



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

Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en Ciencias de la Salud en
Laboratorio Clínico e Histopatológico

Título

Resultados de técnicas citológicas y moleculares para el diagnóstico del Virus del
Papiloma Humano

Autores:

Guamaní Carrillo Thalía Lissette
Nieves Luzuriaga Jordi Ayrton

Tutora:

MgS. Yisela Carolina Ramos Campi

Riobamba, Ecuador

2022

DERECHOS DE AUTORIA

Nosotros, *Guamaní Carrillo Thalía Lissette* con cédula de ciudadanía *185045079-0* y *Nieves Luzuriaga Jordi Ayrton* con cédula de ciudadanía *150126308-9*, autores del trabajo de investigación titulado: **Resultados de técnicas citológicas y moleculares para el diagnóstico del Virus del Papiloma Humano**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

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

En Riobamba, 08 de julio del 2022.



Srta. Thalía Lissette Guamaní Carrillo
ESTUDIANTE
C.I. 185045079-0



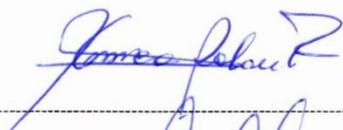
Sr. Nieves Luzuriaga Jordi Ayrton
ESTUDIANTE
C.I. 150126308-9

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **Resultados de técnicas citológicas y moleculares para el diagnóstico del Virus del Papiloma Humano**, presentado por *Guamaní Carrillo Thalia Lissette* con cédula de ciudadanía *185045079-0* y *Nieves Luzuriaga Jordi Ayrton* con cédula de ciudadanía *150126308-9*, certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos; en Riobamba, 08 de julio del 2022.

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



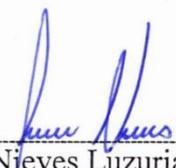
Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO



MgS. Yisela Carolina Ramos Campi
TUTORA



Srta. Thalia Lissette Guamaní Carrillo
ESTUDIANTE
C.I. 185045079-0



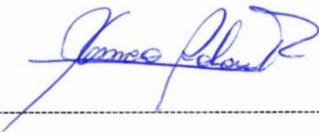
Sr. Nieves Luzuriaga Jordi Ayrton
ESTUDIANTE
C.I. 150126308-9

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **Resultados de técnicas citológicas y moleculares para el diagnóstico del Virus del Papiloma Humano**, presentado por *Guamaní Carrillo Thalía Lissette* con cédula de ciudadanía *185045079-0* y *Nieves Luzuriaga Jordi Ayrton* con cédula de ciudadanía *150126308-9*, bajo la tutoría de la 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, 08 de julio del 2022.

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



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO



MgS. Yisela Carolina Ramos Campi
TUTORA





CERTIFICACIÓN

Que, **Guamaní Carrillo Thalía Lissette** con CC: **1850450790** y **Nieves Luzuriaga Jordi Ayrtón** con CC: **1501263089**, estudiantes de la Carrera **Laboratorio Clínico e Histopatológico**, **No Vigente**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **"Resultados de técnicas citológicas y moleculares para el diagnóstico del Virus del Papiloma Humano"**, cumple con el **3 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 30 de Mayo del 2022

MgS. Yisela Carolina Ramos Campi
TUTORA

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios por darme la oportunidad de la vida. A mis padres Blanca y Jaime; quienes, con todo su afán y sacrificio día con día, me brindaron apoyo incondicional durante toda mi formación académica. Por confiar en mis capacidades, esfuerzo y sacrificio; siendo mi fuente de inspiración para alcanzar mis objetivos.

Thalía Lissette Guamaní Carrillo

Dedicando el presente trabajo a Dios por la vida, salud y fuerza para realizar mis metas y objetivos, a mis padres Liliana Luzuriaga y José Nieves por su sacrificio permanente; brindándome su apoyo constante durante toda mi formación académica universitaria, siendo mi inspiración de servicio a la sociedad como profesional de la Salud. A mi hermana Yaritza Nieves que confía en mis capacidades, esfuerzo y sacrificio, para ser su fuente de inspiración y que ella en un futuro también pueda alcanzar sus objetivos.

Jordi Ayrton Nieves Luzuriaga

AGRADECIMIENTO

Primeramente, agradezco de manera muy especial a mis Padres por ser el pilar fundamental y la razón de mi existencia.

A mi querida y valiosa Institución la Universidad Nacional de Chimborazo; quien, me abrió las puertas para darme la oportunidad de desarrollarme académicamente.

A sus autoridades y docentes, quienes me brindaron conocimientos previos, sabidurías y experiencias para formarme como profesional de la salud, cumpliendo así mi anhelado objetivo.

Thalía Lissette Guamaní Carrillo

Agradezco de forma especial a la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo por darme la oportunidad de estudiar la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico, a sus docentes y autoridades por otorgarme sus conocimientos, sabidurías y experiencias para formarme como un profesional de la salud para ayudar a la sociedad.

Jordi Ayrton Nieves Luzuriaga

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	14
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	19
1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	19
1.1. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	19
1.2. CICLO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	19
1.3. CLASIFICACIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO	20
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	20
1.4.1. FORMAS DE TRANSMISIÓN	20
1.4.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS	20
1.4.3. FACTORES DE RIESGO	21
2. DIAGNÓSTICO	21
- CITOLOGÍA.....	21
- COLPOSCOPIA	22
2.1. PRUEBAS DE ADN VIRAL	22
- REACCIÓN DE LA CADENA DE LA POLIMERASA (PCR).....	22
- CAPTURA DE HÍBRIDOS.....	23
- HIBRIDACIÓN <i>IN SITU</i>	23
3. CÁNCER DE CUELLO UTERINO (CCU)	24
3.1. GENERALIDADES.....	24
3.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD	24
4. TRATAMIENTO.....	24
5. PREVENCIÓN.....	24
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	26
MODALIDAD DE INVESTIGACIÓN	26
POBLACIÓN	26
MUESTRA	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
MÉTODO DE ESTUDIO.....	27
TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS	28
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y SELECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	29
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
HALLAZGOS CITOLÓGICOS Y MOLECULARES DE PACIENTES PORTADORAS DEL VPH.....	30
GENOTIPOS MÁS COMUNES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	37

USO DE LAS PRUEBAS MOLECULARES PARA LA DETERMINACIÓN DE VPH.....	45
VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE LAS TÉCNICAS MOLECULARES Y CITOLÓGICAS	49
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	53
CONCLUSIONES.....	53
RECOMENDACIONES	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Virus del papiloma humano ilustrativo.....	64
ANEXO 2. Clasificación de los genotipos del vph.....	65
ANEXO 3. Pruebas de diagnóstico para detectar vph	67
ANEXO 4. Vacuna para el virus del papiloma humano – gardasil.....	69

RESUMEN

La infección por el virus del papiloma humano es una causa importante de morbilidad y mortalidad en mujeres, siendo el principal factor etiológico del cáncer cervicouterino en países en vías de desarrollo. El objetivo principal es considerar sobre los resultados de las técnicas citológicas y moleculares que se emplean para el diagnóstico del Virus del Papiloma Humano. Los métodos utilizados fueron de diseño documental–bibliográfico, nivel transversal descriptivo, con búsqueda en bases de datos científicos como: Scopus, Scielo, Medigraphic, Google Académico y Libros; aplicando criterios de inclusión y exclusión, seleccionando 50 bibliografías para el análisis y la correlación entre las dos pruebas mencionadas para el diagnóstico oportuno de VPH. Como resultados obtenidos se resalta hallazgos citológicos anormales entre el 1–70% en lesiones de alto y bajo grado respectivamente, mientras que los genotipos más hallados a nivel mundial son VPH oncogénicos de tipo 16 y 18 mayores al 70%, en menor valor LR-VPH. La sensibilidad y especificidad por la combinación de estas pruebas de diagnóstico es del 100%, siendo muy efectivo para VPH. Se concluye que el empleo en conjunto de estos dos métodos mejora la calidad de rendimiento en lesiones precancerosas y cancerosas. Siempre y cuando se apliquen pruebas moleculares avaladas por instituciones internacionales como FDA, CE y AVAGENT. Debido a que estas se han incrementado hasta un 60% durante el 2020 y es fundamental que sean sometidas a estudios comparativos con pruebas como Cobas y hc2 para asegurar el rendimiento, la calidad y la confiabilidad de los resultados.

Palabras claves: Virus del Papiloma Humano, Pruebas Moleculares, Cáncer cervicouterino, Diagnóstico, Prevención.

ABSTRACT

Human papillomavirus infection is an important cause of morbidity and mortality in women, being the main etiological factor of cervical cancer in developing countries. The main objective is to consider the results of the cytological and molecular techniques used to diagnose Human Papillomavirus. The methods used were documentary-bibliographic design, descriptive cross-sectional level, with search in scientific databases such as Scopus, Scielo, Medigraphic, Google Scholar, and Books; applying inclusion and exclusion criteria, selecting 50 bibliographies for analysis and correlation between the two tests mentioned for timely diagnosis of human papillomavirus. As results obtained, abnormal cytological findings between 1–70% in high and low-grade lesions respectively, while the most found genotypes worldwide are oncogenic human papillomavirus type 16 and 18 greater than 70%, in lower LR-VPH value. The sensitivity and specificity of the combination of these diagnostic tests is 100%, being very effective for Genital human papillomavirus. It is concluded that the joint use of these two methods improves the quality of performance in precancerous and cancerous lesions. As long as molecular tests endorsed by international institutions such as FDA, CE and AVAGENT are applied. Because these have increased up to 60% during 2020, they must be subjected to comparative studies with tests such as Cobas and hc2 to ensure results' performance, quality, and reliability.

Keywords: Human papilloma virus, Molecular tests, cervical cancer, diagnostic, Prevention

KERLY
YESENIA
CABEZAS
LLERENA



Reviewed by:

Mgs. Kerly Cabezas

ENGLISH PORFESSOR

C.C 0604042382

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano o VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*, tiene doble cadena circular, no encapsulado e icosaédrico de cápside proteica. Por lo general este virus se reproduce en el núcleo de las células epiteliales^{1,2}. Tiene la característica de formar lesiones verrugosas de tipo benignas o malignas que pueden aparecer en la mucosa oral, nasal, perianal, vaginal y cervicouterino^{2,3}. Los VPH genitales son transmitidos por vía sexual, entre los genotipos más frecuentes están VPH-16 y VPH-18^{2,4}.

Afectando principalmente a mujeres jóvenes con vida sexual activa, originándose con más frecuencia la infección dentro de los primeros años de actividad sexual. Siendo en mujeres menores de 30 años con un 20–30% y muy por debajo del 10% en mujeres mayores de 50 años de edad^{1,2}. Muchos estudios han demostrado que existe una forma de transmisión por vía placentaria o durante el parto natural en mujeres portadoras del virus^{2,4}.

El VPH fue descubierto en 1976 el investigador Harald zur Hausen y sus colaboradores siendo pioneros en la investigación del VPH con relación al cáncer^{2,5}. Ellos detectaron y aislaron los virus oncogénicos por su estrecha similitud con el herpes simple tipo 2, pero siendo descartada dicha hipótesis⁵. Con el desarrollo tecnológico, zur Hausen y sus colaboradores consiguen identificar diferentes subtipos, clasificándolos sucesivamente con ayuda de ensayos de hibridación y restricción⁵.

A nivel mundial este tipo de patología actúa especialmente en mujeres entre los 15–25 años^{1,6}. Entre los serotipos más representativos están los VPH 16–18, siendo el 70% de los cánceres de cuello uterino. Y para lesiones cervicales de alto grado entre un 41-67%; mientras que, para lesiones cervicales de bajo grado hasta el 32%¹.

Según la International Papiloma virus Society menciona: “al cáncer de cérvix en el cuarto lugar entre las neoplasias de alta incidencia a nivel mundial y con el 85% de ocasionar muertes en países en vías de desarrollo durante el año 2014 registrado por la OMS”³. En Estados Unidos para el año 2009, se menciona 5,5 millones de casos nuevos al año, con

prevalencia de 20 millones de personas con 20–40% de mujeres sexualmente activas que tienen VPH¹.

En el caso de citología normal en mujeres, manifiestan una prevalencia del 10,2% a nivel mundial^{1,4}. En África con un 22,4%, en América de un 13%, en Europa de un 8,2% mientras que en Asia es del 7,9%¹, mencionado en un estudio durante el año 2007. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2013, sugiere que al menos el 80% de la población sexualmente activa se infectará con VPH alguna vez en su vida⁴.

En Latinoamérica el VPH alcanza una prevalencia del 16,1%; en el caso de México, se reporta 14,4% en mujeres. La mayor incidencia está en mujeres entre los 25–65 años, siendo los genotipos de alto riesgo los promotores del cáncer cervicouterino (CACU). Por ello, México ha efectuado mecanismos gratuitos de prevención del VPH llegando a una cobertura de apenas el 16% debido a dificultades socioeconómicas⁷.

También países como Nicaragua, Honduras, El Salvador y Bolivia exhiben una incidencia mayor del 35% en cada 100 000 habitantes. En Puerto Rico tiene una tasa de mortalidad de 4 muertos en cada 100 000 durante las cuatro últimas décadas⁸. En el caso de Chile entre el 2003–2007 tuvo una incidencia de 14,6% por cada 100 mil habitantes siendo el cuarto cáncer más común⁹.

En Ecuador la incidencia de VPH fue alta durante el año 2009, provocando cáncer de cuello uterino y originando la muerte de 664 mujeres según un reporte del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), dado a conocer en el año 2012¹⁰. Se estima que en al menos dos mil mujeres podrían tener nuevos casos de este tipo de patología. Siendo a nivel del estado ecuatoriano como el segundo en ocasionar la muerte por cáncer de cuello uterino y el tercero en incidencia del VPH⁴. Estudios previos muestran un 86% de prevalencia en lesiones cervicales cancerosas/precancerosas en 164 mujeres con un 41,8% del VPH-16 y 30,5% del VPH 58¹⁰.

En la provincia de Chimborazo todavía no existen datos estadísticos relacionados con el virus del VPH; sin embargo, según Pagano y Ramírez mencionan que: “En sus estudios realizados durante el año 2016–2018, muestra alta influencia de los serotipos VPH–16 y VPH–18 en nuestra ciudad”¹¹.

