



UNIVERSIDAD DE CUENCA

**Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Laboratorio Clínico**

“FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS 16 Y 18 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2019”

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Licenciado en
Laboratorio Clínico.

Modalidad: proyecto de
investigación.

Autores:

Rosa Oliva Loja Guamán

C.I. 0350057865

Correo electrónico: olivalojag13@gmail.com

Stephanie Pamela Mendía Albán

C.I. 1725042186

Correo electrónico: stephanie_mendia@outlook.com

Director:

Dr. Gabriele Davide Bigoni Ordóñez

C.I. 1711901429

Cuenca, Ecuador

25-marzo-2022



RESUMEN

Antecedentes: El Virus del Papiloma Humano ocasiona una de las infecciones más comunes de transmisión sexual. El virus afecta al aparato genital masculino y femenino incluyendo el área perianal, pudiendo originar lesiones malignas o benignas.

El VPH es clasificado en genotipos de alto riesgo y bajo riesgo según su potencial de malignidad. Los genotipos 16 y 18 del VPH son considerados carcinogénicos, responsables del 70% de los cánceres cervicales, cáncer de pene y del ano.

Objetivo: Determinar la frecuencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano en pacientes que acudieron al Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal. Una vez obtenida la información de la base de datos, se realizó el análisis de las variables cualitativas mediante tablas simples, cruzadas y gráficos estadísticos. La información obtenida fue analizada a través de los programas estadísticos SPSS Statistics y Microsoft Excel, considerando las variables de estudio: edad, lugar de residencia, estado civil, genotipo 16 y genotipo 18.

Resultados: Se registró un total de 544 pacientes donde la frecuencia de los genotipos 16 y 18 durante el periodo 2019 fue del 31,7%, de los cuales el 25.5% corresponde al genotipo 16, el 3.3% al genotipo 18 y el 2.9% presentaron una coinfección. El mayor número de casos detectados estuvo comprendido entre las edades de 25 a 59 años con un porcentaje del 74,3% con un predominio en la zona urbana y presentándose principalmente en mujeres casadas con un 85.1%.

Palabras claves: VPH. Genotipo. Cáncer cervicouterino.



ABSTRACT

Background: The Human Papillomavirus causes one of the most common sexually transmitted infections. The virus affects the male and female genital tract including the perianal areas, and can cause malignant or benign lesions.

HPV is classified into high-risk and low-risk genotypes based on its malignant potential. HPV genotypes 16 and 18 are considered carcinogenic, responsible for 70% of cervical, penile and anal cancers.

Objective: To determine the frequency of genotypes 16 and 18 of the Human Papilloma virus in patients who attended the Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.

Methodology: A cross-sectional descriptive study was carried out, the data were collected through the information system of the Molecular Biology Laboratory of the Vicente Corral Moscoso Hospital in 2019, once the information was obtained from the database, the analysis of the variables was carried out qualitative through simple tables, crossed and statistical graphs. The information obtained was analyzed through the statistical programs SPSS Statistics and Microsoft Excel, considering the study variables: age, place of residence, marital status, genotype 16 and genotype 18.

Results: A total of 544 patients were registered where the frequency of genotypes 16 and 18 during the 2019 period was 31.7%, of which 25.5% corresponds to genotype 16, 3.3% to genotype 18 and 2.9 presented a coinfection. The largest number of cases detected was between the ages of 25 to 59 years with a percentage of 74.3% with a predominance in the urban area and occurring mainly in married women with 85.1%.

Key words: HPV. Genotype. Cervical cancer.



ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
AGRADECIMIENTO	11
DEDICATORIA	12
AGRADECIMIENTO	13
DEDICATORIA	14
CAPITULO I.....	15
1.1 INTRODUCCIÓN	15
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	18
CAPÍTULO II.....	19
2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	19
2.1. Virus del Papiloma Humano.....	19
2.2 Estructura del VPH.....	19
2.3. Ciclo de vida	21
2.4. Clasificación del VPH.....	21
2.5. Fisiopatología.....	22
2.5.1. Factores de riesgo.....	22
2.5.2. Vías de transmisión.....	23
2.6. Epidemiología.....	24
2.7. Relación entre VPH y cáncer.....	25
2.7. Métodos de detección.....	26
CAPÍTULO III.....	28
3. OBJETIVOS.....	28
3.1. Objetivo general	28
3.2. Objetivos específicos.....	28
CAPÍTULO IV.....	29
4. METODOLOGÍA	29
4.1. TIPO DE ESTUDIO	29



4.2. ÁREA DE ESTUDIO	29
4.3. UNIVERSO Y MUESTRA.....	29
4.3.1. UNIVERSO.....	29
4.3.2. MUESTRA.....	29
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	29
4.5. VARIABLES.....	30
4.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES (ANEXO 1).	30
4.7. MÉTODOS TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	30
4.8. PROCEDIMIENTO	30
4.9. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	31
CAPITULO V.....	33
5. RESULTADOS.....	33
Tabla 1. Características de las pacientes que se realizaron la prueba de detección de genotipos 16 y 18 de VPH en el Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2019	33
Tabla 2. Genotipos 16 y 18 según el estado civil de las pacientes.....	34
Tabla 3. Relación de genotipo 16 y 18 con la edad. Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.....	35
Tabla 4. Pacientes que presentaron infección de VPH genotipo 16 y 18 y su relación con la residencia. Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.....	36
CAPITULO VI.....	37
6. DISCUSIÓN	37
CAPITULO VII.....	39
7.1. CONCLUSIONES	39
7.2. RECOMENDACIONES	40
CAPITULO VIII.....	41
8. BIBLIOGRAFÍA	41
CAPITULO IX.....	47
9. ANEXOS	47
9.1. Anexo 1 – Operacionalización de las variables	47
9.2. ANEXO 2 – FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS	49
9.3. Anexo 3 - Declaración final.....	50
9.4. Anexo 4 – OFICIO GERENTE DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO.....	51
9.5. Anexo 5 – OFICIO UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO.....	52



9.6. Anexo 6 – OFICIO COORDINADOR DE LABORATORIO CLINICO DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO..... 53

9.7. Anexo 7– OFICIO COORDINADOR DE LABORATORIO CLINICO DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO..... 54



CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Rosa Oliva Loja Guamán en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS 16 Y 18 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2019**", 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, 25 de marzo del 2022

Rosa Oliva Loja Guamán

C.I: 0350057865



CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Stephanie Pamela Mendía Albán en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS 16 Y 18 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2019**", 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, 25 de marzo del 2022

Stephanie Pamela Mendía Albán

C.I: 1725042186



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Rosa Oliva Loja Guamán, autora del trabajo de titulación “**FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS 16 Y 18 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2019**”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 25 de marzo del 2022

Rosa Oliva Loja Guamán

C.I: 0350057865



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Stephanie Pamela Mendía Albán, autora del trabajo de titulación **"FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS 16 Y 18 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2019"**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 25 de marzo del 2022

Stephanie Pamela Mendía Albán

C.I: 1725042186



AGRADECIMIENTO

A Dios, por haberme dado la vida, inteligencia y recursos necesarios para poder superarme día tras día y terminar exitosamente esta nueva etapa. A mis abuelitos que desde el cielo me cuidan y me guían por buen camino. A mis padres que con su amor, confianza y experiencias han sabido guiarme y ser ejemplo de trabajo, superación y perseverancia.

A la Carrera de Laboratorio Clínico por la excelente formación profesional recibida. Al Dr. Gabriele Bigoni Ordoñez por haberme guiado durante este proceso, compartir sus conocimientos y apoyarme para cumplir con los objetivos planteados.

