



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Frecuencia del virus del Papiloma Humano en pacientes con anomalía citológica
atendidas en el Hospital de SOLCA junio 2005 – junio 2020**

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médico

Autores

Daniel Esteban Maldonado Barzallo

CI: 0104389952

Correo: daniel_mb@hotmail.es

Richard Fernando Medina Aguirre

CI: 0104784384

Correo: r96medina@gmail.com

Director

Dr. Andrés Fernando Andrade Galarza

CI: 0103784013

CUENCA- ECUADOR

15-septiembre- 2021

RESUMEN

Antecedentes: La infección por virus de papiloma humano es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente en el mundo y un factor clave para el desarrollo de lesiones cervicales pre malignas y malignas que dan lugar al cáncer de cuello uterino.

Objetivo general: determinar la frecuencia del virus del papiloma humano en pacientes con anomalía citológicas atendidas en el hospital de SOLCA junio 2005 junio 2020

Metodología: estudio descriptivo en el cual se analizó 906 historias clínicas del instituto SOLCA Cuenca de pacientes que presentaron anomalías citológicas de cuello uterino entre junio 2005 y junio de 2020. El análisis se realizó en base de estadística descriptiva con medidas de tendencia central, proporciones, porcentajes, tablas cruzadas y cálculo de frecuencia.

Resultados: en una muestra de 602 pacientes que presentaron citología anormal de cuello uterino de las cuales el 13.80% fueron lesiones de alto grado (LIEAG) y un 86.20% fueron lesiones de bajo grado (LIEBG), se encontró la presencia de HPV en un 61%. El subtipo 16 fue el más frecuente en los dos tipos de lesiones LIEBG 15.32% Y LIEAG 32.05%, otros subtipos encontrados fueron 58,18,39,51. La infección múltiple por más de un tipo se encontró en un 36%.

Conclusiones: la presencia de HPV en lesiones pre malignas se encontró en aproximadamente 6 de cada 10 mujeres. Demostrando así la alta prevalencia que existe aún en el medio con respecto a infecciones por Papiloma Virus.

Palabras clave: Sexualidad. Virus de papiloma humano. Lesión intraepitelial de cuello uterino.

ABSTRACT

Background: Human papillomavirus infection is one of the most common sexually transmitted diseases in the world and a key factor in the development of pre-malignant and malignant cervical lesions that give rise to cervical cancer, and can be found in up to 99, 7% of them.

General objective: to determine the frequency of human papillomavirus in patients with cytological abnormalities seen at SOLCA Cuenca hospital between June 2005- June 2020

Methodology: descriptive study in which 906 clinical records of the SOLCA Cuenca institute of patients who presented cytological abnormalities of the cervix between June 2005 and June 2020 were analyzed. The analysis was carried out on the basis of descriptive statistics with measures of central tendency, proportions, percentages, cross tables and frequency calculation.

Results: In a sample of 602 patients who presented abnormal cervical cytology, of which 13.80% were high-grade lesions (HSIL) and 86.20% were low-grade lesions (LSIL), the presence of HPV was found in 61%. Subtype 16 was the most frequent in the two types of lesions LSIL 15.32% and HSIL 32.05%, other subtypes found were 58,18,39,51 classified as high oncogenic grade. Multiple infection by more than one type was found in 36%.

Conclusions: the presence of HPV in pre-malignant lesions was found in approximately 6 out of 10 women. Thus demonstrating the high prevalence that still exists in the local media with respect to Papilloma Virus infections.

Keywords: Sexuality. Human papillomavirus. Cervical intraepithelial lesion.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
AGRADECIMIENTO	9
DEDICATORIA	10
CAPÍTULO I	11
INTRODUCCIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
CAPÍTULO II	16
FUNDAMENTO TEÓRICO	16
CAPÍTULO III	22
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	22
Objetivo general	22
Objetivos específicos	22
CAPÍTULO IV	23
DISEÑO METODOLÓGICO	23
Diseño general del estudio	23
Criterios de inclusión y exclusión	23
Variables	24
Operacionalización de variables (Anexo 2)	24
Métodos, técnicas e instrumentos	24
Plan de análisis	24
Aspectos éticos	25
Recursos materiales y humanos	25
CAPÍTULO V	27
RESULTADOS	27
CAPÍTULO VI	35
DISCUSIÓN	35
CAPÍTULO VII	38
CONCLUSIONES	38
RECOMENDACIONES	38
CAPÍTULO VIII	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

CAPITULO IX	42
ANEXOS	42
Anexo 1	42
ANEXO 2	42
ANEXO 3	2
ANEXO 4	3
Anexo 6	5

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Richard Fernando Medina Aguirre en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON ANOMALÍA CITOLÓGICA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA JUNIO 2005 – JUNIO 2020 ”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de agosto de 2021



Richard Fernando Medina Aguirre

C.I: 0104784384

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Daniel Esteban Maldonado Barzallo en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON ANOMALÍA CITOLÓGICA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA JUNIO 2005 – JUNIO 2020 ", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de agosto de 2021



Daniel Esteban Maldonado Barzallo

C.I: 0104389952

Cláusula Propiedad intelectual

Richard Fernando Medina Aguirre, autor del trabajo de titulación **“FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON ANOMALÍA CITOLÓGICA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA JUNIO 2005 – JUNIO 2020”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 12 de agosto de 2021



Richard Fernando Medina Aguirre

C.I: 0104784384

Cláusula Propiedad intelectual

Daniel Esteban Maldonado Barzallo, autor del trabajo de titulación "FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON ANOMALÍA CITOLÓGICA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA JUNIO 2005 – JUNIO 2020", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 12 de agosto de 2021



Daniel Esteban Maldonado Barzallo

C.I: 0104389952

AGRADECIMIENTO

Quiero iniciar agradeciendo a Dios y la vida por iluminar y llevarme hasta este momento. Dándome fortaleza e ingenio. Un especial agradecimiento al Doctor Bernardo Vega, quien ha guiado desde un inicio mi vida académica y personal, y ha hecho que este trabajo sea posible. De igual manera al Doctor Andrés Andrade por su dirección y guía durante este proceso. A mi compañero y hermano Daniel Maldonado junto a quien hemos dado cada paso en conjunto, alcanzando un nuevo logro. A todos mis amigos y compañeros quienes indirectamente llevaron a culminar este proyecto.

Richard Fernando Medina Aguirre

Agradezco a Dios por brindarme esta hermosa oportunidad de ponerme al servicio de los demás a través de la medicina, siendo motor para mi desarrollo. A mi querida Alma Mater la Universidad de Cuenca, por forjarme día a día hacia la vida profesional con excelencia y entrega a la carrera. Un especial agradecimiento al Doctor Andrés Andrade y Doctor Bernardo Vega por guiarnos y haber sido un gran apoyo para la realización de esta investigación. A mi compañero de fórmula y hermano Richard Medina con quien he caminado y crecido en mi formación profesional y personal codo a codo. Finalmente, a mi familia, amigos, compañeros y compañeras que nunca dejaron de creer en mí y en este proceso.

Daniel Esteban Maldonado Barzallo

DEDICATORIA

A mis padres Richard y Liliana, quienes siempre han creído en mí y me han apoyado desde mis primeros pasos; a mis hermanos Santiago y Edu por su motivación durante toda la carrera. A Kiki quien me ha hecho creer en mí mismo y seguir mejorando como persona y profesional y llegar a estar orgulloso de mi mismo.

Richard Fernando Medina Aguirre

A mis padres Gerardo y Sarita, mi fuerza, mis razones y motivos para dar lo mejor de mí en todo momento. A mis hermanos Bernarda y Andrés ejemplos de superación y amor incondicional. Mis sobrinos Joaquín y Martín, la alegría y el calor de mi vida. A cada una de las personas que se cruzaron en mi camino y dejaron algo en mí.

