PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA



FRECUENCIA DE CEPAS DE HPV DE ALTO RIESGO, IDENTIFICADAS POR GENOFLOW HPV-HR, EN PACIENTES DE 25 A 65 AÑOS QUE SE REALIZARON CITOLOGÍA CÉRVICO-UTERINA ENTRE ENERO A DICIEMBRE 2017 EN EL HOSPITAL QUITO N.1 POLICÍA NACIONAL

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

ANTONELLA BELÉN MEJÍA MEYTHALER

Directora: Ana María Troya Zuleta, M.Sc.

Quito, 2018

A mis padres Lourdes Meythaler y Héctor Mejía, que al igual que mi persona cada semestre lucharon, se esforzaron y hasta sufrieron para que lo avanzara con éxito, ustedes nunca dejaron que yo decaiga, ustedes me demostraron lo capaz que soy. Y por ustedes soy lo que soy.

A mi abuelita Piedad Campos de Meythaler, por siempre tener la palabra precisa en el momento exacto, por lo ánimos y el amor incondicional, ahora entiendo cuando me decía que la mejor herencia que me pueden dejar mis padres es mi profesión.

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a mis padres, porque sin ellos esto nunca hubiera sido posible, gracias por su esfuerzo y más que nada por su apoyo incondicional, por nunca dejarme sola en este largo trayecto, gracias por nunca dejarme perder la fe, ustedes son mi mayor inspiración y mi más grande pilar para poder llegar a donde estoy en este momento.

A Ana María Troya, porque más que una tutora en este proceso ha sido una amiga incondicional, una persona con tanto conocimiento con tanta paciencia y sabiduría que supo guiarme de la mejor manera en este proceso.

A mi compañero de vida Alberto Quiroz, porque, aunque sus pasiones y su profesión sea totalmente distinta a la mía, ha sabido ser un apoyo en este camino, aportando con paciencia su granito de arena.

Dr. Francisco Estrella Médico del área de patología del Hospital de la Policía por su colaboración y apertura para la realización de esta investigación. A Helena Pérez por su desinteresada colaboración en la recolección de datos.

RESUMEN

El virus del papiloma humano (HPV) pertenece al grupo de los Papilomaviridae. Es un virus pequeño, no envuelto, compuesto por una doble cadena de ADN circular, que afecta principalmente a los queratinocitos basales por medio de la acción de sus oncoproteínas. La infección por el virus del papiloma humano se la ha considerado como pre requisito para la presencia de cáncer cervical y sus lesiones precursoras, causante de más del 80% de casos de cáncer cérvico-uterino. El cáncer cérvico-uterino es considerado la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo, siendo las cepas 16 y 18 las de mayor prevalencia a nivel mundial. En Estados Unidos del 2010 al 2014 se reportó 41 mil casos de cáncer asociados al virus del papiloma humano. En el Ecuador, en el año 2013 se estimó 1259 casos nuevos de cáncer de cuello de útero, con una edad media de 54 años al momento del diagnóstico. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue analizar la presencia de cepas de alto riesgo de HPV en pacientes de 25 a 65 años de edad que se realizaron citología cérvico-uterina entre enero y diciembre de 2017 en el Hospital Quito N.1 Policía Nacional. Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo de corte transversal, la muestra estuvo compuesta por 1002 pacientes. Se observó que el 37,23% de las pacientes presentaron infección con algún tipo de HPV de alto riesgo. Siendo la de mayor frecuencia la Sonda universal (45,84%), seguida del grupo HR1 (11,80), las que menor frecuencia presentaron fueron los tipos 16 y 18, con 9,12% y 2,14% respectivamente. Se pudo evidenciar que existe 7,832 veces mayor probabilidad de presentar una lesión cérvico uterina al tener infección por HPV de alto riesgo (IC: 5,43 - 11,29).

Palabras clave: HPV de alto riesgo, citología cérvico-uterina, GenoFlow HPV-HR.

ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) belongs to the group of Papilomaviridae. It is a small virus, not enveloped, composed of a double chain of circular DNA, which mainly affects the basal keratinocytes through the action of its oncoproteins. Human papilloma virus infection has been considered as a prerequisite for the presence of cervical cancer and its precursor lesions, which cause more than 80% of cases of cervical cancer. Cervical cancer is considered the second cause of cancer death in women worldwide, with strains 16 and 18 being the most prevalent worldwide. In the United States from 2010 to 2014, 41 thousand cases of cancer associated with the human papilloma virus were reported. In Ecuador, in 2013, 1259 new cases of cervical cancer were estimated, with an average age of 54 years at the time of diagnosis. Therefore, the objective of the study was to analyze the presence of high-risk strains of HPV in patients from 25 to 65 years of age who underwent cervical-uterine cytology between January and December 2017 at the Quito Hospital N.1 Policía Nacional . An observational, descriptive cross-sectional study was carried out, the sample was composed of 1002 patients. It was observed that 37.23% of the patients presented infection with some type of high-risk HPV. The most frequent being the Universal Probe (45.84%), followed by the HR1 group (11.80), those with the lowest frequency were types 16 and 18, with 9.12% and 2.14% respectively. It was possible to demonstrate that there is 7,832 times greater probability of presenting a cervical uterine lesion when having HPV infection of high risk (CI: 5,43 - 11,29).

Key words: High risk HPV, cervix-uterine cytology, GenoFlow HPV-HR.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN iii
ABSTRACT iv
CAPÍTULO I 1
1. INTRODUCCIÓN 1
CAPÍTULO II 2
2. MARCO TEÓRICO 2
2.1. DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS 2
2.2. ESTRUCTURA VIRAL 2
Long Control Region (LCR) 3
Early (E) 3
Late (L) 3
2.2.1. GENOMA 4
2.3. REPLICACIÓN VIRAL 5
2.4. MECANISMOS DE ACCIÓN 6
2.5. PATOGÉNESIS 8
2.6. CLASIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO 8
2.7. EPIDEMIOLOGÍA 10
2.7.1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA 13
2.8. FORMAS DE TRANSMISIÓN 14
2.9. FACTORES DE RIESGO 15
Inicio de vida sexual: 15
Promiscuidad: 15
Coinfección: 16
Pariedad: 16
Tabaco: 16
2.10. SIGNOS Y SÍNTOMAS 16
2.11. MEDIDA DE PREVENCIÓN HPV 17
2.11.1. VACUNACIÓN 17
Mecanismo de acción: 17
Tipos de vacunas 18
2.12. MEDIDAS DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO 18
2.12.1. CITOLOGÍA CÉRVICO VAGINAL 18
2.12.2. RECOMENDACIONES SCREENING CÁNCER CERVICAL 20

2.13. DIAGNÓSTICO 21
2.13.1. GenoFlow HPV-HR 22
CAPÍTULO III 23
3. METODOLOGÍA 23
3.1. JUSTIFICACIÓN 23
3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 23
3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 24
3.3. OBJETIVOS 24
3.3.1. OBJETIVO GENERAL 24
3.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 24
3.4. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO 24
3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES 25
3.6. POBLACIÓN 27
3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA 27
3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 28
3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS 28
CAPÍTULO IV 29
4. RESULTADOS 29
4.1. RESULTADOS UNIVARIADOS 29
4.2. RESULTADOS BIVARIADOS 31
CAPÍTULO V 34
5. DISCUSIÓN 34
CAPÍTULO VI 38
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 38
6.1. CONCLUSIONES 38
6.2. RECOMENDACIONES 39
BIBLIOGRAFÍA 40
TABLAS 46
FIGURAS 54
ANEXOS 61

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

Apoptosis: muerte celular programada

ARN: ácido ribonucleico

ASCUS: atipia celular

ASGUS: atipia glandular

CDC: Centro para control y prevención de enfermedades.

Cepas: una variante fenotípica de una especie o, incluso, de un taxón inferior

Citología liquida: ttécnica empleada para detectar células atípicas, cáncer o lesiones precursoras en el cérvix.

E1: región temprana 1

E2: región temprana 2

E6: región temprana 6

EARLY: región temprana

Endosoma: Vesículas citoplasmáticas que se forman cuando las vesículas revestidas dejan su cubierta de clathrin.

Genoma: Conjunto de genes y disposición de los mismos en la célula.

Genotipos: información genética que posee un organismo en particular, en forma de ADN.

HPV: virus del papiloma humano (siglas en ingles)

HPV-HR: virus del papiloma humano alto riesgo (siglas en ingles)

HQN1: Hospital Quito N.-1 Policía Nacional.

HR1: alto riesgo 1, tipos (31,33,45,52 & 58)

HR2: alto riesgo 2, tipos (53,59,66 & 68)

HR3: alto riesgo 3, tipos (35,39,51 &56)

Incidencia: número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.

L1: región tardía 1

L2: región tardía 2

LATE: región tardía

LCR: región larga de control

LIBG: lesión intraepitelial escamosa bajo grado

LIEAG: lesión intraepitelial escamosa alto grado

MAL: marcos abiertos de lectura

OMS: Organización Mundial de la Salud

P53: gen supresor de tumores

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Tamizaje: mediciones para establecer quién puede padecer cierta enfermedad y quién no.

Taxonomía: ciencia en la que se clasifican los organismos y se establecen parámetros de diferencia, creando familias, ramas y conjuntos de razas.