Consecuentemente agradezco a mi mejor amiga y compañera de tesis por su apoyo incondicional, y por el esfuerzo y sacrificio para lograr la meta.

Finalmente agradezco a mi novio Alejandro que con su amor, paciencia y comprensión ha estado en los momentos buenos y sobre todo en los más difíciles de la carrera apoyándome y dándome ánimos para culminar.

STEPHANIE PAMELA MENDÍA ALBÁN



DEDICATORIA

Al término de la Carrera de Laboratorio Clínico dedico con gran respeto y cariño el presente trabajo: A mis abuelitos que desde el cielo me guían. A mis padres que con su amor y apoyo incondicional han sabido guiarme por el buen camino de la responsabilidad, dedicación y buenos valores. A mis hermanos por ser piezas fundamentales en mi vida y brindarme lo mejor de ellos.

A mi novio Alejandro que en estos años de carrera me ha brindado su apoyo y su amor que es parte fundamental en mi vida. A mis distinguidos docentes constructores de mi porvenir a través de su sapiente enseñanza, especialmente al Dr. Gabriele Bigoni.

STEPHANIE PAMELA MENDÍA ALBÁN



AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haberme dado la fuerza, voluntad y perseverancia a lo largo de la carrera universitaria para culminar con éxito mis estudios, al permitirme aprender de mis errores para que mejore como ser humano y crezca de diversas maneras.

A mis padres, Oliva y Timoteo, que siempre estuvieron ahí, dándome su amor incondicional sin esperar nada a cambio, porque se esforzaron para darme mis estudios y sobre todo por ser la razón de quien hoy soy, no me resta decirles que los amo infinitamente con todo mi corazón.

A mis hermanos(a), Balvina, Manuel y Bélgica por ser los propulsores de mis metas propuestas, por enseñarme el significado del respeto, la perseverancia, la humildad, por nunca abandonarme en los momentos más difíciles y sobre todas las cosas, confiar en mí, los quiero.

A mis sobrinas Nancy y Jessica por ser mis cómplices versión miniatura.

A la Universidad de Cuenca por abrirme las puertas de tan digna institución, para ampliar mis conocimientos y formarme profesionalmente. Un especial agradecimiento a nuestro director de tesis, Doctor Gabriele Bigoni por su paciencia, dedicación, conocimientos compartidos para desarrollarnos como profesionales y guiarnos durante el proceso de investigación.

A mi mejor amiga y compañera de tesis por permitirme trabajar mano a mano, hasta conformar un equipo de trabajo con metas en común.

A todos mi mayor reconocimiento y gratitud.

¡Cada día es un nuevo comienzo!

Rosa Oliva Loja Guamán



DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico primero a Dios por permitirme tener vida, salud y poder realizar una de mis metas propuestas.

A mi mami, Oliva por haberme brindado un amor infinito, hacer hasta lo imposible por ver cumplir los sueños de su hija, ser mi amiga y compañera de vida, espero que este sea el primer triunfo de los tantos que pueda dedicarle, ni la vida entera me alcanzará para compensar todo lo que ha hecho por mí.

A mi Papi, Timoteo por tomarse su tiempo para enseñarme que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se consigue y recordarme que la educación es la mejor arma para cambiar el mundo.

A mis hermanos(as) Balvina, Manuel, Bélgica por el cariño y apoyo incondicional, porque son la razón de sentirme tan orgullosa de culminar mi meta, gracias a ellos por confiar en mí.

A toda mi familia por el apoyo incondicional que me ha sido brindado.

A mi tutor de tesis Doctor Gabriele Bigoni, profesores de la Universidad de Cuenca por su vocación, apoyo y orientación en todo el proceso de nuestra carrera universitaria.

Finalmente, gracias a todos mis amigos por los momentos compartidos.

¡Cada día es un nuevo comienzo!

Rosa Oliva Loja Guamán



CAPITULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano son virus ADN tumorales que pertenecen a la familia Papillomaviridae considerada la infección de transmisión sexual de mayor frecuencia con capacidad de causar proliferaciones epiteliales en las superficies cutáneas y mucosas. El ADN del virus se integra a la célula huésped permitiendo así la transformación de las células, dando lugar a una proliferación incontrolable y resistencia a la apoptosis formando masas anormales denominadas tumores (1,2).

Las vías de transmisión del VPH con mayor frecuencia son por vía sexual (orales, vaginales o anales), con un porcentaje del 40 al 80% a través del contacto directo con mucosas y superficies cutáneas de personas previamente infectadas con los diferentes genotipos (3,4).

El riesgo de contraer infección por VPH es afectado principalmente por la actividad sexual, tener múltiples parejas sexuales, parejas del mismo sexo y en el caso de los hombres no estar circuncidados, dentro de los factores asociados se encuentra el consumo excesivo del tabaco, ya que en el moco cervical existe una elevada concentración de sustancias provenientes del tabaco, número de embarazos debido a los cambios hormonales que favorecen al desarrollo del VPH, sistema inmunitario deprimido, uso de anticonceptivos orales por un tiempo prolongado (mayor a 5 años), todos estos factores favorecen la persistencia de la infección por VPH, la evolución de las lesiones y cáncer (5).

Existen más de 100 tipos de VPH responsables de ocasionar cambios en las células del cuello uterino que evolucionan desde lesiones de bajo riesgo a lesiones precancerosas hasta cáncer cervicouterino, de pene, anal o bucal. Las verrugas genitales producidas por el VPH al no ser cancerosas suelen ser transitorias, es decir desaparecen por sí solas sin necesidad de un tratamiento previo, mientras que las lesiones precancerosas son una etapa precursora del cáncer cervical (6).



Los tipos de VPH están clasificados como: los de bajo y alto riesgo; dentro de los VPH de bajo riesgo o no oncogénicos están los genotipos 6, 11, 42, 43 y 44 que causan verrugas en los genitales masculinos y femeninos, sin embargo no evolucionan a lesiones precancerosas, por el contrario, los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59 conocidos como los de alto riesgo u oncogénicos se asocian a lesiones intraepiteliales invasoras tanto del epitelio escamoso como glandular llegando a producir neoplasias que evolucionan a cáncer (7,8).

El VPH presenta tropismo por células de la capa basal ocasionando una displasia severa que posteriormente llega a la membrana basal dando lugar a un adenocarcinoma desarrollada a partir de las células glandulares que son las encargadas de la producción del moco en el endocérvix, siendo la más común un carcinoma de células escamosas que se desarrollan a partir del exocérvix (9,10).

La detección temprana de cáncer cervicouterino, se realiza mediante la prueba de Papanicolaou o PAP, que detecta lesiones a nivel del cuello uterino en estadios tempranos con la finalidad de identificar si existe la presencia de lesiones precancerosas ocasionadas por el VPH que deben ser tratadas antes que se transformen en cáncer, también existen métodos moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que tiene como finalidad detectar ADN viral a partir de muestras de cepillados y biopsias cervicales (11,12).



1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la principal causa para el desarrollo de cáncer cervicouterino es la infección por los genotipos de alto riesgo. Los genotipos 16 y 18 son los causantes de alrededor del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino en el mundo, cada año 527 624 mujeres tienen un diagnóstico de cáncer cervicouterino y 265 672 mueren a causa de la patología (13).

En el Ecuador anualmente se diagnostica alrededor de 1600 casos de cáncer de cuello uterino, con 1026 decesos anuales clasificándose de esta manera como la segunda causa de cáncer femenino. En la provincia de Loja según los datos de Registro de Tumores de la ciudad de Quito anualmente se reportan alrededor de 95 casos nuevos de cáncer cervical, lo que simboliza una incidencia de 30 casos por cada 100000 habitantes. En las ciudades de Manabí, Oro y Guayas tienen una incidencia mayor de cáncer cervicouterino debido a la poca rutina de realizarse exámenes para su detección. En el Azuay según un estudio realizado en el año 2020 por el Colegio de Médicos del Azuay se determina que existe una prevalencia de VPH del 25.6%, de los cuales el 4.8% corresponde a los genotipos de bajo riesgo y el 20.8% a los genotipos de alto riesgo (14).