Daniel Esteban Maldonado Barzallo

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano es un virus perteneciente a la familia de los *Papilloma viridae*, están cubiertos por una cápsida que contiene una doble hebra de ADN circular cerrado y cuyo tamaño oscila alrededor de los 8000 pb.

Se han identificado más de 150 genotipos distintos de VPH, de los cuales 40 tipos infectan el tracto genitourinario, 15 tipos son considerados de alto grado oncogénico y a 12 se les atribuye un bajo riesgo oncogénico. De los cuales, su forma de transmisión varía de acuerdo al genotipo involucrado (1).

Los subtipos de mayor importancia en las neoplasias intraepiteliales y cáncer de cérvix son 16 y 18.

En el Ecuador, el cáncer de cérvix causa mortalidad en la población femenina 10.4% (813) del total de cáncer, siendo la segunda causa de muerte en el país; debido a que es la primera causa de cáncer ginecológico y tiene como factor de riesgo la infección del virus del Papiloma Humano (VPH). En un estudio realizado en la provincia del Azuay se reveló que del 25.6 %, el 20.8 % de la población estaba infectada por genotipos oncogénicos de alto riesgo. Entre los factores conocidos que favorecen la aparición de la patología se encuentra el comienzo temprano de vida sexual, alto número de parejas sexuales, uso poco frecuente de condones, embarazos múltiples con asociación de clamidia y la inmunosupresión con VIH. Sin embargo, las lesiones causadas por VPH están fuertemente asociadas con la aparición de cáncer de cuello uterino.

En la actualidad para la detección del cáncer de cuello uterino, se utiliza la prueba de Papanicolau y la prueba de VPH mediante PCR. El primero detecta las lesiones de células pre malignas y cancerosas y la segunda las infecciones por tipos de VPH que podrían provocar cáncer. La mayoría de infecciones por VPH son autolimitados y no suelen causar cambios celulares pre malignos; solo la infección crónica por subtipos específicos de VPH podría provocar anomalías en las células del cuello uterino. Si estas anomalías no se tratan, podrían evolucionar a cáncer de cuello uterino en relación con la extensión y el tipo celular de la lesión, así como la inmunidad del huésped. La evidencia es concluyente que las lesiones pre malignas

cervicales se pueden prevenir con la vacuna contra el VPH y el cáncer se puede prevenir con la detección y el tratamiento tempranos de lesiones pre malignas. Dado el efectivo y asequible tratamiento para prevenir el cáncer de cuello uterino, y el hecho que la implementación tanto de la prevención como de la detección temprana puede conducir a evitar el cáncer de cuello uterino. Es por eso que para el año 2030 la OMS quiere cumplir la meta del 90 – 70 -90 la cual incluye que el 90% de las niñas estén vacunadas con una vacuna contra el VPH antes de cumplir los 15 años, que el 70% de las mujeres sean examinadas mediante una prueba de alta precisión para la detección del VPH antes de los 35 años y de nuevo antes de los 45 años y que el 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer del cuello uterino reciban tratamiento (2).

Dentro del presente estudio se utilizará la clasificación Bethesda III ya que es la más actualizada y otorga relevancia a las alteraciones de las células del epitelio escamoso y del epitelio glandular.

Por lo mencionado anteriormente, la investigación determinará la prevalencia del virus del Papiloma Humano en pacientes con anomalías citológicas para obtener datos actualizados en relación al cáncer de cuello uterino y a lesiones pre-malignas, con la finalidad de argumentar acerca de las estrategias empleadas por organizaciones nacionales e internacionales para frenar la morbimortalidad de esta patología y su impacto en la sociedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el siglo XXI, el cáncer sigue siendo una de las enfermedades que constituye un problema de salud pública que afecta a la población mundial, cada año 9,5 millones de personas fallecen por esta patología, esto representa aproximadamente el 13% de todas las muertes en el mundo (3).

Se conoce que el cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, en América latina los países más afectados por el cáncer de cérvix son Nicaragua, Honduras, El Salvador y Bolivia, con tasas de incidencia superiores a 35 por 100,000 habitantes(4); particularmente, el cáncer en el Ecuador no se encuentra entre las 10 principales causas de muerte(5), sin embargo; según el INEC (Instituto Nacional Ecuatoriano de Estadística y Censos) en el año 2009, el cáncer fue la segunda causa más frecuente de muerte en las mujeres ecuatorianas, luego de las enfermedades del sistema cardio – circulatorio, según la ubicación del cáncer en las mujeres, el lugar más frecuente fue en el estómago (730 casos) seguido del de mama (444), cáncer de útero no especificado (408) y cuello uterino (331)(4); para el año 2018 se encontró 165 casos de cáncer en todas sus variedades por cada 100.000 mujeres; donde el cáncer de mama(18,2 %) y cérvix (10,6 %) ocuparon los dos primeros lugares; en Guayaquil, la incidencia de cáncer de cérvix invasor ha tenido una tendencia a estabilizarse en los últimos años observándose una tasa de 5,81 en el 2010; 5,20 en el 2013; 4,64 en 2016 y en el 2018 con 5,33 casos por cada 100.000 mujeres(6).

Datos de GLOBOCAN en el año 2020 el cáncer de cérvix tiene una incidencia de 9.5% , con una tasa de mortalidad de 10.4%(5) siendo la segunda causa de muerte en Ecuador para cancer; y según el INEC del 2018 el cáncer de cuello uterino fue la octava causa de muerte en mujeres ecuatorianas(7).

Orellana y colaboradores, en un estudio realizado en la provincia del Azuay, la prevalencia del cáncer de cérvix tiene como factor de riesgo principal la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH); revela que del 25.6 %, el 20.8 % de la población estaba infectada por genotipos oncogénicos de alto riesgo.

El aumento en la incidencia de infectados está íntimamente relacionado con el número de compañeros sexuales, la falta de educación sexual de los jóvenes, la falta de responsabilidad en el manejo de sus relaciones y el estímulo al cigarrillo desde todos los medios de comunicación, los cuales son factores determinantes para el problema de salud que se va a abordar en este estudio.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix, está precisamente el uso prolongado de anticonceptivos orales, la multiparidad, el hábito de fumar y la promiscuidad. Cabe destacar que, indiscutiblemente, el VPH, dentro de la patogenia de este cáncer en particular, juega un factor decisivo debido a la capacidad que tiene para juntarse en los procesos de replicación celular y causar el

desequilibrio celular. Esto es lo que genera cambios intraepiteliales, además, de lesiones como condilomas o verrugas genitales (8).

La interrogante que se plantea en esta investigación es: ¿Cuál es la prevalencia de subtipos de virus del papiloma humano relacionado con lesiones intraepiteliales de cuello uterino en pacientes que acudieron al servicio de ginecología del instituto SOLCA-CUENCA entre los años 2005-2020?

El presente estudio dará la respuesta a partir del análisis estadístico de pacientes que tienen el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de cuello uterino y que, a su vez, tienen afección del VPH, lo que implica, también, establecer las características clínicas y sociodemográficas de dichas pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La infección por VPH es considerada como una enfermedad de transmisión sexual (9) las relaciones sexuales con diferentes personas revelan la probabilidad de exposición al virus y a otros agentes patológicos. Un compañero sexual promiscuo consecuentemente presenta mayor probabilidad de poseer el virus de manera asintomática. Se ha encontrado presencia del ADN viral en la base del pene, glándula, escroto, uretra, semen y región anal (10).

La infección se puede encontrar de varias formas: clínica, subclínica y latente. En la primera se identifican lesiones a simple vista, en la mayoría de los casos no es necesaria la identificación del genotipo viral, ya que todos corresponden a tipos de bajo riesgo o benignos (11). La segunda se diagnostica por colposcopia y la aplicación de ácido acético al 3-5 %, mientras que la tercera es únicamente detectada mediante hibridación molecular del ADN en citología, lográndose reconocer el tipo de virus que ha infectado la zona (12).

