilidad de causar cáncer y verrugas en los genitales. Sin embargo, las vacunas son más efectivas cuando se administran en edades tempranas, particularmente en niños mayores y adolescentes ⁵³.

El sistema de vacunación consta de tres dosis que se la realiza por vía intramuscular en la parte superior del brazo. Es importante recordar que las vacunas deben administrarse en un lapso de seis meses, es decir, a los cero meses se administrara la primera dosis, a los dos meses la segunda vacuna y finalmente, a los seis meses la tercera dosis, es esencial finalizar el programa de vacunación para garantizar una protección efectiva contra este virus⁵³.

Tipos de vacunas

Vacuna bivalente

Cervirax está compuesto por partículas que imitan a los virus, también conocidas como partículas similares a virus (VLP), que se obtienen a través de tecnología recombinante de VPH, en partículas de los genotipos VPH 16 y VPH 18. Constituyen el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino en el mundo. Conjuntamente, la vacuna incluye un activo que impulsa un receptor específico, incitando la respuesta inmunológica tanto adaptativa como innata. Se administra mediante inyección intramuscular en el deltoides y se recomienda un esquema de 2 dosis con un descanso de 6 meses ⁵⁴.

Vacuna tetravalente

Nombrada Gardasil, esta vacuna se administra en el deltoides y es recomendable dos vacunas con una interrupción de 6 meses para las personas de 9 a 13 años, para aquellas personas de 14 años en adelante, el sistema de inoculación radica en 3 dosis proporcionadas a los cero meses, dos meses y seis meses. Este virus puede evadir el sistema inmunitario por ende no

infecta ni se replica en las células presentadoras de antígenos. Debido a esta evasión, es menos probable que sea reconocido por el sistema inmunológico y únicamente el 60% de los sujetos infectados despliegan anticuerpos contra el VPH ⁵⁴.

Vacuna monovalente

Nombre comercial Gardasil 9, esta vacuna previene infecciones de 9 tipos de VPH, específicamente los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Se administra mediante una inyección intramuscular para las personas de 9 a 14 años, se recomienda recibir dos dosis con un intervalo de cero y seis meses, de 15 años en adelante el sistema de vacunación consiste en 3 dosis en un lapso de seis meses ⁵⁴.

Tratamiento para condilomas ocasionados por VPH de bajo riesgo

Las verrugas genitales ocasionadas por el VPH suelen desaparecer sin tratamiento, sin embargo, en personas con el sistema inmune debilitado persisten estas lesiones. Por lo que recomiendan medicamentos para su eliminación.

- **Imiquimod:** De uso tópico, es un componente químico que estimula el sistema inmunológico optimizando la capacidad del cuerpo para descartar queratosis actínicas y ciertos tipos específicos de protuberancias cutáneas, también es eficaz en el tratamiento de verrugas en la zona genital ⁵⁵.
- **Ácido tricloroacético:** Especialmente para verrugas anales y vaginales; desintegrándola por coagulación de las proteínas mediante inducción química ⁵⁶.
- **Crioterapia:** Esta técnica quema la verruga de una forma controlada, con nitrógeno líquido, congelándolas a una temperatura de 196 °C ⁵⁷.

Histerectomía simple

El objetivo de esta cirugía es extraer el útero, pero no afecta los ligamentos uterosacros cercanos. El aparato reproductor femenino y los nódulos linfáticos de la pelvis no se eliminan. Los ovarios ordinariamente permanecen intactos a menos que se encuentre una razón adicional para removerlos. Los tipos graves de neoplasia intraepitelial cervical (NIC)

o algunos tipos de cáncer cervical en etapas tempranas pueden tratarse mediante histerectomía simple ⁵⁸.

Estrategias de prevención

Las estrategias de prevención para el VPH incluyen:

- **Vacunación:** Administrar vacunas como Gardasil y Cervarix a niños y adolescentes antes de que se vuelvan sexualmente activos.
- **Educación sexual:** Promover la educación sexual integral que incluya información sobre el VPH, sus formas de transmisión y la importancia del usar preservativo durante las relaciones sexuales.
- **Uso de preservativos:** Fomentar el uso de preservativos durante las relaciones sexuales, ya que, aunque no eliminan completamente el riesgo de infección, reducen significativamente la probabilidad de transmisión.
- **Exámenes de detección regulares:** Realizar exámenes de detección, como el Papanicolaou y la prueba de VPH, especialmente en mujeres, para identificar y tratar cualquier cambio anormal en las células cervicales de manera temprana.
- **Monogamia y reducción de parejas sexuales:** Promover relaciones de una sola pareja y disminuir el número de compañeros sexuales para reducir el riesgo de exhibición al VPH.
- **Higiene personal:** Mantener una buena higiene personal, especialmente en la zona genital, para reducir el riesgo de infecciones.
- **No fumar:** Evitar el tabaco, ya que fumar puede debilitar el sistema inmunológico y aumentar la susceptibilidad a infecciones por VPH ⁵⁹.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Tipo de investigación

Según el enfoque fue mixto: posee características de enfoque cuantitativo al tomar en cuenta la recolección, análisis de datos numéricos y estadísticos para conocer la incidencia de las lesiones que provocó el VPH en las alumnas de la Facultad de Ciencias de la Salud además, se utilizó test exacto de Fisher para relacionar dos variables categóricas en una tabla de contingencia de 2x2 y así determinar si existe una asociación significativa entre genotipos de VPH y lesiones citológicas, es cualitativo por el análisis de artículos y documentos para elaborar el contenido y la teoría fundamentada mediante la revisión de estudios similares.

Según el nivel fue explicativo: se buscó identificar y medir la relación entre variables, además, explicar la causa – efecto en relación con los genotipos del Virus del Papiloma Humano y las lesiones citológicas en alumnas de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Según el diseño fue de campo y no experimental: en vista de que se recolectó los datos de forma directa de las personas estudiadas en el lugar donde ocurren los hechos, sin manipular o controlar las variables, es decir, sin alterar las condiciones en la que se da el problema.

Según la secuencia fue temporal de cohorte transversal: se efectuó en un periodo de tiempo determinado desde noviembre 2023 - marzo del 2024 obteniendo un solo grupo de resultados sin grupos controles.

Según la cronología de los hechos fue retrospectivo: se llevó a cabo un estudio en donde se extrajeron las muestras biológicas y se realizó la determinación de lesiones por citología convencional y la genotipificación mediante PCR, recopilando datos clínicos a medida que avanzó la investigación permitiendo comparar la relación entre estas dos variables.

Técnicas de recolección de Datos

Se recolectó los resultados mediante la aplicación de una base de datos como Excel, para luego ser analizados en el paquete estadístico SPSS para identificar la incidencia de las lesiones citológicas. Para compara los genotipos de VPH y lesiones citológicas se utilizó test

exacto de Fisher dado que nuestra muestra tiene un tamaño reducido por lo que se realizó una tabla de contingencia de 2x2, tomando en cuenta el valor de p.

Población de estudio y tamaño de muestra

Población

El estudio fue conformado por un total de 1939 alumnas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo periodo 2023-2S los datos fueron obtenidos del Sistema Informático de Control Académico SICOA (Anexo 11), correspondientes a las de carreras de Medicina, Psicología Clínica, Laboratorio Clínico, Odontología, enfermería y Terapia Física.

Muestra

Al aplicar la fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra fue de 129 estudiantes; el tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia conformado por 124 mujeres que concentran con los criterios de inclusión y exclusión. En los resultados de la citológica convencional; 27 presentaron alteraciones citológicas en el cuello uterino, las cuales se aplicó la prueba de genotipificación por reacción en cadena de polimerasa para identificar que genotipo de VPH es causante del desarrollo de las lesiones en los epitelios del cérvix.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Mujeres de la Facultad de Ciencias de la Salud que aceptaron voluntariamente realizarse pruebas citológicas y genotípicas.
- Mujeres que entregaron el consentimiento informado explicando el procedimiento a realizar.
- Mujeres que cumplieron con las condiciones para la realización de la prueba de citología cervical.
- Tener o haber tenido actividad sexual.