La infección por VPH persistente conduce al desarrollo del cáncer cervicouterino constituyendo así un motivo primordial de mortalidad a nivel mundial en las mujeres, siendo un importante problema de salud pública sobre todo para los países en vías de desarrollo donde los sistemas de salud son de accesos limitados y de escasos recursos (15).

Ante la evidencia presentada surgió la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la frecuencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano en pacientes que acudieron al Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2019?



1.3. JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus del papiloma humano es un importante problema de salud pública por presentar una alta tasa de mortalidad y morbilidad en mujeres de edad fértil, para lo cual se ha identificado a la población con claros factores de riesgo hacia quienes se dirigen todos los métodos de prevención y diagnóstico temprano. Se evidencia una mayor prevalencia en los adolescentes quienes empiezan su vida sexual activa a temprana edad por falta de conocimientos, actitudes y prácticas sobre el tema (16).

Los distintos avances que se han generado son de gran importancia para la elaboración de nuevas estrategias de detección del virus del papiloma humano en el desarrollo del cáncer cervical, sobre la cual se podrá efectuar nuevas estrategias dirigidas a la investigación y prevención del cáncer cervicouterino que sean de gran impacto (17).

Esta investigación y los resultados obtenidos son de gran importancia para determinar la frecuencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano en la provincia del Azuay, ya que esta información facilitará a los profesionales de salud datos actuales que permitirá realizar un mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estas enfermedades. Además, este estudio se enmarca dentro de las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública 2013-2017 en la línea neoplasia, sublínea ginecológicos y en las líneas de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas 2020-2025 apartado 6 de enfermedades infecciosas.



CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1. Virus del Papiloma Humano

El VPH es un virus ADN de doble cadena circular, tiene un diámetro de 52-55nm, consta con 8000 pares de bases constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, que son necesarios para que el virus complete su ciclo de replicación, no cuenta con envoltura, pero sí con núcleo capsida icosaédrica de proteínas con 72 capsómeros. Pertenece a la familia Papillomaviridae que llegan a causar lesiones en las células escamosas del epitelio del aparato genital (vagina, vulva, cérvix y ano) (18,19).

Los genes del VPH pueden ser tempranos o tardíos, entre los genes tempranos más importantes están E6, E7, E2 que corresponden al 50% y los genes tardíos L1 y L2 al 40%, y un 10% a la región no codificadora del genoma (20).

2.2 Estructura del VPH

El VPH es un virus que posee un genoma ADN de doble cadena circular conformado por 3 regiones: LCR (Long Control Region), responsable de la regulación de la transcripción de los genes virales E6 y E7, la región temprana E (early=temprano) E1, E2, E4, E5, E6, E7; se expresan en etapas tempranas de la infección y se encargan de la codificación para proteínas no estructurales involucradas en la replicación y oncogénesis y la región tardía L (late=tarde) L1 y L2 expresados en etapas tardías de la infección que codifican la proteínas estructurales que conforman la cápside viral.

La estructura del Virus del Papiloma Humano está constituida por los siguientes elementos:



LCR (Long control region): Constituye el origen de la replicación, sitios de unión a factores de transcripción y control de la expresión del genoma viral (21,22).

Genes E

- E1: Replicación y transcripción del ADN viral con una función tipo helicasa.
- E2: Replicación del ADN viral, apoptosis e inhibidor de la transcripción E6/E7 y segregación genómica.
- E4: Replicación del ADN viral, regula la expresión de genes tardíos y controla la maduración.
- E5: Promueve la fusión de las células originando una aneuploidía e inestabilidad cromosómica, reconocimiento inmune y apoptosis.
- E6: Induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53 inhibiendo la apoptosis, evade la respuesta inmune y activa la expresión de la telomerasa.
- E7: Inestabilidad cromosómica, degradación de la proteína supresora de tumores pRB, reentrada en la fase S del ciclo celular e inhibe la respuesta inmunitaria (21,22).

Genes L

- L1: Proteína mayor de la cápside que se encarga del reconocimiento de receptores sobre la célula hospedera.
- L2: Proteína menor de la cápside que desempeña una función en la unión del virión a la célula, liberación del genoma y ensamblaje de viriones (21,22).



2.3. Ciclo de vida

El VPH inicia su ciclo productivo en las células de las capas basales poco diferenciadas del epitelio, A través de lesiones y heridas alcanza las células de los estratos más bajos del epitelio donde da inicio a la transcripción de sus genes (23).

La unión del virus a su célula diana es a través de un receptor de membrana llamada molécula alfa 6-Integrina, el ADN se encuentra de manera circular fuera del cromosoma y se replica en concordancia con la división celular (24).

La replicación viral se estimula una vez que las células infectadas se diferencian e inician la migración desde la capa basal al estrato espinoso del epitelio donde se da la acumulación de viriones dentro del núcleo. Las moléculas de ARN mensajero viral demuestran que la expresión de los genes E se da en todos los estratos epiteliales, sin embargo, la expresión de los genes L se presenta únicamente en los queratocitos diferenciados de los estratos superficiales, donde ocurre el ensamblaje de las cápsidas que forman viriones en fases definidas, pero intervienen variables en las infecciones transitorias y la evolución de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (25).

Los virus del VPH al no presentar una fase lítica utilizan características propias de las células infectadas para propagar su progenie, las mismas que se liberan mediante las células terminales del estrato corneo al sufrir un proceso de descamación (26).

2.4. Clasificación del VPH

Existen más de 100 tipos de VPH de los cuales 15 se relacionan con cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva y vagina; su clasificación está basada en la capacidad oncogénica del virus entre ellos están los VPH-AR (alto riesgo) que son capaces de causar lesiones precancerosas las cuales evolucionan a cáncer por su gran potencial oncogénico y VPH-BR (bajo riesgo) caracterizadas por presentar lesiones benignas como verrugas o condilomas genitales que no son capaces de causar cáncer (27).



De igual manera se los ha clasificado como cutáneas o mucosas, los VPH cutáneos están relacionados a lesiones malignas de alto riesgo entre los más frecuentes tenemos los VPH 16 y 18, mientras que los VPH mucosos están asociados a lesiones benignas de bajo riesgo.

- Alto riesgo (cutáneas): Corresponden a los genotipos de VPH 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58 responsables de causar cáncer tanto en hombre como en mujeres.
- Bajo riesgo (mucosos): Corresponden a los genotipos de VPH 6, 11, 40, 42, 52, 54 y 57 llegan a causar verrugas genitales (28).

2.5. Fisiopatología

La infección causada por VPH es una condición necesaria pero no única para el desarrollo de cáncer y neoplasia intraepitelial cervical (CIN). La neoplasia intraepitelial cervical se clasifica en alto, moderado y bajo riesgo. La relación entre la CIN y el VPH está establecida por:

- a) Los genotipos 16, 18, 31 y 45 son responsables del más del 97% de las CIN y carcinomas invasivos.
- b) La infección causada por VPH tiene mayor probabilidad de causar lesiones premalignas frente a los distintos factores de riesgo.
- c) El genotipo de VPH determina el tipo de lesión.
- d) El desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical de alto riesgo se ve relacionado con una infección de 2 años de aparición por los genotipos 16 y 18 del VPH.
- e) El VPH causa con mayor frecuencia carcinomas de vulva, vagina, pene, ano y con menor frecuencia carcinomas de cavidad oral, tracto respiratorio, laringe y esófago (29).