Hasta la fecha actual, se han identificado más de 150 genotipos distintos de VPH, de los cuales 40 tipos infectan el tracto genitourinario, 15 tipos son considerados de alto grado oncogénico. Los oncogenes de mayor importancia en las neoplasias intraepiteliales y cáncer de cérvix son 16 y 18 (13).

Las lesiones causadas por el VPH actualmente se las han catalogado por su decisión terapéutica en las de carácter observacional y de intervención quirúrgica. La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) alcanza su incidencia máxima en torno a los 30 años(13).

Determinar los subtipos de VPH que se asocian a las lesiones pre malignas en las mujeres es importante porque el tipo de cáncer que el VPH provoca es susceptible de ser detectado y ser prevenido a través

de varias pruebas efectivas como la citología vaginal, convencional, (Papanicolaou), citología en base líquida, colposcopia, entre otras. Además, actualmente, se dispone de vacunas destinadas a la población femenina de entre 9, 10 y 11 años, con las que se tiende a disminuir el índice de infección, a través del difundido Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Con lo que se estaría disminuyendo la prevalencia y contribuyendo con la salud de las mujeres en su edad productiva. Y de esta manera poder conocer si la vacuna verdaderamente protege de los subtipos de este virus el cual causa el cáncer de cérvix en la población femenina de la provincia del Azuay.

Es fundamental conocer las características de las pacientes para focalizar el problema de salud de la población femenina de la ciudad de Cuenca en torno a dicho diagnóstico. El estudio aportará con datos estadísticos actualizados locales de los últimos cinco años (2015-2019) de uno de los centros especializados en cáncer de la ciudad de Cuenca, SOLCA, lo que permitirá conocer el índice de personas que padecen este tipo de cáncer y sus causas asociadas, prevenir y evitar su evolución a una neoplasia, y de una aplanasia de bajo grado evolucionar a una grave.

Según las Prioridades y Áreas de Investigación definidas por el Ministerio de Salud Pública 2013-2017 esta investigación se encuentra en el Área 4: Neoplasias, Línea de investigación: Ginecológicas; específicamente sublíneas: Estrategias de prevención, relación con virus de papiloma humano. También pertenece al Área 19: Sistema Nacional de Salud, Línea: Atención primaria de Salud. En cuanto a las líneas de investigación de la Universidad de Cuenca pertenece al área de Salud Sexual y Reproductiva.

CAPÍTULO II

FUNDAMENTO TEÓRICO

Definición:

El virus del papiloma humano pertenece a una familia de virus llamados Papilomaviridae de género Papilomavirus, el Virus de Papiloma Humano (VPH) se encuentra constituido por 7900 pares de bases en secuencias codificantes (ORF, open Reading frames). Todos los tipos de VPH comparte la organización genómica pero cada una de ellas expresan productos proteicos distintos (14). Este genoma se divide en regiones, la reguladora 5' y la región de control temprano (E) y una región tardía (L) y estructuralmente son carentes de una envoltura lipídica.(15).

Hasta la actualidad se han identificado más de 150 genotipos distintos de VPH, de los cuales 40 tipos infectan el tracto genitourinario(16), 15 tipos son considerados de alto grado oncogénico: 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82, mientras que se les atribuye un bajo riesgo oncogénico a los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 70, 72 y 81 (15)(14)(10). Los oncogenes de mayor importancia en las neoplasias intraepiteliales (70%) y cáncer de cérvix son 16 y 18 (13).

Fisiopatología:

Las formas de transmisión varían según el área de contacto o el tipo de virus que esté involucrado. La acción de la actividad sexual produce micro trauma del epitelio genital en la zona de transformación del epitelio cervical (escamoso y cilíndrico). Permitiendo que los receptores del estrato basal entre en contacto con la cápside viral L1. Dicho receptor para los serotipos 16 y 33 está relacionado estructuralmente con Heparán sulfato (15).

Posterior a la unión cápside- receptor, la célula internaliza al virus por endocitosis, por un sistema proteico propio para el tipo 16, 18 denominado clatrina, la cápside se degrada originando capsómeros y monómeros que son llevados al núcleo, siendo portadores de ADN viral, participando en procesos de transcripción genética de la célula. Iniciando así maduración y replicación de ADN y viriones.

La regulación de los efectos del virus está controlada por la región temprana E, podemos encontrar complejos proteicos como E1, encargada de reconocer sitios específicos del ADN para su replicación, formando un complejo con la proteína dimérica E2, esta proteína es de gran importancia en la fisiopatología de la infección ya que inhibe el promotor P97 (VPH 16) y P105 (VPH 18) ubicado próximo al gen TATA box, encargado de la expresión de E6 y E7, reduciendo la expresión de estos complejos proteicos. (Rivera R). E2 está relacionado con la de la proteína P53 deteniendo el ciclo celular G1 y produciendo apoptosis (13).

E6 es una proteína que liga Zinc, entre sus funciones esta la degradación de p53. Viéndose alterada la función protectora del genoma celular. Otra de las funciones es la amplificación de actividad de la telomerasa, inducir síntesis de ADN con integración viral en las células del huésped. Tuberina es una proteína reguladora que es formada a partir de un gen supresor tumoral, como complejo esclerosis de tuberosa. La oncoproteína E6 se une inhibiendo la función de la Tuberina, perdiendo el control sobre el crecimiento celular.

E7 es otra oncoproteína que liga zinc, que con fosforilación se une a la proteína de la retinoblastoma (pRB) modificando su función, permitiendo la expresión de timidina Cinasa, c-myc, polimerasa α , PNCA, Ki-67. También presenta un efecto mutógeno, productor de aneuploidía y ayuda a la unión del genoma del huésped y del virus (13).

De esta manera las proteínas E6 y E7 favorecen la proliferación e inmortalización de células con una mayor carga de ADN mutado. Uno de los eventos más importantes dentro de la génesis y la evolución de la enfermedad, se da en el estrato espinoso en donde se altera la región de lectura abierta ORF –E2, perdiendo su efecto inhibitorio sobre el promotor P97 o P105 dependiendo del tipo de VPH. Ahora las proteínas E6 y E7 son sintetizadas sin restricción.(15).

Prevalencia:

Particularmente, el cáncer en el Ecuador no se encuentra entre las 10 principales causas de muerte (16) el cáncer de cérvix es la segunda causa de muerte según tumores en el 2020 , en lo que respecta al cáncer en la población femenina, se conoce que el cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con cifras que alcanzan 266,000 fallecimientos de mujeres cada año, los cuales suceden en su mayoría en países de ingresos bajos y medios. En América Latina, los países más afectados son Nicaragua, Honduras, El Salvador y Bolivia, con tasas de incidencia superiores a 35 por 100,000 habitantes (17); según el INEC (Instituto Nacional Ecuatoriano de Estadística y Censos) en el año 2009, el cáncer fue la segunda causa más frecuente de muerte en las mujeres ecuatorianas, luego de las enfermedades del sistema cardio – circulatorio, según la ubicación del cáncer en las mujeres, el lugar más frecuente fue en el estómago (730 casos) seguido del de mama (444), cáncer de útero no especificado (408) y cuello uterino (331) (17); para el año 2018 se encontró 165 casos de cáncer en todas sus variedades por cada 100.000 mujeres; donde el cáncer de mama(18,2 %) y cérvix (10,6 %) ocuparon los dos primeros lugares; en Guayaquil, la incidencia de cáncer de cérvix invasor ha tenido una tendencia a estabilizarse en los últimos años observándose una tasa de 5,81 en el 2010; 5,20 en el 2013; 4,64 en 2016 y en el 2018 con 5,33 casos por cada 100.000 mujeres (6). Datos de GLOBOCAN en el año 2018 el cáncer de cérvix tiene una incidencia de 5.7%, con una tasa de mortalidad de 5.8% (5); y según el INEC del 2018 el cáncer de cuello uterino fue la octava causa de muerte en mujeres ecuatorianas(7). En un estudio realizado en la provincia del Azuay, la prevalencia del cáncer de cérvix tiene como factor de riesgo principal la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH); revela que del 25.6 %, el 20.8 % de la población estaba infectada por genotipos oncogénicos de alto riesgo (18).