Criterios de exclusión

- Mujeres sin relaciones sexuales
- Mujeres en periodo de menstruación.
- Mujeres embarazadas.
- Tratamiento hormonal, antiinflamatorio o antiinfeccioso local y sistémico por patología genital previo a los 3 meses.
- Pacientes con procedimientos quirúrgicos que dificulten la toma de muestra.

Procesamiento de Datos y Análisis Estadístico

El cálculo de las pruebas estadísticas como frecuencia, porcentaje y test exacto de Fisher se procesó por el paquete estadístico SPSS.

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación “Análisis comparativo de genotipos del Virus del Papiloma humano y Lesiones Citológicas en estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud periodo 2023-2S” del que se deriva este trabajo de titulación, ha sido admitido por el comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad Central de Ecuador con el código 0004-EXT-2021 (Anexo 12).

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La investigación se realizó mediante un análisis exhaustivo de la prevalencia de diferentes genotipos del VPH, las lesiones citológicas y su relación entre sí, en muestras de estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud. En esta sección se presentará los hallazgos obtenidos y se discutirán sus implicaciones junto a otros estudios que han obtenidos datos similares.

Tabla 3. Lesiones citológicas presentes en las estudiantes atendidas, para identificar la incidencia y el tipo de lesión, proporcionando una visión clara de la prevalencia de las lesiones en esta población.

LESIONES CITOLÓGICAS RELACIONADOS CON LA EDAD						
Edad	Bethesda negativo	ASC-US	L-SIL	ASC-H	H-SIL	Total
18	4	1	1	0	0	6
	3,2%	0,8%	0,8%	0,0%	0,0%	4,8%
19	8	0	0	0	0	8
	6,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,5%
20	12	1	1	0	1	15
	9,7	0,8%	0,8%	0,0%	0,8%	12,1%
21	21	3	0	0	0	24
	16,9%	2,4%	0,0%	0,0%	0,0%	19,4%
22	19	7	5	0	1	32
	15,3%	5,6%	4,0%	0,0%	0,8%	25,8%
23	14	2	0	0	0	16
	11,3%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	12,9%
24	5	2	1	0	0	8
	4,0%	1,6%	0,8%	0,0%	0,0%	6,5%
25	3	1	1	0	0	5
	2,4%	0,8%	0,8%	0,0%	0,0%	4,0%
26	4	0	1	0	0	5
	3,2%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	4,0%

27	1 0,8%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,8%	0 0,0%	2 1,6%
31	1 0,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,8%
32	1 0,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,8%
39	1 0,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,8%
Total	94 75,8%	17 13,7	10 8,1%	1 0,8%	2 1,6%	124 100%

Lesiones citológicas	Frecuencia	Porcentaje
Bethesda Negativo	94	75,8
ASC-US	17	13,7
L-SIL	10	8,1
ASC-H	1	0,8
H-SIL	2	1,6
Total	124	100,0

En el estudio se halló que el 75,8 % presentaron un resultado normal Bethesda negativo para lesiones intraepiteliales. Seguido el 13,7 % corresponde a células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), el 8,1 % de alteraciones escamosas intraepiteliales de menor grado (L-SIL), el 0,8% para células escamosas atípicas (ASC-H). Finalmente, el 1,6 % pertenece a lesión intraepitelial de alto grado (H-SIL).

Discusión

Calderón⁶⁰ menciona que en el epitelio escamoso del cuello uterino se puede desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado siendo estas H-SIL que indica una alteración celular que tiene un mayor riesgo de progresar a cáncer cervical si no se trata y ASC-H sugiere la posibilidad de una lesión más grave. Las lesiones de bajo grado como L-SIL indica una

anomalía celular leve y ASC-US son cambios celulares que no son anormales que no necesariamente es sugestivo al VPH.

Lui et al.⁶¹ reportaron que el 54,88 % de su población presentó ASC-US en mujeres de 15 a 74 años, una lesión de significado indeterminado, al igual que nuestro estudio, donde el 13,7% fue con mayor porcentaje en pacientes de 18 a 39, siendo el prevalente a los 22. Según el Instituto Nacional del Cáncer⁶² indican que no necesariamente están asociadas al VPH, ya que pueden relacionarse con otros microorganismos como bacterias, hongos y virus que alteran la morfología celular del epitelio cervical.

En cuanto a L-SIL, Peña et al.⁶³ realizaron un seguimiento de pacientes con lesiones precursoras del cáncer de cérvix en grupos de edad entre 21 y 29 años, encontrando una regresión del 46,5% para la lesión intraepitelial de bajo grado. En un 34,7% tuvo progresión el grupo de 30 a 39 años. Este estudio muestra que las lesiones son más frecuentes en adultas, a comparación de nuestra investigación la prevalencia de L-SIL fue a los 22 años con 4,0%, similar a los hallazgos de Liu et al.⁶¹, en mujeres de 21 a 29 años quienes reportaron un 35,12%.

Los resultados de ASC-H, de Park et al.⁶⁴ encontraron una prevalencia menor del 0,1%, similar a nuestro estudio con un 0,8% en mujeres de 27 años. Por otra parte, Lui et al.⁶¹ reportaron una prevalencia mayor del 2,33%. La Sociedad Americana del Cáncer⁶⁵ menciona que las mujeres con este resultado pueden tener un precáncer o cáncer cervical en etapa temprana, lo que requiere una valoración precisa mediante pruebas moleculares.

La lesión intraepitelial de alto grado obtenida en el estudio es de 1,6 % en mujeres de 20 y 22 años, con relación a una investigación que ejecutó Bautista et al.⁶⁶ hallaron el 7,0% de la prevalencia en esta lesión en mujeres de 15 a 25 años; considerando que la población presentó características semejantes referente al intervalo de edad y al antecedente del informe de la citología con alteraciones en el epitelio aplicables a la contaminación por el virus del papiloma humano.

En esta sección se organizará los resultados positivos y negativos para genotipos del Virus del Papiloma Humano realizado en 27 muestras, clasificándolas en tipos de alto riesgo y bajo riesgo.

Tabla 4. Genotipificación VPH positivo y negativo.

	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	19	70,4
Negativo	8	29,6
Total	27	100,0

Tabla 4. La genotipificación del VPH en 27 pacientes se halló que 19 pacientes obtuvieron un resultado positivo que representan el 70,4%, mientras que, el 29,6 % representó a 8 resultados negativos, el número de pacientes con un resultado positivo está relacionado con varios factores de riesgo al tratarse de una población joven sexualmente activa, han tenido múltiples parejas e incluso han iniciado una vida sexual a temprana edad y no usar métodos anticonceptivos de barrera que ayuden a mitigar la transmisión del VPH.

Sequera et al.¹ detectaron en su investigación cambios citológicos en 49 pacientes a los cuales se realizó el descubrimiento de ADN viral por medio de la técnica de PCR; el 16,3% que equivale a 8 dieron positivo para el VPH en mujeres de 18 a 40 años. De acuerdo con nuestra investigación al tratarse de mujeres entre 18 a 27 años mostró mayor existencia del Virus del Papiloma Humano.

Moreira et al.⁶⁷ reportaron en su estudio resultados positivos para la detección del VPH que correspondían al 55% en mujeres mayores de 46 años a pesar de que el intervalo de edad fue de 20 a mayores de 46 años, un 45% restante dieron negativo; lo que indica que la prevalencia del virus del papiloma humano es mayor en población joven como lo muestra nuestra investigación.

Tabla 5. Genotipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo.

	Frecuencia	Porcentaje
VPH 16	2	4,1
VPH 18	7	14,3
VPH 26	1	2,0
VPH 31	6	12,2
VPH 33	6	12,2
VPH 35	3	6,1
VPH 39	3	6,1
VPH 45	1	2,0
VPH 51	1	2,0
VPH 52	2	4,1
VPH 53	1	2,0
VPH 56	3	6,1
VPH 58	4	8,2
VPH 59	1	2,0
VPH 66	4	8,2
VPH 68	1	2,0
VPH 73	2	4,1
VPH 82	1	2,0
Total	49	100,0

Tabla 5. Clasificación de los genotipos de mayor riesgo hallados en 27 personas, se encontró en mayor porcentaje el VPH 18 con 14,3%; seguidos del VPH 31 y 33 con 12,2%, VPH 58 y 66 con 8,1%; VPH 35, 39, y 56 con 6,1%; VPH 16, 52, 76, con el 4,1%, finalmente los VPH 26, 45, 51, 53, 59, 68 y 82 corresponden al 2,0%.