2.5.1. Factores de riesgo

La infección por VPH es frecuente y tiene un alto potencial oncogénico que se ve asociado a factores de riesgo que incrementan el desarrollo de la infección.



Se denomina factores de riesgo ya que aumentan la probabilidad del desarrollo de una patología aun cuando no es suficiente para producirla por si sola. Los factores de riesgo del cáncer cervicouterino que serán objeto de estudio de la presente investigación son:

- Promiscuidad: Mientras mayor sea el número de parejas sexuales mayor será el riesgo de contraer infecciones genitales por VPH.
- Inmunodepresión: Secundarias al VIH, trasplantes o cualquier proceso que es capaz de debilitar el sistema inmune, permitiendo la replicación del VPH ocasionando un mayor número de lesiones epiteliales.
- Embarazo precoz: Como consecuencia se dan cambios celulares a nivel del cuello uterino debido a que las células no alcanzan la madurez necesaria.
- Multiparidad: Cambios hormonales que ocurren durante la gestación y alteraciones histológicas del epitelio escamoso a consecuencia de desgarros durante los partos o abortos.
- Tabaquismo: Las sustancias carcinogénicas provenientes del tabaco tienen afinidad por el moco cervical aumentando la probabilidad de contraer una infección por VPH debido a la supresión inmune localizada. El VPH y el tabaquismo alteran los niveles de citoquinas que participan en el control del crecimiento celular anormal.
- Inicio temprano de relaciones sexuales: Constituye uno de los principales riesgos para contraer la infección por VPH ya que las células proliferan más durante la pubertad y adolescencia (30,31).

2.5.2. Vías de transmisión

El VPH se transmite principalmente por contacto directo a través de relaciones sexuales sean estas orales, vaginales o anales con una persona infectada, ingresa al organismo mediante un desgarro en la piel, contacto con la verruga de una persona infectada. La trasmisión de VPH es más frecuente en personas heterosexuales a través de fluidos corporales, mucosas, y con menor frecuencia



con objetos sexuales; el contagio se puede dar aun cuando la persona no presenta ningún tipo de sintomatología (32).

Estudios realizados anteriormente han demostrado que la infección por VPH es más frecuente en homosexuales, en el área anal de la mujer y pacientes infectados por VIH. En el caso de la mujer su frecuencia está relacionada con la anatomía, al presentar una cercanía entre el área genital y anal produciendo una autoinoculación (33).

Las principales vías de contagio son:

- Contacto sexual.
- Vía perinatal.

2.6. Epidemiología

El Virus del Papiloma Humano representa el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres, con un importante índice de morbilidad y mortalidad convirtiéndose así en una prioridad para la salud pública. La infección por VPH es diferente en cada área geográfica, sin embargo, se estima que el 80% de mujeres podrían haber sido infectadas por algún genotipo de VPH a lo largo de su vida; tanto hombres como mujeres pueden ser vehículos de infección y portadores asintomáticos de VPH (34).

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) mediante GLOBOCAN indica que en el año 2018 a nivel mundial existió el 84% (570000) de casos nuevos de cáncer cervicouterino, por otra parte, la OPS (Organización Panamericana de la Salud) durante el mismo año afirma que más de 72000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cérvix de las ellas 34000 fallecieron (35).

Los países de América Latina y el Caribe poseen una incidencia de 21,2 casos por cada 100000 mujeres constituyendo así una alta tasa de mortalidad, mientras que en países como Perú, Guyana, Paraguay, Honduras, Bolivia,



Surinam, Nicaragua y Venezuela los valores son superiores a 30 casos por cada 100000 mujeres (36).

Si las estadísticas actuales se mantienen, se pronostica que el cáncer cervicouterino incrementará en un 27% de casos nuevos y en un 34% de mortalidad en el Caribe y en América Latina para el año 2030 (37).

Se estima que alrededor de 291 millones de personas en el mundo presentan infección por VPH de las cuales 105 millones son originados por los genotipos 16 y 18. El cáncer cervical en los países desarrollados representa el 3,6% de casos nuevos, por el contrario, en países en vías de desarrollo corresponde al 83% de casos, de los cuales el 15% pertenece a los cánceres femeninos (38).

En Ecuador 20 de cada 100000 mujeres padecen de cáncer cervicouterino, con una incidencia de 1200 casos nuevos anualmente, de las cuales 300 fallecen de acuerdo a las cifras publicadas por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC, 2011). Ecuador según GLOBOCAN ocupa la séptima posición con un mayor número de prevalencia de cáncer cervicouterino, representando la primera causa de muerte por cáncer frente al 4% del cáncer de mama y un 0,5% al cáncer de estómago según estudios realizados en el año 2014 por presentar un elevado número de casos de morbimortalidad (39).

En el Azuay, según la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA) reporta una morbilidad del 36,5% de la población femenina y una mortalidad del 6% a causa del cáncer cervicouterino (40).

2.7. Relación entre VPH y cáncer

La infección por VPH es una condición necesaria pero no única para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y del cáncer. El CIN se clasifica en bajo grado, moderado y alto riesgo (41). La asociación entre VPH y la CIN es condicionado por:



- 1) El virus se detecta en más del 97% de las CIN y carcinomas invasivos, principalmente los genotipos 16, 18, 31 y 45.
- 2) La infección por VPH tiene la mayor probabilidad de producir lesiones premalignas frente a otros factores de riesgo.
- 3) El desarrollo de la lesión está relacionado con el genotipo de VPH presente.
- 4) El desarrollo de un CIN de alto riesgo se relaciona con una infección crónica de 2 años de aparición por VPH16 o VPH18 (41).

Existe asociación entre VPH y carcinomas de vulva, vagina, pene, ano y, en menor frecuencia, carcinomas de la cavidad oral, laringe, esófago y tracto respiratorio (41).

2.7. Métodos de detección

El diagnóstico del cáncer cervicouterino a través de la detección de los genotipos de VPH de alto riesgo tiene como objeto conocer la morbilidad de la infección y patologías asociadas. Entre los estudios más utilizados para la detección se encuentran las siguientes técnicas: (42).

Papanicolaou

La prueba de Papanicolaou o PAP tiene una gran importancia para la detección de células anormales que se desarrollan a nivel del cuello uterino ocasionadas por el VPH que puede llegar a producir cáncer, pero no detecta el Virus del Papiloma Humano como tal. En el procedimiento la toma de muestra se realiza de las células de la porción final y estrecha del útero que se conecta con la vagina, estas se analizan con la finalidad de verificar si presentan un cambio anormal conocidas como células precancerosas que podrían evolucionar a cáncer (43).

Reacción en la Cadena de la Polimerasa (PCR)



La Reacción en la Cadena de la Polimerasa consiste en una técnica enzimática in vitro que se encarga de localizar y amplificar millones de copias de fragmentos específicos del ADN mediante ciclos repetidos. Esta reacción se da gracias a la enzima ADN polimerasa originada de la bacteria *Thermus aquaticus* que posee una actividad termoresistente con la capacidad de mantener su funcionalidad y síntesis de ADN a temperaturas altas (44).

Elementos de la PCR

Los elementos utilizados para el desarrollo de cada etapa son:

- ADN blanco: Secuencia específica la cual será amplificada para obtener múltiples copias (44,45).
- ADN polimerasa: La enzima Taq polimerasa es la responsable de la síntesis de la nueva cadena de ADN obtenida a partir de la secuencia blanco (44,45).
- Cofactor: Cloruro de magnesio ($MgCl_2$) que consiste en cationes divalentes (44,45).
- Primers o cebadores: Delimita fragmentos cortos de ADN con una secuencia complementaria al ADN molde (44,45).
- Nucleótidos libres (dNTPs): Consisten en bases presentes en el ADN (adenina, timina, citosina y guanina) las cuales se unen al extremo libre del cebador (44,45).