Ecuador a nivel mundial se sitúa entre el lugar 12 y 14 en comparación con otros países, la ciudad más afectada de la región es Quito ocupando el primer lugar, seguida por la ciudad de Cuenca según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)-2013. Un estudio ejecutado por Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) en febrero del 2016; reveló en 1 581 muestras cervicales un 43,58% de positividad para VPH. Siendo los genotipos habituales el VPH 16, 3 y 11 relacionados exclusivamente con las lesiones cervicales¹⁰. Estimando así, que cada semana mueren cerca de 17 mujeres por cáncer de cuello uterino. Por lo que, se comprueba por la IARC, que cada año hay 1 200 nuevos casos y 300 muertes relacionadas con el virus⁴.

Para el año 2018 SOLCA, efectuó la genotipificación para confirmar o descartar la presencia del VPH; ya que, reveló mayor sensibilidad y especificidad que la prueba tradicional Papanicolaou. Demostrando que en el mundo un tercio de los cánceres de cérvix provinieron de mujeres con diagnóstico de Papanicolaou negativo¹².

Se aconseja que la genotipificación del VPH constituya una nueva herramienta de tamizaje primario permitiendo comprobar la presencia del virus y qué tipo de VPH corresponde. Ya que no todas las cepas son de alto riesgo, pero estas deben estar en constante observación. Sin embargo, no descarta el uso de la prueba Papanicolaou, por lo que esta aportó en la reducción de la incidencia y mortalidad en CACU¹².

La aplicación de pruebas moleculares para VPH, permite establecer un diagnóstico temprano sobre el examen convencional de Papanicolaou. Debido a sus resultados tardíos en cuanto a la diseminación vírica del VPH, ayudando a dar un tratamiento temprano y oportuno a las pacientes disminuyendo la progresión del virus.

El virus del papiloma humano es una de las infecciones más frecuentes en la formación de cáncer de cuello uterino, transmitido por relaciones sexuales. Este virus presenta alrededor de 200 genotipos siendo los más frecuentes VPH 16 y 18; que promueven, la mayor parte de lesiones precancerosas. Estas lesiones aparecen en forma de verrugas que pueden mostrarse tanto en regiones genitales como también cutáneas, orales y nasales.

El virus penetra hacia las células donde realiza su desarrollo viral. Entre los factores de riesgo están el tabaquismo, alcoholismo, sexualidad precoz, embarazos tempranos, deficiencia inmunológica y promiscuidad. Por otra parte, entre las pruebas diagnósticas se encuentra la citología cérvico vaginal o citología líquida en conjunto con análisis moleculares identificando lesiones epiteliales.

En la mayoría de las veces este tipo de patología es asintomática, puede pasar inadvertidas e incluso pueden ser combatidas por el mismo organismo y ser eliminadas por sí solas. En algunos casos permanece en período de ventana de hasta dos años. Sin embargo, en pacientes portadoras del virus, pueden presentar picazón leve, dolor durante el coito y flujo vaginal. En caso de que el virus progrese más de dos años, por lo general aparecen verrugas genitales asociadas al desarrollo de cáncer cérvico-uterino.

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador con respecto a la prevención del VPH, menciona el derecho a la vacunación con el programa de inmunizaciones. En la que se aplicará dos dosis para pacientes mujeres tanto adultas como niñas y adolescentes previniendo agentes oncogénicos totalmente gratuito.

La investigación propuesta buscó conceptos teóricos acerca de los resultados de las técnicas citológicas y moleculares del virus del papiloma humano. Lo que es posible con ayuda de fuentes bibliográficas de actualización como en Scopus, Scielo, Google Académico entre otros sitios de alta relevancia científica.

¿Es importante el análisis conjunto de los resultados citológicos y moleculares en la determinación del virus de papiloma humano en etapa temprana en pacientes que padecen dicha infección?

El aporte del presente trabajo se concentra en el uso de técnicas citológicas y moleculares en la detección temprana del virus del papiloma humano. La cual se desarrolló de forma bibliográfica toda la información recopilada. Estos métodos son muy importantes debido a que mejoran la sensibilidad y especificidad para un diagnóstico temprano del virus. La utilidad de estas pruebas es que además de evaluar el estado citológico de células epiteliales cervicales también permite detectar los diferentes genotipos.

Y a tener mayor confiabilidad en los resultados; ya que, al implementar estos dos métodos heterogéneos se evitará complicaciones graves a futuro. Como es el desarrollo del cáncer de cuello uterino; debido a que, en un 99% es provocado por VPH. También es importante conocer la aplicación de pruebas moleculares principalmente que tipo de insertos son los más aplicados y como estos son realizados. Para analizar la forma de su interpretación en cuanto a los resultados.

Con la compilación en el presente documento este sirve como fuente de información para estudiantes y profesionales provenientes del área de Salud. También para mujeres con la finalidad de reforzar conocimientos acerca del VPH, sus signos, síntomas, clasificaciones genotípicas, diagnósticos, posibles tratamientos y sus prevenciones.

Este proyecto de investigación tiene como objetivo general, considerar los resultados de técnicas citológicas y moleculares que se emplean para el diagnóstico del Virus del Papiloma Humano. Con esta idea principal se estableció las siguientes acciones:

- Determinar los hallazgos citológicos y moleculares de pacientes portadoras del VPH mediante el empleo de dichas técnicas.
- Identificar los genotipos más comunes en personas infectadas con VPH por medio de la genotipificación del virus.
- Argumentar acerca del uso de pruebas moleculares para la determinación de VPH mediante el uso de técnicas con fuentes de datos científicas y confiables.
- Y cuestionar acerca de las ventajas y desventajas del uso de las técnicas moleculares y citológicas mediante revisiones científicas–bibliográficas.

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO

1. Virus del Papiloma Humano

1.1. Características del Virus del Papiloma Humano

Pertenece al género *Papillomavirus*, es un virus desnudo, no manifiesta envoltura y tiene un diámetro aproximadamente de 52–55 nm. Posee una cápside proteica icosaédrica (poliedros regulares de 20 caras triangulares, 30 aristas y 12 vértices), conformada por 72 capsómeros dándole una forma casi esférica^{13,14,15}. Su genoma contiene ácido desoxirribonucleico (ADN) circular-covalente cerrada de doble hebra con 8.000 pb y peso molecular de $5,2 \times 10^6$ daltons^{14,15}.

Consta de ocho marcos de lectura abiertos (ORF), transcritos de una sola hebra de ADN que son expresados por ARNm policistrónicos. Su ADN se divide en tres secciones: región de control (LCR, long control region), región temprana E (early) y una región tardía L (late)^{14,15}.

En la región E se transcriben las proteínas E1–E2, encargadas de la replicación viral y expresión génica. Mientras que las proteínas a cargo de paralizar el ciclo celular de la célula hospedera y el proceso carcinogénico son la E6–E7, importantes en la proliferación celular. Los componentes de la cápside viral son codificados del 95–5% por las proteínas L1–L2^{13,14}. Ver en anexo 1 la estructura genómica del Virus del Papiloma Humano.

1.2. Ciclo de la infección por Virus del Papiloma Humano

La infección comienza en la capa basal del epitelio por medio de micro-abrasiones que alteran la barrera epitelial. El virus para sobrevivir invade las células basales con alta capacidad de proliferación; replicándolo y liberando a los viriones. Existen VPH con mecanismos que lo ocultan del sistema inmune; como durante su ciclo intraepitelial evadiendo respuesta inflamatoria^{2,16}.

Estos mecanismos hacen que el sistema inmunológico no identifique al virus de 8–12 meses, en etapas tardías aparecen desde inflamaciones crónicas hasta lesiones cancerígenas. El virus generalmente se revela entre 1–2 años, un 20% desarrollando LSIL/HSIL, especialmente por la susceptibilidad de las células cervicales a ser invadidas por el VPH^{2,16}.

1.3. Clasificación del Virus papiloma Humano

Hay alrededor de 200 genotipos de VPH, muchos aún no han sido completamente secuenciados y solo 100 han sido identificados en humanos. Estos originan verrugas o papilomas benignas tipo cutánea o mucosas, colonizan tejidos epiteliales generando enfermedades neoplásicas o tumores invasivos de alto riesgo denominados oncogénicos^{14,15,16}.

Los diferentes genotipos se clasifican sobre la base del grado de homología de las secuencias nucleotídicas del DNA con prototipos preestablecidos. En el anexo 2 se muestra la clasificación de los VPH con riesgo oncogénico y otras enfermedades asociadas^{8,14,15}.

1.4. Manifestaciones clínicas

1.4.1. Formas de transmisión

Se transmite exclusivamente por vía sexual o por transmisión congénita durante el parto de madre a hijo. La persistencia media del virus es alrededor de un año, mientras que los genotipos de bajo riesgo presentan una menor duración. Si existe una persistencia de la infección suele ser un requisito para el desarrollo de una neoplasia intraepitelial cervical^{4,15}.

1.4.2. Signos y síntomas

La mayoría de las infecciones causadas por VPH, suelen ser asintomáticas. Pueden eliminarse por sí solas o permanecer hasta dos años en estado latente. Pero puede activarse en caso de inmunosupresión fisiológica durante el embarazo o en personas inmunodeprimidas. Sin embargo, hay mujeres que pueden presentar picazón leve, dolor durante el coito o flujo vaginal^{4,17}.

En infecciones perseverantes con dos años sin sintomatología, formará verrugas genitales no malignas; si no son tratadas puede desarrollar cáncer uterino. Si presenta sintomatología puede manifestarse como verrugas genitales y ardor durante meses. Siendo de aspecto y forma de coliflor en el área genital pudiendo llegar a la zona anal¹⁷.

1.4.3. Factores de riesgo

Los factores que están relacionados a dicha patología son^{13,18}:

- Inicio precoz de actividad sexual
- Tabaquismo
- Paridad
- Múltiples compañeros sexuales. En mujeres con una única pareja sexual, la presencia de VPH, puede observarse entre 17–21%; mientras que, en mujeres con más de cinco parejas sexuales aumenta hasta un 69–83%
- El pertenecer a grupos sociales marginales (prostitutas, drogadictos/as, privados/as de libertad, nivel socio económico bajo o portadoras del VIH)
- Uso de anticonceptivos orales u hormonales (>5 años)

2. Diagnóstico

Existen diversos métodos que ayudan para dar un diagnóstico del VPH, esta se aplicará en base a los criterios técnicos que se requiera o disponga¹⁵. En el anexo 3 se detalla las técnicas que se pueden emplear en la detección de VPH.

- Citología

Consta de dos métodos: citología vaginal convencional (Test Papanicolaou), empleada como prueba screening de diagnóstico precoz del cáncer uterino. Sin embargo, no se considerada como prueba diagnóstica. Cuando hay resultados positivos o sospechosos de lesiones pre-cancerígenas, se recomienda usar colposcopia y biopsias de la lesión para confirmar el diagnóstico¹⁰.

El segundo método más efectivo es la citología líquida que reduce y corrige falsos negativos; este método, emplea un proceso automatizado. Las células son transferidas a un medio conservante donde se fijan, dispersan y homogenizan, formándose una capa fina de células sin artefactos y conservadas. Su aplicación suele ser costosa a diferencia de la citología convencional¹⁹.

- **Colposcopia**

Corresponde a un estereomicroscopio binocular que tiene una fuente de luz que identifica vasos sanguíneos anómalos relacionado a una neoplasia intraepitelial. Establece alteraciones como epitelio blanco, vasos anómalos y lesiones epiteliales evaluado totalmente la región de transformación escamo-columnar. También realiza una biopsia del sitio de la lesión con citología anormal juntamente con una prueba de detección de VPH^{10,20}.

2.1. Pruebas de ADN Viral

Empleadas en la detección del VPH de alto riesgo como un complemento de la citología convencional. Es realizado en mujeres mayores a 30 años, con un diagnóstico citológico vaginal indeterminado y citología no asociada a VPH¹⁵. El análisis puede hacerse en muestras en fresco (células por cepillado) o fijación celular (cortes histológicos)¹⁴.

- **Reacción de la cadena de la polimerasa (PCR)**

Este método aplica el PCR-RFP donde la muestra con ayuda de cebadores, amplifica un fragmento de 450pb del genoma viral específicamente la región L1¹⁴. Según el inserto para PCR cobas® HPV Test por Roche los resultados que arroja son Positivo o Negativo para VPH alto riesgo^{20, 21}. Existen otros insertos que pueden variar en su interpretación en base a la casa comercial que se aplique el análisis.

Con una alta sensibilidad la prueba de ADN-HPV de alto riesgo puede presentar depósitos de partículas víricas que no den una infección real. Por ello, la importancia de combinarla con un estudio citológico o histológico para el diagnóstico de VPH o por posibles resultados falsos positivos¹⁶. Las pruebas más representativas están PCR-RFLP usando cebadores

MY9,11, PCR-hibridación en dot–blot con cebadores GP5+, 6+, Hibridación *in situ* y Captura de Híbridos¹⁴.

Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en su Documento de Consenso del 2014 menciona: “la prueba inicial que se debe utilizar para el cribado poblacional de CCU debe ser la prueba de detección del VPH. Siendo remarcable que no se debe comenzar el cribado antes de los 25 años, sino entre los 25–30 años como una prueba inicial por la elevada prevalencia de infección por el VPH en esta edad. Y que, a partir de los 30 años como se ha comentado previamente la prueba de detección del VPH es la opción preferente; porque, es la que aporta mayores beneficios”²².

- **Captura de híbridos**

Un reactivo comercial con fundamento en estado líquido, la muestra se trata con solución alcalina desnaturalizada he hibridación con alta exigencia del medio. Dado principalmente por la mezcla de ribosomas de bajo y alto riesgo del VPH formando híbrido ADN–ARN. Este se reconoce con un conjugado de anticuerpo monoclonal con fosfatasa alcalina, el revelador aplica un sustrato quimio–luminiscente y la luz es medido con un luminómetro¹⁴.

La prueba no cuantifica solo identifica la presencia del virus de bajo, alto riesgo oncogénico o una coinfección de una muestra. Pude aplicarse una semi–cuantificación del ADN viral con un reporte positivo o negativo de la lectura¹⁴.

- **Hibridación *in situ***

Técnica donde identifica el ADN viral presente en células fijadas sobre un portaobjetos o de cortes histológicos usando sondas marcadas no radioactivas. Dichas sondas dependerán del marcador requerido de tipo biotiniladas (reacción inmunoenzimática), siendo positivo con la observación de color en el núcleo celular. El ensayo visualiza la morfología celular, el diseño del tejido y la distribución del ADN, es útil en determinaciones retrospectivas de materiales archivados¹⁴.