El cuello uterino, se encuentra conformado por dos tipos de epitelio, el pavimentoso estratificado en el exocérvix, y el cilíndrico simple tapiza el endocérvix. El punto de unión es denominado zona de transición o escamo-columnar, las células blanco para la acción del virus son las células de reserva. Siendo sensible a lesiones e infecciones virales. En las adolescentes, la zona de transición no se encuentra en su total madurez, esta zona se encuentra en el exocérvix mientras que en las adultas jóvenes la zona está en el orificio externo del cuello (19).

Favorablemente la mayoría de casos de infección por VPH son auto limitados; sin embargo, en los casos en que persiste el virus, se puede encadenar hacia una neoplasia(20). El riesgo de progresión hacia una neoplasia de alto grado se incrementa con la edad, debido a que la persistencia de la infección es más probable en mujeres mayores; en donde, la inmunidad celular del huésped es el factor principal que determina la progresión o regresión de las lesiones neoplásicas; y la persistencia o no de la infección por VPH (21).

La infección se puede encontrar de varias formas entre ellas tenemos clínica, subclínica y latente.

La forma subclínica de la enfermedad se diagnostica por colposcopia y la aplicación de ácido acético al 3-5 %, mientras que la forma latente es únicamente detectada mediante hibridación molecular del ADN en citología. Logrando así reconocer el tipo de virus que ha infectado la zona. (19)

Las lesiones causadas por el VPH dependen del tipo infectante, si se encuentra con otra enfermedad concomitante y de la inmunidad del paciente. Pudiendo ser condilomas causadas por el tipo 6-11 o ser lesiones malignas como también pre malignas. Las lesiones pre malignas pueden ser eliminadas por el huésped inmunocompetente entre 1 y 2 años, varía según el tipo infectante. El tiempo que transcurre entre la infección y el desarrollo cito-histológico de lesiones malignas en general es de 5 años (13).

Clasificación Bethesda

El desarrollo constante y permanente que caracteriza al estudio de la medicina permitió perfeccionar los estándares o las características de la clasificación del clivaje de las lesiones pre malignas, la primera clasificación conocida fue en 1979, con la clásica, de la OMS que nos indica únicamente el nivel de displasia en las células escamosas, sin embargo para el año de 1993 se aceptó la clasificación de Richard siendo esta la de NIC (Neoplasias Intraepitelial Cervical) pero no duro más de ocho años para que salga a la luz de manera permanente la

clasificación de Bethesda III en el año 2001, conocida también como la clasificación LIE (Lesiones intraepiteliales escamosas). En el anexo 1 se indica cada clasificación.

La sociedad española de ginecología y obstetricia nos recalca: “Las alteraciones citológicas se informan siguiendo el esquema de Bethesda, mientras que para las alteraciones histológicas se emplea la de Richard” (22).

Varios informes de patología en la actualidad se siguen representando con la clasificación de Richard, los cuales por motivos de organización y representación estadística fueron integrados en la clasificación Bethesda III para este estudio, homologando los resultados NIC 1 (neoplasia intraepitelial cervical leve) con LIEBG (Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado), y NIC 2 Y 3 (Neoplasia intraepitelial cervical moderada y severa respectivamente) con LIEAG (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado). Además de la relevancia que da esta clasificación a las alteraciones de las células del epitelio escamoso y del epitelio glandular. Su clasificación es la siguiente:

- Negativo para malignidad
- Cambios reparativos

Células escamosas

- ASC–US (Atipia de células escamosas de significado incierto): Los criterios que definen al ASC-US se basan en las características del núcleo: agrandamiento de 2.5 a 3 veces más del tamaño nuclear de una célula intermedia normal, con ligero aumento en la relación núcleo/citoplasma, variación en forma y tamaño del núcleo; ocasionalmente es binuclear, ligera hiper cromasia, aunque con cromatina homogénea, mínima irregularidad del contorno nuclear (23).
- ASC– H (Atipia de células escamosas sin poder descartar lesión de alto grado): estas células tienen citoplasma inmaduro y un núcleo más grande que las células metaplásicas normales generando un aumento en la relación núcleo\citoplasma con anisonucleosis, además de irregularidad de la membrana nuclear y leve hiper cromatismo (24).

- LIEBG (Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado): incluyen la NIC1 (Displasia leve) en el cual existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas, las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior); y los cambios del VHP llamados atipia coilocítica (25).
- LIEAG (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado): incluyen la NIC 2 que se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 3 (displasia moderada, displasia grave, carcinoma in situ) en la cual la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir solo en el cuarto superficial del epitelio, con abundantes figuras mitóticas. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio (26)(25).
- Carcinoma de células escamosas: es definida como un tumor maligno invasor que presenta diferenciación escamosa de las células (25).

Células glandulares

- AGC-US (Atipia de células glandulares de significado incierto) son células endometriales, endocervicales o glandulares no específicas, que muestran atipia nuclear que excede aquellos observados por reacción o reparación, aunque carecen de las características inequívocas de adenocarcinoma; su diagnóstico se fundamenta en el hallazgo de células con diferenciación endocervical que presentan atipia nuclear que sobrepasa aquellas propias de una reacción o reparación, pero que no son suficientes para diagnosticar displasia glandular o adenocarcinoma in situ.(27). Debe hacerse la diferenciación con cambios morfológicos producidos por: artefacto de cepillado/escobillado, pólipo endocervical, procesos inflamatorios/reparativos relacionados con trauma/infección, atipia por asa de diatermia, atipia glandular asociada a DIU, endometriosis cervical, fístula recto-vaginal, prolapso tubárico, metaplasia tubárica, hiperplasia microglandular.

- AIS (Adenocarcinoma in situ): conocida como la lesión endocervical glandular de alto grado, en la cual no hay signos evidentes de invasión, es decir existe ausencia de diátesis tumoral
- AC (Adenocarcinoma): citológicamente pueden superponerse con las características citológicas del adenocarcinoma in situ, la diferencia básica, es la presencia de diátesis tumoral que indica que la lesión se ha tornado invasiva (28).

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Debido al tipo de estudio realizado no se precisa de hipótesis de trabajo

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la frecuencia del virus del papiloma humano en pacientes con anomalía citológicas atendidas en el hospital de SOLCA junio 2005 junio 2020

Objetivos específicos

1. Caracterización demográfica de la muestra: edad, estado civil, residencia, número de embarazos, inicio de la vida sexual, número de parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales.
2. Identificar frecuencia del virus del papiloma humano de los subtipos en las lesiones intra epiteliales de bajo grado (LIEBG), ASCUS AGCNOS.
3. Identificar la frecuencia del virus del papiloma humano de los subtipos en las lesiones intra epiteliales de alto grado (LIEAG).

CAPÍTULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño general del estudio

Tipo de estudio

El diseño metodológico utilizado en este estudio fue descriptivo, se utilizarán los datos de las historias clínicas recolectadas por el instituto SOLCA CUENCA.

Área de investigación

Ciudad de Cuenca – Azuay, Instituto SOLCA Cuenca, ubicado en la Avenida el Paraíso

Universo y muestra de estudio

Universo:

Población de pacientes con diagnóstico de lesiones intraepiteliales en cuello uterino que acudieron al servicio de ginecología del instituto SOLCA CUENCA entre junio 2005 a junio 2020.

Muestra:

No se realizó el estudio con muestra debido a que se analizaron las historias clínicas de todas las pacientes que hayan presentado lesiones cervicales entre los años 2005 y 2020; y cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico patológico de anomalías citológicas que incluyen ASC-US, LIEAG, LIEBG, ACG, AGC-US, AIS y a su vez infección por el VPH

2. Pacientes con historias clínicas completas comprendidas dentro del periodo junio - 2005 hasta junio - 2020

Criterios de exclusión

- Pacientes que no tengan identificación de VPH en su historia clínica
- Pacientes con historias clínicas incompletas

Variables

Edad, estado civil, inicio de vida sexual, residencia, número de parejas sexuales, anticoncepción hormonal oral, lesión histológica, subtipo de VPH.