Etapas de la PCR

- Desnaturalización: Proceso realizado a $94^{\circ}C$ dando lugar a la separación de las dos hebras de ADN (46).
- Alineamiento: Unión de los cebadores específicos al segmento a amplificar a una temperatura entre 40 a $60^{\circ}C$ (46).
- Extensión: A una temperatura de $72^{\circ}C$ se da la agregación de los nucleótidos a la cadena molde dando como resultado la síntesis de una nueva cadena sencilla en dirección $5' \rightarrow 3'$ (46).



CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar la frecuencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano en pacientes que acudieron al Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar el número de casos de pacientes con genotipos 16 y 18 de VPH.
- Relacionar la frecuencia de genotipos 16 y 18 de VPH con las variables sociodemográficas; edad, residencia, estado civil.



CAPÍTULO IV

4. METODOLOGÍA

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal.

4.2. ÁREA DE ESTUDIO

Lugar: Hospital Vicente Corral Moscoso

Ubicación: Cuenca - Azuay, Ecuador

Dirección: Avenida 12 de abril y Arupos

4.3. UNIVERSO Y MUESTRA

4.3.1. UNIVERSO

El universo estuvo conformado por todas las pacientes que se realizaron las pruebas de detección de VPH para genotipos 16 Y 18 mediante PCR en el laboratorio de Biología Molecular del Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.

4.3.2. MUESTRA

Para la muestra se aplicó un muestreo propositivo de todas las pacientes que se realizaron pruebas de detección de VPH mediante PCR y que presentaron un resultado positivo para VPH genotipo 16 y 18, por lo cual no es necesario aplicar el cálculo muestral.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Base de datos de pacientes de sexo femenino que se hayan realizado la prueba de PCR para la detección de VPH genotipos 16 y 18.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Información de los pacientes que no estén relacionados con las variables de estudio.



4.5. VARIABLES

VARIABLES dependientes:

- Virus del Papiloma Humano.

VARIABLES independientes:

- Edad
- Residencia
- Estado civil
- Genotipo de VPH 16
- Genotipo de VPH 18

4.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES (ANEXO 1).

4.7. MÉTODOS TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Método: Análisis cuidadoso de los datos demográficos y factores asociados de cada paciente obtenida de su base de datos, que se hayan realizado examen diagnóstico de VPH.

Técnicas: La información de la base de datos se recolectó utilizando el formulario creado (**ANEXO 2**).

Instrumentos

- Protocolos de trabajo del Hospital Vicente Corral Moscoso.
- Base de datos del Hospital Vicente Corral Moscoso.
- Programas SPSS y Excel.

4.8. PROCEDIMIENTO

- Se solicitó permiso a la Dra. María José Vázquez Quezada gerente del Hospital Vicente Corral Moscoso para el desarrollo de la investigación (**ANEXO 4**).



- Una vez obtenido el visto bueno de la Gerente del Hospital Vicente Corral Moscoso, se solicitó permiso al Magister Juan Carlos Patiño Mogrovejo coordinador de Laboratorio Clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso (**ANEXO 6**), posteriormente de procedió a realizar la recolección de información mediante el formulario de recolección de datos.

Capacitación: De acuerdo a la malla curricular de la carrera de Laboratorio Clínico, se cursaron las asignaturas necesarias para el desarrollo de la investigación.

Supervisión: La presente investigación estuvo supervisada por el docente de la Universidad de Cuenca, Dr. Gabriele Bigoni Ordóñez.

Plan de tabulación y análisis de resultados: Para la tabulación y análisis de los resultados de esta investigación se utilizó el programa estadístico SPSS, además se utilizó Microsoft Excel para crear las tablas estadísticas y gráficas para la interpretación de los resultados, utilizando la estadística descriptiva y la redacción se realizará en el programa Microsoft Office Word 2016.

4.9. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

- Dicho proyecto de investigación contó con la aprobación del Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, se cumplió con las condiciones éticas necesarias:
- **Confidencialidad:** Los datos obtenidos de esta investigación fueron manejados con absoluta confidencialidad, manteniendo el anonimato de las identidades de los historiales utilizados y siendo únicamente accesibles para las personas que estén a cargo de este estudio.
- **Balance riesgo-beneficio:** La investigación tiene un riesgo mínimo, referente a la posibilidad muy reducida de que los datos pudieran filtrarse a terceras personas y pueda ser utilizada con otros fines.



- El beneficio del estudio permitió obtener estadísticas actualizadas en relación a la frecuencia de los genotipos 16 y 18 del virus del papiloma humano y posibles factores de riesgo en nuestro medio, siendo un aporte importante a los profesionales de la salud
- **Conflicto de intereses:** Declaramos no tener ningún conflicto de interés, ya sea de tipo personal, económico, político o financiero que pueda influir en nuestro juicio, así como tampoco hemos recibido algún tipo beneficio de fuentes externas que pudieran tener interés en la información que se pueda obtener del estudio.
- **Idoneidad del investigador:** Al ser egresadas de la carrera de Laboratorio Clínico cumplimos con todos los requisitos y aprobaciones de asignaturas para la ejecución de dicha investigación.



CAPITULO V

5. RESULTADOS

Tabla 1. Características de las pacientes que se realizaron la prueba de detección de genotipos 16 y 18 de VPH en el Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2019

	Características	Número de pacientes	Porcentaje
Edad	Jóvenes (18-24 años)	25	14,00%
	Adultas (25-59 años)	128	74,20%
	Adultas mayores (> a 60 años)	19	11,80%
	Total	172	100%
Residencia	Urbana	132	77,00%
	Rural	40	23,00%
	Total	172	100%
Estado civil	Casada	146	85,10%
	Soltera	21	12,04%
	Divorciada	5	2,86%
	Total	172	100%

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Las autoras

Análisis: El total de la población de estudio tras el análisis y selección de la base de datos fue conformado por 172 pacientes que se realizaron la prueba para detección del VPH que dieron positivo para genotipos 16 y 18 en el Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2019. De acuerdo a la base de datos analizada, el rango de edad con más frecuencia de casos dentro del estudio fueron aquellas pacientes adultas de 25 a 59 años (74,2%), de residencia urbana (77,0%) y principalmente el 85,1% en mujeres casadas.

**Tabla 2. Genotipos 16 y 18 según el estado civil de las pacientes.**

ESTADO CIVIL	GENOTIPO 16		GENOTIPO 18		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
SOLTERA	21	12,04	0	0	21	12,04
CASADA	141	82,1	5	3,0	146	85,1
DIVORCIADA	3	1,86	2	1,0	5	2,86
TOTAL	165	96,0	7	4,0	172	100

Fuente: Base de datos **Elaborado por:** Las autoras

Análisis: Al asociar el estado civil de las pacientes con los genotipos 16 y 18 del VPH se determinó que existe un mayor predominio en mujeres casadas con un porcentaje del 82,1% correspondiente al genotipo 16, mientras que el 3,0% representa al genotipo 18, de esta manera se logra observar una prevalencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano que conforman este estudio asociando dicha patología como frecuente en nuestro medio.



Tabla 3. Relación de genotipo 16 y 18 con la edad. Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.