Discusión

Los genotipos de VPH de alto riesgo son los más comunes en asociarse con el cáncer invasor. Siendo el más prevalente en el estudio el VPH 18, con un 14,3% que se presentó en 7

mujeres, Moreira et al.⁶⁷ reportaron un total de 23 genotipos, identificando como el más prevalente al VPH 16 con un 14%, seguido del VPH 51 con un 8%, se conoce que el VPH 16 es el más prevalente alrededor del mundo, sin embargo, en nuestro estudio el VPH 16 mostró incidencia del 4,1% en 2 mujeres y el VPH 51 un 2,0% que equivale a un caso.

Minchalo et al.³ en su investigación detectaron que el VPH 16 fue el más prevalente con el 17,9%, el VPH 58 con el 9,2% y el VPH 31 con el 4,48% que forman parte de alto riesgo de malignidad. Corroborando con la información que mostro Moreira et al.⁶⁷ ya que el VPH 16 fue más frecuente en los dos estudios. Pero la presencia del VPH 31 en el estudio de Minchalo et al.³ mostró un porcentaje significativo como lo fue en nuestro estudio con el 12,2 en 6 mujeres, al igual que el VPH 58 con el 8,2 que se mostró en 4 casos.

En la detención de ADN del virus del Papiloma humano realizado por Sequera et al.¹ demostraron que el 62,5% de las pacientes presentaron resultados positivos para los genotipos de alto riesgo los cuales estuvieron conformados por VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 26, 53, 69, 73 y 82; un dato importante fue que no se detectó el genotipo 18, a pesar de ser uno de los más frecuentes a nivel mundial como lo fue en nuestro estudio con el 14,3%.

Liu et al.⁶¹ realizaron un estudio de la detección de VPH por PCR múltiple en donde se logró destacar la alta prevalencia del VPH 52 con el 14,83% y el VPH 58 con 10, 82% que pertenece a los genotipos de alto riesgo; en relación con nuestro estudio no tiene mucha prevalencia, aunque el que se presentó con un porcentaje significativo fue el VPH 58 con el 8,2%.

Minchalo et al.³ indican que los genotipos de altos riesgo como el 16, 18, 31, 58 y 45 son los más frecuentes asociados con un alto riesgo de malignidad, pues aparecen en la totalidad de las lesiones precancerosas y carcinoma cervical, al hallarlos nos indica un dato relevante para la detección oportuna del cáncer de cuello uterino, pues la presencia de cambios celulares se vuelve complicado para el tratamiento además de que el VPH 18, 31 y 58 se mostró en nuestro estudio como los genotipos más prevalentes.

Tabla 6. Genotipos de Bajo de Riesgo

	Frecuencia	Porcentaje
VPH 11	1	16,7
VPH 42	2	33,3
VPH 43	3	50,0
Total	6	100

Tabla 6. Indica los resultados correspondientes a los genotipos de VPH de bajo riesgo con mayor incidencia el VPH 43 con un 50% del total de casos positivos identificados, seguido el VPH 42 con 33,3% y finalmente el VPH 11 con 16,7%.

En la investigación de Sequera et al.¹ identificaron en las muestras la presencia de genotipos de bajo riesgo como el 6 y 11 que correspondían el 12,5%, a su vez la genotipificación realizada por García et al.¹⁵ establecieron que en pacientes que varió la edad entre 15 a 43 encontraron genotipos de bajo riesgo; predominando el 62 con el 6,7%, el 61 con el 6,1% y el 11 con el 5,9%. Se conoce que los genotipos más prevalentes a nivel mundial son el VPH 6 y 11 como de bajo riesgo, sin embargo, solo hallamos 1 caso del VPH 11 que representó el 16,7%.

Moreira et al.⁶⁷ hallaron al VPH 6 con mayor incidencia del 7%, aunque también halló otros genotipos como el VPH 61, 70, 42, y el 54 con el 4%. Relacionando con nuestra investigación pudimos apreciar que para el VPH 42 obtuvimos un valor significativo del 33,33% en comparación con Moreira et al.⁶⁷ ya que existe la prevalencia del VPH 42.

Magdaleno et al.⁶⁸ mencionan que los genotipos de bajo riesgo que se hallaron con más frecuencia son el VPH 6 y 11, estos no están directamente relacionados con el cáncer cervical es decir tienen un potencial oncogénico menor, en general no son tan preocupantes debido a su menor capacidad oncogénica, sin embargo, es importante recalcar que si se vuelve crónica la infección por cualquier tipo de VPH puede aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer cervical especialmente es personas con un sistema inmunitario deficiente.

Tabla 7. Relación de lesiones citológicas destacadas en estudiantes con genotipificación de VPH, analizando su asociación mediante test exacto de Fisher para comprobar la significancia del valor $p = 0,05$

VPH		ASC-US			L-SIL			ASC-H			H-SIL		
11	Positivo	0	1	1	1	0	0,08	0	1	1	0	1	1
	Negativo	17	106		9	114		1	122		2	121	
VPH 16	Positivo	0	1	1	1	0	0,08	0	1	1	0	1	1
	Negativo	17	106		9	114		1	122		2	121	
VPH 18	Positivo	2	2	0,09	1	3	0,288	1	3	0,032	0	4	1
	Negativo	15	105		9	111		0	120		2	118	
VPH 26	Positivo	1	0	0,13	0	1	1	1	0	0,008	0	1	1
	Negativo	16	107		10	113		0	123		2	121	
VPH 31	Positivo	3	2	0,001	2	3	0,056	0	5	1	0	5	1
	Negativo	14	105		8	111		1	118		2	117	
VPH 33	Positivo	3	1	0,008	1	3	0,288	0	4	1	0	4	1
	Negativo	14	106		9	111		1	119		2	118	

35	VPH Positivo	0	3	1	1	2	0,224	1	2	0,024	0	3	1
	Negativo	17	104		9	112		0	121		2	119	
39	VPH Positivo	2	0	0,017	0	2	1	0	2	1	0	2	1
	Negativo	15	107		10	112		1	121		2	120	
42	VPH Positivo	0	2	1	1	1	0,155	0	2	1	1	1	0,155
	Negativo	17	105		9	113		1	121		1	121	
43	VPH Positivo	0	3	1	2	1	0,016	0	3	1	1	2	1
	Negativo	17	104		8	113		1	120		1	120	
45	VPH Positivo	0	1	1	1	0	0,08	0	1	1	0	1	1
	Negativo	17	106		9	114		1	122		2	121	
51	VPH Positivo	1	0	0,137	0	1	1	0	1	1	0	1	1
	Negativo	16	107		10	113		1	123		2	121	
52	VPH Positivo	1	1	0,256	0	2	1	0	2	1	1	1	0,03
	Negativo	16	106		10	112		1	121		1	121	
53	VPH Positivo	1	0	0,137	0	1	1	0	1	1	0	1	1
	Negativo	16	107		10	113		1	123		2	121	

56	VPH Positivo	2	0	0,017	0	2	1	0	2	1	0	2	1
	Negativo	15	107		10	112		1	121		2	120	
58	VPH Positivo	2	2	0,09	2	2	0,032	0	4	1	0	4	1
	Negativo	15	105		8	112		1	119		2	118	
59	VPH Positivo	1	0	0,137	0	1	1	0	1	1	0	1	1
	Negativo	16	107		10	113		1	123		2	121	
66	VPH Positivo	2	2	0,09	2	2	0,032	0	4	1	0	4	1
	Negativo	15	105		8	112		1	119		2	118	
68	VPH Positivo	0	1	1	1	0	0,08	0	1	1	0	1	1
	Negativo	17	106		9	114		1	123		2	121	
73	VPH Positivo	0	2	1	1	1	0,155	1	1	0,016	1	1	0,03
	Negativo	17	105		9	113		0	122		1	121	
81	VPH Positivo	1	0	0,137	0	1	0,08	0	1	1	0	1	1
	Negativo	16	107		10	113		1	123		2	121	

Las relaciones entre el diagnóstico de genotipos de VPH y lesiones citológicas se presentan en la tabla 7, el VPH 31 ($p = 0,001$), VPH 33 ($p = 0,008$), VPH 39 ($p = 0,017$) y VPH 56 ($p = 0,017$) se asociaron significativamente con ASC-US. Los genotipos asociados a L-SIL son VPH 43 ($p = 0,016$) y VPH 58 ($p = 0,032$). Referente a las lesiones de alto grado tenemos a ASC-H que se relacionaron con los genotipos VPH 18 ($p = 0,032$), VPH 26 ($p = 0,008$) y VPH 35 ($p = 0,024$), finalmente H-SIL se vinculó con genotipos como VPH 42 ($p = 0,03$), VPH 43 ($p = 0,05$) y el VPH 52 ($p = 0,03$).

Discusión

Liu et al.⁶¹ relacionaron las lesiones cervicales ASC-US con VPH 66, que a diferencia de nuestro estudio los VPH relacionados a esta lesión son los VPH 31, 33, 39 y 56 es decir no hay similitud entre los dos estudios debido a que Liu et al.⁶¹ investigaron en una población procedente de varias regiones por ende hay una variabilidad geográfica, además su tamaño de muestra fue superior al de nuestro estudio. Pero el estudio realizado por Zhingre et al.⁴⁹ Observaron en 2 casos que ASC-US que están relacionado con el VPH 16 y 31, lo que confirmó nuestra relación con el VPH 31 hacia la lesión ASC-US.

Las lesiones de bajo grado L-SIL según Liu et al.⁶¹ están relacionadas con los VPH 52 ($p = 0,009$) y el VPH-56 ($p = 0,026$), a comparación de nuestros datos L-SIL se asocia con el VPH 43 ($p = 0,016$) y VPH 58 ($p = 0,032$); Lo muestra que no hay comparación entre estos dos estudios ya que esto puede deberse a que los diferentes tipos de VPH tienen una distinta capacidad de causar una lesión precancerosa de bajo grado en el cérvix.

En cuanto a la lesión ASC-H Liu et al.⁶¹ mencionan que existe una relación significativa del $p = 0,005$ con el VPH 16, en los datos obtenidos en nuestra investigación fueron relación ASC-H con los VPH 18 ($p = 0,032$); VPH 26 ($p = 0,08$) y VPH 35 ($p = 0,024$); referente a este estudio el VPH 18 no se asoció con ningún tipo de lesión, mientras que el nuestro se relacionó con ASC-H con una significancia del ($p = 0,032$).

La lesión intraepitelial de mayor grado H-SIL se relaciona según Liu et al.⁶¹ con los tipos VPH 16 ($p = 0,001$) y VPH 58 ($p = 0,003$), en nuestra investigación la lesión H-SIL no se relaciona directamente con los genotipos encontrados por Liu et al.⁶¹ sin embargo, se

determinó el genotipo VPH 52 ($p=0,03$) fue el que se asoció con esta lesión, siendo este el principal causante de generar lesiones de alto grado en la población investigada⁶⁹.

La relación entre genotipo de alto riesgo de VPH y lesiones citológicas según Iriarte et al.⁷⁰ y López et al.⁷¹ la infección y transformación celular presenta una capacidad única para integrarse en el ADN de los organismos epiteliales del cérvix, ya que las proteínas E6 y E7 presentes en estos genotipos se encargan de la desactivación de los supresores tumorales p53 y Rb, provocando una proliferación celular descontrolada y acumulación de mutaciones. Esto promueve a que haya una progresión desde la infección inicial hasta la formación de lesiones citológicas de mayor grado y carcinoma.

En cuanto a la relación de los genotipos de VPH de bajo riesgo como 6 y 11 Iriarte et al mencionan que pueden causar lesiones citológicas. Aunque no existen asociaciones con lesiones de alto grado ni con carcinomas, estas pueden causar L-SIL, es importante un diagnóstico oportuno y el seguimiento de un adecuado tratamiento con la finalidad de evitar la evolución a un H-SIL o cáncer.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- Se llevó a cabo un análisis detallado de las muestras citológicas, según los resultados obtenidos pudimos identificar la incidencia de las lesiones en 124 pacientes, a pesar de que hubo el 75,8% con un resultado normal como Bethesda Negativo, existió un porcentaje considerable de lesiones de bajo y alto grado, lo cual fue motivo de atención en nuestra población estudiada ASC-US represento el 13,7%; L-SIL el 8,1%; H-SIL el 1,6% y ASC-H el 0,8%. Otro dato importante hallado fue que la prevalencia de lesiones se observó en mujeres de 22 años.
- Los resultados de genotipificación referente a los tipos que ocasionan lesiones en el cuello uterino son altos, debido a la persistencia de cepas de VPH de alto riesgo. En el estudio se evidencio el genotipo que prevalece en las estudiantes y que podría

progresar a cáncer de cuello uterino es el VPH-18 con 14,3%. El VPH 31 y 33 con el 12,2%.

- El estudio mostró que ciertos genotipos del virus del papiloma humano se asocian significativamente con diferentes lesiones citológicas como el VPH 31, 33, 39 y 56 con ASC-US, el VPH 43 y 58 con L-SIL, el VPH 18, 26 y 35 con ASC-H, y el VPH 52 con H-SIL, esta asociación significativa se determinó mediante el valor de p por el test exacto de Fisher.

Recomendaciones

- Brindar información educativa por parte del ministerio de Salud pública y/o universidades, colegios y escuelas sobre el VPH, modos de transmisión y las consecuencias asociadas, para general concientización y fomentar comportamientos preventivos.
- Dar a conocer la importancia de usar preservativos durante la actividad sexual, pues cada uno de ellos ayudará a mitigar a que se transmita el Virus del Papiloma humano e incluso las infecciones de transmisión sexual.
- Realizar campañas de detección frente a esta infección, como las pruebas de Papanicolaou y pruebas de biología molecular de VPH, especialmente en jóvenes que ya son sexualmente activas, para detectar posibles infecciones tempranas.
- Hay que destacar la importancia de un estilo de vida saludable, encerrando una buena nutrición, ejercicio físico regular y evadir el uso de tabaco, ya que este factor debilita sistema inmunológico dañando el material genético de las células del cuello de útero, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sequera MA, Matamoros A, Mendoza León MJ. Genotipos de VPH y cambios citológicos cérvico-uterino en pacientes de una consulta ginecológica privada del Estado Carabobo, Venezuela. Marzo-octubre de 2017. Revista Médica de Risaralda [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 18 de mayo de 2024];26(1). Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/20781/16323>
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de Cuello Uterino [Internet]. 2023 [citado 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
3. Minchalo Muñoz DJ, Oleas Seminario HL, Bigoni Ordóñez GD. Prevalencia de los Genotipos del Virus del Papiloma Humano en mujeres de 25 a 65 años. Oncología (Ecuador) [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 19 de mayo de 2024];30(1):39-52. Disponible en: <https://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/471/436>
4. Organización Panamericana de la Salud. Avances en la prevención y el control del cáncer de cuello uterino [Internet]. Organización Panamericana de la Salud . 2023 [citado 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13746:countries-report-progress-on-preventing-controlling-cervical-cancer&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
5. Rivera A. Estudios sobre el virus del papiloma humano (VPH) en el Ecuador, parte I. 2018 [citado 19 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/987228/6-estudios-sobre-el-virus-del-papiloma-humano-vph-en-el-ecuador-parte-i.pdf>
6. Naranjo Iván, Naranjo Anthony, Quinteros Aydé, Vallejo Denisse, Supe Gabriela. Nuevos paradigmas en el tamizaje del cáncer de cuello uterino costo-efectividad del screening primario de la prueba del Virus de Papiloma Humano vs. citología cervicovaginal. La Ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2024];10. Disponible en: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/287/253>
7. Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer [Internet]. Vol. 13, Am J Transl Res. 2021 [citado 18 de

- junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8507010/pdf/ajtr0013-10830.pdf>
8. Núñez-Troconis J. Epidemiología del virus del papiloma humano. *Invest Clin* [Internet]. 2022 [citado 25 de enero de 2024];63(2):170-84. Disponible en: <https://doi.org/10.54817/IC.v63n2a07>
 9. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 25 de enero de 2024];37(5):324-34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-genitales-por-el-virus-S0213005X19301223>
 10. Cristina Meléndez Mogollón I, Beatriz Camero Solórzano Y, Elizabeth Sánchez Pérez E, Álvarez Granoble D. Conocimiento sobre el Virus de Papiloma Humano en mujeres sexualmente activas. 3(1):24-34. Disponible en: <https://orcid.org/0000-0001->
 11. Daniela Sierra-Bossa L, Ricardo Zapata-Rozo J, Alejandro Rangel-Rivera D, Julián Ricardo Zapata Rozo Dirección S. Progresión maligna de condilomas acuminados anogenitales asociados a Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo en mujeres. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n1-2020001>
 12. El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer - NCI [Internet]. [citado 26 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
 13. Ministerio de Salud Pública. Protocolos con evidencia para la detección oportuna de cáncer de cuello uterino [Internet]. [citado 27 de enero de 2024]. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/sigobito/tareas_seguimiento/1614/protocolos_cancer_c%C3%89rvico_uterino._13_revisi%C3%B3n_borrador.-1.doc
 14. MI M, Mg M, La M. Principales conductas de riesgo sobre Papilomavirus Humano en universitarios argentinos [Internet]. 2018 [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v34n6/0213-1285-odonto-34-6-311.pdf>
 15. García-Romero CS, Soriano-Becerril DM, Sam-Soto S, Flores-Medina S. Genotipificación del virus del papiloma humano en mujeres embarazadas VPH positivas. *Revista Perinatología y Reproducción Humana* [Internet]. 15 de febrero de 2024 [citado 11 de junio de 2024];37(3). Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v37n3/2524-1710-prh-37-3-115.pdf>

16. Ramírez K, Castillo A, Barragan S, Carbo S. Virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cérvix. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2024];346-54. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1576/2042>
17. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJ. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer [Internet]. Vol. 25, Medicina y Laboratorio. Universidad de Antioquia; 2021 [citado 19 de mayo de 2024]. p. 467-83. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8741772.pdf>
18. Núñez-Troconis J. Papel del virus del papiloma humano en el desarrollo del cáncer del cuello uterino. Investigacion Clinica (Venezuela) [Internet]. 2023 [citado 11 de junio de 2024];64(2):233-54. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/ic/v64n2/2477-9393-ic-64-02-233.pdf>
19. Mera-Álava EM, Velásquez-Pinargote GK, Castro-Jalca AD. Virus del papiloma humano, prevalencia, factores de riesgo y diagnóstico en mujeres adultas. MQRInvestigar [Internet]. 19 de febrero de 2024 [citado 11 de junio de 2024];8(1):2162-86. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/993/3756>
20. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de Cuello uterino [Internet]. 2023 [citado 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
21. Núñez-Troconis JT. Epidemiología del virus del papiloma humano. Investigacion Clinica (Venezuela) [Internet]. 2022 [citado 11 de junio de 2024];63(2):170-84. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/ic/v63n2/0535-5133-ic-63-02-170.pdf>
22. Cortés Alaguero C. Genotipado del Virus del Papiloma Humano en CIN I. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17993/CcyL1.2018.20>
23. Carrión Ordoñez Julia Irma, Bravo Salinas Sara Elizabeth, Escandón Carrión Fabian Alejandro, Escandón Carrión María Augusta. Virus del Papiloma Humano un Enemigo Silencioso en el Ecuador y el Mundo. En [citado 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://redliclibros.com/index.php/publicaciones/catalog/view/29/216/281>
24. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJ. Virus del Papiloma Humano (VPH) y Cancer. Vol. 25, Medicina y Laboratorio. Universidad de Antioquia; 2021. p. 467-83.

25. Aguinaga Alejandro, Ruiz Patricia, Ramírez Marisol. Virus del Papiloma Humano y condilomatosis anogenital. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. septiembre de 2020;18.
26. Infección por VPH [Internet]. empendium. 2024 [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34.II.18.1.21.1.39>.
27. Lacruz César, Fariña Juliana. *Citología Ginecológica de Papanicolaou a Bethesda*.
28. Wang SS, Zuna RE, Wentzensen N, Dunn ST, Sherman ME, Gold MA, et al. Importancia del sistema de Bethesda en el diagnóstico citológico de lesiones precancerosas del cérvix. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* [Internet]. enero de 2019 [citado 13 de junio de 2024];18(1):113-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000100203
29. Lopez-Olmos J. Atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS) y lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL). Control citológico evolutivo a 3 meses. Resultados. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 13 de junio de 2024];46(3):107-14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-atipias-celulas-escamosas-significado-incierto-S0210573X19300085>
30. Villasmil MBP, Vivas GGM, Méndez MT de, Marquez JL. Células del cuello uterino con atipias que no descartan una lesión de alto grado (ASC-H) con premalignidad. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* [Internet]. 25 de octubre de 2019 [citado 13 de junio de 2024];28(3):164-70. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/866/1107>
31. Kliegman R, Geme J St., Blum N, Shah S, Tasker RC. NELSON TRATADO DE PEDIATRIA - 21 EDICIÓN. 2020 [citado 13 de junio de 2024];4336. Disponible en: <https://www.soymedicina.com/libros-de-medicina/nelson-tratado-de-pediatria-21-edicion/>
32. Polanco EB, Águila Rodríguez N, Guerra Villarpanda D, Blanco Vázquez Y, Rodríguez González O, Santana MO, et al. Cáncer cérvico uterino: prevención y tratamiento Cervical uterine cancer: prevention and treatment [Internet]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4648>
33. Armando Zubizarreta Sotolongo J, Bustinzuriaga Marto I, Dimas Rosabal H, Fernández Pérez F, Bruno Zayas Pinar del Río J. Caracterización epidemiológica y

- clínico-patológica de pacientes con cáncer en región anal. *Rev Ciencias Médicas*. 2021;25(5):5203.
34. Gallegos Hernández JF, Gallegos Hernández JF. Cáncer de vulva. Neoplasia poco frecuente con tratamiento evolutivo, recomendaciones para su abordaje diagnóstico-terapéutico en etapas iniciales. *Acta médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2019 [citado 13 de junio de 2024];17(3):305-10. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032019000300305&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 35. Vivero Mendoza WA, Mendoza Robles JL, Vivero Mendoza WA, Mendoza Robles JL. Virus del Papiloma Humano y su relación con el Cáncer Orofaringeo. *Revista San Gregorio* [Internet]. 2021 [citado 13 de junio de 2024];1(48):123-48. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2528-79072021000500123&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 36. Álvarez A, María A, Salvador-Fernández ;, Luis C, Berruz-Alvarado ;, Javier S, et al. Diagnóstico de cáncer cervicouterino: Comparación de la técnica de citología convencional y de base líquida. *Revista Científica Arbitrada en Investigaciones de la Salud “GESTAR”* [Internet]. marzo de 2023 [citado 12 de junio de 2024];6. Disponible en: <https://journalgestar.org/index.php/gestar/article/view/83/148>
 37. Bravo Crespo DI, Román Collazo CA. Métodos diagnósticos de VPH para la prevención del cáncer cérvico uterino en Ecuador. *Revista Vive* [Internet]. 4 de mayo de 2021 [citado 12 de junio de 2024];4(11):288-304. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/vrs/v4n11/2664-3243-vrs-4-11-176.pdf>
 38. Caldera Hernández FM, Torres Salazar QL, Stern-Colín y Nunes JJ. Sensibilidad y especificidad del Papanicolau con citología líquida para la detección de lesiones cervicales. *Acta Médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2024 [citado 12 de junio de 2024];22(2):100-3. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2024/am242c.pdf>
 39. González Blanco M. Colposcopia en situaciones especiales. Vol. 83, *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 2023. p. 201-15.
 40. Ñauta Baculima MJ, Zea García MP, Urgilés Coraizaca MM, Verdesoto Bravo DA. Estudio Descriptivo: Colposcopia en el diagnóstico de lesiones de cuello uterino en