Operacionalización de variables (Anexo 2)

Métodos, técnicas e instrumentos

Método: Se realizó una estadística descriptiva con medidas de tendencia central, proporciones, porcentajes, tablas cruzadas y cálculo de frecuencia.

Técnica: el procedimiento para la obtención de datos se realizó a través del sistema informático del Hospital SOLCA Cuenca.

Instrumentos: los instrumentos a utilizar serán las historias clínicas de las pacientes proporcionadas por el instituto SOLCA CUENCA, ordenadores portátiles personales para el procesamiento de datos mediante software estadístico y el software estadístico para el análisis: Microsoft Excel profesional plus 2016 y SPSS.

Plan de análisis

Previo al inicio del estudio, se solicitó la aprobación de la comisión de trabajos de titulación (CTT) y el consejo directivo de la Facultad de Ciencias Médicas. Además, se contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca, luego de lo cual se solicitaron los permisos para poder poner en marcha el estudio en la institución.

Los datos que se recolectaron mediante el sistema informático de SOLCA Cuenca fueron tabulados en el programa Microsoft Excel, para luego ser procesados mediante el programa SPSS v 25.0

El análisis se realizó en base a una estadística descriptiva, el software estadístico IBM SPSS versión 25.0 será de utilidad para la tabulación de datos, se realizará un análisis descriptivo de la información obtenida a través del cálculo de medidas de frecuencia, porcentaje y medidas de tendencia central. Los resultados serán presentados en tablas y gráficos de las variables analizadas para determinar la frecuencia de VPH en lesiones pre malignas de cuello uterino.

Aspectos éticos

Después de obtener aprobación del comité de bioética de la Universidad de Cuenca se realizó la obtención de formularios del sistema informático de la Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA) Cuenca, los cuales se encontraron bajo confidencialidad de nombre, apellido, cédula de identidad, historia clínica y dirección exacta. Se anonimizó los datos mediante el Software de Microsoft Excel profesional plus 2016 en el que se asignó un código numérico para cada formulario. La base de datos obtenida se encontró protegida con contraseñas de uso exclusivo para los investigadores. Una vez finalizada la investigación y tras obtener una calificación en el presente trabajo de titulación, los formularios serán destruidos y la base de datos será eliminada.

Los beneficios potenciales se verán reflejados en el seguimiento, y control de los resultados histopatológicos de las pacientes incluidas en el estudio, así como en su contribución al medio de datos epidemiológicos, de esa manera desarrollar mejores políticas en salud con respecto al virus de papiloma humano y anomalías citológicas. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recursos materiales y humanos

Recursos humanos:

Autores: Richard Medina y Daniel Maldonado

Tutor y asesor de tesis: Dr. Andrés Andrade, especialista en oncología.

Recursos materiales:

Computadoras

Base de datos ACCESS, Ministerio de Salud Pública

Presupuesto: ver anexo 3

Cronograma (Anexo 4)

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de historias clínicas incluidas para análisis de estudio de prevalencia de Virus de papiloma humano en pacientes con anomalías citológicas SOLCA-Cuenca 2005-2020

Historias clínicas analizadas	Recuento	%
Cumplen criterios inclusión	602	66,45 %
No cumplen criterios inclusión	304	33,55 %
TOTAL	906	100 %

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

El 33,55% de historias clínicas en este trabajo de investigación no cumplen con criterios de inclusión, debido a que las mismas se encontraron incompletas con respecto a datos sociodemográficos, antecedentes de sexualidad o no se realizaron una prueba PCR para detección de VPH.

Tabla 2. Distribución de 602 mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino del instituto SOLCA-Cuenca, 2005-2020

		Recuento	%
Edad	≤ 19 años	1	0.2%
	20 a 40	306	50.8%
	41 a 64	236	39.2%
	≥65 años	59	9,8
	Total	602	100.0%
Estado civil	Soltera	144	23.9%
	Casada	355	59.0%
	Unión Libre	36	6.0%
	Divorciada	45	7.5%
	Viuda	22	3.7%
	Total	602	100.0%
Residencia	Urbano	376	62.5%
	Rural	226	37.5%
	Total	602	100.0%
Instrucción	Ninguno	29	4.%
	Primaria Incompleta	64	10.3%
	Primaria Completa	217	36%
	Secundaria Incompleta	36	6%
	Secundaria Completa	153	25.4%
	Superior Incompleta	25	4.2%
	Superior Completa	78	13%
	Total	602	100%

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

De las 602 historias clínicas analizadas, 0.2% tuvo 19 años o menos, 50.8% entre 20 – 39 años, mientras que 9.5% superó los 65 años. Según el estado civil, el 59% de las mujeres fueron casadas mientras que un 23,9% fueron solteras, con respecto a la residencia el 62,5% vivía en zonas urbanas. Finalmente con respecto a la instrucción, el 36% de historias clínicas analizadas mostraron como instrucción primaria completa.

Tabla 3. Antecedentes de sexualidad de mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino del instituto SOLCA-Cuenca, 2005-2020

Inicio Vida Sexual	NIÑEZ (0-9)	2	0.3%
	ADOLESCENCIA (10-19)	406	67.4%
	ADULTO (20-64)	193	32.1%
	NUNCA	1	0.2%
	Total	602	100%
Número de Parejas	0	2	0.3%
	1	316	52.5%
	2	162	26.9%
	3	82	13.6%
	4	20	3.3%
	Más de 5	20	3.3%
	Total	602	100%
Número de embarazos	0	55	9.14%
	1	83	13.79%
	2	133	22.09%
	3	116	19.27%
	4	58	9.63%
	Más de 5	157	26.08%
	Total	602	100%
Uso de anticonceptivos hormonales orales	Si	227	37.7%
	No	375	62.3%
	Total	602	100%

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

Se observó que 67,4% de mujeres iniciaron su vida sexual en la adolescencia, mientras que un 0,2 % no mantuvo relaciones. Con respecto al número de parejas sexuales el 52,5 % mantuvo relaciones con un compañero sexual. Finalmente, el 22,09% tuvo dos gestas mientras que el 26,08% tuvo 5 o más gestas. Con respecto al uso de anticonceptivos hormonales orales el 37,7% utilizó en algún momento de su vida anticonceptivos orales.

Tabla 4. Media, mediana y moda de mujeres con anomalías de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

	EDAD	NÚMERO GESTAS	NUMERO PAREJAS	INICIO DE VIDA SEXUAL
MEDIA	47	3	2	19
MEDIANA	46	3	1	18
MODA	36	2	1	18

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

Con respecto a edad, la edad media encontrada fue de 47 años, con una mediana de 46 y la edad que más se repitió fue de 36 años. Con respecto al número de gestas la media fue de 3 al igual que la mediana y el valor que más se repitió fue 2 gestas. Con respecto al número de parejas la media fue de 2 con una mediana y una moda de 1. Finalmente, la edad media de inicio de vida sexual fue de 19 años con una mediana de 18 y una moda de 18 años.

Tabla 5. Diagnostico citológico en mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

GRADO	DIAGNOSTICO CITOLÓGICO	TOTAL	%
BAJO	ASC-US	290	48,20%
	LIEBG	229	38%
	SUBTOTAL	519	86,20%
ALTO	LIEAG	83	13,80%
	SUBTOTAL	83	13,80%
	TOTAL	602	100%

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

Con respecto a lesiones histológicas encontradas, se observó un 86,2% de lesiones de bajo grado entre las cuales se encontraron ASC-US y lesiones intraepiteliales. Mientras que un 13,8% corresponde a lesiones intraepiteliales de alto grado.

Tabla 6. Infección por VPH en mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

INFECCION VPH POR MÉTODO PCR		
	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVO	367	61%
NEGATIVO	235	39%
TOTAL	602	100%

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

De las 602 historias clínicas que incluían resultados para detección de VPH mediante método de PCR, la presencia de infección por Virus de papiloma humano se encontró en 367 pacientes representando un 61%.

Tabla 7. Grado de Virus de Papiloma Humano en mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

GRADO VPH		
	Frecuencia	Porcentaje
ALTO	288	86,23%
BAJO	46	13,77%
TOTAL	334	100%

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

De acuerdo a las historias clínicas analizadas se encontró que un 86,24% % de diagnósticos de VPH positivos se subdividían en subtipos de alto grado, mientras que un 13,77% se subdividieron en lesiones de bajo grado.

Tabla 8. Frecuencia de subtipo de VPH en lesiones pre malignas de Alto grado en mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

SUBTIPO	LIEAG	PORCENTAJE
16	25	32,05%
18	4	5,13%
31	8	10,26%
33	1	1,28%
39	2	2,56%
45	3	3,85%
51	4	5,13%
52	6	7,69%
56	2	2,56%
58	13	16,67%
59	2	2,56%
68	1	1,28%
73	1	1,28%
6	1	1,28%
11	1	1,28%
61	3	3,85%
81	1	1,28%
TOTAL	78	100,00%

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

Se observó que para las lesiones intraepiteliales de alto grado, el subtipo de VPH 16, se encuentra presente en el 32.05% de la población estudiada, el subtipo 58 en 16.67% mientras que el subtipo 31 en un 10.26%

Tabla 9. Frecuencia de subtipo de VPH en lesiones pre malignas de bajo grado en mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

SUBTIPO	ASC-US	LIEBG	TOTAL	PORCENTAJE
16	20	31	51	15,32%
18	1	12	13	3,90%
31	4	7	11	3,30%
33	1	3	4	1,20%
35	9	1	10	3,00%
39	12	9	21	6,31%
45	3	4	7	2,10%
51	7	18	25	7,51%
52	9	14	23	6,91%
56	8	10	18	5,41%
58	18	9	27	8,11%
59	7	8	15	4,50%
68	9	8	17	5,11%
73	1	0	1	0,30%
6	12	11	23	6,91%
11	12	6	18	5,41%
40	4	1	5	1,50%
42	5	4	9	2,70%
43	7	3	10	3,00%
44	6	5	11	3,30%
54	2	5	7	2,10%
61	0	4	4	1,20%
70	0	1	1	0,30%
81	0	2	2	0,60%
		TOTAL	333	100 %

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

Para las lesiones intraepiteliales de bajo grado la prevalencia de VPH tiene como subtipo más frecuente al 16 (15.32%), el subtipo 58 (8.11%). En tercer lugar, el subtipo 51 (7.51%).

Tabla 10. Número de subtipos de VPH presentes por paciente en mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

NUMERO DE SUBTIPOS SEGÚN LESION INTRAEPITELAL							
	ASC-US		LIEBG		LIEAG		TOTAL
1 SUBTIPO	78	40%	76	39%	43	22%	197
	66%		58%		70%		64%
2 SUBTIPOS	26	37%	32	45%	13	18%	71
	22%		24%		21%		23%
3 SUBTIPOS	1	5%	16	80%	3	15%	20
	1%		12%		5%		6%
4 O MAS SUBTIPOS	13	59%	7	32%	2	9%	22
	11%		5%		3%		7%
	118	38%	131	42%	61	20%	310

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

Con respecto al número de subtipos de VPH presentes por lesión citológica se observó que las lesiones que incluían solamente 1 subtipo en su diagnóstico por PCR se aisló en mayor cantidad en lesiones tipo ASC-US con un 40 %. Mientras que en lesiones que incluían más de tres subtipos se encontró en su mayoría fueron LIEBG en un 80%.

Tabla 11. Positividad de Infección por VPH en lesiones pre malignas de alto y bajo grado en mujeres con anomalías citológicas de cuello uterino instituto SOLCA 2005-2020

TIPO DE LESION DE CUELLO UTERINO							
	ASC-US		LIEBG		LIEAG		
	#	%	#	%	#	%	TOTAL
POSITIVO	155	53,45	147	64,19	65	78,31	367
%	42%		40%		18%		
NEGATIVO	135	46,55	82	35,81	18	21,69	235
%	57%		34%		7%		
TOTAL	290	100,00	229	100,00	83	100,00	602

Fuente: base de datos SOLCA-Cuenca

Elaborado por: Autores

Con respecto a la positividad de infección por Virus de papiloma humano en relación a las anomalías citológicas, se obtuvo que el 78,31 % de pacientes que presentan lesiones de alto grado mostraron infección activa por VPH. Con respecto a ASC-US se encontró positividad de un 53,45% de pacientes que presentaba esta alteración.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

La infección por virus de papiloma humano es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente en el mundo y un factor clave para el desarrollo de lesiones cervicales pre malignas y malignas que dan lugar al cáncer de cuello uterino, pudiéndose encontrar hasta en un 99,7% de las mismas (40).

De acuerdo al estudio realizado se analizaron novecientos seis (906) historias clínicas en el instituto SOLCA-Cuenca de pacientes con anomalías citológicas entre los años 2005-2020, de los cuales cumplieron los criterios de inclusión previamente expuestos seiscientos dos (602) representando esto un 66,45%. Entre las características de la población de estudio en su mayoría fueron mujeres casadas (59%), entre 20 a 40 años (50,8%) residentes en zonas urbanas. Con respecto a los antecedentes de sexualidad la mayoría de pacientes iniciaron su vida sexual en la adolescencia (67,5%) y han tenido un solo compañero sexual (52,5%), además las pacientes del presente estudio utilizaron anticonceptivos hormonales solamente en un 37,7%. Se obtuvo pruebas de detección positivas para Virus de Papiloma Humano en un 61% del total de muestras que cumplían con los criterios de inclusión. Un estudio realizado en el instituto de seguridad Social de México por Salcedo muestra un valor similar siendo este del 67,1% (41). Sin embargo, en el mismo se estudió a aproximadamente 3000 mujeres en donde se incluía diagnósticos con citología normal de cuello uterino, pero fueron culturalmente similares a las participantes de este estudio.

Con respecto a los diagnósticos citológicos y su relación con la presencia de infección activa por Virus de Papiloma, ASC-US fueron las más encontradas con un 48,2 %, de las cuales el 53,45% tuvo un resultado positivo para VPH. Seguidos de Lesiones

intraepiteliales de bajo grado en un 36,2% de casos con un porcentaje de positividad para VPH del 64,19%. Las lesiones intraepiteliales de alto grado se encontraron en un 13,8% del total de historias clínicas analizadas en donde se obtuvo una positividad para el virus del 78,31%. Almeida Damião en su estudio realizado en una población de África en el 2016 encontró una frecuencia de VPH en ASC-US del 53,8%. Para lesiones de bajo grado una frecuencia del 82,8% y finalmente lesiones de alto grado mostraron resultados de positividad de un 68,8%. (43). Similares a las encontradas en nuestro estudio. En este estudio se incluyó a 64 mujeres diagnosticadas con anomalías citológicas del cuello uterino, de edades comprendidas entre 20 a 65 años entre el año 2006 al 2008. Si bien la muestra obtenida de este estudio es reducida, demuestra que la frecuencia de VPH en lesiones pre neoplásicas ha sido estudiada en poblaciones con distintas características sociodemográficas alrededor del mundo. Siendo de gran impacto y relevancia los resultados obtenidos en este y otros estudios. López y colaboradores realizaron un estudio de 235 biopsias en el Departamento de Patología del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco, Chile en donde se demostró que el 61,2% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado fueron positivos para HPV, mientras que el 78,2 % de las lesiones de alto grado de igual manera arrojaron resultados positivos para infección activa. (42).