EDAD	GENOTIPO 16		GENOTIPO 18		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
JÓVENES (18-24 AÑOS)	24	13,2	1	0,8	25	14,0
ADULTAS (25-59 AÑOS)	57	6,3	72	67,9	128	74,20
ADULTAS MAYORES (>60 AÑOS)	6	3,1	13	8,7	19	11,80
TOTAL	87	22,6	85	77,4	172	100

Fuente: Base de datos **Elaborado por:** Las autoras

Análisis: Podemos observar que las pacientes entre las edades de 25 a 59 años poseen una mayor frecuencia por infección de VPH con un 74,20% de los cuales el 67,9% corresponde al genotipo 18 y el 6,3% al genotipo 16.



Tabla 4. Pacientes que presentaron infección de VPH genotipo 16 y 18 y su relación con la residencia. Hospital Vicente Corral Moscoso 2019.

RESIDENCIA	GENOTIPO 16		GENOTIPO 18		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
URBANA	123	72,0	9	5	132	77,0
RURAL	31	18,2	9	4,8	40	23,0
TOTAL	154	90,2	18	9,8	172	100

Fuente: Base de datos **Elaborado por:** Las autoras

Análisis: Dentro las 172 mujeres con infección por VPH genotipos 16 y 18 observamos que el 77% corresponde al área urbana con mayor predominio el genotipo 16 con un 72%.



CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

El cáncer cervicouterino es el cuarto tipo de cáncer en las mujeres a nivel mundial comparados con otros tipos de cáncer, según estudios realizados por la OMS se determinó que en el año 2018 existió alrededor de 570000 casos nuevos, en el mismo año se estima que el 90% de los 311000 fallecimientos relacionadas por la infección por el Virus del Papiloma Humano se dio con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo (47,48).

Según un análisis realizado por la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA-LOJA) se determinó que los genotipos de VPH más frecuentes son el 16 y 18 con un 64,5%, superior a la encontrada en el presente estudio ya que los genotipos 16 y 18 en el año 2019 presentan una menor frecuencia con un 31,7%, además en el año 2015 existió una prevalencia del 25,6% de VPH en la provincia de Azuay (49,50).

Conforme a los estudios realizados en España se encuentra una mayor frecuencia de infección por VPH en las mujeres entre edades de 35 a 39 años, en Uruguay mujeres mayores a 30 años, por lo tanto se puede determinar que coinciden con el presente estudio donde el mayor número de casos de pacientes positivas para infección por VPH son las mujeres adultas, considerándose de esta manera a este rango de edades como las de mayor riesgo para desarrollar lesiones malignas y premalignas del cuello uterino (51-53).

De acuerdo al estado civil se determinó que existe un mayor número de casos en mujeres casadas, seguido por mujeres solteras y mujeres divorciadas, tanto



para los genotipos 16, 18 y coinfección de VPH, distintos estudios afirman que las mujeres en estado civil casadas son más propensas a contraer infección por VPH, sin embargo, esta variable no es determinante para la causa de cáncer cervicouterino ya que no depende solamente del estado civil (54,55).

En cuanto a la presencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano se mostró que un gran número de mujeres manifestaron infección por VPH, de las cuales un alto porcentaje corresponde al genotipo 16, mientras que el genotipo 18 y la coinfección representan un menor porcentaje; interesantemente en un estudio realizado por Carrión, Soto y Pupo en el año 2020, el 50% de la población dio positivo para VPH que representa el 16,9% para genotipo 16 y el 3,9% para genotipo 18, estos valores se asemejan a los valores obtenidos en nuestro análisis ya que también se asumen que los resultados alcanzados en dicho estudio se asocian con los resultados encontrados en nuestra descripción (56-58).



CAPITULO VII

7.1. CONCLUSIONES

- Según los datos obtenidos en este proyecto de investigación de las 544 pacientes que acudieron al Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2019 solo el 31,7% dieron positivo a los genotipos 16, 18 y coinfección del Virus del Papiloma Humano.
- La edad promedio más frecuentes por infección de VPH se encuentra en mujeres adultas entre los rangos de edades desde los 25 a 59 años.
- La mayor parte de las pacientes atendidas en el Hospital Vicente Corral Moscoso – Cuenca fueron principalmente del área urbana representando un porcentaje significativo del 77% mientras que del área rural fueron el 23%.
- Los genotipos más frecuentes de la población estudiada son, el 25,5% que corresponde al genotipo 16, el 3,3% al genotipo 18 y el 2,9% a una coinfección.



7.2. RECOMENDACIONES

- Realizar más análisis y estudios acerca de la frecuencia de infección por el Virus del Papiloma Humano y su relación con factores de riesgo con la finalidad de obtener datos significativos para la epidemiología a nivel nacional.
- De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio se sugiere realizar una genotipificación de los otros genotipos de VPH tanto de alto riesgo como bajo riesgo para conocer si existe una mayor frecuencia de algunos de ellos en comparación al VPH 16 y VPH 18.
- Originar nuevas líneas de investigación con el propósito de analizar incidencias que se asocian a estudios cuantitativos y cualitativos en la cual se obtenga una mayor importancia estadística.



CAPITULO VIII

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Genital HPV Infection CDC Fact Sheet. Available from: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. 2017; 1(1):1-3.
2. Ochoa-Carrillo, F. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. *Gac Mex Oncol.* 2014; 13(5):308-315.
3. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer.* 2002; 2(5):342-50.
4. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. General aspects of structure, classification and replication of human papillomavirus. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53(2):166-171.
5. Ortega Fernández M, Fernández Feito A. Factores de riesgos asociados a la infección por Virus del Papiloma. *Rev. Paraninfo digital,* 2017; 9(27):5-7.
6. Zaldívar G, Martín F, Sosa F, Ávila J. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77(4):1-7.
7. Fontaine A, Pérez O, Palomo A, Yabor J. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. 2020; 70:321-346.
8. American Cancer Society. Prevención y detección temprana del cáncer cervicouterino *Rev. ACS* 2018; 2:1-2.
9. Zapata S. Estudios sobre el virus del papiloma humano y cáncer cervical en el Ecuador. *Rev. INSPILIP V.* 2019;(3):1-13.
10. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, *Rev. JAMA.* 2012;307(7):693–703.



11. Lozano T. y Gual R. Análisis del genotipado del virus del papiloma humano en lesiones pre-neoplásicas de cuello de útero. Ther Estud Propues En Cienc Salud, Rev. TERAPEÍA. 2015;(7):19-42.
12. Trujillo T, Domínguez S, Ríos M, Hernández M. Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa. Rev Cuba Obstet Ginecol. 2017;43(1).
13. García Muentes GD, García Rodríguez LK, Burgos Galarraga RI, Almeida Carpio F, Ruiz Cabezas JC. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. Rev Bras Epidemiol.2016;19(1):160–162.
14. Valdivia I, Aguayo F, Pruyas M, Snijders P, Corvalán A, Ferreccio C. Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervico-uterino en un hospital público y una clínica privada de Santiago, Chile. Revista chilena de infectología. 2010; 27:11-15.
15. Domínguez Bauta Susana R, Trujillo Perdomo Tania, Aguilar Fabrè Kenia, Hernández Menéndez Maite. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2018 ;44 (1): 1-13.
16. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Infección por Virus del Papiloma Humano y Carcinoma Cervicouterino. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Rev. Undied de medical. 2010; 10:29-33.
17. Picconi M. Detección de virus papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino. Rev Med Bue Air. 2013; 73(6):585-596.
18. Cifuentes R, Lomanto A. Texto de obstetricia y Ginecología. Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Rev. Obstet. 2018; 5(1):487-494.
19. González C, Salas A, Arroyo R. Conducta del Cuello Uterino Durante el Embarazo. Rev. Ginecol Obstet Mex. 2010; 78(2):121-127.
20. Unger E. Duarte-Franco E. Obstetrics and Gynecology Clinics. Human Papillomaviruses. Rev. The New Millenium 2016; 4:1-4.