Viriones: es una partícula viral que ha sido expulsada por una célula después de que ésta haya sido destruida.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Proteínas virales del HPV y su función. 3

Tabla 2. Clasificación de las cepas de HPV según su asociación..... 9

Tabla 3. Incidencia de Cáncer cervical en el Ecuador 2012.....13

Tabla 4. Clasificación Bethesda. 20

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión. 27

Tabla 6. Descripción de las pacientes que conforman la muestra. 46

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de los antecedentes Gineco-obstétricos de las pacientes. 46

Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de las variables sociodemográficas de las pacientes. 47

Tabla 9. Frecuencias y porcentajes de los resultados de exámenes Gineco-obstétricos. 47

Tabla 10. Frecuencias y porcentajes del kit de tamizaje de HPV (GenoFlow HPV-HR)...48

Tabla 11. Distribución de tipos de HPV de alto riesgo en las pacientes que dieron positivo para PCR. 49

Tabla 12. Resumen de análisis de contingencia entre tipo de paciente y HPV- HR.....49

Tabla 13. Resumen de análisis de contingencia entre estado civil y HPV-HR 50

Tabla 14. Resumen de análisis de contingencia entre grupo etario y HPV-HR. 50

Tabla 15. Resumen de análisis de contingencia entre tipo de flora vaginal y HPV-HR. ...50

Tabla 16. Resumen de análisis de contingencia entre resultado citológico y HPV-HR. ...51

Tabla 17. Resumen de análisis de contingencia entre partos naturales y HPV-HR. 52

Tabla 18. Resumen de análisis de contingencia entre partos naturales y HPV-HR. 52

Tabla 19. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV y citología líquida. 52

Tabla 20. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV e inicio de vida sexual. 53

Tabla 21. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV y gestas. 53

Tabla 22. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV y partos naturales. 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Genoma del virus del Papiloma Humano. 4

Figura 2. Replicación viral HPV. 6

Figura 3. Mecanismo de acción HPV. 7

Figura 4. Ciclo replicativo virus del papiloma humano (HPV). 8

Figura 5. Causas a nivel mundial de mortalidad e incidencia. 10

Figura 6. Morbilidad y mortalidad por cáncer cérvido uterino en las diferentes regiones del mundo. 11

Figura 7. Comparación de la incidencia de cáncer de cuello uterino con otros cánceres en mujeres de todas las edades en Ecuador (estimado para el 2012). 12

Figura 8. Distribución de las cepas de HPV a nivel mundial. 14

Figura 9. Tamaño y morfología de células epiteliales normales 19

Figura 10. Distribución de las pacientes según tipo de paciente. 54

Figura 11. Distribución de las pacientes según grado o parentesco. 54

Figura 12. Distribución de las pacientes en función del estado civil. 55

Figura 13. Frecuencia según tipo de Flora vaginal. 55

Figura 14. Frecuencia según resultado de citología vaginal. 56

Figura 15. Frecuencia de HPV por técnica PCR positivo.....56

Figura 16. Frecuencia cepa 16 HPV. 57

Figura 17. Frecuencia cepa 18 HPV. 57

Figura 18. Frecuencia de los tipos de HPV pertenecientes al grupo HR1. 58

Figura 19. Frecuencia de los tipos de HPV pertenecientes al grupo HR2. 58

Figura 20. Frecuencia de los tipos de HPV pertenecientes al grupo HR3. 59

Figura 21. Frecuencia de banda universal, subtipos de alto riesgo. 59

Figura 22. Frecuencias de PCR + hibridación rápida resultados positivos. 60

Figura 23. Distribución de combinación de cepas para pruebas que dieron positivo en HPV mixta.....60

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Inserto del Kit de screening GenoFlow HPV-HR. 61

Anexo 2. Forma de diagnóstico según el tipo de HPV de alto riesgo. 62

Anexo 3. Reporte de citología: documento de donde se obtuvo la información para la base de datos. 63

Anexo 4. Autorización del Hospital Quito N.1 Policía Nacional.....64

Anexo 5. Autorización del Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina - PUCE ...65

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La infección por virus del papiloma humano (HPV) es una enfermedad de transmisión sexual, actualmente considerada como un pre requisito para cáncer cervical y sus lesiones precursoras. Existen factores de riesgo que predisponen a la presencia de esta infección, entre ellas: relaciones sexuales antes de los 16 años, número de parejas sexuales, tabaquismo, conductas sexuales de riesgo entre otros (Ribeiro Alves et al., 2015).

El virus del papiloma humano (HPV) es un virus pequeño, no envuelto, compuesto por una doble cadena de ADN circular, causante de más del 80% de casos de cáncer cérvico-uterino. Este virus infecta exclusivamente el epitelio y produce nuevas partículas virales solo en células epiteliales completamente maduras. Produciendo la alteración del control del ciclo celular normal, promoviendo la división celular descontrolada y la acumulación de daño genético. Dentro de las cepas asociadas a riesgo oncogénico tenemos a las 16 y 18 con mayor prevalencia a nivel mundial, sin embargo, actualmente se han encontrado alrededor de 200 genotipos según sus secuencias de ADN, y se los ha clasificado en alto y bajo riesgo según su asociación oncogénica (Ribeiro Alves, et al., 2015).

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS

Harold zur Hausen fue médico y científico alemán, quien ganó el premio nobel en 2008, al ser el pionero en investigaciones relacionadas con el virus del papiloma humano (HPV), por sus siglas en inglés y el cáncer cérvico-uterino, es más cabe destacar que fueron sus investigaciones las que llevaron a que se dé el desarrollo de las vacunas actuales contra el virus del papiloma humano (HPV) (Ochoa-Carrillo, 2014).

El científico Harold zun Hausen mostro gran interés en llegar a probar la relación entre el origen del cáncer y las infecciones virales, fue en 1976 donde se planteó la hipótesis que el papiloma virus humano (HPV) tenía un papel importante en el desarrollo de cáncer, pero fue solo en 1983 cuando el virus fue relacionado con el cáncer cérvico-uterino, en el momento en que el HPV16 fue aislado y un años después el HPV18, se logró identificar que en un 60% a 70% de mujeres con cáncer cérvico-uterino se encontraban presentes las 2 cepas virales antes mencionadas (Ochoa-Carrillo, 2014).

2.2. ESTRUCTURA VIRAL

El virus del papiloma humano según el comité internacional de taxonomía pertenece a la familia de los Papilomaviridae (Beltrán Lissabet, 2014).

Es un virus pequeño, no envuelto, compuesto por una doble cadena de ADN circular. Las partículas del virus papiloma humano (HPV) miden de 52 a 55nm de diámetro, están son partículas icosaédricas, su cápside constituida por 72 capsómeros perteneciente a su proteína más abundante, que es la (L1). Hay que tomar en cuenta las particularidades

que tienen los viriones, entre ellas son altamente resistentes al acido éter y calor (50 grados) (Santos-López, Márquez-Domínguez, Reyes-Leyva, & Vallejo-Ruiz, 2015).

En su genoma consta de aproximadamente 800 pares de bases y 8 marcos abiertos de lectura (MAL), los cuales se encuentran distribuidos en tres regiones (Beltrán Lissabet, 2014).

Long Control Region (LCR): función reguladora de transcripción de genes virales E6 y E7.

Early (E): codifican proteínas no estructurales y esta consiste en seis MAL (E1,E2,E4,E5,E6,E7), implicados en la replicación y oncogénesis.

Late (L): codifica las proteínas estructurales que son L1 y L2.

Tabla 1. Proteínas virales del HPV y su función.

PROTEINA VIRAL	FUNCIÓN
E1	Acción de helicasa. Replicación viral y control de la transición.
E2	Factor de transcripción viral. Regulación de la expresión génica celular.
E4	Interacción citoesqueleto y remodelación citoqueratinas.
E5	Interaccion con receptores de factores de crecimiento. Modulación inmune.
E6	Oncoproteina.
E7	Oncoproteina.
L1	Proteína mayor capside viral.
L2	Proteína menor capside viral

Fuente: *Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaríngeo: Revisión de la Literatura. https://www.researchgate.net/publication/295898586_Virus_Papiloma_Humano_en_Cancer_Oral_y_Orofaringeo_Revision_de_la_Literatura (Barraza et al., 2015)*

2.2.1. GENOMA

Se debe tomar en cuenta que las proteínas que son codificadas en el genoma y que forman parte del virión son solo L1 y L2, siendo la primera la proteína principal y una de las más abundantes, representa el 80% de la cápside y esta se encarga de reconocer los receptores, al mismo tiempo participa en la entrada del virus en la célula hospedera, mientras que la proteína L2 es considerada secundaria en la cápside , esta favorece la unión del virión con la célula hospedera, se ha visto que el resto de proteínas tan solo cumplen con distintas funciones en medio del ciclo replicativo del virus del papiloma humano (HPV) (Santos-López, et al., 2015).

La expresión de los genes virales se lleva a cabo por medio de factores de transcripción tanto celular como viral. Es tan solo una hebra de la doble cadena de ácido desoxirribonucleico (Amaya-Guío et al.) la que sirve como molde para que se expresen los genes virales que codifican al ácido ribonucleico mensajeo (ARNm) (Beltrán Lissabet, 2014).

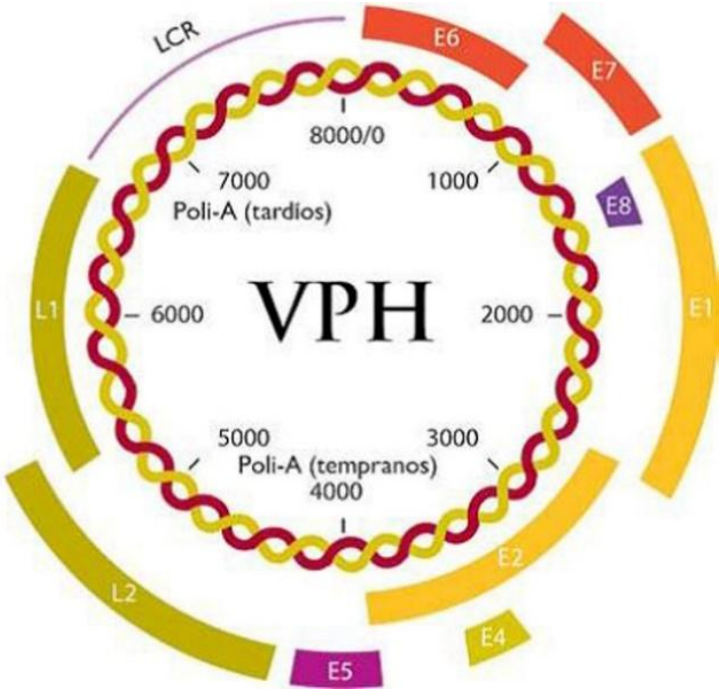


Figura 1. Genoma del virus del Papiloma Humano.

Fuente: *Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano* (Beltrán Lissabet, 2014)

2.3. REPLICACIÓN VIRAL

En la replicación viral se debe tomar en cuenta que el virus del papiloma humano (HPV) tiene una alta afinidad por células epiteliales escamosas, y es exclusivamente en estas células donde se lograra llevar a cabo la síntesis de nuevas partículas virales. Sin embargo, se reporta que la mayor parte de la replicación viral se lleva a cabo por endocitosis (Santos-López, et al., 2015).