Pese a que las lesiones de bajo grado se encontraron en la mayor parte de la población, los subtipos más frecuentes fueron aquellos denominados de alto grado de severidad, representando un 78.5%, mientras que los subtipos de bajo grado de severidad un 12.5%; cabe recalcar que los datos recolectados fueron tomados desde hace ya 15 años, por lo que se obtuvo un 9% de infecciones por VPH que se encuentra como indeterminado debido a que técnicas anteriores analizaban la presencia de infección por VPH de manera cualitativa sin determinar el subtipo de virus existente. Para las lesiones de alto grado. Al igual que la literatura se encuentra con mayor frecuencia VPH 16 (32.05%), en orden de frecuencia HPV 58 (16.67%); HPV 31 (10.26%). HPV 18 (5.13%); en comparación con HPV 16 (44.3%), HPV 31(6.7%) HPV 18 (4.6%) HPV 58 (4%) en LIEAG de la investigación de P. Salcedo et al. donde se analizó 2956 con 1986 VPH positivo. (41).

Las lesiones de bajo grado positivas para VPH, presentan mayor número de subtipos, manteniéndose el virus VPH 16 (15.32%) como el más frecuente, seguido por HPV 58

(8.11%) y HPV 51 (7.51%). Siendo de importancia la infección por subtipos de bajo grado de severidad HPV 6 (6.91%) HPV 11 (5.41%). En el 23% de pacientes se demostró una infección múltiple de VPH. Siendo la presencia de dos subtipos a la vez la más común. En un estudio realizado por Mena en el 2015 concluye que la coexistencia entre dos subtipos de VPH en una persona no incrementó la severidad de la lesión anatomopatológica evidenciada. (44) Sin embargo, dentro de los puntos importantes a analizar en infecciones por papiloma virus es la carga viral y la relación que existe con la aparición de lesiones cervicales. Un estudio realizado en China analizó a 3728 mujeres que presentaron alteraciones citológicas de cuello uterino. En donde 3364 presentaron infección con un solo tipo de VPH, mientras que en 364 pacientes encontraron múltiple infección por Papiloma Virus representando un 10% aproximadamente. En este estudio se encontró una significancia estadística entre los subtipos de VPH 31, 18, 33 y 16 para la predicción de lesiones de alto grado con una sensibilidad del 98%, 92,1%, 77,8% y 70,5%, respectivamente. (45)

Consideramos que dentro de las limitaciones del estudio se encuentra lo siguiente. Algunas historias clínicas se encontraban incompletas, el sistema de recolección de datos variaba de profesional de la salud a otro. Debido a que el periodo de tiempo del estudio comprendía varios años a partir de 2005, en un inicio la institución no contaba con la capacidad de amplificación genómica para un amplio número de subtipos, se reportaba como positivo, pero sin describir un subtipo en específico. La muestra es representativa, pero al no contar con tipificación de VPH quedaron excluidos. Por lo expuesto para futuras investigaciones se deberían modificar estos factores.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

- La población estudiada se encuentra en su mayoría en un rango de edad entre 20-40 años, para el estado civil, en su mayoría fueron casadas. Residencia, urbano. Para la variable de instrucción en su mayoría cursaron primaria completa.
- Con respecto al ámbito sexual, el inicio de la vida sexual fue en la adolescencia, para el número de parejas 1; el promedio de gestas fue de 5 o más con un máximo de 14. Anticonceptivos hormonales, la mayoría no los ha usado.
- Entre las lesiones intraepiteliales pre malignas de bajo grado, se encontró en su mayoría de ASC-US 53.45%, seguidas de LIEBG 64.19% positivo para VPH. Con el subtipo más frecuente HPV 16 seguido por HPV 58 y HPV 51 en menor porcentaje al igual que HPV 6 y 11.
- Con respecto a las lesiones intraepiteliales pre malignas de alto grado, se encontró resultado positivo para VPH en LIEAG 78.31%. Los subtipos más frecuentes fueron HPV 16, HPV 58 HPV 31.

RECOMENDACIONES

- Plantear una base de datos unificada referente a antecedentes Gineco-obstétricos, para que los profesionales accedan a la misma.
- Generar espacios de socialización mediante información de fácil comprensión para prevención de infección de VPH
- Promover la vacunación contra VPH antes del inicio de la vida sexual
- Revalorar el uso de la vacuna actual contra VPH, en relación a los resultados obtenidos en el presente estudio para cubrir un espectro adecuado a nuestra realidad demográfica.
- Generar estrategias para seguimiento continuo de la enfermedad
- Realizar nuevas investigaciones para determinar relación entre la infección con factores de riesgo

CAPÍTULO VIII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jordá B, Ramos J, Mosmann J, Lopez L, Wegert , Cuffini C. Prevalencia del virus papi asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Arge 2020 Abril; 37(2).
2. Ghebreyesus TA. [Online].; 2020 [cited 2020 Diciembre 19. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-sp53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a.pdf?sfvrsn=b8690d1a_22.
3. Perasso V. BBC. [Online].; 2016 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/02/160203_cancer_graficos_impacto_men
4. Ochoa Carrillo F, Guarneros de Regil D, Velasco Jiménez M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. ELSEVIER. 2015 Junio; 14(3).
5. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. [Online].; 2018 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
6. Cotto JR. SOLCA. [Online].; 2020 [cited 2020 19 Diciembre. Available from: www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/3%20Boletin%20epi%20Ca%20c%C3%A9rvix%202020.pdf.
7. EDICION MEDICA. [Online].; 2018 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-registra-28-058-nuevos-casos-de-c-ncer-seg-n-informe-de-oms-92834>.
8. Organizacion Mundial de la Salud. [Online].; 2017 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>.
9. Sendagorta-Cudós , Burgos-Cibrián , Rodríguez-Iglesias. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. ELSEVIER. 2019 Mayo; 37(5).
10. Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Sánchez R. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano. Rev Chilena Infectol. 2013; 30(2).
11. R MC. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. Rev Chil Infect. 2007; 24(3).
12. Nápoles MS. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer. 2008 Agosto.
13. Robbibs , Cotran. Patología Estructural y Funcional. 8th ed.: Elsevier Saunders; 2010.
14. Mandell , Bennett , Dolin. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica. 7th ed. Barcelona: ELSEVIER; 2012.
15. Rivera R, Delgado J, Painel , Barrero , Larraín A. MECANISMO DE INFECCIÓN Y TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA PRODUCIDO POR VIRUS PAPILOMA HUMANO EN EL EPITELIO CERVICAL. Revista de Chile de Obstetricia y Ginecología. 2006; 71(2).

16. Salud OPdI. Plan de acción para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino 2018-2030. [Online].; 2019 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/38574>.
17. Sánchez M, Saltos M, Cedeño J, Parrales G, Vinueza G. VPH y cáncer cervicouterino como un estigma social: un estudio desde el punto de vista psicosocial. Dominio Las Ciencias. 2018; 4(4).
18. Cabrera JA, Cárdena OJ, Campoverde MA, Ortiz JI. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. MASKANA. 2015 Diciembre; 6(1).
19. Sierra Torres CH, Acosta Aragón MP, Orejuela Aristizabal. Papilomavirus y Factores asociados a Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grado en Cauca, Colombia. REVISTA DE SALUD PÚBLICA. 2006 Mayo; 8(1).
20. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2020 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccine/six-reasons.html>.
21. Hoffman B, Schorge J, Bradshaw K, Halvorson L, Schaffer J, Corton MM M. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Williams Gynecology. 3rd ed.: McGraw Hill Professional; 2016.
22. Hernando Lorenzo , Velasco Nieto O, Martínez Asenjo M. Manual AMIR Ginecología y Obstetricia. 11th ed. Madrid: AMIR; 2017.
23. Lerma Puertas E. CRIBAJE DEL CANCER DE CERVIX: DISMUNUCION DE FALSOS NEGATIVOS. [Online].; 1998 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: <http://www.conganat.org/iicongreso/conf/013/ascus.htm>.
24. García E. Instituto Valenciano de Oncología. [Online].; 2018 [cited 2020 Diciembre 01. Available from: <https://www.ivo.es/pages/view/20>.
25. Koutsky. Introducción a la neoplasia intraepitelial cervical. [Online]. [cited 2021 Enero 04. Available from: <https://screening.iarc.fr/doc/colpochapteres02.pdf>.
26. Berek JS. Berek y Novak Ginecología - 15º. 15th ed.: WOLTERS KLUWER; 2013.
27. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo I, Stoler M, Broker T. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012 Noviembre; 30.
28. Barrios MCM. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 2017 Marzo; 77(1).
29. Ecuador MdSPd. Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva: Viceministerio de Gobernanza de la Salud Pública, Marzo , 2017, Quito, Ecuador Quito; 2017.
30. Ortiz Serrano R, Uribe Pérez J, Díaz Martínez A, Dangond Romero R. FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2004; 55(2).
31. Ochoa Carrillo F. Cáncer cervicouterino, aún el reto por vencer. GACETA MEXICANA DE ONCOLOGIA. 2014 Ovtubre; 13(4).
32. Bravo Polanco , Águila Rodríguez , Guerra Villarpanda , Blanco Vázquez , Rodríguez González. Cáncer cérvico uterino: prevención y tratamiento. Medisur. 2018 Diciembre; 18(4).

33. Villafuerte Reinante , Hernández Guerra , Ayala Reina , Naranjo Hernández , González Alonso J, Brito Méndez. Aspectos bioquímicos y factores de riesgo asociados con el cáncer cervicouterino. *Vinlay*. 2019; 9(2).
34. Zaldívar Lelo de Larrea G, Molina M, Sosa Ferreyra F, Ávila Morales J, Lloret Rivas , Román Lara M, et al. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2012; 77(4).
35. Organization WH. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention Washington; 2014.
36. Adhanom Ghebreyesus T. Proyecto de estrategia mundial para acelerar la eliminación. [Online].; 2020 [cited 2020 Diciembre 02. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-sp53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a.pdf?sfvrsn=b8690d1a_22.
37. López J, Ancízar Aristizábal. Integración viral y cáncer de cuello uterino. *Revista Cololombiana de Ciencias en Química y Farmacia*. 2006 Junio; 35(1).
38. Renata CM. Geosalud. [Online].; 2018 [cited 2020 Diciembre 23. Available from: <https://www.geosalud.com/vph/transmision.vph.htm>.
39. American Cancer Society. American Cancer Society. [Online].; 2020 [cited 2020 Diciembre 23. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>.
40. Brebi, Priscila; Ili, Carmen. Frequency of Human papillomavirus in women attending cervical cancer screening program in Chile. *BMC Cáncer*; 2017
41. Salcedo, Mauricio. Pina-Sanchez, Patricia. Human Papillomavirus Genotypes among Females in Mexico: a study from the mexican Institute for Social Security; *Asian Pacific journal of Cancer Prevention*. 2014.
42. Lopez, Jaime; Deteccion y tipificación de virus de papiloma humano en lesiones preneoplásicas de cuello uterino; *Revista medica de Chile*; 2010.
43. Paciencia, Damiao; Oliveira, Michelle; Human Papillomavirus types distribution among women with cervical preneoplastic, lesions and cancer in Luanda, Angola; *Pan African Medical Journey*; 2016
44. Osmarys Mena; Infección múltiple por genotipos del Virus de Papiloma Humano en pacientes que acuden a consulta privada del Municipio Naguanagua; 2015; [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382015000300004#:~:text=Todos%20los%20VPH%20se%20transmiten,invasivo%20\(4%2C%205\)](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382015000300004#:~:text=Todos%20los%20VPH%20se%20transmiten,invasivo%20(4%2C%205)).
45. Yangfang Li; Wang, Hairu; Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade; 2021; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756636/>

CAPITULO IX

ANEXOS

Anexo 1

Células escamosas							Células glandulares
Bethesda (2001)	Negativo para malignidad	Cambios reparativos	ASC – US ASC – H	LIEBG	LIEAG		AGC – US AIS AC
Richard (1993)	Normal	Inflamación		NIC I	NIC II	NIC III	CA. Invas or
OMS (1979)	Normal	Inflamación		Displasia Leve	Displasia moderada	Displasia grave Carcinoma in situ	

ANEXO 2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición	Dimensión	Unidad de medición	Indicador	Escala
Infección del VPH	Cualitativo, nominal	Es una infección viral de transmisión sexual, y existen más de 100 variedades del virus del papiloma humano (VPH).	Tipificación	Tipo de VPH	Detección mediante PCR- ARN	Positivo o negativo y suptipo
Lesión intraepitelial de cuello uterino	Cualitativo, ordinal	lesiones pre malignas de cuello uterino que son las precursoras del cáncer cervical	Daño estructural	escala	Citología	<ul style="list-style-type: none"> • ASC – US • ASC – H • LIEAG • LIEBG • Células glandulares • AGC – US
Edad de la paciente	Cuantitativa, discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha	Años	Años enteros cumplidos	Años cumplidos	<ul style="list-style-type: none"> • ≤20 • 20-39 • 40-59 • ≥60
Número de parejas sexuales	Cuantitativa, discreta	Cantidad de personas con quienes la paciente mantuvo relaciones sexuales	Numérica	No aplica	Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • ≥5
Estado civil	Cualitativa, ordinal	Condición particular que caracteriza a una persona en lo que hace a sus vínculos personales con individuos de otro sexo o de su mismo sexo, con quien creará lazos que serán reconocidos jurídicamente	No aplica	No aplica	Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Soltero • Unión libre • Casado • Divorciado • Viudo
Residencia de la paciente	Cualitativo, nominal	Lugar en donde se encuentra el domicilio del paciente en	Domicilio	Dicotómica	Dirección del domicilio	<ul style="list-style-type: none"> • Rural • Urbano

		la actualidad, dentro o fuera de la ciudad				
Número de embarazos de la paciente	Cuantitativa, discreta	Cantidad de veces que la paciente atravesó por el período que transcurre entre la concepción (fecundación de un óvulo por un espermatozoide) y el parto.	Numérica	No aplica	Información de historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • ≥5
Uso de anticonceptivos orales	Cualitativa, nominal	Píldora que se usa para prevenir el embarazo. Contiene hormonas que impiden que los óvulos salgan de los ovarios.	Medicamento	Dicotómica	Información de la historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Usa anticonceptivos orales • No usa anticonceptivos orales
Inicio vida sexual	Cuantitativa discreta	Edad de inicio de relaciones sexuales	Años	Escala	Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Niñez 0-9 • Adolescencia 10-19 • Adulthood 20- 64 • Nunca

ANEXO 3

PRESUPUESTO GENERAL PARA EL PROYECTO DE FIN DE CARRERA	FECHA: 02/12/2020
RUBROS	Total
1. Personal Científico	\$ 394,0 \$ 394,0
2. Consultoría especializada y Servicios técnicos externos	\$ 0,0
3. Materiales e insumos	\$ 100.00
4. Trabajo de campo	\$ 100,0
5. Equipos	\$ 400,0
6. Bibliografía	\$ 0,0
7. Difusión y promoción de resultados	\$ 0,0

ANEXO 4

Actividades	Mes	Mes 2	Mes 3
Presentación del protocolo	X		
Corrección de posibles errores			
Recolección de datos	X	X	
Procesamiento de datos	X	X	
Análisis de datos			X
Elaboración del informe final			X

Presentación del informe final			x
--------------------------------	--	--	----------

Anexo 6 FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN



Universidad de Cuenca
Facultad de Ciencias Medicas
FORMULARIO

“PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON ANOMALÍA
CTILOGICAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA JUNIO 2015 JUNIO 2020”

Formulario # _____

Edad (años)	--
Estado civil	Casado <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Unión Libre <input type="checkbox"/>
Residencia	Urbano <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>
Uso de anticonceptivo hormonal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Número de embarazos	
Infección por VPH	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Diagnóstico de citología – Histológico	
Subtipo de VPH	
Inicio de vida sexual	--