21. Ochoa F, Guarneros D, Velasco M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gac Mex Oncol.* 2015;14(3):157-163.
22. Organización Panamericana de la Salud | Cáncer cervicouterino [internet]. World Health Organization. Washington: [citado 02 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es
23. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Maciá J, Brufau C, Carapeto, F. Carcinoma espinocelular cutáneo y papilomavirus (VPH). *Rev. Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2017;98(9): 583-93.
24. Mullis, K. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Rev. Sci Am.* 2005;262: 56-61.
25. Negín JG. Virus del papiloma humano. *Rev Cienc Med Pinar Río.* 2009; 13(4):20-23. 19.
26. López S, Domínguez L, Reyes J. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2015; 53(2):166-171.
27. Gonzalez Merlo, J Gonzalez Bosquet, E Ginecología, Barcelona. *Rev. Annals Medicina.* 2010; 62(3): 173-181.
28. Fernandes JV, Fernandes TAA. Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis. *Rev Uni Rio Gra North State.* 2012; 1(1):1-40.
29. Jon K. Hathaway, MD, PhD. Indiana. HPV: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clinical. Rev. Obstetrics and Gynecology.* 2012; 55(3): 671–680.
30. Kitchener H.C. Genital virus infection and cervical neoplasia. *Rev. British Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020; 95: 182-191.
31. Rocha M, Juárez M, Ruiz M, Ramírez X. Identificación de factores de riesgo para contraer virus del papiloma humano en sexo servidoras. *Rev Cuba Obstet GInecol.* 2012; 38(2):244-255.
32. García S, Domínguez-Gil M, Gayete J, Rojo S, Muñoz JL, Santos Salas J, et al. Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(3):177-182.



33. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez R. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. *Revista Med Eniv.* 2010;12(49):231-8.
34. Pérez, M. Virus del papiloma humano. *Repert Med Cir.* 2016;25(1):1. Bernard H, Burk D, Chen Z, Doorslaer K, Hausen V, Villiers M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Rev. Virology.* 2010; 401: 70-79.
35. Fernades V, Araújo J, Fernades M. Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Rev. Open Access J Clin Trials.* 2013; 5:1-12.
36. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006; 124: 1-15.
37. Adebamowo S, Famooto A, Dareng E, Olawande O, Olaniyan O, Offiong R, et al. Clearance of Type-Specific, Low Risk, and High-Risk Cervical Human Papillomavirus Infections in HIV-Negative and HIV-Positive Women. *Rev. Journal of Global Oncology.* 2018; 4: 4-8.
38. International Agency for Research on Cancer | Global Cancer Observatory: Source Globocan 2018. Francia: [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-factsheets.pdf>
39. Doobar J, Quint W, Banks L, Bravo I, Stoler M. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Rev Chil Infectol.* 2012; 30(2):186-192.
40. Rivera Z, Aguilera T, Larraín H. Epidemiología del virus papiloma humano. *Rev Chil Ginecol.* 2002; 67(6):501-506.
41. Salud. OPdl. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. 2016;30(1):16-18.
42. Cruz L, Cala-Calviño L, Tavio NI, Hernandez T. Factores de riesgo ginecoobstétricos para el cáncer cervicouterino en la atención primaria de salud. *Rev. MEDISAN.* 2011;15:573-9.
43. García J, Quinde V, Bucaram R, Sánchez S. Sunny Situación epidemiología del cáncer cérvicouterino en el Ecuador 2020. *Rev. Venezolana de Oncología.* 2021;33(2).



44. Núñez JA, Delfín LR, Vera MFP, Baltuano MV. Detección molecular de regiones oncogénicas e6 y e7 de virus del papiloma humano mediante PCR en pacientes papanicolaou negativo del instituto regional de enfermedades neoplásicas de la libertad. 2016; 17(2): 7-15.
45. Margarit S. Cáncer hereditario de mama. Rev Chil Radiol. 2008;14(3):135-41.
46. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. Salud Publ Mex. 2014;53(5):420-9.
47. González L, Vargas F, Muñoz J, Ramírez J, Saldarriaga W. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2016;67(1):36-49.
48. Fernandes J, Carvalho M, de Fernandes T, Araújo J, Azevedo P, Azevedo J, Meissner R. Prevalence of human papillomavirus type 58 in women with or without cervical lesions in northeast Brazil. Rev. Ann Med Health. 2013; 3(4):504-510
49. Trujillo E, Morales N, Buitrago O, Posso H, Bravo M. Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de Bogotá con anomalías en la citología cervicouterina. Rev Col Cancerol. 2016; 20(1):3-9.
50. Dalgo Aguilar P, Loján González C, Córdova Rodríguez A, Acurio Páez K, Arévalo AP, Bobokova J. Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador. Rev. Infect Dis Obstet Gynecol. 2017; 8(5): 20-65.
51. Yayla A, Goktug B, Aydin A. Investigation of human papillomavirus prevalence in married women and molecular characterization and phylogenetic analysis of the virus. Obs Gynecol Sci Org. 2019; 62(4):264- 272.
52. Garcia S, Dominguez M, Gayete J, Rojo S. Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional. Rev Esp Quimioter. 2017;30(3):177-182.



53. González M, Hernández M, Castro A. Associated factors to human papiloma virus a study performed in health área V in Cienfuegos, Cuba. *Rev. Medisur.* 2008;6(2):2-3.
54. Zaldívar Lelo de Larrea G, Martín Molina F, Ferreyra S, Francisco C, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, et al. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012;77(4):315-21.
55. González-Andrade F, Sánchez D. HPV genotyping in anogenital anormal samples of Ecuadorian women. *Department of Medicine.* 2017; 8(1): 6-14.
56. Wolday D, Derese M, Gebressellassie S, Tsegaye B, Ergete W, Gebrehiwot Y, et al. HPV genotype distribution among women with normal and abnormal cervical cytology presenting in a tertiary gynecology referral Clinic in Ethiopia. *Rev. Infectious Agents and Cancer.* 2018;13(1): 4-7.
57. Romero-Morelos P, Uribe-Jiménez A, Bandala C, Poot-Vélez A, Ornelas-Corral N, Rodríguez-Esquivel M, et al. Genotipificación del virus del papiloma humano en un grupo de mujeres mexicanas atendidas en un hospital de alta especialidad: las infecciones múltiples y su potencial trascendencia en el esquema actual de vacunación. *Med Clin,* 2017;149(7):287-292.
58. Carrión J, Soto Y, Pupo M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador. *Rev. Cubana de Medicina Tropical* abreviatura o completas el nombre de la revista. 2020;72(1):1-20.



CAPITULO IX

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1 – Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Virus del Papiloma Humano	Virus causante de infección que puede evolucionar a cáncer	Patológica	Base de datos del área de biología molecular	Cualitativa <ul style="list-style-type: none">• Presente• Ausente
Edad	El tiempo que ha vivido una persona, transcurrido desde su nacimiento	Años	Base de datos del área de biología molecular	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none">• Jóvenes 18-24 años.• Adultas 25-59 años.• Adultas mayores > 60 años.
Sexo	Características anatómicas, físicas y biológicas que definen a un hombre y una mujer.	Fenotipo	Base de datos del área de biología molecular	Cualitativa <ul style="list-style-type: none">• Mujer



Residencia	Lugar o domicilio en el que reside la persona	Geográfica	Base de datos del área de biología molecular	Cualitativa <ul style="list-style-type: none">• Urbana• Rural
Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia	Relación familiar	Base de datos del área de biología molecular	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none">• Soltera• Casada• Divorciada
Genotipo 16	Información genética que posee un organismo en particular	Genotipo	Base de datos del área de biología molecular	Cualitativo <ul style="list-style-type: none">• Presente• Ausente
Genotipo 18	Información genética que posee un organismo en particular	Genotipo	Base de datos del área de biología molecular	Cualitativo <ul style="list-style-type: none">• Presente• Ausente



9.2. ANEXO 2 – FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Formulario de recolección de información

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de los genotipos 16 y 18 del virus del papiloma humano en pacientes que acudieron al hospital Vicente Corral Moscoso del año 2019”.