La replicación viral consta de 2 partes, nombradas como temprana y tardía, estas etapas van de la mano de la diferenciación de la célula epitelial que se encuentre en el tejido, es decir que para que el virus llegue a establecerse es necesario que exista la infección de los queratinocitos basales, dada por medio de una lesión o abrasión del tejido, es decir es necesario que las células que pasaran a ser infectadas se encuentren en actividad mitótica para que pueda llevarse a cabo la infección (Santos-López, et al., 2015).

La replicación empieza con la introducción de los viriones a la superficie celular acto que se lleva a cabo por medio de la proteína L1, posterior a esto es en el endosoma donde se lleva a cabo el desnudamiento del virión para dar paso a la salida del genoma, aquí tanto la proteína L2 como el genoma migraran al núcleo donde el siguiente paso será su transcripción (Beltrán Lissabet, 2014).

Las proteínas E1 y E2 tienen el control del número de copias que se llevara a cabo del genoma, mientras que las proteínas E5, E6, E7, son las que colaboran con el mantenimiento del genoma viral y la proliferación celular, es de esta manera que incrementa el número de células que serán susceptibles a ser infectadas, lo cual da como resultado una mayor producción viral. En las funciones tardías se lleva a cabo la replicación del genoma viral y el ensamble de los viriones, proceso que se da exclusivamente en los queratinocitos ya diferenciados, son las proteínas L1 y L2 las encargadas del ensamble y la salida de los nuevos viriones (Santos-López, et al., 2015).

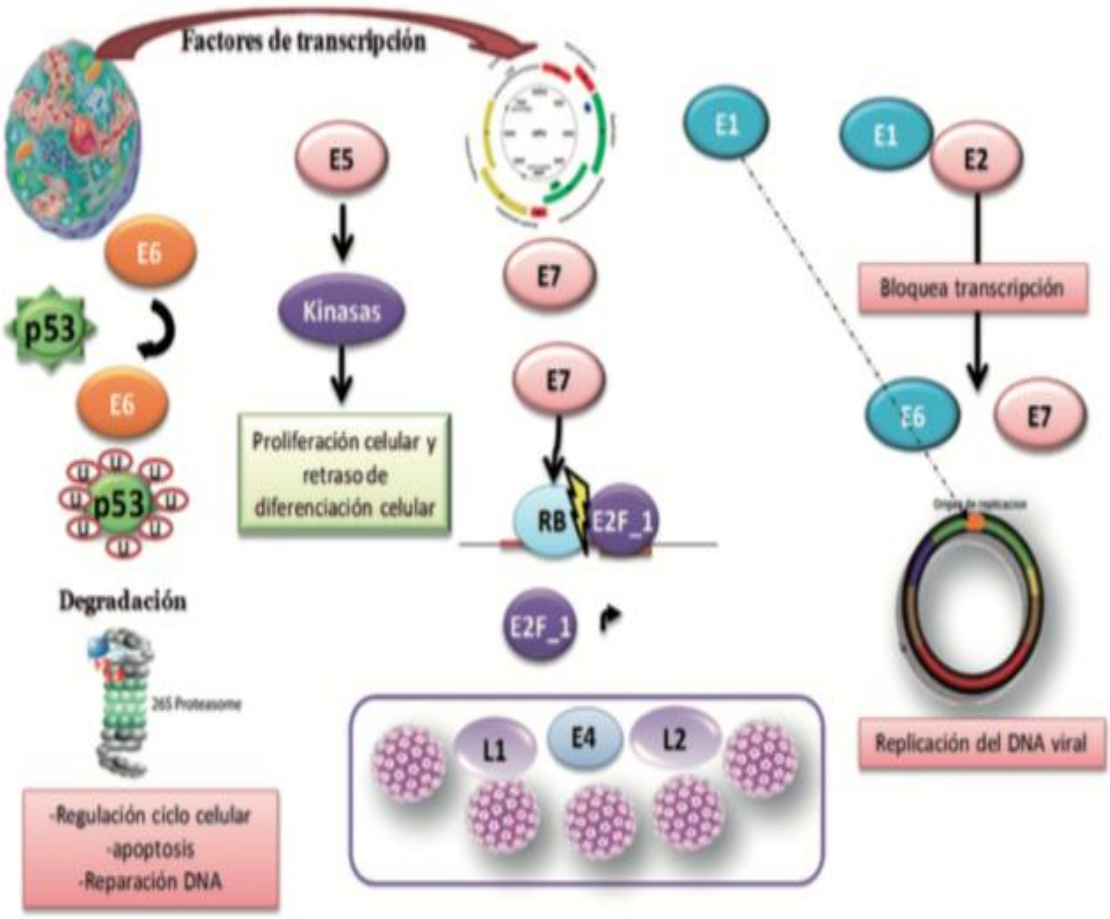


Figura 2. Replicación viral HPV.

Fuente*: Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre* (Silva et al., 2013).

2.4. MECANISMOS DE ACCIÓN

El mecanismo de acción mediante el cual actúa el virus del papiloma humano (HPV) actúa, es por medio de la acción de 2 oncoproteinas la E6 y E7, las cuales son las encargadas de inmortalizarlos y llevar a cabo la transformación de los queratinocitos previamente infectados, lo cual nos dará como resultado una inestabilidad cromosómica (Lizano-Soberón, Carrillo-García, & Contreras-Paredes, 2009).

Es importante mencionar que la proteína E6 y E7 han sido profundamente estudiadas ya que juegan un papel importante en la transformación celular. La proteína E6 en los virus papiloma humano (HPV) de alto riesgo es capaz de degradar la proteína supresora de

tumores (p53), lo que evita que la célula entre en apoptosis y de esta manera seguirá manteniendo el virus. Los virus de alto riesgo se los diferencia de los de bajo riesgo ya que los primeros contienen una proteína E6 muy activa contra la proteína supresora de tumores (p53), además en estos el genoma viral se integra al genoma de la célula, mientras tanto en los virus de bajo riesgo el genoma permanece de forma episomal. Este proceso antes mencionado se da solo en fase tardía y con virus de alto riesgo, en fase temprana de la replicación E6 y E7 se encuentran reprimidos por la proteína E2, el momento que el genoma viral se une al genoma celular, queda interrumpida la acción de E2 y empieza a incrementar E6 y E7, dando como resultado la transformación e inmortalización de la célula y próxima aparición de cáncer (Santos-López, et al., 2015).

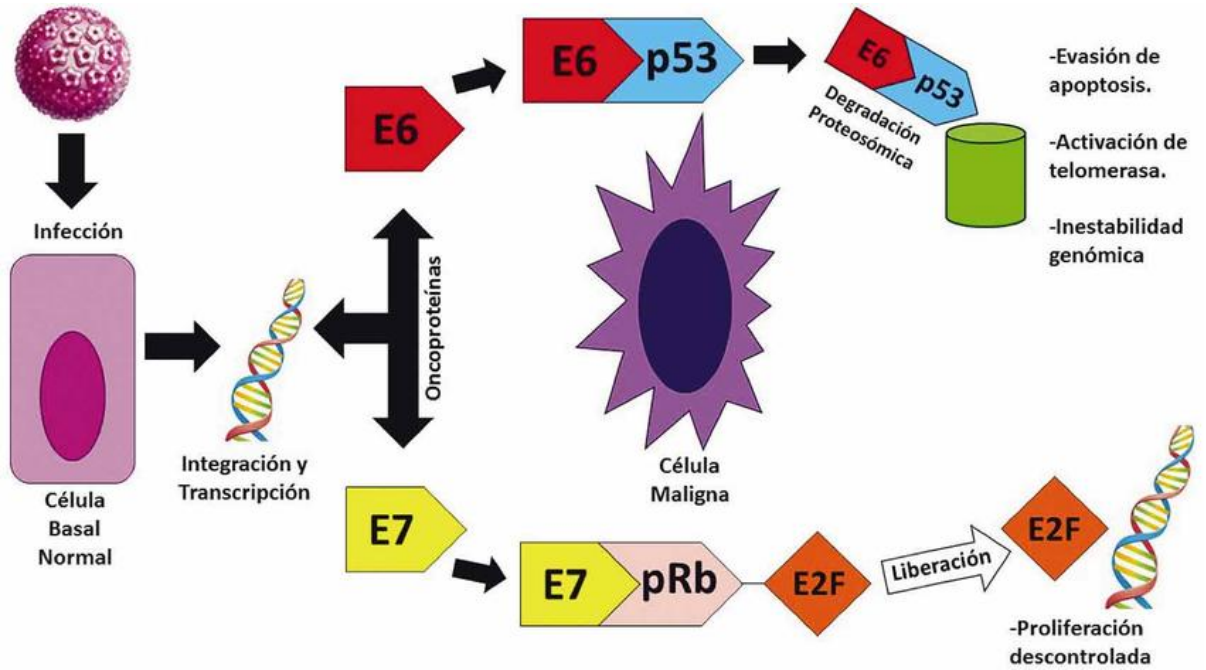


Figura 3. Mecanismo de acción HPV.
Fuente*: Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaríngeo: Revisión de la Literatura* (Silva, et al., 2013)

2.5. PATOGÉNESIS

La patogénesis del virus del papiloma humano (HPV) va estrechamente ligada a su ciclo vital. El ciclo empieza con la entrada de las partículas virales poco diferenciadas que se encuentran en las capas basales del epitelio, el virus logra alcanzar los estratos bajos por medio lesiones o abrasiones presentes en el tejido, es aquí donde se une a la célula blanco por medio de receptores de membrana. Una vez que la célula es infectada comienza su diferenciación y migra desde la capa basal al estrato espinoso y es aquí donde se da la expresión de los genes tardíos en los queratinocitos diferenciados, posterior a esto ocurre el ensamblado de la cápside viral que dará la formación de los viriones (Sanabria Negrín, 2009).