3. Cáncer de Cuello Uterino (CCU)

3.1. Generalidades

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una neoplasia generada en la zona de unión escamocolumnar del epitelio cervical causado por VPH. Frecuentemente se presenta en mujeres de 40–50 años y es considerado el tercer cáncer ginecológico más frecuente^{14,18}.

3.2. Incidencia y Mortalidad

En Ecuador es el segundo cáncer más frecuente después del cáncer de mama¹⁸. Durante el año 2012 a nivel mundial presentó una estimación de 528 000 nuevos casos y para el 2020, se incrementó a 609 000 nuevos casos de CCU. Este tipo de cáncer se produce en las regiones menos desarrolladas representando el 12 % de todos los cánceres que afectan a la mujer^{10,22}.

Cada año en el país se diagnostican cerca de 1 600 nuevos casos. De estos 650 pacientes murieron en el año 2014¹⁸.

4. Tratamiento

Hay tratamientos auto–aplicables de tipo tópicos como: la solución podofilotoxina 0,5% y la imiquimod 5%, pero generan efectos adversos como dolores y reacción local^{9,23}. Y los tratamientos aplicados por el personal de salud, como el uso de ácido tricloroacético tópico en solución del 80-90% semanalmente combate verrugas externas. Entre otras terapias más aplicadas están la crioterapia, escisión electro–quirúrgica inmediata (LEEP), escisión quirúrgica y ablación^{9,14,23}.

5. Prevención

Con investigaciones sobre la proteína mayor de la cápside L1, se implementó la creación de la vacuna debido a su auto–ensamble de formación de viriones. Dichos viriones similares al original, pero sin contener el ADN viral anulando su transmisión e infección, pero generando respuesta inmunológica de anticuerpos neutralizantes. Inicialmente con análisis en vacunas monovalentes presentaron seroconversión en todos los vacunados, respuesta inmune mayor a quienes se infectan de forma natural^{14,15}.

Existen vacunas multivalentes disponibles a nivel mundial siendo la vacuna bivalente (Cervarix®) y la vacuna tetravalente (Gardasil®) visto en el anexo 4. Son confiables, aceptables y con una alta protección del 100% ante infecciones del subtipo VPH 16–18, causante de neoplasias cervicales intraepiteliales. El caso de las vacunas tetravalentes actúa también ante verrugas genitales de los subtipos VPH 6–11, siendo altamente recomendada su aplicación^{14,15,24}.

CAPÍTULO III.

METODOLOGÍA

Modalidad de investigación

El presente proyecto se realizó en base al modelo metodológico:

- **Enfoque:** Fue de tipo cualitativo debido a que se realizó una recopilación de diversas fuentes bibliográficas con análisis y síntesis de las mismas, provenientes de otras investigaciones sin profundizar mayormente en datos estadísticos.
- **Nivel:** Consistió de tipo descriptivo debido a que toda la información recopilada proviene de datos científicos correlacionado al tema de estudio.
- **Diseño:** De tipo documental–bibliográfico; mediante, la recopilación bibliográfica de artículos científicos en bases de datos donde se analizó y argumentó toda la información obtenida.
- **Secuencia:** Transversal debido a que el análisis fue realizado en una etapa temporal establecida y una sola recopilación general de resultados.
- **Cronología de los hechos:** De tipo retrospectivo, debido a que partió de investigaciones previas, ya realizadas por otras indagaciones u autores; donde, se realizó un recopilatorio en general.

Población

La población de estudio estuvo constituida por 74 fuentes bibliografías consultadas de fuentes de datos de investigación científica con determinado rango de tiempo desde 2014 al 2021. Registrados en bases de datos científicos: constando de 10 artículos en Scopus, 6 ProQuest, 9 Scielo, 1 PubMed, 33 Google Académico, 4 Medigraphic, 3 Journals, 2 Redalyc, 2 Repositorios, 3 Libros y 1 Sitio Web.

Muestra

Para el proyecto de investigación dentro de los criterios de inclusión se obtuvo una muestra de 52 documentos actualizados; siendo los más importantes con referente al tema de investigación. Obteniendo 7 artículos de Scopus, 1 ProQuest, 6 Scielo, 25 Google Académico, 3 Medigraphic, 3 Journals, 2 Redalyc, 1 Repositorios, 3 Libros, 1 Sitio Web.

Criterios de inclusión

- Estudios relacionados al diagnóstico citológico y molecular de VPH entre los años 2013–2021.
- Artículos provenientes de bases de datos científicos, confiables y actualizados como Scopus, Scielo, PudMed, entre otros.
- Libros que fueron publicados en los últimos 10 años.
- Insertos relacionados a las casas más aplicadas según la región donde se encontró la información.
- Artículos científicos que se deba realizar un pago para su visualización.

Criterios de exclusión

- Artículos que no correspondan de manera directa y total a la información requerida en el tema de investigación.
- Información científica que fue publicada antes del año 2012.
- Fuentes bibliográficas que no provengan de bases científicas acreditadas o que se encuentren incompleto su contenido.

Método de estudio

Se aplicó el método teórico en la que se realizó una recopilación bibliográfica mediante el razonamiento y compilación de las bases de datos científicas, acerca del resultado de las técnicas moleculares y citológicas para el diagnóstico de virus del papiloma humano.

Técnica y procedimientos

En cuanto a la técnica empleada para la búsqueda bibliográfica fue por medio de una observación directa de los artículos científicos con la comparación con otros autores para la recopilación de la información.

Para la ejecución del proyecto de investigación se envió oficios de aceptación del tema, a dirección de carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico. Tras su aprobación, se realizó la revisión bibliográfica con el uso de fuentes primarias y secundarias, con la base de datos de la Universidad Nacional de Chimborazo correspondiente a Scopus, Gale y ProQuest. También de otras fuentes bibliográficas utilizadas que provinieron de sitios web como Scielo, Medigraphic, Google académico y el uso de insertos como son cobas® HPV Test, entre otros.

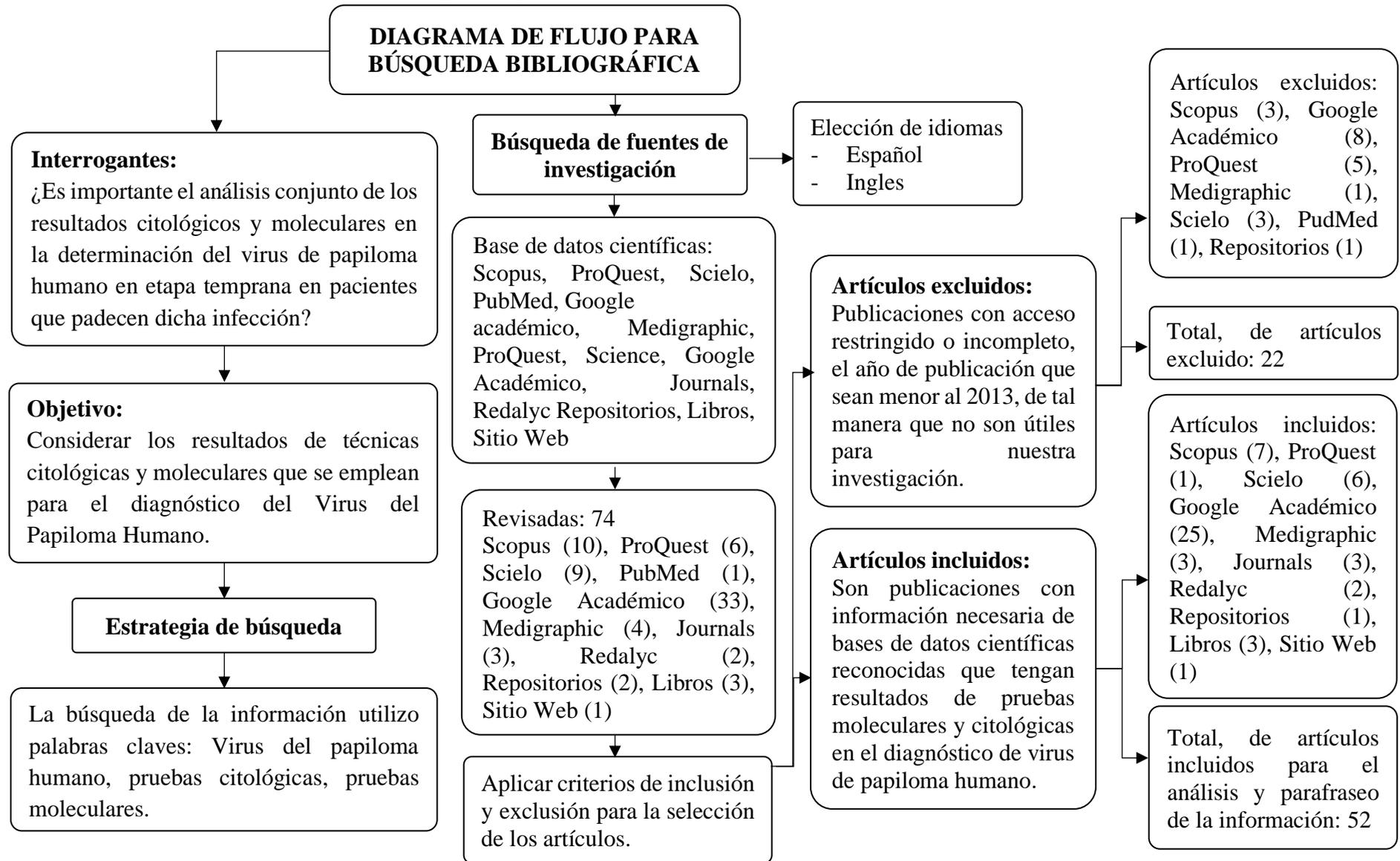
Procesamiento estadístico

La presente investigación científica–bibliográfica fue realizada de forma cualitativa, razón por la cual se seleccionó cautelosamente información relevante al tema de investigación planteado, de tal manera que toda la recopilación almacenada fue tanto bibliográfica como descriptiva. Donde se argumentó y se analizó cada uno de los parámetros para dar el cumplimiento de los objetivos planteados durante la ejecución del proyecto de investigación.

Consideraciones éticas

La presente revisión bibliográfica se basó en realizar una síntesis y comprobación de la información. Cumpliendo con todas las normas de anti–plagio y de fundamentos éticos como bioéticos establecidos, que protegen la propiedad intelectual de los autores. Usando citas de la información recolectada; debido a que, se realiza el procesamiento de muestras biológicas humanas.

Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información



CAPÍTULO IV.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis de los hallazgos citológicos y moleculares de pacientes portadoras del VPH

En la tabla 1 se describe todos los hallazgos que pueden encontrarse mediante el uso de pruebas citológicas y moleculares de diversos autores, demostrando que la aplicación de la citología da mayores resultados principalmente de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) y muy pocos de lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL); por otra parte, las pruebas moleculares revelan principalmente la presencia o no del virus.

Sánchez Corredor D et al.²⁵ y Ciendua G et al.³⁰, detallan en sus datos obtenidos en diferentes periodos proveniente de una misma ubicación revelando que las pruebas citológicas positivas para lesiones han determinado principalmente la presencia de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) con un 2% y un 70,6% siendo el hallazgo más representativo; mientras que con el uso de pruebas moleculares realizado solamente por Sánchez Corredor D et al.²⁵, evidencia la presencia de genotipos de alto grado (16 y 18) en menor cantidad siendo el 10% mientras que otros serotipo fue del 22% por otra parte Ciendua G et al.³⁰ no se realizó análisis moleculares.

Bodilla M et al.²⁶, muestra en su estudio que los principales hallazgos realizados a 495 pacientes femeninas de Paraguay con citología convencional el 93% no tuvo lesiones, por otra parte, el 5% presenta lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL), seguido de 1% con lesiones de alto grado (H-SIL) y 1% con lesiones atípicas indeterminadas (ASC-US). En los hallazgos moleculares con ayuda del Cobas 4800 HPV Test por RFLP-PCR, determinó la presencia de otros genotipos de alto grado con el 12% mientras que el panel específico de serotipos del VPH-16 fue del 2,9% y el VPH-18 es de 0,1% considerados de alta importancia diagnóstica por ser lesiones de alto grado prevalentes a nivel mundial.

Tabla 1. Principales hallazgos de pruebas citológicas y moleculares para el diagnóstico de Virus de Papiloma Humano

Autores	Año	Técnica	Descripción de la investigación	Participantes	Hallazgos
Sánchez Corredor D et al. ²⁵	2020	Citología convencional	Realizado en Colombia a pacientes de 30–65 años con diagnóstico de lesión intraepitelial previo de tres meses antes del estudio en el periodo de diciembre 2017–2019.	Realizado a 188 de pacientes donde: <ul style="list-style-type: none"> - 40% fueron excluidos (75 pacientes) - 60% se obtuvo muestra citológica (113 pacientes) 	Se obtuvo los siguientes datos “ <i>negativo, insatisfactorio, ASC–US, L–SIL, H–SIL</i> ”. Las 88% (100) de muestras procesadas satisfactoriamente arrojaron los resultados: <ul style="list-style-type: none"> - ASC–US: 2% - Insatisfactoria: 26% - Negativo: 72%
		Prueba molecular		A su vez de los 113 muestras citológica obtenidas se menciona: <ul style="list-style-type: none"> - 12% fueron resultados erróneos (13 pacientes) - 88% fueron muestras satisfactorias (100 pacientes) 	Realizado con el equipo automatizado Cobas 4800® de Roche arroja los siguientes datos “presencia o no de VPH con genotipos de bajo o alto grado”. De las 100 muestras satisfactorias los datos obtenidos son: <ul style="list-style-type: none"> - VPH–16 o VPH–18: 10% - Otros serotipos: 22% - Negativo: 68%