1. Paciente N°

4. Lugar de residencia:

- Urbano
- Rural

2. Edad:

- 18 - 24 años
- 25 - 59 años
- > 60 años

5. Infección por VPH:

- Genotipo 16
- Genotipo 18
- Coinfección
- Ausente

6. Estado civil:

- Soltera
- Casada
- Divorciada



3. Sexo:

- Femenino

9.3. Anexo 3 - Declaración final



Azuay, Cuenca 12 de julio del 2021.

DECLARACIÓN FINAL



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

El equipo de investigadores, representado por el promotor, de forma libre y voluntaria declaran lo siguiente:

- Que el proyecto descrito en este documento es una obra original, cuyos autores forman parte del equipo de investigadores y por lo tanto asumimos la completa responsabilidad legal en el caso de que un tercero alegue la titularidad de los derechos intelectuales del proyecto, exonerando al Ministerio de Salud Pública de cualquier acción legal que se derive por esta causa.
- Que el presente proyecto no causa perjuicio alguno al ambiente y no transgrede normativa legal o norma ética alguna, y que en el caso de que la investigación requiera de permisos previo a su ejecución, el Promotor remitirá una copia certificada de los mismos al Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Dr. Gabriele Davide Bigoni Ordoñez

C.I. 1711901429

**9.4. Anexo 4 – OFICIO GERENTE DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL
MOSCOSO**



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Cuenca, 23 de Noviembre del 2021

MGS.

María José Vázquez Quezada

GERENTE DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO

Su despacho. -

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS
HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
Procedimiento MSP-ATLS-HVCM-2014

23 NOV 2021

Recibido por: Vilma Prado S.
HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
Fecha: 23/11/2021 Firmado: [Firma]

De nuestra consideración:

Con un cordial saludo nos dirigimos a usted, después de expresarle éxitos en sus funciones, con la finalidad de solicitar de la manera más comedida su autorización para que nosotras: **Rosa Oliva Loja Guamán** con C.I. 0350057865 y **Stephanie Pamela Mendía Albán** con C.I. 1725042186, estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, podamos acceder a la base de datos del Laboratorio Clínico, con el objetivo de recolectar la información necesaria para realizar el proyecto de investigación aprobado por la Universidad de Cuenca, y titulado como: "Frecuencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano en pacientes que acudieron al Hospital Vicente Corral Moscoso 2019". Dirigido por el Dr. Gabrielle Bigoni, previo a la obtención del título en licenciadas en Laboratorio Clínico. Además, mediante el presente documento nos comprometemos que toda la información recolectada de los pacientes se utilizara explícitamente en el estudio investigativo y bajo confidencialidad, por lo que no se revelara ninguna información que permita identificar al paciente o causar daño en este.

La investigación proporcionara datos importantes sobre la casuística de nuestra población. Por la favorable acogida expresamos nuestro agradecimiento.

Atentamente,

Rosa Oliva Loja Guamán
C.I. 035005786-5

Autora de la investigación

Stephanie Pamela Mendía Albán
C.I. 172504218-6

Autora de la investigación

9.5. Anexo 5 – OFICIO UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO



Ministerio de Salud Pública
Coordinación Zonal 6 - Salud

Oficio N° 118-UDI-HVCM-2021
Cuenca, 27 de Octubre de 2021

A quien corresponda:

Presente

De mis consideraciones:

Luego de un cordial saludo, se informa que en respuesta al oficio presentado, fue analizado por la Comisión de Docencia e Investigación, "FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS 16 Y 18 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2019" dado como FACTIBLE.

Se recuerda además que la autorización para realizar dicha investigación en este centro médico es otorgada por la máxima autoridad de esta casa de salud.

Por la favorable atención a la presente, anticipamos nuestro sincero agradecimiento.

Atentamente,

Dra. Cristina León Domínguez
RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO

c.c. Archivo

HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO



GESTIÓN DE DOCENCIA
E INVESTIGACIÓN

9.6. Anexo 6 – OFICIO COORDINADOR DE LABORATORIO CLINICO DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Cuenca, 24 de Noviembre del 2021

MGS.

Juan Carlos Patiño Mogrovejo

COORDINADOR DE LABORATORIO CLÍNICO DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO

Su despacho. -

De nuestra consideración:

Con un cordial saludo nos dirigimos a usted, después de expresarle éxitos en sus funciones, con la finalidad de solicitar de la manera más comedida su autorización para que nosotras: **Rosa Oliva Loja Guamán** con C.I. 0350057865 y **Stephanie Pamela Mendía Albán** con C.I. 1725042186, estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, podamos acceder a la base de datos del Laboratorio Clínico, con el objetivo de recolectar la información necesaria para realizar el proyecto de investigación aprobado por la Universidad de Cuenca, y titulado como: "Frecuencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano en pacientes que acudieron al Hospital Vicente Corral Moscoso 2019". Dirigido por el Dr. Gabrielle Bigoni, previo a la obtención del título en licenciadas en Laboratorio Clínico. Además, mediante el presente documento nos comprometemos que toda la información recolectada de los pacientes se utilizara explícitamente en el estudio investigativo y bajo confidencialidad, por lo que no se revelara ninguna información que permita identificar al paciente o causar daño en este.

La investigación proporcionara datos importantes sobre la casuística de nuestra población. Por la favorable acogida expresamos nuestro agradecimiento.

Atentamente,

Rosa Oliva Loja Guamán
C.I. 035005786-5

Autora de la investigación

Stephanie Pamela Mendía Albán
C.I. 172504218-6

Autora de la investigación



9.7. Anexo 7– OFICIO COORDINADOR DE LABORATORIO CLINICO DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO



Oficio No. 0651-GHR-2021
Cuenca, 24 de noviembre de 2021

Mgs.
Juan Patiño Magrovejo
COORDINADOR DE LABORATORIO CLÍNICO
Presente.

De mi consideración

Reciba usted un cordial y atento saludo, en respuesta al Oficio s/n, mediante el cual solicitan autorización para que las estudiantes Rosa Oliva Loja Guamán y Stephanie Pamela Mendía Albán, Egresadas de la Carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, puedan ingresar al área de Laboratorio Clínico, con el propósito de recolectar la información necesaria para realizar el proyecto de investigación aprobado por la Universidad de Cuenca y titulado como "Frecuencia de los genotipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano en pacientes que acudieron al Hospital Vicente Corral Moscoso 2019", información que servirá para la realización del mencionado proyecto. Existe el compromiso que se guarde la confidencialidad de los datos obtenidos, siendo el único objetivo la realización de su proyecto de investigación previo a la obtención de sus títulos en Licenciadas en Laboratorio Clínico. Por lo que la Unidad de Docencia e investigación encuentra factible, se recuerda que la autorización para el ingreso es otorgada por la máxima autoridad de la institución.

Con sentimiento de distinguida consideración

Atentamente,


Hospital Vicente Corral Moscoso
GERENCIA
 MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
Mgs. Miria José Vázquez
GERENTE DEL HOSPITAL
VICENTE CORRAL MOSCOSO
17 de Abril y Los Rios - Cuenca - Ecuador

HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
COORDINACIÓN LABORATORIO CLÍNICO
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA