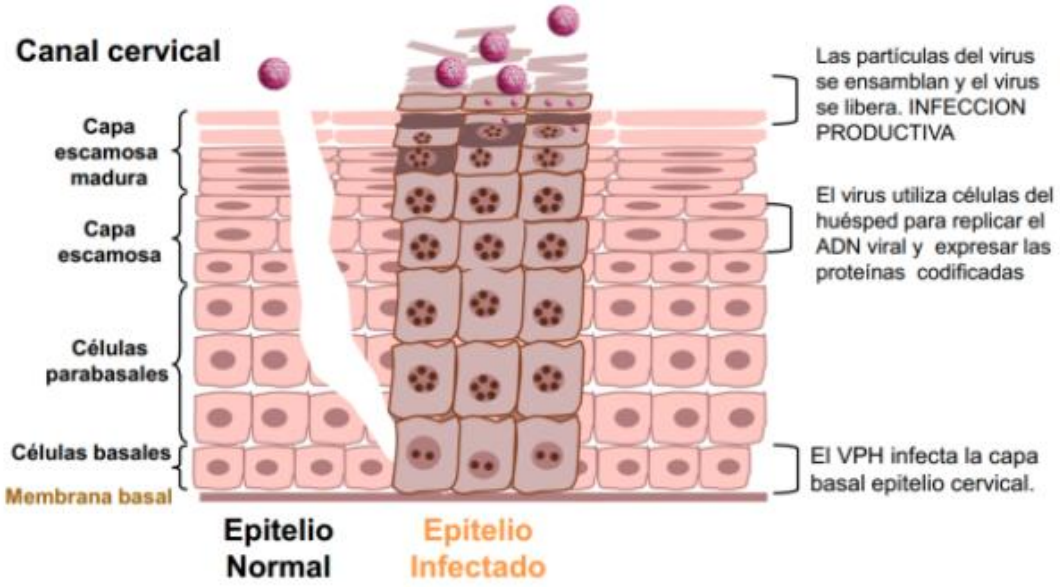


Figura 4. Ciclo replicativo virus del papiloma humano (HPV).

Fuente: *Virus del papiloma humano* (López Fernández, 2017)

2.6. CLASIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Actualmente se han encontrado alrededor de 200 genotipos según sus secuencias de DNA, sin embargo hay varias clasificaciones que se le ha dado al virus entre ellas tomando en cuenta el punto de vista clínico, se han divido principalmente en dos grandes grupos, el primero los de bajo riesgo, que son los que presentas sintomatología y estos

se asocian a verrugas genitales que son de carácter benigno y los de alto riesgo, reconocidas como de alto potencial oncogénico, guardan una gran relación con el cáncer cérvico uterino (Santos-López, et al., 2015).

Tabla 2. Clasificación de las cepas de HPV según su asociación.

RIESGO ONCOGÉNICO	CEPAS DE VPH
Alto riesgo o carcinogénicos	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 73, 82.
Probablemente carcinogénicos	26, 53, y 66
Bajo riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84,CP6108

Fuente: *Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano* (Santos-López, et al., 2015).

Un dato para tomar en cuenta es que el grupo etario más afectado se encuentra entre 20 y 30 años para alteraciones de bajo grado y entre 30 y 40 años para alteraciones alto grado o carcinoma in situ y mujeres entre 40 y 60 años para cáncer invasor.

Los tipos de bajo riesgo, entre ellos los más conocidos el tipo 6 y 11 no se los ha encontrado en lesiones neoplásicas, pero cursan con infecciones clínicamente visibles, las conocidas verrugas genitales o condilomas acuminados. Los tipos de alto riesgo, 16 y 18 han sido los más estudiados en la actualidad, ya que sabemos que más del 90% de todos los tumores se dan principalmente por estos tipos virales. Se sabe que para los genotipos 16 y 18 existen ciertas variantes moleculares. HPV16 consta con cinco diferentes ramas filogenéticas, su diversidad se asocia con la etnicidad de las poblaciones (Lizano & García-Carrancá, 2007).

2.7. EPIDEMIOLOGÍA

Según la organización mundial de la salud el cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar entre los tipos más comunes de cáncer que afectan a las mujeres, con aproximadamente 26 600 muertes y 528 000 nuevos casos en el último reporte del 2012, más o menos el 85% de estas muertes se dan en regiones menos desarrolladas (OMS, 2018).

Al momento de hablar de mortalidad e incidencia a causa del virus del papiloma humano se encuentra que a nivel de América Latina y el Caribe tiene las mayores tasas de incidencia, ajustadas por edad estas oscilan entre 20 y 80 por 100 000 mujeres por año (Villa, 2012).

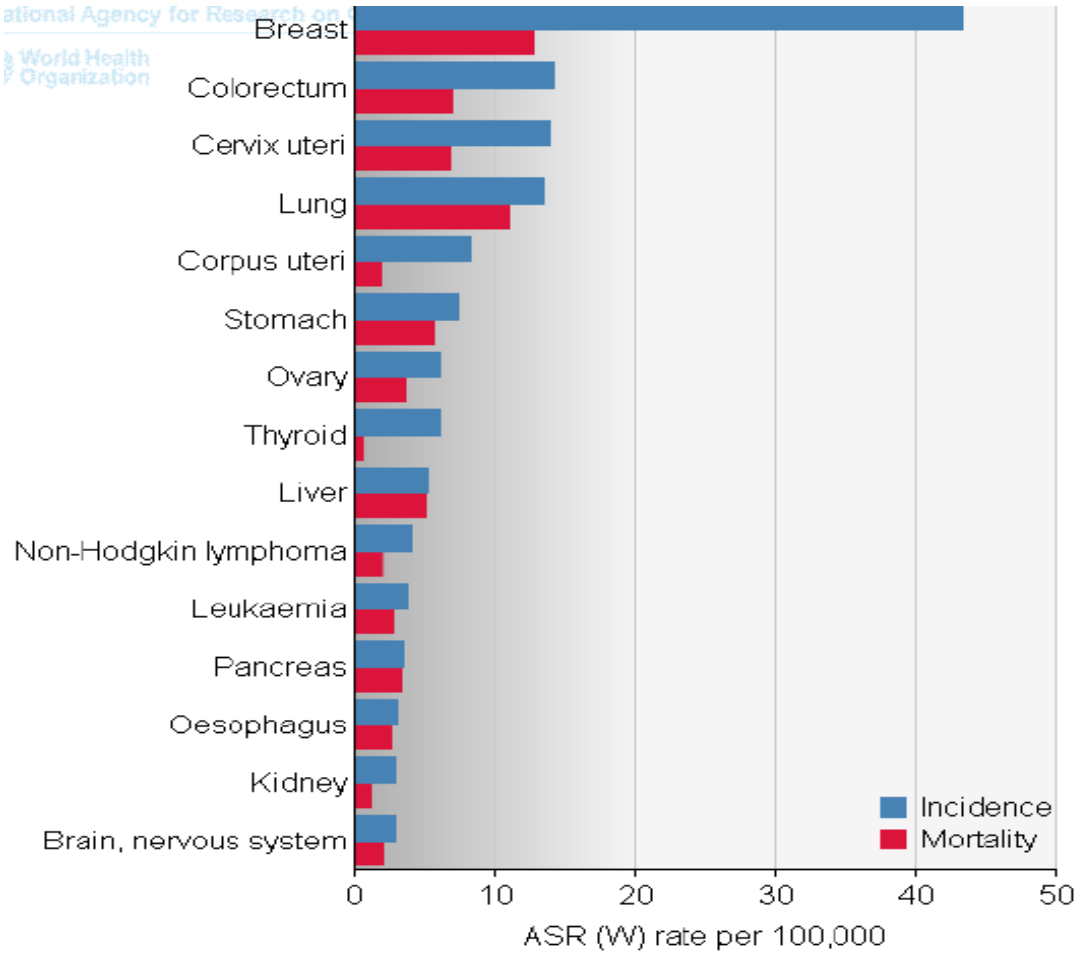


Figura 5. Causas a nivel mundial de mortalidad e incidencia.
Fuente: *Globocan, 2012*

La tasa con mayor incidencia se reporta en África, sureste de Asia y las Américas con intervalos 30,7, 24,4 y 15,3 por cada mil mujeres, respectivamente. Al hablar de los países con mayor incidencia tenemos en primer lugar a Guayana (44,7), seguido de Nicaragua (39,9). El país más desarrollado se ve que la incidencia tiende a la disminución (de Sanjosé, Bosch, & Castellsagué, 2007).

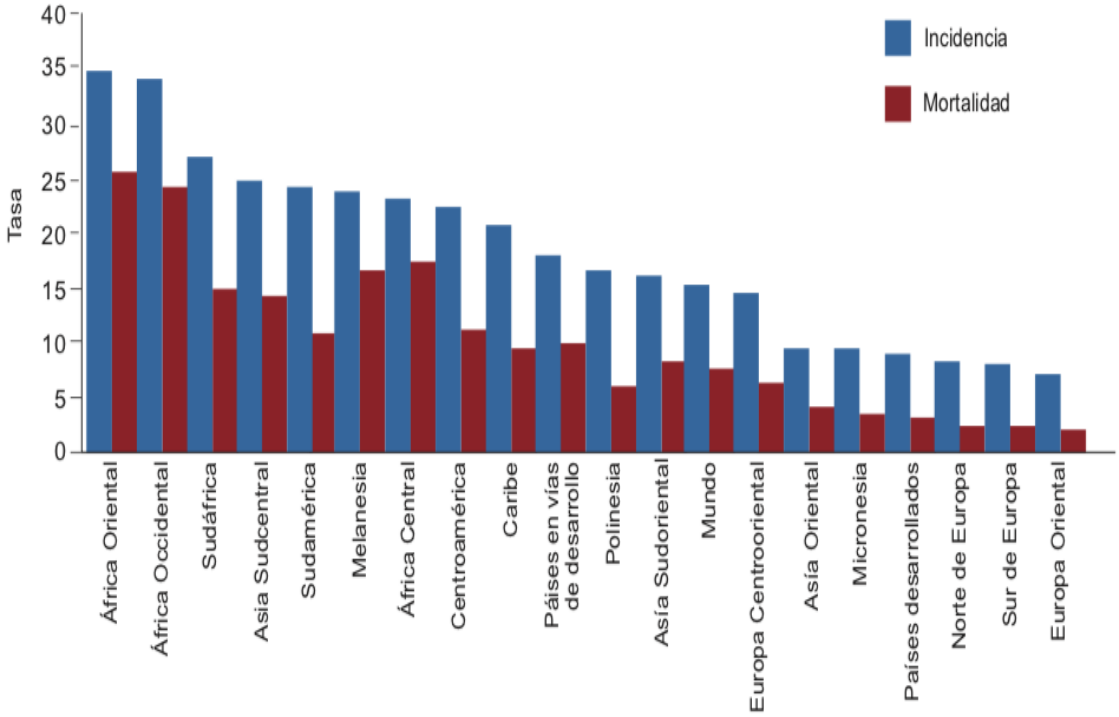


Figura 6. Morbilidad y mortalidad por cáncer cérvido uterino en las diferentes regiones del mundo.
Fuente: *Panorama epidemiológico del cáncer cérvicouterino 2015*.

El CDC en su base de datos del 2011 al 2015 reporta 42 700 cánceres asociados a VPH en USA, con 24 400 casos nuevos anuales en mujeres, y las mujeres de raza blanca se presenta más casos de cáncer asociado al VPH que las otras razas (CDC, 2018). En general se cree que el VPH causa más del 90% de los cánceres de cuello de uterino y de ano, y más del 70% de cáncer de vulva.

En Quito – Ecuador para el año 2001 se evidencia 133 mujeres con diagnóstico de cáncer cérvido uterino invasor y 55 mueren por esta misma causa en promedio cada año,

lo cual quiere decir que en Ecuador se diagnosticarían unas 826 mujeres al año y se estima unas 344 defunciones (Pino & Albán, 2008).

Por otra parte, para el año 2013 SOLCA estimó 1259 casos nuevos de cáncer invasor de cuello de útero en el país; la misma Institución reporta que en el año 2014 hubo 650 defunciones por cáncer cérvico uterino, con una edad media de 54 años al momento del diagnóstico. Estos datos nos llevan a pensar que en el país existe un bajo alcance al momento de la prevención y en la realización de tamizaje, tomando en cuenta que el VPH es una patología que puede ser prevenida y tratada a su debido tiempo (MSP, 2015).

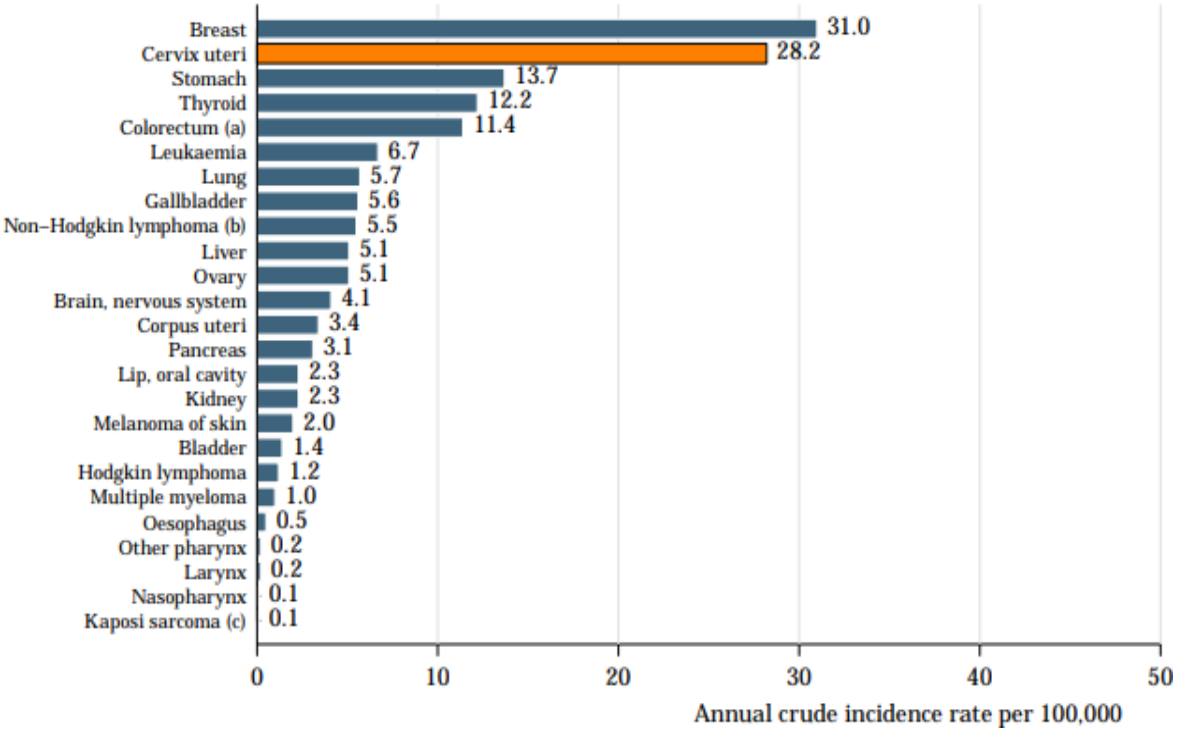


Figura 7. Comparación de la incidencia de cáncer de cuello uterino con otros cánceres en mujeres de todas las edades en Ecuador (estimado para el 2012).
Fuente: *http://globocan.iarc.fr*

Al hablar de la tasa de incidencia del cáncer cervical se estima que existe aproximadamente 20 casos por cada 100 000 habitantes, existe variación por regionales,

en Quito el cáncer del cuello uterino se presenta con una incidencia de 19 casos por cada 100 000, por otra parte en Loja se presenta con 32 casos por cada 100 000 (Belalcazar Sánchez & de la Cruz Moreira, 2014).

Tabla 3. Incidencia de Cáncer cervical en el Ecuador 2012.

INDICADOR	ECUADOR	AMÉRICA DEL SUR	MUNDO
Número anual de casos nuevos	2 094	45 008	527 624
Tasa bruta de incidencia	28,2	22,2	15,1
Tasa de incidencia estandarizada por edad	29,0	20,3	14,0
Riesgo acumulado (%) a los 75 años	3,0	2,0	1,4

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr

2.7.1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

El virus papiloma humano, es un mal que ataca a nivel mundial, se encuentra en los cinco continentes y es el principal causante de lesiones pre cancerosas y cáncer cérvico uterino entre otros.

Al analizar los datos por regiones, se observa que la presencia de VPH es cinco veces mayor en el África subsahariana que en Europa, mientras que Asia y Sudamérica tienen unas tasas intermedias (Pagliusi & Aguado, 2004).

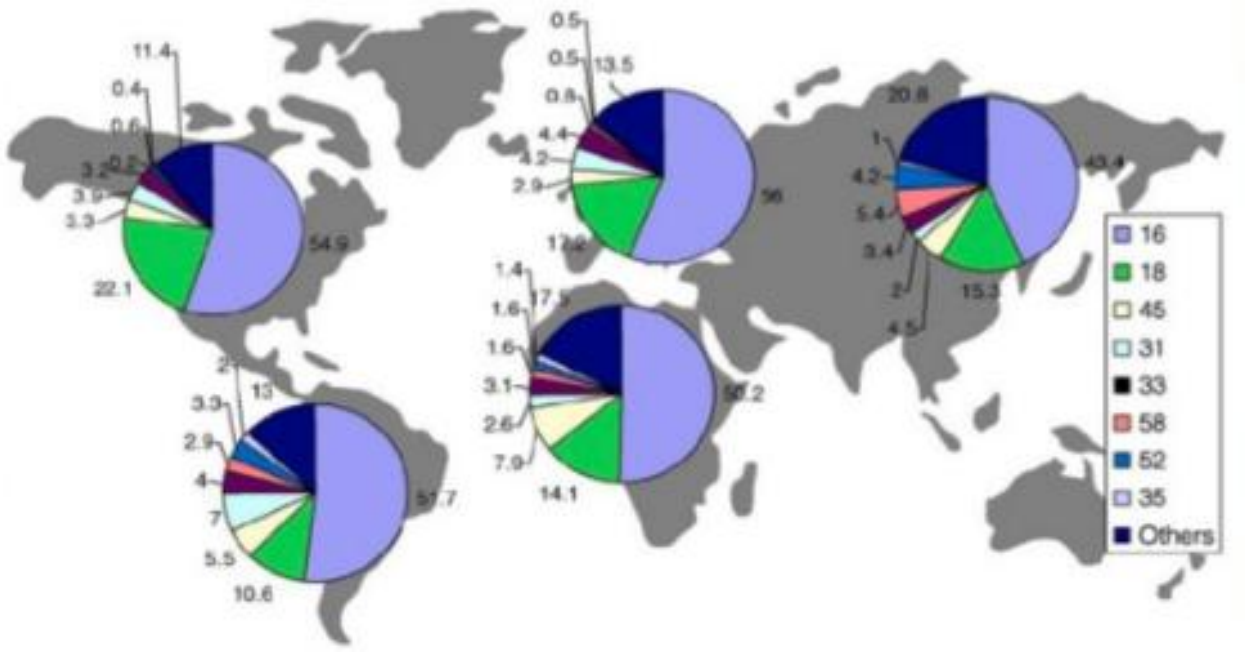


Figura 8. Distribución de las cepas de HPV a nivel mundial.

Fuente*:* *Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction* (Pagliusi & Aguado, 2004)

En cuanto a los genotipos de alto riesgo o llamadas carcinogénicos, a nivel mundial el 16 y 18 se han visto como los responsables del 70% de todos los cánceres de cuello uterino; y entre 41% y 67% en lesiones cervicales de alto grado y hasta el 32% en lesiones cervicales de bajo grado (Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortiz-Martínez, 2017).

2.8. FORMAS DE TRANSMISIÓN

El virus del papiloma humano (HPV) presenta varias formas de transmisión, lo principal que debemos sabes y más que nada tomar en cuenta es que este virus tiene la capacidad de infectar tanto el epitelio como la mucosa.

Si hablamos de la infección del epitelio por medio de HPV, este se da de persona a persona, es decir por un contacto directo, y los más asociados a este tipo de transmisión

son los tipos 6 y 11, es decir los asociados a verrugas genitales, las cuales tienen forma de coliflor y estas se alojan en tejidos cutáneos. La infección de la mucosa se le asocia básicamente por la vía sexual, manifestándose en lesiones benignas y malignas, principalmente en el área ano genital se ha sugerido otro tipo de vías como son los fómites, sin embargo no se ha demostrado tal asociación por lo tanto no resulta ser significativo.

El tipo de transmisión del cual aún no existe gran variedad de estudios es la que se da por vía placentaria, se ha visto que tiene muy baja frecuencia, sin embargo, si se ha presentado casos de infección faríngea en niños nacidos por parto vaginal (Alba Menéndez, 2007).

2.9. FACTORES DE RIESGO

Existe un gran número de factores de riesgo el momento que se habla de infección de virus del papiloma humano (HPV), en mujeres el riesgo se ve fuertemente atado a la actividad sexual que llevan ella y por otra parte por la conducta sexual de su pareja.