Bodilla M et al. ²⁶	2019	Citología convencional	Realizado en Paraguay de 25–64 años femeninas que acuden a diagnóstico citológico cervicovaginal rutinario en el periodo de mayo – diciembre 2013.	Analizando a 495 pacientes donde: - El 7% (34 muestras) dieron resultados positivos citológicos Mientras que individualmente de los resultados citológicos positivos también se obtuvo: - El 15% (72 muestras) fueron positivo VPH-AR	Dentro del estudio hecho a 495 pacientes se obtuvo los siguientes resultados: - N-SIL: 93% (461 muestras) - ASC-US: 1% (4 muestras) - L-SIL: 5% (25 muestras) - H-SIL: 1% (5 muestras)
		Prueba molecular		Empleando el Cobas 4800 HPV Test, detecta cualitativamente los genotipos como también un pool de 12 genotipos extras, los resultados arrojados fueron: - VPH-16: 2,9% (13 pacientes) - VPH-18: 0,1% (2 pacientes) - Otros VPH-AR: 12% (57 pacientes) - Negativo: 85% (423 pacientes)	
Carrión Ordóñez J, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M, Loja Chango R. ²⁷	2019	Citología convencional	Se empleo un estudio entre los periodos julio – septiembre 2017 constando de mujeres entre 15–55 de Cañar en Ecuador.	Se registró a 100 pacientes para el análisis en donde: - El 34% fueron positivos para 1 o varios genotipos para VPH.	Se reportaron en base al sistema Bethesda 2014, teniendo el 100% de muestras satisfactorias que revelaron los siguientes resultados: - Negativo: 98% - ASC-US: 1% - L-SIL: 1% - ASC-H: ningún dato - H-SIL: ningún dato
		Prueba molecular		Se hizo una suspensión celular con el uso de solución comercial y la extracción con QIAamp DNA Mini Kit, dando 34 muestras positivas siendo estos: - VPH-AR: 41,2% (VPH-31) - VPH-BR: 14,7% (VPH-84) - Infecciones múltiples: 38,2%	

Ruiz– Leud A, Bazán– Ruiz S, Mejía C. ²⁸	2017	Citología convencional	Se hace una investigación transversal en Perú con mujeres sexualmente activas	Realizado a 144 encuestadas donde: - El 20,1% (29 pacientes) tuvo alteraciones - El 79,9% no presento ninguna alteración	Los parámetros aplicados para los resultados serán en base a Bethesda arrojando estos resultados: - LIE–BG: 13,9% (20 pacientes) - LIE–AG: 3,5% (5 pacientes) - ASC–US: 1,4% (2 pacientes) - AGC: 0,1% (1 pacientes) - Carcinoma escamoso invasor: 0,7% (1 paciente) - Negativo: 79,7% (115 pacientes)
		Prueba molecular			No se realizó un análisis con pruebas moleculares
Aguiar H et al. ²⁹	2015	Citología convencional	Hecho en voluntarias en Venezuela durante el 2012 proveniente de diversos municipios	La investigación fue hecha a 301 pacientes femeninas dividiéndose en: - Santa rita: 80,4% (242) - La Morita: 10,3% (31) - Francisco de Miranda: 5% (15) - Paraparal: 3% (9) - Otros sectores: 1,3% (4)	Dentro del estudio se obtuvo: - Insatisfactorio: 7,6% (23 pacientes) - Normal: 8% (24 pacientes) - LIE–BG: 0,3% (1 pacientes) - LIE–AG: 0,3% (1 pacientes) - Inflamatorios - Leve: 4,7% (14 pacientes) - Moderado: 47,5% (143 pacientes) - Severo: 31,6% (95 pacientes)
		Prueba molecular			Empleando técnica de RFLP–PCR por electroforesis para genotipificación del VPH, en donde el 14,3% (43 muestras) fueron positivas con los siguientes resultados: - VPH 16: 39,53% (17 pacientes) - VPH 18: 6,98% (3 pacientes) - VPH 33: 2,33% (1 pacientes) - No Identificado (NI): 18,6% (8 pacientes) - Coinfección: 32,56% (14 pacientes)

Ciendua G et al. ³⁰	2019	Citología convencional	Siendo un estudio observacional/transversal Colombia entre los períodos de enero 2012–diciembre 2016	Incluyendo a 372 pacientes entre edades comprendidas de 14 a >65 años	Se obtuvo los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> - ASCUS: 70,6% (263 pacientes) - ASC–H: 1% (4 pacientes) - LIE–BG: 17% (63 pacientes) - LIE–AG: 2% (8 pacientes) - AGC: 1,14% (4 pacientes) - Adenocarcinoma: 0,26% (1 pacientes) - Otros resultados: 8% (29 pacientes)
		Prueba molecular			No se realizó pruebas moleculares
Manrique J et al. ³¹	2021	Citología convencional	Realizado un estudio entre los periodos 2012–2013 en Perú.	Se analizaron a 5324 muestras de pacientes femeninas de 30 años en donde: <ul style="list-style-type: none"> - Positivo: 15,2% (802 muestras) - Negativo: 84,8% (4461 muestras) 	Se empleo una citología de base líquida arrojando los siguientes resultados para el 15,2% de muestras positivas: <ul style="list-style-type: none"> - NILM: 63% (504 muestras) - ASC–US: 14% (112 muestras) - L–SIL: 20% (159 muestras) - ASC–H: 1% (6 muestras) - HSIL: 1,8% (16 muestras) - CAG: 0,1% (1 muestras) - MI: 0,1% (4 muestras)

		Prueba molecular			<p>Empleado por el método Cobas 4800[®] que ayudará en la detección y tipificación del VPH, siendo estos los resultados:</p> <p>De esas 802 muestras positivas se obtuvo la siguiente distribución de genotipos VPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPH 19: 16,2% (130 muestras) - VPH 18: 3,1% (25 muestras) - VPH-16 y VPH-18: 0,4% (3 muestras) - Otros VPH-AR: 71,2% (571 muestras) - Otros VPH-AR_VPH 16: 7,7% (62 muestras) - Otros VPH-AR_VPH 18: 1,1% (9 muestras) - Otros VPH-AR_VPH 16 y VPH 18: 0,2% (2 muestras)
<p>Notas: <i>NILM:</i> negativo para lesión intraepitelial o malignidad; <i>NSIL:</i> Negativo para lesión intraepitelial; <i>ASC-US:</i> células escamosas atípicas de significado indeterminado; <i>LSIL/LIE-BG:</i> lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; <i>ASC-H:</i> células escamosas atípicas: no se puede descartar una lesión escamosa de alto grado; <i>HSIL/LIE-AG:</i> lesión intraepitelial escamosa de alto grado; <i>AGC:</i> células glandulares atípicas. <i>VPH – AR:</i> virus del papiloma humano de alto riesgo; <i>VPH – BR:</i> virus del papiloma humano de bajo riesgo; <i>MI:</i> muestra insatisfactoria. <i>Otros VPH-AR:</i> 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68</p>					

Carrión Ordóñez J, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M, Loja Chango R.²⁷, mencionan en su estudio a 100% de mujeres de Cañar en Ecuador hubo hallazgos con pruebas citológicas comprobando que el 98% no presentaban lesiones mientras que el 2% tuvieron lesiones intraepiteliales de bajo grado (L–SIL) y células escamosas atípicas de significado incierto (ASC–US); en cuanto a pruebas moleculares solo un 34% tuvo positividad de identificación de serotipos de VPH de alto riesgo principalmente del genotipo VPH–31 con un 41,2%, seguido de infecciones independientes de un contagio por el VPH con el 38,2% y un 14,7% por una infección por VPH de bajo riesgo.

En la investigación de Ruiz–Leud A, Bazán–Ruiz S, Mejía C.²⁸, realizada en 144 mujeres sexualmente activas del Perú identificando un 79,9% no tuvo ninguna lesión, mientras que un 13,9 tuvieron un diagnóstico de lesión de bajo grado (LIE–BG), otros 3,5% lesiones de alto grado (LIE–AG) y 2,2% otros resultados. En el caso de las pruebas moleculares no se efectuó un análisis molecular no presentando una genotipificación para VPH de bajo o alto riesgo.

Aguar H et al.²⁹, estudia a 301 pacientes en donde el 47,5% fueron lesiones inflamatorias moderadas y un 31,6% en severos, el 8% tuvieron un diagnóstico citológico normal y solo un 2% con lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado. Es importante considerar que el 7,6% tuvieron problemas al ser procesadas dejando en duda su posible presencia de VPH. En los hallazgos moleculares se encontró que el 39,53% presentaron genotipos VPH–16; el 6,98% con genotipo VPH–18; 2,33% fue el genotipo VPH–33, un 32,56% fueron a causa de una coinfección y, por último, un 18,6% no fueron identificados por problemas durante su análisis.

Manrique J, et al.³¹, en su investigación hecha a 5 324 muestras revelan que el 63% dieron negativo para lesiones; el 14% y el 20% fueron células escamosas atípicas de significado incierto (ASC–US) y lesiones de bajo grado (L–SIL) respectivamente; el 1,8% dieron lesiones de alto grado (H–SIL), 1,1% fueron otras lesiones y el 0,1% fueron insatisfactorias, aplicando citología en base líquida. Los hallazgos obtenidos por la prueba molecular con el Cobas 4 800 fueron tanto cualitativos entre 802 muestras positivas y 4 461 muestras negativa; En el panel de genotipificación diferenciado se obtuvo 571 muestras con otros VPH–AR, otros solamente con el genotipo VPH–19 en 130 muestras, VPH–18 visto en 25 muestras y una combinación de genotipos VPH–16 y VPH–18 presente en 2 muestras.

Discusión

Con la recopilación acerca de los hallazgos citológicos y moleculares de pacientes portadoras de VPH de la tabla 1 se ve la aplicación dada con pruebas citológicas con énfasis a lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL/LIE-BG), lesiones intraepiteliales de significado indeterminado (ASC-US) seguido en menor cantidad por lesiones intraepiteliales de alto grados (H-SIL/LIE-AG) y también que en pruebas moleculares determinará su presencia o no en las muestras y realizando una genotipificación que se encuentra principalmente por VPH-16, VPH-18 y VPH-33.

Dichos datos comparándolos con Sendagorta-Cúdos E, Burgos-Cibrián J y Rodríguez-Iglesias M.³² en su estudio: *Infecciones genitales por el virus del papiloma humano* sugiere que los principales hallazgos de VPH serán por lesiones intraepitelial de alto grado (LIE-AG) siendo los precursores de varios carcinomas escamosos ya que no existen estudios dedicados a la prevalencia de lesiones pre-cancerígenas, por otra parte, lesiones epiteliales de bajo grado generalmente son asintomáticas, también se considera que las pruebas moleculares identifican coinfecciones de genotipos oncogénico como el VPH-16, VPH-18, VPH-31 y VPH-33 pero teniendo el 90% de casos principalmente los VPH-6 y VPH-11. Tras estos resultados podemos decir que pese a que un diagnóstico de VPH será con lesiones intraepiteliales de alto grado es relevante principalmente en el diagnóstico temprano del virus y se correlaciona con pruebas moleculares que detectaran genotipos oncogénicos antes de que la infección sea mayor y más difícil de tratar.

Análisis de los genotipos más comunes del Virus del Papiloma Humano

En la tabla 2, se habla sobre los principales genotipos de VPH a nivel de Ecuador y algunos de países del mundo. Destacando entre ellos los tipos de alto riesgo 16, 18 y 58 encontrados entre mujeres jóvenes y de edad adulta. Los genotipos de VPH de alto riesgo son considerados la causa más común para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, dentro de estos está el genotipo 16, clasificado como un VPH de alto riesgo oncogénico que ha sido identificado con más frecuencia en infecciones y carcinomas cérvico-uterinos.

Tabla 2. Genotipos de VPH más comunes en regiones representativas de Ecuador y otros países.

Título	Autor	Tipo de estudio	Población	Resultados
Prevalencia de serotipos del virus de papiloma humano en mujeres de Ecuador	Bustos J.R, Vintimilla S.H ³³ , 2021	Estudio documental de acuerdo a la declaración PRISMA, durante el periodo enero 2010 hasta diciembre 2020	Se examinaron 37 artículos de los cuales 10 de ellos fueron válidos para la investigación	Cuenca, 2014
				Prevalencia de VPH positivo del 50,3%: serotipos de alto riesgo del 35,9% riesgo y el 14,3% de bajo riesgo. VPH 51 (10,3%), VPH 16 (7,1%), VPH 66 (5%), VPH 42 (4,7%), VPH 43 (3,5%), VPH 6 y 11 (2,5%)
				Azuay, 2015
				Prevalencia de VPH positivo del 25,6% LR-VPH del 4,8%: - VPH 42 y 54 (82%), VPH 6 con 1%, no se presentó el serotipo 11. AR-VPH del 20,8%: - VPH 16 (2,2%) y VPH 18 (0,6%), VPH 66 (3,2%) y VPH 68 (2,8%)
				SOLCA de Esmeraldas, Manabí, Los Ríos, Santa Elena, Guayas y El Oro, 2017.
				Prevalencia de VPH positivo del 68,1%. Los serotipos más frecuentes fueron: VPH 16 (38,9%), VPH 58 (19,5%) y VPH 18 es el cuarto serotipo más común.
				SOLCA y APROFE Loja, Zamora y El Oro, 2017
				Prevalencia de VPH positivo del 64,5%. Los serotipos 16 53,2% y VPH 18 (38,8%) fueron los más prevalentes.
SOLCA Cuenca, 2019				
El serotipo 16 fue el más común (32,9%) seguido del 31 (11,6%), el 58 (7,7%), el 33 y 52 (33%) y otros serotipos con menos del 2%.				