- el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Cuenca – Ecuador. 2015-2019. Revista Médica del Hospital José Carrasco Arteaga. 31 de julio de 2021;13(1):100-6.
41. Atlas de inspección visual con ácido acético del cuello uterino: detectar, clasificar y determinar la elegibilidad de las lesiones precancerosas para el tratamiento ablativo [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/atlasviaesdetail.php?Index=25&e=>
 42. Sedicias S. Prueba de Schiller [Internet]. 2023 [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.tuasaude.com/es/prueba-de-schiller/>
 43. Cervical Biopsy - Stanford Medicine Children's Health [Internet]. [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=cervical-biopsy-92-P09281>
 44. Martínez Sanz Óscar. Conización: qué es, síntomas y tratamiento | Top Doctors [Internet]. 2023 [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.topdoctors.es/diccionario-medico/conizacion#>
 45. David H. Barad. Pruebas para los trastornos ginecológicos - Salud femenina - Manual MSD versión para público general [Internet]. 2021 [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/salud-femenina/diagn%C3%B3stico-de-los-trastornos-ginecol%C3%B3gicos/pruebas-para-los-trastornos-ginecol%C3%B3gicos>
 46. Quintero Vega M, Cruz Gómez JF, Bastidas M, Márquez L, Puig Pons J. Detección y tipificación de virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR-RFLP. Rev obstet ginecol Venezuela [Internet]. 2019 [citado 13 de junio de 2024];25-31. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322008000100006&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
 47. Bonifaz D, Rocabado O. Identificación molecular de los VPH oncogénicos mediante PCR en tiempo real con sondas TAQMAN. Revista Científica de Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado 13 de junio de 2024];23(2). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v23n2/v23n2_a02.pdf
 48. Kit de Diagnóstico de ADN del Virus del Papiloma Humano VPH (23 Genotipos-PCR- Sonda de Fluorescencia) – Labomersa [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://labomersa.com/producto/kit-de-diagnostico-de-adn-del-virus-del-papiloma-humano-23-genotipos-pcr-sonda-de-fluorescencia/>

49. Zhingre Suárez AE, Peralta Armijos WS, Salazar Torres ZK, Cárdenas Heredia FR. Genotipos del Virus del Papiloma Humano en citología alterada del cuello uterino. *Revista Vive* [Internet]. 30 de agosto de 2022 [citado 11 de junio de 2024];5(14):565-72. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/vrs/v5n14/a22-565-572.pdf>
50. Patricia Romero F, Eugenio Ramírez V, Mónica Muñoz O, Paula Muñoz M, Carolina González L, Carolina Orellana C, et al. Lesiones anogenitales por Virus Papiloma Humano. Estudio de prevalencia en niños, niñas y adolescentes no vacunados. *Andes Pediatría* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 13 de junio de 2024];94(1):29-36. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/andesped/v94n1/2452-6053-andesped-andespediatr-v94i1-3534.pdf>
51. Magaña Reyes J, López Vera Y, Negrete Ruiz J, Portillo Esquivel A, Picazo Carranza AR, Tripp Gudiño JJ. Incidencia de Lesiones Cervicales de Alto y Bajo Grado Ocasionadas por el Virus del Papiloma Humano. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [Internet]. 4 de marzo de 2024 [citado 11 de junio de 2024];8(1):5417-31. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/9892/14555>
52. Osorio J, Montoya C, Pérez M, Cardona F. Características clínicas de adolescentes con alteraciones citológicas. *Revista obstet Ginecol* [Internet]. 2020 [citado 13 de junio de 2024];80(3). Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/og/v80n3/0048-7732-og-80-03-207.pdf>
53. Organización panamericana de la Salud. Virus del Papiloma Humano (VPH)-vacunación [Internet]. [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www3.paho.org/ecu/dmdocuments/VPHpreguntasrespuestas.pdf>
54. Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, Ruvalcaba-Ledezma JC, Ceruelos-Hernández M del CA, Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, et al. VPH: generalidades, prevención y vacunación. *Journal of Negative and No Positive Results* [Internet]. 2021 [citado 13 de junio de 2024];6(2):283-92. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2021000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
55. Tratamiento con imiquimod - Parc de Salut Mar [Internet]. [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.parcdesalutmar.cat/es/dermatologia/cures-tractaments/imiquimod/>

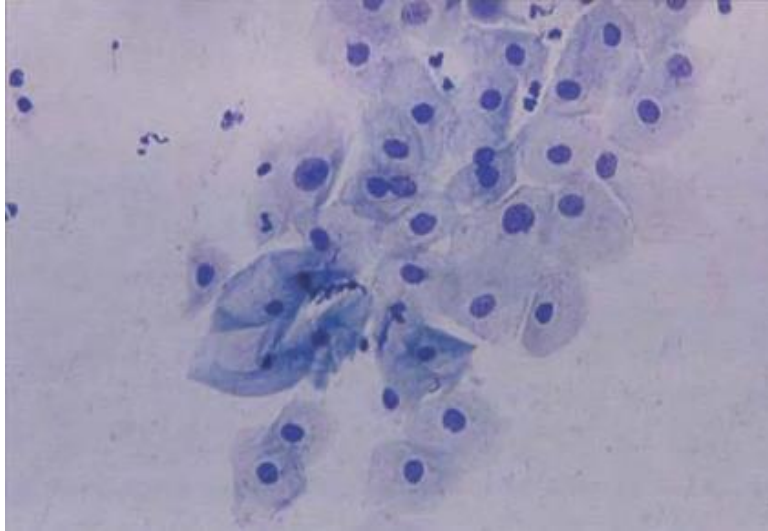
56. Muñoz-Trejo CA, Rosado-Rosado DV, Chuc-Gamboa MG, Aguilar-Pérez FJ, Martínez-Aguilar VM, Chávez-Cortéz EG, et al. Ácido tricloroacético como tratamiento para hiperplasia epitelial multifocal. *Revista mexicana de pediatría* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 13 de junio de 2024];88(5):192-5. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0035-00522021000500192&lng=es&nrm=iso&tlng=es
57. Casaco Viviana. Ventajas de la crioterapia para la eliminación de las verrugas - Blog SaludOnNet [Internet]. [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.saludonnet.com/blog/ventajas-de-la-crioterapia-para-la-eliminacion-de-las-verrugas/>
58. Sociedad Americana del cáncer. Cirugía para el cáncer de cuello uterino [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-cuello-uterino/tratamiento/cirugia.html>
59. Washington DC. Plan de Acción sobre la Prevención y el Control del Cáncer Cervicouterino 2018-2030 [Internet]. 2018. Disponible en: www.paho.org
60. Vista de Diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado del cuello uterino | Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM [Internet]. [citado 13 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/390/283>
61. Liu F, Chang L, Bai T, Liu X, Hu J. Association of human papillomavirus genotype distribution and cervical cytology: a cross-sectional study. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2021 [citado 19 de junio de 2024];149. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/association-of-human-papillomavirus-genotype-distribution-and-cervical-cytology-a-crosssectional-study/86809C246449950C29D9467233B8F7C8>
62. Instituto Nacional del Cáncer. Resultados anormales de las pruebas del VPH y de Pap para la detección del cáncer de cuello uterino [Internet]. 2023 [citado 18 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/deteccion/resultados-anormales-pruebas-vph-pap>
63. Peña M, Ecribano M, López Elga. Repercusión de las lesiones precursoras del cáncer de cérvix relacionadas con el virus de papiloma humano en nuestra población. *Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 6 de mayo

- de 2022 [citado 18 de junio de 2024];65:132-9. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v65-2022/n4/01%20Repercusion%20de%20las%20lesiones.pdf>
64. Park E, Kim JY, Choi S, Kim DS, Oh YL. Carcinogenic risk of human papillomavirus (HPV) genotypes and potential effects of HPV vaccines in Korea. *Sci Rep* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 9 de julio de 2024];9(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49060-w>
65. Sociedad Americana del Cáncer. La prueba de Papanicolaou [Internet]. 2020 [citado 9 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-cuello-uterino/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas-de-deteccion/prueba-de-papanicolaou.html>
66. Mayorga-Bautista CD, Romo-Rodríguez M del R, Villarreal-Ríos E, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L, Robledo-Abarca OM. Prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres de 15-25 años con el reporte de citología de infección por el virus del papiloma humano. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 18 de junio de 2024];89(12):949-55. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v89n12/0300-9041-gom-89-12-949.pdf>
67. Moreira Pincay MS, Baldeón Miranda EG, Arpi Alcívar AB, Loo Zambrano J, Soasty Vera R. Genotipificación del virus del papiloma humano y tipos de lesiones de cuello uterino en un hospital público de Durán. *Anatomía Digital* [Internet]. 15 de septiembre de 2023 [citado 11 de junio de 2024];6(3.3):26-41. Disponible en: <https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/AnatomiaDigital/article/view/2682/6719>
68. Magdaleno-Tapia J, Hernández-Bel P, Ortiz-Salvador JM, Casanova-Esquembre A, Lorca-Spröhnle J, Labrandero-Hoyos C, et al. Modificación de la prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en los condilomas acuminados tras la instauración de la vacuna profiláctica. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 19 de junio de 2024];113(9):874-80. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731022004690>
69. Organización Panamericana de la Salud. Virus del Papiloma Humano [Internet]. 2019 sep [citado 8 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/index.php?Itemid=270&alias=48228-preguntas->

- frecuentes-sobre-vph&category_slug=preguntas-frecuentes-sobre-enfermedades-prevenibles-por-vacunacion&lang=es&option=com_docman&view=download
70. Iriarte G, Orjuela J, Osorio W, Jiménez L. Detección de ARNm de oncoproteínas E6/E7 del Virus del Papiloma Humano en cáncer de cuello uterino [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/535/53568423012/html/>
 71. López C, Reyes M, Viscarra T, Buchegger K, Louise L, Aguayo F, et al. Detección e integración del virus del papiloma humano de alto riesgo en lesiones pre-neoplásicas en mujeres del sur de Chile: un estudio transversal [Internet]. Chile; 2024 [citado 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v41n1/0716-1018-rci-41-01-0027.pdf>

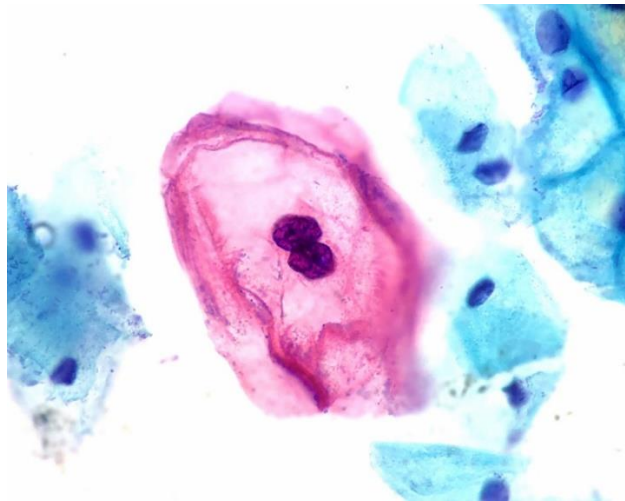
ANEXOS

Anexo 1. Células atípicas de significado indeterminado (ASC-US).



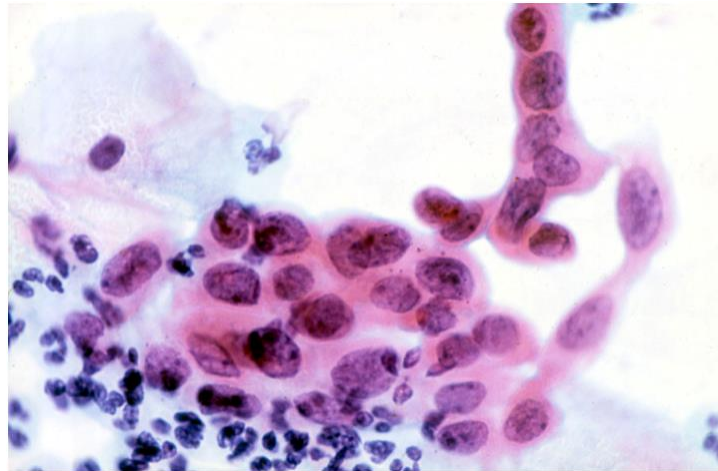
Fuente: <https://www.eurocytology.eu/es/course/atipias-en-celulas-escamosas-de-significado-incierto-ascus/>

Anexo 2. Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL).



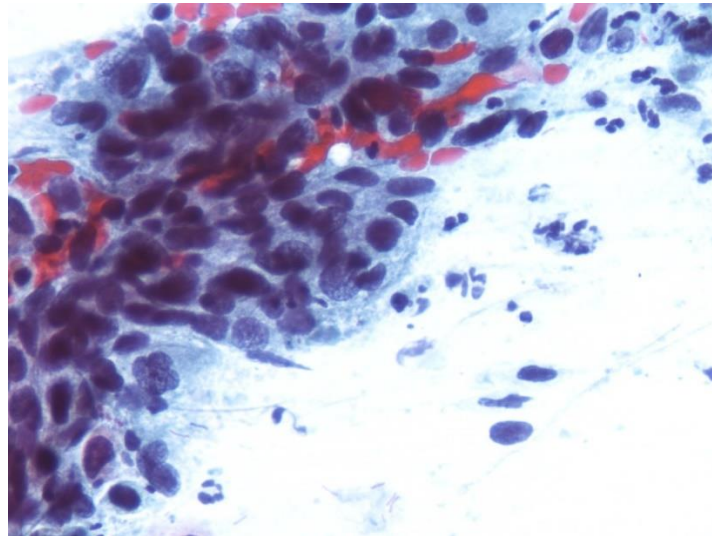
Fuente: <https://microbiologiaparhumanos.wordpress.com/2019/03/04/virus-papiloma-humano/>

Anexo 3. Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H).



Fuente: <https://lc.cx/ZQ8d4X>

Anexo 4. Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL).



Fuente:

<https://www.flickr.com/photos/97815254@N06/142094>

Anexo 5. Toma de muestra



Fuente: Camilla ginecológica para la toma de muestra

Anexo 6. Procesamiento de las placas obtenidas en la toma de muestra



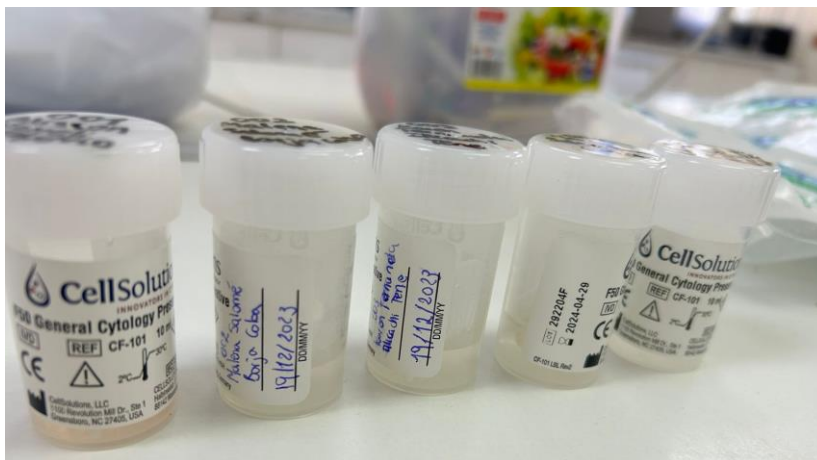
Fuente: Tinción Papanicolau

Anexo 7. Explicación de reacciones la detección de VPH

No	Mezcla de PCR	SI el canal FAM ≤ 39, es	SI el canal HEX ≤ 39, es	SI el canal ROX ≤ 39, es	SI el canal CY5 ≤ 39, es
1	VPH (16/18/33/39)	VPH 16	VPH 18	VPH 39	VPH 33
2	VPH (45/59/35/66)	VPH 45	VPH 59	VPH 35	VPH 66
3	VPH (51/52/53/68)	VPH 51	VPH 53	VPH 68	VPH 52
4	VPH (31/56/58/ β -globina)	VPH 56	VPH 58	β -globina	VPH 31
5	VPH (26/6/81/82)	VPH 6	VPH 82	VPH 26	VPH 81
6	VPH (11/42/43/73)	VPH 11	VPH 43	VPH 42	VPH 73

Fuente: Casa comercial Sansure Biotech

Anexo 8. Detección de muestras para genotipificación.