Inicio de vida sexual: Cuando esto sucede a temprana edad, constituye uno de los principales factores de riesgo debido a que a edades tempranas el cuello uterino se encuentra con epitelio inmaduro, lo cual le hace susceptibles a ser penetrado por el virus. Además de tener mayor tiempo de exposición y probabilidad de encontrarse en contacto con los diferentes tipos de papiloma (Hernández-Carreño, Padilla-Loredo, & Quintero-Soto, 2012).

Promiscuidad: Existe una gran falta de conocimiento de parte de la población sobre este gran problema que asecha a nivel mundial, existen algunos estudios donde el 72,9% de jóvenes con virus de papiloma humano (HPV) refieren presentar más de dos parejas sexuales (Hernández-Carreño, et al., 2012).

Coinfección: En estudios se ha visto que pacientes que presentas infecciones vaginales a repetición, entre ellas *Chlamydia trachomatis*, tiene un mayor riesgo de verse afectadas por el virus del papiloma humano (HPV) (Hernández-Carreño, et al., 2012).

Pariedad: Hay estudios donde se demuestran que la paridad afecta como factor de riesgo, por los cambios hormonales, como la secreción de progesterona y la baja de estrógenos que provocan cambios en el epitelio de las células del cérvix (Hernández-Carreño, et al., 2012).

Tabaco: Se ha visto que el consumo de tabaco provoca una reducción en la respuesta inmunitaria de la persona que lo consume, por lo cual se vuelve propensa a presentar carcinoma (Hernández-Carreño, et al., 2012).

2.10. SIGNOS Y SÍNTOMAS

El virus del Papiloma Humano tiende a permanecer desapercibido, es silencioso, en un principio asintomático, se ha visto que aproximadamente el 90% de las infecciones de HPV son eliminados por el sistema inmune del huésped, dentro de los siguientes 5 años, sin embargo, si hablamos de la cepas de bajo riesgo como la 6 y 11 estas pueden causar el síntoma más común que es la aparición de las verrugas, las cuales pueden aparecer años después del contacto con el virus.

Es la persistencia del virus del papiloma humano lo que puede llevar en un futuro a la presencia de sintomatología entre ellas las conocidas lesiones epiteliales de cuello de útero, las cuales podrán ser detectadas en el examen citológico, y que son las llamadas precancerosas (Acosta Merino, Endara Padilla, & Valdivieso Vélez, 2017).

2.11. MEDIDA DE PREVENCIÓN HPV

Lo ideal es promover la prevención primaria, es decir evitar el contagio de la enfermedad por ende evitar la aparición de la misma, todo lo que este encaminado a poder disminuir los factores de riesgo antes mencionados que contribuyen al HPV, disminuirá significativamente la incidencia de infecciones por HPV (Ripoll & Cañada, 2007).

2.11.1. VACUNACIÓN

Como parte de estrategia nacional de salud para prevención de cáncer de cuello uterino se implementó la vacuna al esquema ampliado de inmunizaciones con el fin de reducir la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico – uterino (MSP, 2015).

Realizar la prueba de HPV es la clave para la prevención del cáncer cérvico- uterino, cabe destacar que la vacunación, no remplaza al tamizaje para la detección de lesiones precursoras del cáncer cérvico – uterino (OPS/OMS/CDC, 2016).

Estas vacunas contienen virus del papiloma humano, partículas L1, que inducen la neutralización de los anticuerpos responsables de la infección por el virus del papiloma humano. Se piensa que estos anticuerpos bloquean viriones del virus del papiloma humano antes de que tengan acceso a la capa proliferativa de células basales de la superficie epitelial a través de micro abrasiones (Crosbie, Einstein, Franceschi, & Kitchener, 2013).

Mecanismo de acción: Las vacunas creadas contra el virus del papiloma humano tiene como objetivo inducir la formación de anticuerpos específicos, para que interfieran en el proceso de transmisión viral, estos se unen al HPV y de esta manera lo neutralizan para evitar que penetre en las células diana epiteliales.

Tipos de vacunas: En la actualidad existen dos tipos de vacunas disponibles, la bivalente y la tetravalente, ambas sirven para prevenir la infección por los tipos 16 y 18, consideradas cepas de alto riesgo oncogénico y causantes de la mayor parte de casos de cáncer cérvico-uterino, por otra parte la vacuna tetravalente también previene las verrugas anogenitales generadas por los tipos de bajo riesgo el 6 y el 11 de HPV (OMS, 2017).

2.12. MEDIDAS DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Hay que tomar en cuenta que esta es una enfermedad silenciosa ya que no presenta sintomatología, sin embargo, puede ser detectada a simple vista si hablamos de un genotipo que causa verrugas ano genitales o al contrario esta puede pasar totalmente desapercibida (Wright et al., 2015).

La detección oportuna del cáncer cérvico uterino es de suma importancia, debido a que esto nos ayuda a reducir la tasa de mortalidad, en Estados Unidos esta tasa se redujo en un 50% por la detección oportuna por medio de la prueba de citología vaginal y gracias a programas de tamizaje organizado (Vargas-Hernández, Vargas-Aguilar, & Tovar-Rodríguez, 2015).

Realizar la prueba de HPV es la clave para la prevención del cáncer cérvico- uterino, cabe destacar que la vacunación, no remplaza al tamizaje para la detección de lesiones precursoras del cáncer cérvico – uterino (OPS/OMS/CDC, 2016).

2.12.1. CITOLOGÍA CÉRVICO VAGINAL

En los países latinoamericanos entre ellos Ecuador se ha implementado programas de prevención y tamizaje, por medio de la citología cervical la cual es capaz de detectar

células atípicas del epitelio cervical, sin embargo, se demostró tiene una baja especificidad, de alrededor del 89% (Arrossi, Paul, & Thouyaret, 2015).

La citología convencional no capta la totalidad de la muestra obtenida, se ha visto que se desecha cerca del 80% de la muestra, lo que da la aparición de falsos negativos. Hoy en día se ha observado una mejor detección de la enfermedad por la implantación de la citología liquida, en el cual no se realiza el extendido en la fase inicial, más bien se coloca la muestra directo al líquido fijador, lo cual da una mayor detección de lesiones escamosas intraepiteliales (Puerto de Amaya, Moreno-Acosta, Mora, & Pérez, 2014).

Las células normales de la citología cérvico uterina son: células escamosas superficiales, células intermedias, la más constante y numerosa en los frotis vaginales, las parabasales originadas en estrato profundo y son infrecuentes en la mujer normal, células basales no aparecen en el frotis a menos que exista una hiperplasia (Lacruz Pelea & Fariña González, 2003).

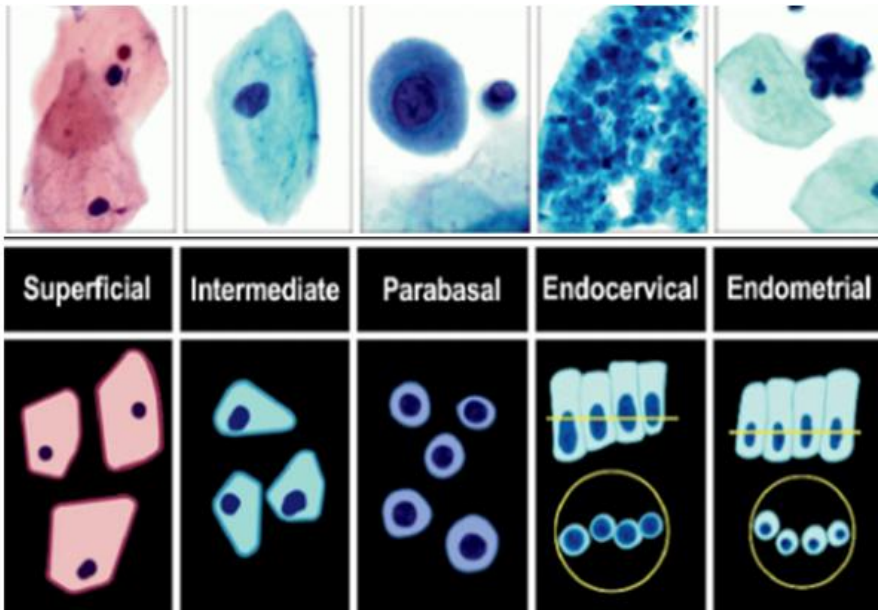


Figura 9. Tamaño y morfología de células epiteliales normales

Fuente*: Normal Pap Test (Chantziantoniou, 2016)*

Para el reporte de los resultados de la citología vaginal, debemos tomar en cuenta la presencia de al menos 5000 células escamosas en los preparados líquidos, un adecuado componente celular endocervical y de la zona de transformación escamo – columnar, se debe encontrar un mínimo de 10 células metaplasias bien preservadas. Para el reporte de la citología cérvico uterina actualmente son clasificados por Bethesda (2001) como: anormalidades de células epiteliales (Contreras H., 2015).

Tabla 4. Clasificación Bethesda.

NOMENCLATURA	DESCRIPCIÓN
ASC US	Célula escamosa atípicas de significado incierto
ASC H	Células escamosas atípicas sugestivas de alto grado
AGC	Células glandulares atípicas
LSIL	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
HSIL	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
ACIS	Adenocarcinoma in situ

2.12.2. RECOMENDACIONES SCREENING CÁNCER CERVICAL

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. indica que para la detección oportuna del cáncer cérvico-uterino, no es suficiente únicamente la citología cérvico-uterina, indica que además dependiendo la edad de la paciente se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones (Curry et al., 2018):

- Mujeres de 21 a 29 años: tamizaje con citología liquida solamente, cada 3 años
- Mujeres 30 a 65 años tamizaje solamente con citología liquida cada 3 años y prueba hrHPV cada 5 años, o cotesting cada 5 años igualmente.

- Mujeres menores de 21 o mayores de 65 con citología previa norma, o mujeres con histerectomía no requiren pruebas de tamizaje.

2.13. DIAGNÓSTICO

El método de diagnóstico más actual es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), ya que es el que mayor sensibilidad y especificidad presenta. La PCR tiene como objetivo copiar millones de veces una secuencia especifica de DNA (Tamay de Dios, Ibarra, & Velasquillo, 2013).