<p>Infección por Virus del Papiloma Humano y citología cérvico-vaginal en mujeres indígenas del Cañar, Ecuador</p>	<p>Carrión J.I et al.²⁷, 2019</p>	<p>Estudio descriptivo de corte transversal</p>	<p>Se trabajó con 100 muestras cervicouterinas de mujeres indígenas entre 15 y 55 años, Cañar-Ecuador</p>	<p>Muestras VPH positivas del 34% (34/100) con prevalencia en genotipos oncogénicos. Siendo los más identificados: - VPH-31 con 41,2% (14/43); VPH-16 con 20,6% (7/34); VPH-58 (17,6%); VPH-66 (17,6%) De menor recurrencia: - VPH-84 (14,7%); VPH-53 (8,8%); VPH 52-59-70 (5,9%); VPH 18-56 (2,9%); VPH 61 (2,9%)</p>
<p>Frequency and distribution of HPV genotypes in 800 genital samples of Ecuadorian men and women from the city of Guayaquil</p>	<p>Muentes G.D et al.³⁴, 2019</p>	<p>Estudio transversal. Periodo de enero–diciembre 2018</p>	<p>Se trabajó con 800 muestras de cepillados genitales: 400 de hombres y 400 de mujeres entre los 10–70 años, Guayaquil.</p>	<p>Muestras VPH positivas del 51,38% (411/800). En hombres resultaron positivas un 63,25% (253/411): - VPH-6 con 35,18% (10); VPH-16 con 17,39% (67) - VPH-18 (10,67%); VPH-11 (10,28%) En mujeres del 39,50% (158/411), y de valor de p <0,05: - HPV-39 (17,09%); HPV-16 (13,92%); HPV-6 (13,29%); HPV-58 (10,76%) Genotipos VHP de ambos sexos: - VPH 6 frecuencia relativa de 26,76% (110), VPH 16 frecuencia relativa de 16,30% (67), el VPH 39 frecuencia relativa de 10,46% (43) y VPH 11 frecuencia relativa de 8,52% (35). HPV 18 y HPV 58 fueron los siguientes genotipos con 33 y 31 casos, respectivamente.</p>
<p>Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador</p>	<p>Aguilar P.D et al.³⁵, 2017</p>	<p>Estudio observacional, transversal y prospectivo, llevado a cabo del 2012 al 2013</p>	<p>Se trabajó con 431 mujeres de entre 17-84 años con muestras de citología cervical en las provincias de Loja, Zamora y el Oro</p>	<p>Positivas para VPH del 64,5 % (278/431). Entre los genotipos más hallados: En infecciones Simples: - VPH-16 (47,3%); VPH-18 (15,5%); VPH-58 (10%) En infecciones múltiples: - VPH-16 (57,1%); VPH-18 (54,2%); VPH-51 (42,9%)</p>

Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women	Mejía L. et al. ³⁶ , 2016	Estudio experimental analítico	Se trabajó con 164 mujeres ecuatorianas de la ciudad de Quito. Entre los 19–77 años	Positivas para VPH del 86 %. Los principales fueron: <ul style="list-style-type: none"> - HPV-16 con 41,8% - HPV-58 con 30,5% - HPV-18 con 2,8%
Prevalence and Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus in Ecuadorian Women with Cervical Cytological Abnormalities	Silva G. et al. ³⁷ , 2015	Estudio transversal llevado a cabo en julio del 2011 a octubre del 2013	Se trabajó con 1 000 muestras de raspado cervical con anomalías citológicas en mujeres de 13-55 años de Guayaquil.	Positivas para VPH del 35,20% (352/1000). Los cinco tipos más comunes de infecciones por VPH fueron: <ul style="list-style-type: none"> - VPH-16 con 29,77% (92); VPH-52 con 16,18% (50); VPH-51 con 12,30 % (38); VPH-6 con 9,71 % (30); y HPV-59 con 8,74 % (27). Pacientes oncológicos (5 positivos): <ul style="list-style-type: none"> - VPH-16 con 45,31% (58); VPH-59 con 10,94% (14); VPH-18 y VPH-52 con 9,38% (12) respectivamente; y HPV-6 con 4,69% (6)
Continente Europeo y África				
Comparative pilot study about HPV test with partial genotyping in primary screening versus other strategies for cervical cancer population screening, CRYGEN 16/18 study	Hernández J et al. ³⁸ , 2021	Estudio ciego, prospectivo llevado a cabo entre junio 2017 a septiembre 2018	Se trabajó con 1 988 muestras válidas de mujeres de 35 años de Madrid-España	Del total de muestras el 12,5% dieron positivas para AR-VPH. Los genotipos detectados fueron: <ul style="list-style-type: none"> - VPH-16 con 1,9% (61) - VPH-18 con 0,60% (22)
Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano entre mujeres africanas con citología cervical normal y neoplasia	Ogembo R.K, et al. ³⁹ , 2015	Estudio sistemático	Se trabajó con 14 bases de datos, 71 estudios de 23 países africanos, 1 162 citas. El estudio se realizó con 195 artículos (mujeres con citología cervical normal)	Mujeres con citología normal: <ul style="list-style-type: none"> - HPV-16 (4,4%) y VPH-18 (2,8%) - ASCUS: VPH-16 (12,0%) y VPH-18 (4,4%) - LSIL: VPH-16 (14,5%) y VPH-18 (10,0%) - HSIL: VPH-16 (31,2%) y VPH-18 (13,9%) - ICC: VPH-16 (49,7%) y VPH-18 (18,0%)

América del Norte				
Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención	Ochoa Carrillo F.J et al. ⁸ , 2015	Estudio transversal	Se trabajó con 2 956 muestras de pacientes procedentes de ciudad de México	<p>Positivas para VPH del 67,1% (1 986/2 956)</p> <p>Citología normal</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPH-16 (6,2%); VPH-59 (5,4%); VPH-18 (2,6%); VPH-31 (1,8%) <p>Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LGSIL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPH-16 (22,1%); VPH-18 (6,9%); VPH-31 (6,7%); VPH-52 (3,8%) <p>Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HGSIL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPH-16 (44,3%); VPH-31 (7,7%); VPH-52 (4,8%); VPH-18 (4,6%) <p>Cáncer cervicouterino</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPH-16 (57%); VPH-18 (6,9%); VPH-31 (4,6%); VPH-45 (3,8%)
América del Sur				
Baseline prevalence and type distribution of Human papillomavirus in sexually active non-vaccinated adolescent girls from Argentina	González J.V et al. ⁴⁰ , 2021	Estudio transversal	Se inscribió 1 073 niñas sexualmente activas no vacunadas de Argentina, 116 fueron excluidas por rango de edad de 15-17 años. Se trabajó con 957 muestras	<p>Prevalencia de la infección del 56,3% (HR-HPV 42,2% y el 7,9% para LR-HPV).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genotipos HR-HPV más comunes: HPV-16 (11,1%); HPV-52 (10,8 %); HPV-56 (8,3%); HPV-51 (7,4%); HPV-58 (7,3%); HPV-31 (7,1%) - Genotipos LR-HPV más comunes: HPV-42 (11,5%); HPV-6 (6,7%); HPV-40 y 81 (5,0%); HPV-11 (3,1%)
Prevalencia del virus papiloma humano y factores de riesgo asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Argentina)	Jordá J et al. ⁶ , 2020	Estudio transversal	Se trabajó 505 muestras endocervicales de mujeres sexualmente activas entre 15 y 49 años (enero de 2012 y junio de 2013)	<p>Positivos para VPH del 30,7% (155/505) por RFLP. Con genotipificación del 47.7% (74/155).</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPH de alto riesgo del 71,6% (53/74): VPH-16 (35,1%), VPH-58 (10,8%) y VPH-31 (8,1%) - El VPH de bajo riesgo del 28,4% (21/74): (VPH 6, 11, 54, 57 y 61)

<p>Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay</p>	<p>Pérez N.P, et al.⁴¹, 2020</p>	<p>Estudio transversal, observacional, descriptivo</p>	<p>Se trabajó con 2 045 pacientes con lesiones cervicales. Enero de 2011 y diciembre de 2012</p>	<p>Genotipos de HPV de alto riesgo mostró: infecciones únicas (IU) en 52%, múltiples (IM) en 29% y de negativos en un 19%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - HPV-16 del 60% (45/79); El HPV-18 del 4% (3/75) - El HPV-31 del 12% (9/75), VPH-33 del 10,6% (8/75) y VPH-45 del 5,3% (4/75) <p>En pacientes con CACU:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HPV-16 del 84%; HPV-31 y 33 del 5,5 %; HPV 18, 35, 52, 56 y 58 con un 1% y ausencia de los genotipos 45, 51 y 65 <p>En las portadoras de HSIL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HPV-16 del 52 %; HPV-31 del 14%; HPV-33 del 11 %; HPV-35 y 45 del 7% y HPV 18, 51, 52, 56, 58 y 65 del 9%
<p>PCR-RFLP assay as an option for primary HPV test</p>	<p>Golfetto L, et al.⁴², 2018</p>	<p>Estudio transversal</p>	<p>Se trabajó con 325 mujeres durante noviembre de 2011 a marzo de 2013 de São Miguel do Oeste, SC, Brasil.</p>	<p>Positivas para VPH 80, solo trató el 87,50% (70/80) por PCR. HR-VPH (17 genotipos), destacándose: VPH-16 (38,8%); VPH-53 (12,5%); VPH-68 (8,8%); VPH-18 (5%); VPH-39 (5%); VPH-66 (5%) y VPH-45, 51, 52 (3,8% cada uno)</p> <p>En el grupo LR-HPV fueron: VPH-61 (3,8%); VPH-62 (2,5%); VPH-89 (2,5%) y VPH-6, 11 (1,3% cada uno).</p>

En los artículos revisados se destacan diferentes genotipos de VPH encontrados en Ecuador como de algunos países del mundo. La prevalencia de genotipos en nuestro país se manifiesta de la siguiente manera: Según el estudio durante el año 2021 por Bustos J.R, Vintimilla S.H³³, destaca que actualmente desde 2010 al 2020 los genotipos más encontrados en ciertas regiones del país son los genotipos 16 (38,9%-53,2%), seguido del VPH 58 y 18 los cuales varían mucho en sus prevalencias cada año, mostrando durante el 2017 al 2019 mayor prevalencia del tipo 58 (19,5%-7,7%) respectivamente y para el 2017 con 38,8% del tipo 18. Estos estudios fueron destacados más en ciudades del sur de Ecuador y la región costera debido a que no hay estudios del resto del país. Sin embargo, en Cañar con el genotipo más destacado fue VPH-31 del 41,2%, seguido del VPH-16 del 20%. La frecuencia de la infección destacó en mujeres solteras y en mujeres con más de 3 partos, mencionado por Carrión J.I et al.²⁷.

Muentes G.D et al.³⁴ y Silva G. et al.³⁷, detallan en sus estudios que en la ciudad de Guayaquil presenta los siguientes genotipos: VPH 6 del 9,71% al 26,6% y VPH 16 con prevalencias del 16,30% al 29,77%. También cabe mencionar que los genotipos: 18, 58, 39 y 11 son muy frecuentemente encontrados con prevalencias muy mínimas en comparación de los genotipos mencionados. Siendo VPH 18 y 58 de menor frecuencia muy por debajo del VPH 16, mientras que el genotipo 39 presenta un mínimo de 10,46% y un máximo del 17,9% y del genotipo VPH 11 con una frecuencia relativa del 8,52%. Siendo considerados estos genotipos de menor porcentaje en comparación con los genotipos 6 y 16 que son los más destacados en la población de estudio.

Según Mejía L, et al.³⁶, menciona que en la ciudad de Quito se destacan los genotipos VPH 16 y 58 respectivamente con 41,8% y 30,5%; dejando en claro que, el genotipo 18 es el que menos está presente en la población con un porcentaje del 2,8%. Sin embargo, en un estudio realizado al sur de Ecuador en las provincias de Loja, Zamora y el Oro por Aguilar P.D et al.³⁵, muestra que del 64,5% de las muestras analizadas los genotipos más destacados fueron de tipo 16 y 18 tanto en infecciones simples (47,3%; 15,5%); como en múltiples (57,1%; 54,2%). Mediante la obtención de todos estos datos cabe resaltar que a nivel nacional el genotipo de VPH más encontrado en nuestro país es de tipo 16 con un porcentaje mínimo del 16,30% y un máximo del 57,1%, y encontrándose en menor relevancia a los tipos 58 y 18.

Varios estudios realizados sobre el virus del papiloma humano mencionan que a nivel mundial los países más afectados son pertenecientes a Latinoamérica. En la investigación realizada se constata que los genotipos más hallados pertenecen a países de América del Sur. En los estudios de González J.V et al.⁴⁰, Jordá J et al.⁶, Pérez N.P, et al.⁴¹ y Golfetto L, et al.⁴², mencionan que Argentina, Uruguay y Brasil concuerdan que los genotipos más encontrados en sus países que son de tipo oncogénicos, destacándose entre ellos el principal de tipo VPH-16 con un mínimo del 11,1% y un máximo del 84% en pacientes con CACU.

Distribuidos en porcentajes de VPH 16 en: Argentina del 11,1% al 35,1% siendo, detectado VPH-hr en el 12,3% de las mujeres. Uruguay del 52% en pacientes HSIL al 84% en pacientes CACU. Mostrando prevalencia en infecciones únicas del 52%, casi del 100% en infecciones múltiples y un 60% para otras lesiones, seguido por los VHP 31 (12%), 33 (10,6%) y 45 (5,3%). Brasil en cambio, destaca con 38,8% más prevalente de tipo 16 y muy por debajo seguido el genotipo 18 con tan solo del 5% al 9% de prevalencia en los países mencionados, excepto en Argentina. Cabe destacar que los LR-VPH fueron del 1,3% al 28,4% de prevalencia destacándose los genotipos 61, 62, 89, 6, 11, 54 y 57.

Estos autores mantienen en claro que los genotipos menos encontrados son de tipo 58 y 18 debido a que son muy pocos prevalentes en la población de estudio. Por lo tanto, el que más se destaca ya a nivel de América del sur el genotipo 16 dejando muy por debajo a los genotipos LR-VPH, donde sus prevalencias son muy mínimas a comparación de los genotipos de alto riesgo encontrados en la ciudadanía.

Discusión

En base a esta recolección de datos al comparar con Falcón-Córdova D, Carrero Y.³, con tema de investigación: “*Situación actual de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) asociado a lesiones cervicales en mujeres del Ecuador*”, detalla que la mayor parte de las zonas geográficas representadas por América del Norte, Central y Sur, corresponde a los tipos VPH 16 y 18. Siendo el tipo VPH 58 de mayor prevalencia en algunos países de América del Sur, pero en este caso se ha evidenciado que los porcentajes son mínimos en cada país al igual que de tipo 18. Sin embargo, García Regalado J et al.⁴³, con tema de investigación: “*Situación epidemiológica del cáncer cervicouterino en el Ecuador durante*

2020”, mencionan que los genotipos 16 y 18 están asociados con más del 70% de desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas tanto a nivel nacional como a nivel mundial.

De estos dos genotipos mencionados cabe recalcar con respecto a la distribución que muchos autores tienen discordancia en el orden de los genotipos debido a que cada año varía la prevalencia de los genotipos hallados, pero el principal genotipo en el que todos han coincidido es el VPH-16; el cual, se sigue presentando con mayor recurrencia en la población. Seguido del 18 y 58 que usualmente se halla en mínimas cantidades, a pesar que estos genotipos son de origen europeo y asiático; sin embargo, los países más afectados por este virus siguen siendo América del sur donde más asido detectado el tipo 58.

Análisis del uso de las pruebas moleculares para la determinación de VPH

En la tabla 3, se resume los diferentes tipos de test de pruebas moleculares más aplicadas a nivel internacional como a nivel nacional. Lo que el avance tecnológico ha permitido en países desarrollados a priorizar los métodos moleculares como tamizaje primario de alta sensibilidad y especificidad, generando mayor confiabilidad en los resultados y para un diagnóstico oportuno de HPV.

Tabla 3. Principales técnicas moleculares más representativas y aprobadas por CE, FDA y VALGENT-3.

Autor/es	Tipo de estudio	Población	Tipos de Pruebas Moleculares	Resultados
Bravo Crespo D, Román Collazo C. ⁴⁴ , 2021	Estudio transversal	Abarcó artículos originales en inglés y español desde 2010-2020. Se emplearon bases de datos como Pudmed, Scielo, Elsevier, Redalyc y Scopus. Durante el período 2010-2020	Cobas 4 800 HPV Test (Roche)	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: 90%; IC del 95% (82,4-97,6) - Especificidad: 94,6%; IC del 95% (93,0-96,2) para NIC-2
			Captura Híbrida II VPH (AR) o hC2	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: 94.8% - Especificidad: 67.3% asociada con lesión NIC-2/ NIC-3 - En citología normal aumenta mayor sensibilidad para la detección de cáncer en un 60-70%.
			Anyplex II HPV28 de tiempo real	Para NIC-2: <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: 98,3%; IC del 95% (89,1-99,8) - Especificidad: 93,6%; IC del 95% (89,8-96,1)
			Xpert HPV	Para NIC-2 y NIC-3: <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: 91,55% y Especificidad: 41,3%
			Linear Array Genotipado HPV	Para NIC-2 <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: 93% y Especificidad: 84%
Oštrbenk A. et al. ⁴⁵ , 2018	Estudio transversal, observacional, descriptivo	Se trabajó con 1.300 muestras de mujeres de Eslovaquia de 25-64 años, enriquecidas con 300 muestras de mujeres con citología cervical anormal.	Anyplex	Mujeres ≥ 30 años: <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: NIC2+ del 96,9% (95/98; 91,3–99,4); NIC3+ del 98,5% (65/66; 91,8–100,0) - Especificidad: 94,1 (951/1011; 92,4–95,4) Población total del estudio: <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: NIC2+ del 96,9% (123/127; 92,1–99,1); NIC3+ del 98,8% (81/82; 93,4–100,0) - Especificidad: 91,5 (1 111/1 214; 89,8–93,0)

			Captura Híbrida II VPH (AR) o hc2	<p>Mujeres ≥ 30 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: NIC2+ del 95,9% (94/98; 98; 89,9–98,9); NIC3+ del 97% (64/66; 89,5–99,6) - Especificidad: 92,7% (937/1 011; 90,9–94,2) <p>Población total del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: NIC2+ del 96,1% (122/127; 91,1–98,7); NIC3+ del 97,6% (80/82; 91,5–99,7) - Especificidad: 90,1% (1 094/1 214; 88,3–91,8)
			Cobas 4 800	<p>Mujeres ≥ 30 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: NIC2+ del 96,9% (95/98; 91,3–99,4); NIC3+ del 97% (64/66; 89,5–99,6) - Especificidad: 93,9% (944/1 005; 92,2–95,3) <p>Población total del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: NIC2+ 96.1% (122/127; 91,1–98,7); NIC3+ 97,7% (80/82; 91,5–99,7) - Especificidad: 91,4% (1 103/1 207; 89,7–92,9)
Cuschieri K, et al. ⁴⁶ , 2016	Estudio transversal	Se trabajó con 881 muestras de mujeres que osciló entre 15 y 65 años,	Xpert HPV	<p>Para todas las edades:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad: 94,1% (IC:87,5- 97,8) para NIC-2 y del 98,2% (IC:90,3–100) para NIC-3 - Especificidad: 82,7% (IC:79,9–85,1) para NIC-1 <p>≥ 30 años:</p> <p>Sensibilidad: 90,2% (IC: 76,9–97,3) para NIC-2 y del 95,8% (IC: 78,9–99,9) para NIC-3</p> <p>Especificidad: 88,3% (IC:85,6–90,7) para NIC-1</p>

Nota: Algunas de las pruebas destacadas en la tabla 3 han sido validadas para el diagnóstico molecular de VPH, tanto por la Comunidad Europea como por la FDA. **FDA**=Federal Drug Administration [de los Estados Unidos]; **CE**=Comunidad Europea *Sólo para investigación, dado que no tiene aprobación para diagnóstico in vitro.

Bravo Crespo D, Román–Collazo C.⁴⁴, mencionan en su investigación en Ecuador que las técnicas moleculares más empleada desde 2010 hasta 2020, son: Cobas 4 800 (Roche), Captura Híbrida II VPH (AR), Anyplex II HPV28 de tiempo real, Xpert HPV y Linear Array (Roche). Estas presentan sensibilidades que van de 90-98,3% y especificidades de 41-94% tanto para citología normal, NIC-2 y NIC-3 respectivamente. Varios estudios esclarecen que los métodos moleculares llegan a alcanzar hasta el 95% de sensibilidad con alto valor predictivo negativo e intervalo de confianza de 84,9-100%, que separa el intervalo del tamizaje. Favoreciendo la identificación de lesiones, mejorando la sensibilidad del PAP, brindando mayor sensibilidad en NIC-2 del 100% y generando mayor confiabilidad en los resultados.

Oštrbenk A et al.⁴⁵, hace relación a la técnica Anyplex II HPV HR entre 2 métodos Cobas 4 800 y Captura Híbrida II, avalados por FDA, CE y VALGENT. Donde concluye que la sensibilidad y especificidad de la técnica de Anyplex II HPV HR no fueron inferiores con las dos técnicas comparadas. Debido a que presentó una sensibilidad relativa con Captura Híbrida II VPH de 1,01 para la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 (CIN2+) y 1. 01 para CIN3+; por consiguiente, para la especificidad relativa de 1,02 para un grado CIN de ≤ 1 . Para con Cobas 4 800 los resultados de la sensibilidad y la especificidad no fueron inferiores, debido a que la sensibilidad relativa fue de 1,01 para CIN2+ y 1,01 para CIN3+ y una especificidad relativa de 1,00. Por lo que esta técnica manifiesta que presenta un excelente rendimiento.

Cuschieri K, et al.⁴⁶, menciona que la prueba Xpert HPV mostró una sensibilidad muy comparable con la prueba cobas HPV y hc2 para CIN-2+. Confirmando mayor especificidad después de la prueba hc2. Por lo cual, esta técnica es comparable con las dos validadas clínicamente. Mostrando sensibilidades para NIC-2+ de 98,7%, 97,5% y 98,7% con especificidades de 82,3%, 82,7% y 82,3% respectivamente (Xpert HPV, hc2 y Cobas HPV).

Discusión

Dichos datos que al comparar con Poljak M. et al.⁴⁷, en su tema de investigación: “*Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview*”, menciona que las pruebas moleculares para ser consideradas aptas para la detección de genotipos de VPH y la detección del cáncer de cuello uterino; debe ser, una prueba candidata

de hr-HPV que muestren altas sensibilidades y especificidades clínicas para detectar CIN2+. Sin embargo, estas no deben ser inferiores en comparación a la prueba Qiagen Hybrid Capture 2 o GP5+/6+ PCR-EIA+.

A nivel mundial hasta el 2020 se ha visto un gran incremento del 60% de pruebas moleculares, pero del total de pruebas que existen en el mercado el 82% de ellas carecen de una evaluación analítica y clínica. Que para ser consideradas aptas para su uso deben ser publicadas en revistas y comparadas con pruebas avaladas por la FAD, CE y VALGENT; sin embargo, más del 90% no están prácticamente evaluadas de acuerdo a los requisitos de consenso por instituciones internacionales que respaldan la eficacia y la seguridad de estas pruebas para ser utilizadas en los entornos clínicos.

Análisis de las ventajas y desventajas del uso de las técnicas moleculares y citológicas

En la tabla 4 se detalla las ventajas y desventajas que presenta cada una de las pruebas citológicas y moleculares recopilado de múltiples autores, detallando entre los puntos más importantes la mayor aplicación que presenta la citología convencional a diferencia de la molecular que aun presenta limitaciones en cuanto a su aplicación por diversos factores.

Tabla 4. Principales ventajas y desventajas de las pruebas citológicas y moleculares.

Autor	Año	Ubicación	Ventajas y Desventajas	
			Pruebas citológicas	Pruebas moleculares
Bravo– Crespo D, Román– Collazo C. ⁴⁴	2021	Latinoamérica	El uso de Cotest (prueba molecular de VPH más citología) es de 53,5%; uso de técnica citológica es de un 40% y una prueba molecular es la menos usada con un 71,6% como tamizaje primario.	
		Ecuador	Considerado como el principal método en la detección de VPH y CCU reduciendo la incidencia, mortalidad y prevalencia.	Actualmente se ha aplicado un diagnóstico temprano de VPH con tipificación genotipificación con altas sensibilidades en serotipos de alto riesgo como son la 16 y 18.

			El tamizaje de citología ha sido prioritario debido a su bajo costo y accesibilidad.	Usar técnicas moleculares para VPH tiene múltiples ventajas, pero es importante considerar los espacios, equipos y técnicos especializados para su realización.
Rodríguez A, Guglielmo Z. ⁴⁸	2010	Venezuela	Menciona la citología como herramienta de cribado en la determinación de VPH, pero presenta alto porcentaje de falsos negativos.	Las pruebas por PCR presentan una alta sensibilidad que no presenta variaciones a cuantos factores como la edad.
			La citología presenta con una dispersión entre el 18,6–94%; pero este se incrementa con la edad siendo a los 50 años del 79,3%.	Las pruebas PCR con sensibilidad mayor al 90% con intervalo de dispersión entre 84,9–100% con menor variación por la edad.
Peinador M, Castellanos L, Alés J. ²	2019	España	Su aplicación continúa siendo fundamental como técnica de cribado disminuyendo a un 75% la morbilidad y mortalidad.	Para 2014 la FDA (Food and Drug Administration) menciona a las pruebas moleculares como prueba de detección primaria.
			Para aumentar la sensibilidad de la citología cervico-vaginal se recomienda testar el VPH junto al Papanicolaou en el cribado del cáncer de cuello uterino.	Recientemente se está planteando como herramienta de prevención primaria la detección de los VPH de alto riesgo oncogénico debido a su alta sensibilidad y coste-efectividad.
Lineros–Hurtado J et al. ⁴⁹	2020	Colombia	Considerado como prueba de tamizaje del cáncer uterino, pero presenta una baja sensibilidad.	Se analizan con ayuda de equipos semiautomatizados o automatizados y tiene una alta sensibilidad.

			Tiene limitaciones en cuanto a la experiencia del operador y la lectura que se haga por la calidad de la muestra dificultando su diagnóstico.	Puede existir contaminación o falsos negativos por disminución del número de copias del virus.
Serrano L, López A, Losa F y Palacios S. ⁵⁰	2020	Madrid	Durante décadas han ayudado a reducir la incidencia de cáncer entre un 70–80%.	Tiene mayor reproductibilidad y sensibilidad llegando al 90% y de valor predictivo negativo cerca del 100%.
			Se ha demostrado que su sensibilidad no ayuda a dar un diagnóstico certero por diversos meta-análisis siendo entre el 50–60%.	Determinan mejor las lesiones por VPH de alto grado.
			La aplicación del Co-test una técnica combinada de citología y diagnóstico molecular de VPH mejora la sensibilidad en contraparte se reduce bastante su especificidad siendo incierto su aplicación como cribado.	
Rodríguez J, López B et al. ⁵¹	2020	Granada	Principal método de detección de VPH y es relacionado con una disminución en la incidencia de cáncer junto con las tasas de mortalidad.	Tiene una alta sensibilidad y son principalmente aplicables con equipos de automatización.
			El 8% de muestras obtenidas serán inadecuadas durante el análisis o toma de muestra y un 30% se reportará como falsos negativos.	Hay ensayos que debe considerar el flujo de trabajo, un flujo mayor puede ocasionar contaminación, hay ensayos que no identifican el genotipo presente y su especificidad muchas ocasiones no es la requerida.

Según Bravo–Crespo D, Román–Collazo C.⁴⁴, menciona en su investigación que en Latinoamérica menciona que si se hace una combinación entre pruebas moleculares y citológicas su sensibilidad y especificidad aumenta al 90% a diferencia si se hace de forma independiente, también que detalla que el uso de Co–test VPH es más aplicado en Latinoamérica siendo una prueba de combinación seguido de la prueba citológica convencional. En cuanto a su investigación para Ecuador es que aún se aplica la prueba citológica como método de elección por su facilidad de uso, sin embargo, ya se encuentra aplicándose también pruebas moleculares, pero tiene limitaciones por sus altos costos.

Para Peinador M, Castellanos L, Alés J.² y Serrano L, López A, Losa F, Palacios S.⁵⁰, en sus indagaciones en España y Madrid encontraron datos importantes como que la aplicación de técnicas citológicas ha reducido la incidencia de cáncer en un 80% sin embargo ya es considerado solo un cribado de ahí que para 2014 la FDA (Food and Drug Administration) estableció a las pruebas moleculares como un método de detección primaria.

Discusión

Por último, es importante mencionar que las pruebas citológicas tienen mayor uso, operabilidad y accesibilidad a diferencia de una prueba molecular que tiene costos y limitaciones en su aplicación sin embargo su credibilidad es mayor para diagnósticos tempranos del virus sin embargo implementar ambas técnicas aporta mejores resultados que si se emplearan individualmente específicamente su sensibilidad/especificidad.

Al comparar los datos con Soto–Fuenzalida G.A et al.⁵² en su estudio: *Tipificación de serotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo en la que señalan que la citología convencional ha ayudado en la identificación de lesiones precursoras cáncer*, su sensibilidad y detección es mejor con lesiones de alto grado y también no puede tipificar el serotipo del VPH siendo una gran desventaja. Con dichas pautas se considera que la aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico temprano de VPH como es las pruebas moleculares debe ser primario o en mejor de los casos correlacionado para dar mejores resultados llegando cerca del 100% de credibilidad en la sospecha de VPH disminuyendo considerablemente su incidencia y mortalidad.

CAPÍTULO V.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Los principales hallazgos que se da en pruebas citológicas para el diagnóstico de VPH fueron por lesiones intraepiteliales de alto grado (LIE-AG) sin embargo, existe una mayor presencia de lesiones de bajo grado como los LSIL. En muchos casos siendo tomadas también como relevancia diagnóstica en la detección temprana del virus visto en los diversos estudios que, al trabajar simultáneamente con una prueba molecular, determinan la presencia o no del virus al igual que el tipo de riesgo oncogénico mediante la genotipificación.
- Los genotipos de VPH que prevalecen en la población a escala mundial y nacional son de tipo oncogénicos, destacándose entre ellos el genotipo VPH-16. En Ecuador los estudios realizados para VPH son muy restringidos con datos que no son semejantes, debido a que desde 2010 hasta 2020 solo hay estudios de la región costera y sur del Ecuador. Sin embargo, se concluye, que la ciudad de Quito fue la más afectada por genotipos de AR-VPH durante el año 2013 y para el año 2016 fue la más investigada seguida de la ciudad de Guayaquil, las prevalencias durante el año 2018 en la ciudad de Quito destacan del 41% para VPH 16, 30,5% para VPH 58 y con tan solo un 2,8% para VPH 18. Durante el año 2017 las provincias del sur y región costera del país, no presentan similitudes entre prevalencia de los genotipos; sin embargo, se destacan los VPH-16, 18 y 58, presentándose con menor porcentaje el de tipo 58 solo en ciudades del sur de Ecuador. Razón por la cual, para el año 2019 la OMS, ha establecido mediante sus investigaciones que estos genotipos ocasionan más del 70% de lesiones precancerosas-cancerosas a nivel mundial encontrándose más en regiones de América del Sur. En el año 2016 en SOLCA, mostró un 86% de prevalencia ocasionando las lesiones mencionadas e incluso induciendo a mono-infecciones (VPH 16-18) y coinfecciones (VPH 16-58); sin embargo, en los últimos años se ha visto una pequeña disminución del número de casos de VPH.

- Mediante el análisis del uso de las pruebas moleculares para VPH, se destaca las sensibilidades y especificidades de dichas pruebas que son consideradas como tamizaje primario en la detección de genotipos oncogénicos. Debido a que estas son de gran ayuda en el diagnóstico oportuno de VPH, poseen alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo en comparación de una citología normal. Al existir un incremento de pruebas, técnicas y métodos en un 60% hasta el año 2020, organizaciones reconocidas a nivel mundial FDA, CE y AVAGENT, consideran que para ser empleadas en primera línea son comparadas con pruebas como hC2 y Cobas HPV alcanzando sensibilidades cerca del 97,5% - 98,7% y especificidades del 82,7% - 82,3% respectivamente.
- La aplicación de pruebas citológicas como moleculares tienen sus ventajas y desventajas, una prueba citológica es más conveniente por su aplicación debido a sus bajos costos, facilidad de operación y mayor aplicación principalmente en países en vías de desarrollo, sin embargo, su mayor inconveniente es la alta presencia de falsos negativos y que la detección de VPH se da principalmente en etapa intermedia o avanzada de la infección. Las pruebas moleculares al ser consideradas desde el 2014 por la FDA como una técnica de detección primaria por su alta sensibilidad y capacidad de realizar una genotipificación su realización está limitada por sus altos costos, la especificaciones tanto estructurales y profesionales que este requiere para su uso.

RECOMENDACIONES

- El uso de técnicas citológicas y moleculares son muy importantes para un diagnóstico oportuno del VPH, pero su aplicación se encuentra limitada por el Sistema de Salud Pública, debido a factores económicos, sociales y de gestión. Por ello, es fundamental promover que las mujeres se realicen controles de prevención del VPH, al igual que una actualización en los protocolos con análisis moleculares y no solamente citológicos.
- Es imprescindible realizar un censo nacional que determine de mejor forma los genotipos más recientes en el Ecuador y tomar acciones con respecto a su identificación, incluyendo la modernización de los análisis para VPH en cuanto a la genotipificación, haciendo un llamado a Ministerio de Salud Pública que tome cartas en el asunto con

respecto al uso de pruebas de genotipificación dentro del protocolo estándar de procesamiento de muestras citológicas en el diagnóstico del VPH.

- Considerar la creación de un nuevo protocolo donde se abarque la correcta aplicación de las técnicas citológicas y moleculares debido a que se ha evidenciado que el uso de técnicas moleculares en mujeres jóvenes no es adecuado ya que presenta una disminución en su especificidad a diferencia de la citología, mientras que en mujeres adultas los análisis moleculares tienen mejor acción frente a una citología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vásquez Bonilla WO, Rotela Fisch V, Ortiz Martínez Y. *Virus del papiloma humano: revisión de la literatura*. FELSOCEM [Internet]. 2017 [Consultado 30 Ene 2022]; 22 (1): 72–76 pg. Disponible en: <https://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/download/749/396/>
2. Peinador Y, Lupiani Castellanos MP, Jiménez Alés R. *Infección por virus del Papiloma Humano (VPH)*. AEPap [Internet]. 2019 [Consultado 30 Ene 2021] Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/doc_gpi_vph_def_abril_2019.pdf
3. Falcón D, Carrero Y. *Situación actual de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) asociado a lesiones cervicales en mujeres del ecuador*. Revisión Sistemática. Kasma [Internet]. 2021 [Consultado 30 Ene 2021]; 49 (1): 1–13 pg. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4587242>
4. Palacios Toala E, Alonso Muñiz G, Pincay Pin V, Pincay Cañarte M. *Virus del papiloma humano y factores de riesgos*. Rev Cient Biomed del ITSUP [Internet]. 2021 [Consultado 30 Ene 2022]; 4(1). Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/490/1232>
5. Ochoa Carrillo, F.J. *Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III*. ELSEVIER. [Internet]. 2014 [Consultado 15 Ene 2022]; 13(5): 308–315 pg. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114805966>
6. Jordá Beatriz J, Manuel Ramos J, Mosmann J, Lorena López M, Wegert A y Cuffini C. *Prevalencia del virus papiloma humano y factores de riesgo asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Argentina)*. Rev Chil Infec [Internet]. 2020 [Consultado 30 Ene 2022]; 37 (2): 111–116. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v37n2/0716-1018-rci-37-02-0111.pdf>
7. Martínez G.I, Nava V.N, Báez F.J, Mayo J.A, Zenteno M.A. *Validación del instrumento: conocimientos, creencias y aceptación de la vacuna del virus del papiloma humano*. Benémerita Universidad Autónoma de Puebla [Internet]. 2021 [Consultado 17 Ene 2022]; 65(1): 328–339 pg. Disponible en: <https://revistas.um.es/eglobal/article/view/475591/315681>

8. Ochoa Carrillo F.J, Guarneros de Regil D.D, Velasco Jiménez M.T. *Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención*. ELSEVIER [Internet]. 2015 [Consultado 15 Ene 2022]; 14(3): 157–163 pg. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115000607>
9. Sierra C, Emparanza V. *Revisión bibliográfica: tratamiento de condiloma acuminado en los últimos 10 años*. Rev Confluencia [Internet]. 2021 [Consultado 19 Feb 2022]; 4(2): 122–125. Disponible en: <https://revistas.udd.cl/index.php/confluencia/article/view/628/564>
10. Ramírez M.C., Tinajero M.F., Falcón D.C., Carrero Y.N. *Virus del Papiloma Humano como factor etiopatogénico de lesiones cervicales*. UTA [Internet]. 2018 [Consultado 17 Ene 2022]; 3(4): 208–214 pg. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/388/217>
11. Págalos AN y Ramírez J. *Incidencia del Cáncer cervicouterino en mujeres de 25 a 45 años con HVP, atendidas en el IESS-Riobamba, 2016-2018* [Internet]. Riobamba-Ecuador. Universidad Nacional del Chimborazo. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/5814/1/UNACH-EC-FCS-MED-2019-0014.pdf>
12. SOLCA. *Nueva herramienta de tamizaje del VPH en SOLCA*. Edición Medica. [Internet] 2018. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/gestion/nueva-herramienta-de-tamizaje-del-vph-en-solca-91887>
13. Aguinaga Inurriaga A.E.; Ruiz López P.; Ramírez Padilla M. *Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital*. DCMQ. [Internet]. 2020 [Consultado 15 Ene 2022]; 18(3): 215–227. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2020/dcm203l.pdf>
14. Carballal G, Oubiña J.R. *Virología Médica*. 4th. Ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos. 2014
15. Contigiani M. Adamo M. *Virología. Un Enfoque Integral De Las Infecciones Virales Humanas*. [Internet]. Córdoba: Editorial Brujas & Encuentro Grupo Editor; 2018. [Citado 2018 Mar 01] Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/unach-ebooks/reader.action?docID=6802580&ppg=270>
16. Toro Montoya A.I, Tapia Vela L.J. *Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer*. EMC S.A. [Internet]. 2021 [Consultado 15 Ene 2022]; 25(2): 467–483 pg. Disponible en: <https://doi.org/10.36384/01232576.431>

17. Bermúdez J.M. *La vacunación frente al virus del papiloma humano*. ADOLESCERE-RFCSEMA [Internet]. 2019 [Consultado 15 Ene 2022]; 7(1): 63–76 pg. Disponible en: <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol7num1-2019/63-76%20Adolescencia%20y%20vacunas%20-%20La%20vacunacion%20frente%20VPH.pdf>
18. Espinosa Pire L.N, Verano N.C, García Conrado J.M. *Cáncer de cuello uterino y el papiloma humano*. NCML [Internet]. 2021 [Consultado 15 Ene 2022]; 17(3): 25–30 pg. Disponible en: <http://fs.unm.edu/NCML2/index.php/112/article/view/161/525>
19. Samperio–Calderón JE, Salazar Campos A. *Eficacia de las pruebas diagnósticas del Cáncer Cervicouterino y Virus del Papiloma Humano*. Journal [Internet]. 2019 [Consultado 15 Ene 2022]; 4 (5): 551–66. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2953>
20. Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P. Beckman y Ling – *Obstetricia y ginecología*. 8th. Ed. España: Wolters Kluwer. 2019
21. Roche Diagnostics. *Cobas® - HPV Test. c4800 SMPL PREP. P/N: 05235804190 P/N: 05235782190* [Internet]. 2015 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100020s017c.pdf
22. Mateos Lindemann M.L, Pérez Castro S, Pérez Gracia M.T, Rodríguez Iglesias M. *Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus papiloma humano*. [Internet] Madrid: SEIMC; 2016 [Revisado 2016; citado 2022 Ene 17]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia57.pdf>
23. Cunningham F.G, Leveno K.J, Bloom S.L. Dashe J.S, Hoffman B.L, Casey B.M, Spong C.Y. *Williams–Obstetricia*. 25 th. ed. México: McGrawHill Education. 2019
24. Juan J. Hernández Aguado, Jesús de la Fuente Valero, Mar Ramírez Mena. *Prevención primaria del virus del papiloma humano*. Prog Obstet Ginecol [Internet]. 2019 [Consultado 07 Feb 2022]. 62 (3): 266–280. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v62-2019/n3/11-AE-virus-papiloma-humano-Aguado.pdf>
25. Sánchez C.D, Guerrero M.M, Rubio J.A, Muller E.A, Rey G.S, Díaz L.A. *Prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y citología anormal en la zona de transformación anal en mujeres con displasia cervical*. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2020 [Consultado 12 Abr 2022]; 7 (4): 345–355. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3558/3670>

26. Bodilla M, Villagra V, Zorrilla M, Olmedo G, Riveros M, Franco F, et al. *Detección y tipificación del Virus Papiloma Humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones del cuello uterino en Asunción, Paraguay*. Scielo [Internet]. 2019 [Consultado 05 Mar 2022]; 17 (1): 6–15. Disponible en: [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017\(01\)06-015](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017(01)06-015)
27. Carrión–Ordoñez J, Soto-Brito Y, Pupo Antúnez M, Loja Chango R. *Infección por Virus del Papiloma Humano y citología cérvico-vaginal en mujeres indígenas del Cañar, Ecuador*. Rev Bio Nat [Internet]. 2019 [Consultado 05 Mar 2022]; 4 (3): 934–938. Disponible en: <http://revistabionatura.com/files/2019.04.03.10.pdf>
28. Ruiz–Leud A, Bazán–Riuz S, Mejia C. *Hallazgos citológicos y factores de riesgo en citología cervical anormal en mujeres de pescadores del norte peruano, 2015*. Scielo [Internet]. 2017 [Consultado 05 Mar 2022]; 82 (1): 26–34. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v82n1/art05.pdf>
29. Aguiar H, Goñi N, Pinto L, Carrozza M, Abou Orm S, Correia H, et al. *Asociación entre presencia del virus del papiloma humano y hallazgos anatomo–patológicos*. Scielo [Internet]. 2015 [Consultado 05 Mar 2022]; 75 (3): 164–171. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/og/v75n3/art04.pdf>
30. Ciendua G, Ortiz N, Alvarado C, Valderrama A, Colmenares C. *Hallazgos en colposcopia. Experiencia en una unidad de referencia*. Medigraphic [Internet]. 2019 [Consultado 05 Mar 2022]; 87 (5): 302–310. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2019/gom195e.pdf>
31. Manrique J.H, Sarria G.B, Núñez M.C, Arias A, Mora P, Sullcahuaman Y.A, Roa Y.M, Rodríguez G.P. *Human Papilloma Virus detection through the cobas 48000 system in women from Lima, Perú*. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. 2021 [Consultado 11 Abr 2022]; 20(3): 11–16 pg. Disponible en: https://www.gamo-smeo.com/frame_esp.php?id=222
32. Sendagorta–Cudós E, Burgos–Cibrián J y Rodríguez–Iglesias M. *Infecciones genitales por el virus del papiloma humano*. Elsevier [Internet]. 2021 [Consultado 14 Abr 2022]; 111(9): 711–724 pg. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
33. Bustos J.R, Vintimilla S.H. *Prevalencia de serotipos del virus de papiloma humano en mujeres de Ecuador*. Revista de Investigación en Salud [Internet]. 2021 [Consultado 30 Abr 2022]; 4(11): 262–287 pg. Disponible en: <http://www.revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/110/295>