Fuente: Laboratorio de biología molecular.

Anexo 9. Parámetros del ciclo de PCR

Pasos	T°	Tiempo	Ciclos
Reacción enzimática UNG	50°C	2 min	1
Activación de la enzima Taq	94°C	5 min	1
Desnaturalización	94°C	15 seg.	45
Recocido, extensión, recolección de señales de fluorescencia.	57°C	30 seg.	
Refrigeración del dispositivo	25°C	10 seg.	1

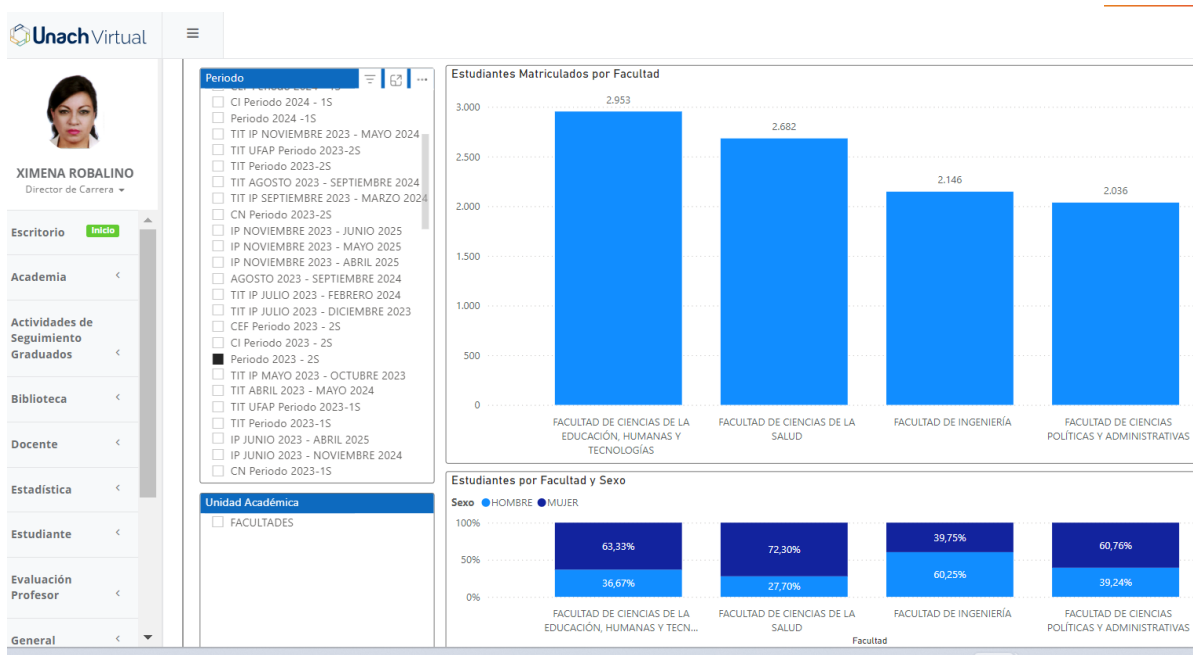
Fuente: Casa comercial Sansure Biotech

Anexo 10. Interpretación de resultados del kit Allplex™ HPV HR Detection

Analitos	Valor de Ct	Resultados
Blancos	≤ 43	Detectable (+)
	> 43 o N/A	No detectable (-)
IC	≤ 43	Detectable (+)
	> 43 o N/A	No detectable (-)


Fuente: Casa comercial Seegene.

Anexo 11. Estadística de la Facultad de Ciencias de la Salud periodo 2023-2S



Fuente: Sistema Informático de Control Académico

Anexo 12. Carta de aprobación definitiva del comité de ética de investigación en seres humanos.

 **Anexo 25**
Carta de aprobación definitiva- estudios observacionales/de intervención

Nombre del Investigador Principal: Gisnella María Cedeño Cajas.
INSTITUCIÓN A LA QUE PERTENECE: Instituto Posgrado de la Universidad Estatal del Sur de Manabí
ASUNTO: REVISIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN (observacional/intervención)
Por medio de la presente y una vez que el protocolo de investigación presentado por el (la) Sr (a) Gisnella María Cedeño Cajas, que titula "Determinación de los genotipos del VPH y los diferentes grados de lesiones citológicas en las estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo durante el periodo 2023-2025. Riobamba-Ecuador", ha ingresado al Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Instituto Superior Tecnológico Portoviejo, con fecha 21 de agosto 2023 (versión 1), y cuyo código asignado es 1692888695, luego de haber sido revisado y evaluado, dicho proyecto está **APROBADO** para su ejecución en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo durante el periodo 2023-2025. Riobamba. Ecuador al cumplir con todos los requerimientos éticos, metodológicos y jurídicos establecidos por el reglamento vigente para tal efecto.

Como respaldo de lo indicado, reposan en los archivos del CEISH-ITSUP, tanto los requisitos presentados por el investigador, así como también los formularios empleados por el comité para la evaluación del mencionado estudio.

En tal virtud, los documentos aprobados sumilado del CEISH-ITSUP que se adjuntan en físico al presente informe son los siguientes:









- Copia del protocolo de investigación "Determinación de los genotipos del VPH y los diferentes grados de lesiones citológicas en las estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo durante el periodo 2023-2025. Riobamba-Ecuador", Nro. de versión 2 #1692888695, fecha de aprobación 16 de septiembre 2023 y Nro. de hojas (27).
- Documento de consentimiento informado, Nro. de hojas (5).
- Otros Instrumentos presentados y aprobados, según sea el caso: Carta de autorización fecha de aprobación 28-07-2023 Nro de hoja 1, Carta de interés fecha 18-08-2023 Nro de hoja 2, Declaración de conflicto o no conflicto de intereses fecha 30-07-2023 Nro de hoja 1, Currículo Nro de hojas 23, Carta de compromiso del investigador principal fecha 18-08-2023 Nro de hojas 2, Solicitud de Evaluación Nro de hojas 1.

Cabe indicar que la información de los requisitos presentados es de responsabilidad exclusiva del investigador, quien asume la veracidad, originalidad y autoría de los mismos.

Así también se recuerda las obligaciones que el investigador principal y su equipo deben cumplir durante y después de la ejecución del proyecto en la (Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo):

- Informar al CEISH-ITSUP la fecha de inicio y culminación de la investigación.
- Presentar a este comité informes periódicos del avance de ejecución del proyecto, según lo estime el CEISH-ITSUP.
- Cumplir todas las actividades que le corresponden como investigador principal, así como las descritas en el protocolo con sus tiempos de ejecución, según el cronograma establecido en dicho proyecto, vigilando y respetando siempre los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos aprobados en el mismo.
- Aplicar el consentimiento informado a todos los participantes, respetando el proceso definido en el protocolo y el formato aprobado.
- Al finalizar la investigación, entregar al CEISH-ITSUP el informe final del proyecto.

Atentamente,

 Dra. Mabel Sánchez Rodríguez Presidenta del CEISH-ITSUP	 Dr. Roberth Zambrano Santos Secretario del CEISH-ITSUP	
 Carcelá Moreno y América PORTOVIEJO, GUAYAS	 593-5-2632914	 097 894 7099
	 www.itsup.edu.ec	

Fuente: Comité de bioética