Al ser el HPV un virus que guarda relación directa con el cáncer cérvico-uterino, debe haber una detección oportuna, es por eso que hoy en día se utiliza la detección del DNA del virus, ya que comparadas con la citología logran ofrecer un 60% a 70% mayor de protección contra el cáncer cérvico uterino, se ha visto que estos son eficaces en mujeres que se encuentran en grupos etarios de 30 a 34 años de edad y que se deben realizar con una prioridad de 5 años ofreciendo mayor protección que la citología realizada en intervalos de 3 años (Vargas-Hernández, et al., 2015).

El análisis de ADN se ha convertido en el método de elección debido a las limitaciones de los otros métodos diagnósticos, el método PCR usa una selección de bases de consenso para identificar tipos específicos de HPV, las nuevas recomendaciones plantean que sería óptimo para la detección de cáncer cérvico uterino realizar la prueba para identificar HPV de alto riesgo combinado con citología en mujeres entre 30 y 65 años, tomando en cuenta que la mayoría de infecciones por HPV son transitorias y que tan solo las que logran persistir conducen a un cáncer cérvico uterino (Aedo A. et al., 2007; Vargas-Hernández, et al., 2015).

2.13.1. GenoFlow HPV-HR

En la actualidad existen varios kits de diagnóstico de HPV, entre los usados en el Ecuador podemos encontramos COBAS de Roche® (Vivar D, Loayza, Astudillo S, & Ruiz R, 2014) y GenoFlow HPV-HR de DiagCor®, este último es el utilizado en este estudio.

La prueba para deteción del virus del papiloma humano DiagCore GenoFlow es una nueva prueba basada en la PCR y la hibridación "Flujo continuo" que logra identificar 33 subtipos de HPV en 3 horas (Anexo 1 y 2). Tiene un gran beneficio ya que aparte de detectar genotipos virales de alto riesgo de HPV, contiene una sonda universal que es capaz de capturar al menos otros 5 subtipos virales raros de HPV además de los 33 genotipos incluidos en el panel de prueba (Wong, Ching, & Chow, 2010).

En un estudio de cohorte con 100 mujeres quienes se realizaron citología liquida y posterior genotipificación de cepas de HPV de alto riesgo, se observó que la prueba GenoFlow HPV-HR tiene una sensibilidad y especificidad del 95%, falsos negativos en un 3,33%, falsos positivos 7,50% y un rango de concordancia del 95% (Wong, et al., 2010).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

En Ecuador para el año 2013 SOLCA estimó 1259 casos nuevos de cáncer invasor de cuello de útero en el país; la misma Institución reporta que en el año 2014 hubo 650 defunciones por cáncer cérvico uterino, con una edad media de 54 años al momento del diagnóstico. Estos datos nos llevan a pensar que en el país existe un bajo alcance al momento de la prevención y en la realización de tamizaje cérvico uterino, tomando en cuenta que el HPV es una patología que puede ser prevenida y tratada a su debido tiempo (MSP, 2015). Identificar la infección de HPV y realizar la genotipificación de la cepa causante, es una de las herramientas de prevención que recomienda la OMS.

Teniendo en cuenta lo mencionado, es de gran importancia estudiar en mujeres de 25 a 65 años la presencia de infecciones de HPV de alto riesgo oncológico, así como el reporte del tipo de lesiones cérvico uterinas en estas pacientes.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus del papiloma humano es considerado como agente causal de una de las infecciones de transmisión sexual que más se ha propagado en todo el mundo y que afecta principalmente a la población femenina (Beltrán Lissabet, 2014).

La principal causa del cáncer cérvico-uterino es la infección persistente por las cepas de alto riesgo del virus papiloma humano. Los tipos considerados más frecuentes que causan cáncer son el HPV 16 y el 18, que se encuentran presentes en un 70% de todos los casos de cáncer cérvico-uterino (OPS/OMS/CDC, 2016).

3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de infecciones de HVP por cepas de alto riesgo en relación a los resultados de la citología cérvico-uterina realizada en mujeres de 25 a 65 años en el periodo Enero a Diciembre 2017 en HQN.1?

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la presencia de cepas de HPV de alto riesgo en pacientes de 25 a 65 años de edad que se realizaron la citología cérvico-uterina entre Enero y Diciembre del 2017 en HQN.1.

3.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de infecciones causadas por las cepas de alto riesgo de HPV en las pacientes que se realizaron citología cérvico-uterina.

- Determinar la frecuencia de las lesiones cérvico-uterinas en las pacientes que se realizaron citología cérvico-uterina.

- Determinar el grupo etario con mayor prevalencia de infección por cepas de HPV consideradas de alto riesgo.

3.4. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de observacional descriptivo de corte transversal.

3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo Variable	Dimensión	Unidad de Medida / Categoría	Indicador
Cepa causante de infección HPV	Identificación de la cepa mediante PCR + Hibridación rápida	Cualitativa nominal	HPV-Cepa 16 HPV-Cepa 18 HPV HR1(31,33,45,52 Y 58), HR2 (53,59,66 y 68) HR3 (35,39,51 y 56) SU (sonda universal)	1 = Sin infección 2 = Infección cepa 16 3 = Infección cepa 18 4 = Infección mixta 5= HR1 6= HR2 7= HR3 8= SU	Frecuencias y porcentajes
Resultado de citología líquida	Tipo de lesiones cérvico uterinas	Cualitativa ordinal	Clasificación Bethesda (2001)	1 = Sin lesión 2 = ASC US 3 = ASC H 4 = AGC 5 = LSIL 6 = HSIL 7 = ACIS	Frecuencias y porcentajes
Partos naturales	Culminación del embarazo por canal vaginal	Cuantitativa discreta		Número de partos cérvico vaginales	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
Gestas	Número de embarazos que haya tenido la paciente, independiente	Cuantitativa discreta		Número de embarazos	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
Edad	Tiempo de vida en años, desde el nacimiento hasta la actualidad.	Numérica discreta	Edad cronológica	Años cumplidos	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo

Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal	Cualitativa nominal	Soltero, pareja estable (casado o unión libre), divorciado o viudo	1 = Soltero 2 = Pareja estable 3 = Divorciado 4 = Viudo	Frecuencias y porcentajes
Rango policial	Clasificación según el nivel jerárquico	Cualitativa ordinal	- Policía servicio activo - Policía servicio pasivo - Civil	1 = Policía servicio activo 2 = Policía servicio pasivo 3 = Civil	Frecuencias y porcentajes
Tipo de parentesco	Vínculo que existe entre dos personas por consanguinidad o matrimonio.	Cualitativa nominal	Esposa, hija, madre, Montepío (viuda o madre de policía fallecido.	1 = Esposa 2 = Hija 3 = Madre 4 = Montepío	Frecuencias y porcentajes

3.6. POBLACIÓN

El universo estuvo compuesto por todas las pacientes atendidas en el departamento de Gineco-obstetricia del Hospital Quito N.- 1 Policía Nacional, durante el periodo comprendido entre Enero – Diciembre 2017.

La población de estudio estuvo compuesta de todas aquellas pacientes atendidas durante el año 2017. La muestra fue conformada de aquellas pacientes que cumplan con los siguientes criterios de inclusión.

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión.

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Pacientes atendidas en el departamento de Gineco-obstetricia del Hospital Quito N.-1 Policía Nacional de entre 25 y 65 años de edad.	Pacientes atendidas en el departamento de Gineco-obstetricia del Hospital Quito N.-1 Policía Nacional, menores de 25 o mayores de 65 años.
Pacientes con resultados de PCR + Hibridación rápida para genotipificación de cepas alto riesgo.	Pacientes sin resultados de PCR + Hibridación rápida para genotipificación de cepas alto riesgo.
Pacientes con resultados de citología cérvico-uterina.	Pacientes sin resultados de citología cérvico-uterina.

3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

El levantamiento de información se realizó a partir de los reportes emitidos por el laboratorio de patología y las historias clínicas del HQN.1 Policía Nacional durante el periodo Enero a Diciembre 2017 (Anexo 3), los cuales fueron codificados y tabulados en el programa Excel, y luego fueron analizados en el paquete estadístico SPSS 25.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron los análisis estadísticos con ayuda del paquete estadístico SPSS 25. El análisis univariado se realizó mediante estadísticos de tendencia central y de dispersión. Para las variables cuantitativas se utilizó medias, medianas, modas, desviación estándar, máximo y mínimo, mientras que para las cualitativas se utilizo frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizaron tablas de contingencia, donde se analizó la dependencia entre las variables mediante la *prueba de ji cuadrado* (X^2) o el *test exacto de Fisher*. Adicionalmente, se valoró la asociación entre las variables mediante *Odds Ratio de Prevalencia* (Greenhalgh, Wong, Westhorp, & Pawson).

3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS

La información levantada no implicó riesgo alguno para ninguna persona, puesto que en el estudio únicamente se manipuló información de fuentes secundarias, como son los reportes de laboratorio e historias clínicas. Se tuvo especial cuidado en la protección de la identidad de cada una de las pacientes estudiadas, sujetándose a los acuerdos de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial.

El protocolo del estudio fue previamente revisado y aprobado por el Comité de Investigación y de Bioética del Hospital Quito N.1 Policía Nacional (Anexo 4), a la vez por el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina - PUCE (Anexo 5).

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

La población en estudio fueron 1002 pacientes femeninas, cuyas edades comprendían entre 25 a 65 años, que se realizaron citología cérvico-uterina y posterior identificación por GenFlow HPV–HR, y que cumplían con los respectivos criterios de inclusión.

4.1. RESULTADOS UNIVARIADOS

En cuanto a pacientes que conforman el estudio tenemos a familiares de policías, policías y particulares, entre estos siendo los familiares el grupo más abundante 66,93% (670/1001), dentro de este grupo destacan las esposas de policías representado 54,55% (546/670). En el grupo de Policías tenemos un total de 299 de 1001 (28,84%) siendo los que se encuentran en servicio activo los que representan la mayoría con 28.07% (281 de 299) (Tabla 6, Figuras 10 y 11).

La edad promedio en el estudio fue de 41,04 ±10,126 años, siendo la edad mínima 25 y máxima de 65. Para el inicio de vida sexual se observó como edad mínima de 11 y un máximo de 33 años, siendo la edad promedio de 18,90 ±2,869 años. El promedio de gestas de las pacientes del estudio fue de 2,65 ±1,739, mientras que el promedio de partos naturales fue de 1,88 ±1,407 (Tabla 7).