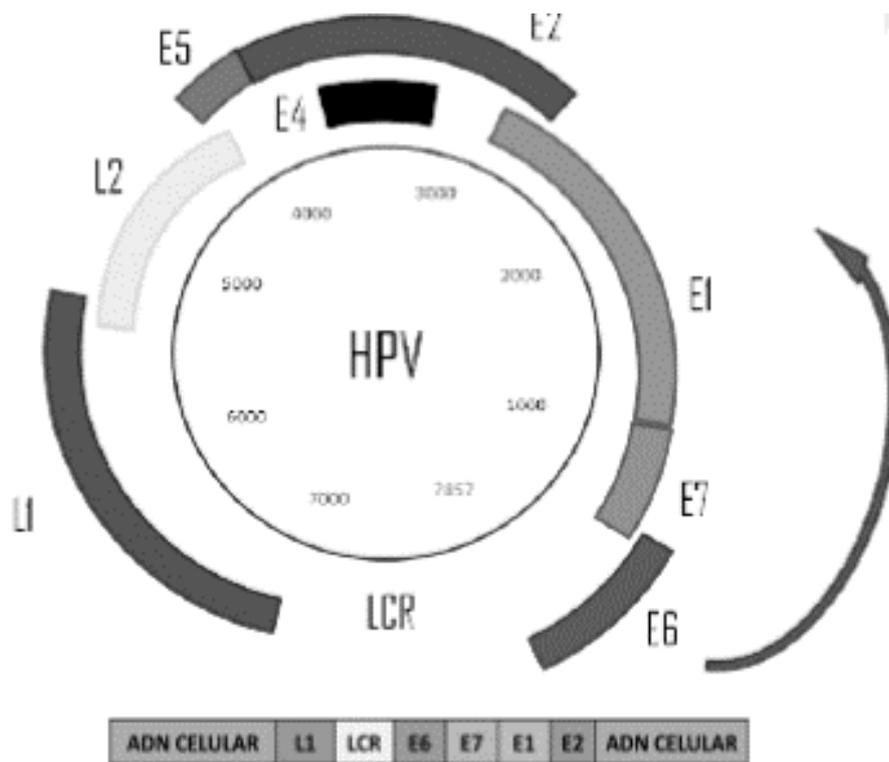
34. Muentes G.D, García M.A, Galárraga R.I, Ollague K, Wachter C.V, Cabezas J.C. *Frequency and distribution of HPV genotypes in 800 genital samples of Ecuadorian men and women from the city of Guayaquil*. Revista Instituto de Medicina Tropical de SAO PAULO [Internet] 2019 [Consultado 30 Abr 2022]; 61(41): 1–5 pg. Disponible en: <https://www.revistas.usp.br/rimtsp/article/view/162395/156208>
35. Aguilar P.D, González C.L, Rodríguez A.C, Páez K.A, Arévalo A.P, Boboka J. *Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador*. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology [Internet] 2017 [Consultado 01 May 2022]; 1(1): 1–7 pg. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/idog/2017/8572065.pdf>
36. Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. *Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women*. J Med Virol [Internet] 2016 [Consultado 30 Abr 2022]; 88(1): 144–152 pg. Disponible en: [10.1002/jmv.24310](https://doi.org/10.1002/jmv.24310)
37. Silva G, Altamirano F, Montenegro W, Silva R. *Prevalence and Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus in Ecuadorian Women with Cervical Cytological Abnormalities*. J Data Mining Genomics Proteomics [Internet]. 2015 [Consultado 07 Mar 2022]; 6(2). Disponible en: <https://doi.org/10.4172/2153-0602.1000174>
38. Hernández J.A, Valero J.F, Mena M.R, Medina L.O, Aragón J.A, Galán J.C. *Estudio piloto comparativo del test VPH con genotipado parcial en primera línea frente a otras estrategias de cribado poblacional del cáncer de cérvix*. Elsevier [Internet]. 2021 [Consultado 20 Feb 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.07.010>
39. Ogembo R.K, Gona P.N, Seymour A.J, Soo-min P.H, Bain P.A, Maranda L, Ogembo J.G. *Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano entre mujeres africanas con citología cervical normal y neoplasia*. Copyright [Internet] 2015 [Consultado 30 Abr 2022]; 1(1). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122488>
40. González J.V, Deluca G.D, Liotta J.D, Correa R.M, Basiletti G.D, Colucci M.C, Katz N, Vizzotti C, Picconi M.A. *Baseline prevalence and type distribution of Human papillomavirus in sexually active non-vaccinated adolescent girls from Argentina* *Prevalencia basal y distribución por tipo específica del virus del papiloma humano en mujeres adolescentes sexualmente activas y no vacunadas de Argentina*. Revista Argentina de Microbiología-Elsevier [Internet]. 2021 [Consultado 12 Abr 2022]; 53(1):

- 11–19 pg. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754120300572>
41. Pérez N.P, Tedesco S, González F, López J.M, Rey G. *Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay*. Scielo [Internet] 2015 [Consultado 30 Abr 2022]; 7(2). Disponible en:
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v7n2/2301-1254-afm-7-02-e202.pdf>
42. Golfetto L, Alves E.V, Martins T.R, Sincero T.C, Castro J.B, Dannebrock C, Oliveira J.G, Levi J.E, Onofre A.S, Bazzo M.L. *PCR-RFLP assay as an option for primary HPV test*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research [Internet] 2018 [Consultado 30 Abr 2022]; 51(5). Disponible en:
<https://www.scielo.br/j/bjmb/a/Yx7yWxHLhnCtVZH4JpzPTBq/?format=pdf&lang=en>
43. García Regalado J, Quinde Rosales V, Bucaram Leverone R, Sánchez Giler S. *Situación Epidemiológica Del Cáncer Cervicouterino En El Ecuador*. Sociedad Venezolana de Oncología [Internet]. 2021 [Consultado 14 Abr 2022]; 33(2). Disponible en:
<https://www.redalyc.org/journal/3756/375665418004/375665418004.pdf>
44. Bravo–Crespo D, Román–Collazo C. *Métodos diagnósticos de VPH para la prevención del cáncer cérvico uterino en Ecuador*. Rev de Investigación en Salud [Internet]. 2021 [Consultado 19 Feb 2022]; 4 (11): 288–304. Disponible en:
<http://www.revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/111/328>
45. Oštrbenk A, Xu L, Arbyn M, Poljak M. *Clinical and Analytical Evaluation of the Anyplex II HPV HR Detection Assay within the VALGENT-3 Framework*. American Society for Microbiology [Internet]. 2018 [Consultado 14 Abr 2022]; 56(11). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.01176-18>
46. Cuschieri K, Cuzick J, Cadman L, Moore C, Broeck D.V, Padalko E, Quint W, Arbyn M. *Rendimiento de un ensayo basado en cartuchos para la detección de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) clínicamente significativa: lecciones de VALGENT (validación de las pruebas de genotipado del VPH)*. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. 2016 [Consultado 03 May 2022]; 54(9): 2337–2342 pg. Disponible en:
<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.00897-16#T2>
47. Poljak M, Ostrbenk V, Gimpelj G, Xu L, Arbyn M. *Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview*. Elsevier [Internet] 2020

- [Consultado 16 Abr 2022]; 26 (1): 1144–1150 pg. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.033>
48. Guglielmo Z, Rodríguez A. *Métodos utilizados en la identificación del virus de papiloma humano*. Scielo [Internet]. 2010 [Consultado 19 Feb 2022]; 33(1): 71–77. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v33n1/revision1.pdf>
49. Lineros J.A, Romero PR, Salgado Y.M, Martínez S.L, Wiesner C.C. *Características operativas de técnicas moleculares empleadas para la detección del virus del papiloma humano en el proyecto ESTAMPA*. Revista Colombiana de Cancerología-Scielo [Internet]. 2020 [Consultado 10 Abr 2022]; 24(3): 140–145 pg. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v24n3/0123-9015-rcc-24-03-140.pdf>
50. Serrano L, López A.C, Losa F, Palacios S. *Recomendaciones para la determinación de la sobreexpresión de VPH RNAm E6/E7*. Revista Decana de la Especialidad de Tokoginecología Práctica [Internet]. 2020 [Consultado 10 Abr 2022]; 79(4): 194–201 pg. Disponible en: <https://repositorio.comillas.edu/xmlui/bitstream/handle/11531/53593/TOKO%20%28Julio-Agosto%202020%29%20771%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y#page=6>
51. Rodríguez J.G, López B.E et al. *Update on the Diagnosis of Sexually Transmitted Infections*. Elsevier [Internet]. 2020 [Consultado 11 Abr 2022]; 111(9): 711–724 pg. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731020302350>
52. Soto–Fuenzalida G.A et al. *Tipificación de serotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo*. Medigraphic [Internet]. 2020 [Consultado 15 Abr 2022]; 88 (10): 659–666. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsMex/gom-2020/gom2010b.pdf>

Anexos

Anexo 1. Organización Genómica del virus del papiloma humano



Notas: Los E ORFs codifican las proteínas necesarias para la replicación y transcripción del ADN viral (E1, E2), la maduración del virión (E4) y la transformación celular (E4, E5, E6, E7); los L ORFs codifican las proteínas estructurales mayor y menor (L1 y L2). La región de control (LCR) contiene los elementos necesarios para regular la replicación y transcripción del genoma viral. **Fuente:** Contigiani M. *Virología. un Enfoque Integral de Las Infecciones Virales Humanas*. [Fotografía]. 2018. ProQuest Ebook Central. [Consultado 15 Feb 2022]. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/unach-ebooks/detail.action?docID=6802580>

Anexo 2. Clasificación de los genotipos del VPH

Infecciones cutáneas			
Localización	Lesiones asociadas	Cánceres asociados	Subtipos virales
Piel	Verruga		1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 28, 29, 41, 46, 48, 60, 63, 65
		Epidermo–displasia verruciforme	3, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36–38, 46–50, 75, 76, 80, 92, 93, 96
		Carcinoma	5, 8
Infecciones en mucosas			
Tracto anogenital		Cáncer escamoso	5, 8, 14, 17, 20, 47
	Condiloma acuminado		6, 11, 13, 32, 34, 40, 42, 44, 53, 55, 57, 70
	Bajo grado		6, 11, 42, 44, 54, 55, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70–74
	Alto grado		16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 69
		Carcinoma invasor	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58
<u>Benignos</u>			
Cavidad oral	Papilomatosis respiratoria		6,11
	Papiloma laríngeo		6,11
	(Papilomatosis respiratoria recurrente)		6,11
	Papilomas orales de células escamosas		13,32
	Hiperplasia epitelial focal		6,11,16

**Potencialmente
malignos**

Líquen plano oral

Leucoplasia

Carcinoma escamoso

Eritroplasia

16

Malignas

Carcinoma
Orofaringeo

Amígdala

Carcinoma escamoso

16,33

Fuente: Contigiani M. Adamo M. Virología. Un Enfoque Integral De Las Infecciones Virales Humanas. [Internet]. Córdoba: Editorial Brujas & Encuentro Grupo Editor; 2018. [Citado 2018 Mar 01] Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/unach-ebooks/reader.action?docID=6802580&ppg=270>

Anexo 3. Pruebas de diagnóstico para detectar VPH

Técnica	Material	Ventajas	Desventajas
Citología	Extendidos celulares	Rápida	Detecta solo infección productiva
Histología	Cortes de biopsia	Accesible	Detecta solo infección productiva
Inmunohistoquímica	Extendidos celulares, cortes histológicos	Accesible	No tipifica, detecta antígeno común de género; indica infección productiva
Microscopía electrónica	Macerado de tejido	Rápida	Poco accesible
Detección de ADN			
Hibridación por Southern blot	Células o tejidos frescos	Sensible y específica; detecta nuevos tipos virales y subtipos. Estado físico del ADN Rápida, accesible; correlaciona los tipos virales con la histología; conserva la arquitectura tisular.	Poco accesible, larga y laboriosa; tamaño de muestra limitante
Hibridación “<i>in situ</i>”	Cortes histológicos, extendidos citológicos	Rápida, sensible, reproducible.	No distingue subtipos ni nuevos tipos virales. Exige hibridar una sonda por cada tipo a ensayar.
Captura de híbridos	Hisopado cérvico – vaginal	Rápida, sensible, reproducible.	Solo diferencia tipos de bajo y alto riesgo. Requiere iluminómetro.
Cervista HPV test	Hisopado cérvico – vaginal	Sensible, reproducible	Solo detecta 14 genotipos de alto riesgo
Amplicor HPV test	Células o tejidos	PCR a tiempo real	Solo detecta 13 genotipos de alto riesgo
PCR MY09/11 y análisis RFLP	Células o tejidos, frescos o fijados	Permite identificar >40 tipos virales en un solo ensayo	Requiere templado de buena calidad (amplicón 450 pb). En material fijado, suele dar falsos negativos. Difícil interpretación de infecciones múltiples

PCR GP 5+, 6+ e Hibridación en Dot-Blot	Células o tejidos, frescos o fijados	Buen nivel de amplificación (amplicón de 140 pb)	Poco accesible, larga y laboriosa. Exige hibridar una sonda por cada tipo a ensayar
PCR e Hibridación reversa (LiPA: Line Blott Assay)	Células o tejidos, frescos o fijados	Estandarizada para uso comercial. Permite identificar ~30 tipos variables en un solo ensayo	Alto costo
Linear Array HPV (Genotyping test)	Células o tejidos, frescos o fijados	Permite identificar 37 genotipos (13 de alto riesgo y 24 de bajo riesgo). Detecta infecciones mixtas	Alto costo
PCR y secuenciación	Células o tejidos, frescos o fijados	Permite identificar tipos y variantes	Poco accesible, larga y laboriosa. Alto costo
PCR en tiempo real	Células o tejidos, frescos o fijados	Rápida. Combina la amplificación y detección en un mismo paso. Alta especificidad y sensibilidad. Amplio rango de detección	Alto costo. Imposibilidad de monitorizar el tamaño del amplicon
Detección de E6/E7 ARNm			
Nuclisens HPV	Células o tejidos	Indica la actividad oncogénica del virus y no solo la presencia de una infección frecuente	Detecta solo 5 tipos de alto riesgo. Difícil mantenimiento de la muestra
HPV onco test	Células o tejidos	Indica la actividad oncogénica del virus y no solo la presencia de una infección frecuente	Requiere de un clitómetro de flujo. Difícil mantenimiento de la muestra
Detección de proteínas			
Detección de proteína humana p16 INK4A	Extendidos celulares, cortes de biopsias	Indica proceso de transformación maligna	Escaso aporte a patólogos avezados. Detección indirecta de VPH

Fuente: Contigiani M. Adamo M. Virología. Un Enfoque Integral De Las Infecciones Virales Humanas. [Internet]. Córdoba: Editorial Brujas & Encuentro Grupo Editor; 2018. [Citado 2018 Mar 01] Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/unach-ebooks/reader.action?docID=6802580&ppg=270>

Anexo 4. Vacuna para el Virus del Papiloma Humano – Gardasil



Fuente: Marazzi P, Science Photo Library. *Vacuna contra el virus del papiloma humano*. [Fotografía]. 2016. Britannica ImageQuest, Encyclopædia Britannica. [Consultado 19 Feb 2022]. Disponible en: https://quest.eb.com/search/132_1283163/1/132_1283163/cite