En cuanto a las variables sociodemográficas, se observó que el estado civil de las pacientes que entraron en nuestro estudio el mayor porcentaje corresponde al grupo de mujeres casadas con un 79,72% (789/1001), seguido de pacientes con unión libre un 11,59% (116 /1001), es decir que la mayor parte de mujeres incluidas en el estudio presentan una pareja estable (Tabla 8, Figura 12). Dentro de los grupos etarios se evidenció que el 42,22% se encontraba entre 36 - 50 años, seguido por las de 25 - 35 años con el 37,33%, y el 20,46% pertenecía al grupo ≥ 51 años (Tabla 8).

Al momento de obtener la frecuencia según el tipo de flora vaginal que se presenta en cada paciente incluida en el estudio, tenemos la siguiente clasificación y los siguientes valores: Flora bacilar, la cual representa la flora normal a nivel vaginal con un 70,63%, (707/1002), en las floras con alteración tenemos a la flora mixta encabezando con un valor de 16,47%, (165/1002) (Tabla 9, Figura 13). Para el resultado de la citología vaginal tenemos en grupo con inflamaciones la cuales van de leve a severo, siendo el inflamatorio moderado el más frecuente con 48,30% (484/1002). Por otro lado, según el sistema BETHESDA que es el utilizado para nuestro estudio tenemos LIEBG con el 17,17% (172/1002), siendo el grupo más alto (Tabla 9, Figura 14). La frecuencia de pacientes con HPV positivo sin importar el tipo, nos arroja valores de 37,23% positivos y un 62,77% de negativos (Tabla 9, Figura 15).

Para la descripción de las frecuencias de resultados positivos, se toma en cuenta a las pacientes que tienen infección mixta, separando las cepas y colocándolas en el tipo de HPV de alto riesgo al que corresponde (Tabla 10). Se observó que un 4,49% (45/1002) fue positivo para el tipo 16, y el tipo 18 con tan solo un 1,20% (12/1002) (Figura 16 y 17). El 6,59% (66/1002) fue positivo para el grupo HR1, donde tenemos a los tipos 31,33,45,52 y 58 (Figura 18). El grupo HR2 con los tipos 53,59 66 y 68 se presentó en un 6,29% (63/1002) (Figura 19), y el 5,29% (53/1002) para grupo HR3 con sus tipos 35,39,51 y 56 (Figura 20). Adicionalmente, se contó con una banda universal, la cual detecta tipos raros de HPV, no incluidos en los grupos antes mencionados, para esto tenemos un valor de 17,07% (171/1002) positivos, es decir es el grupo más abundante en nuestro estudio (Figura 21).

Para la identificación de cepas de HPV se lo realizó con PCR + hibridación rápida la cual nos detecta cepa 16, cepa 18 y los cuatro grupos antes mencionados. De los 373 que dieron positivo para HPV tenemos los que presenta mayor porcentaje es la banda universal con 45,84% (171/373) seguida de las cepas del grupo HR3 con 11,80%

(44/373) (Tabla 11, Figura 22). Al sacar las combinaciones que se dio en el grupo de HPV positivo para mixtas tenemos que el que se presenta con mayor frecuencia son las cepas del grupo HR1 + HR2 con un 27,27%. (9/373), sin tomar en cuenta que los tipos del grupo HR1 se combinan también con otros grupos (Tabla 11, Figura 23).

4.2. RESULTADOS BIVARIADOS

Para evaluar la dependencia entre las diferentes variables analizadas en el estudio con la presencia de infección por HPV en las pacientes se realizaron tablas de contingencia, donde se utilizó X^2 y el test exacto de Fisher para evidenciar la dependencia y RP para valorar la asociación.

Al tomar en cuenta el tipo de paciente tenemos que de los casos positivos para HPV 250 son familiares de policías, 113 policías y 10 particulares, como se mencionó anteriormente la sonda universal es la más común en este caso 48,40% (121/250) familiares de policías presentan positivo para sonda universal. Por otra parte 33 familiares de policías de 250 presentan algún tipo del grupo HR1, esto representa el 13,20% (Tabla 12).

El resultado de HPV en relación con el estado civil de las pacientes que se entraron en el estudio tenemos, el 50,0% (7/14) mujeres solteras tienen un resultado positivo para la sonda universal, al igual que las mujeres viudas un 50,0% (9/18), seguido de mujeres casadas con un 48,26% (139/288). En tanto los tipos del grupo HR1 que presentaron 44 casos positivos para HPV 16,98% (9/53) mujeres en unión libre presenta positivo para los tipos de este grupo (Tabla 13).

Por grupos etarios del total de pacientes que presentaron positivo para HPV, la sonda universal es la más común con 171 de los 373 casos. De estas 75 pacientes corresponden al grupo etario de 36 a 50 años representando un 51,37% (75/146).

Seguido por un 12,18%, (19/156) pacientes entre 25 y 35 años presentan positivo para los tipos del grupo HR1. Por otra parte, es menos común el tipo 18 con 8 casos de 373, presentándose en un 2,82% (2/71) pacientes ≥ 51 años, siendo este el grupo etario más afectado por esta cepa (Tabla 14).

Al analizar las cepas de HPV con el tipo de flora presente podemos observar que de las pacientes que tuvieron positivo para algún tipo de HPV, 259 presentan flora bacilar, es decir una flora normal, 113 de esas 259 presentan positivo para sonda universal, es decir el 43,63%. Al hablar de floras patológicas es la flora mixta que tiene 68 casos de 373 positivos, de los cuales 32 casos presentan sonda universal, es decir el 47,06% (Tabla 15).

Para el resultado citológico tenemos que del total de pacientes con resultado positivo para HPV, 103 presentaron inflamación moderada y 162 LIEBG. De las 103 pacientes con inflamación moderada 55 pacientes presentan positivo para sonda universal es decir el 53,40% y 11pacientes positivo para HR3 que representa el 10,68%. Por otra parte, de las 162 que presentan LIEBG, 61 pacientes es decir el 37,65% tienen positivo para sonda universal, seguida de 23 pacientes, 14,20% que presentan positivo para HR3 (Tabla 16).

La mayor relación se encuentra entre si las pacientes del estudio presentaron o no gestas para lo cual del total de pacientes con HPV positivo, 339 presentan al menos una gesta. De éstas el 46,61% (158/339) presenta positivo para sonda universal y el 21,39% (42/339) presentan positivo para algún tipo del grupo HR1. Sin embargo, de las 373 pacientes positivas 34 no presentaron gestas pero 13 pacientes de estas presentan positivo para sonda universal, es decir el 38,24% (Tabla 17).

En cuanto a los partos naturales y las cepas de HPV identificadas tenemos que del total de casos 304 si presentaron partos, de los cuales el 46,38% (141/304) presentan positivo para sonda universal, por el contrario de los casos positivos, apenas 69 no presentan

partos, sin embargo 30 casos es decir el 43,48% presenta a su vez positivo para sonda universal (Tabla 18).

La citología en relación a la infección por HPV tenemos que el 82,28% (209/254) pacientes que presentaban lesiones en la citología liquida tenían positivo para HPV y el 21,93% (164/748) tan solo presentaron inflamación. La razón entre pacientes con una alteración en la citología es 7,83 veces mayor cuando existe la presencia de HPV (Tabla 19).

En la variable inicio de vida sexual, se tomó como punto de corte a las pacientes que su primera relación fue durante la adolescencia, es decir menos de 19 años. De un total de 969 pacientes, el 37,05% fue positivo para HPV, de éstas el 70,47% tuvo inicio de vida sexual antes de los 19 años, mientras que el 29,53% inició su vida sexual siendo adulta (Tabla 20).

Al analizar los antecedentes Gineco-obstétricos con la presencia de infección por HPV, se pudo evidenciar que un total de 902 pacientes que estuvieron en algún momento embarazadas, de las cuales 37,58% (339/902) fueron positivas para alguna cepa de HPV de alto riesgo, sin embargo el 34,34% (34/99) no presentaron gestas y fueron positivas para alguna cepa de alto riesgo de HPV (Tabla 21). De las pacientes positivas para HPV de alto riesgo tenemos que el 81,50% (304/373) habían tenido partos naturales, mientras que el 18,50% (69/373) no habían tenido partos (Tabla 22).

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

En cuanto a los genotipos de HPV de alto riesgo o llamadas carcinogénicos, a nivel mundial el 16 y 18 se han visto como los más prevalentes y los responsables del 70% de todos los cánceres de cuello uterino; y entre 41% y 67% en lesiones cervicales de alto grado y hasta el 32% en lesiones cervicales de bajo grado (Vásquez-Bonilla, et al., 2017). En un estudio realizado en los 14 cantones de la provincia del Azuay, demostraron que los genotipos de alto riesgo de HPV con mayor prevalencia son el tipo 66 con un 3,2%, seguido del tipo 68 con un 2,8% (Cabrera V., Cárdena H., Campoverde C., & Ortiz S., 2015). En el estudio realizado en los Centros y Unidades de Atención Ambulatoria del IESS, Zona Norte se reporta que la prevalencia de infección de HPV causada por otros tipos de alto riesgo oncogénico es del 10,1%, mientras que para el tipo 16 es de 2,1% (Vivar D, et al., 2014). En nuestro estudio, del total de pacientes femeninas analizadas, se observó que 373 presentaban infección de alguna cepa de HPV de alto riesgo. De éstas el 45,84% fue positiva para la Sonda universal (otros tipos raros de HPV de alto riesgo), a este valor le sigue en frecuencia los tipos del grupo HR1 (31,33,45,52 Y 58), que tuvieron 44 paciente positivos para este grupo con un valor de 11,80%, mientras que los tipos 16 y 18 se presentan en 9,12% y 2,14% respectivamente. La prevalencia encontrada de los tipos 16 y 18 en este estudio son inferiores a los reportados en el estudio de Vásquez Bonilla y cols. (2017).

Adicionalmente, se observó asociación entre la presencia de HPV y la aparición de lesiones celulares, es decir que la presencia de lesiones celulares es 3,75 veces mayor en mujeres con alguna cepa de alto riesgo de HPV. En estudios similares se encuentra que en NIC1 o estadios más graves de citología vaginal existe una relación significativa con la presencia de HPV (OR 2,76; 95% IC) y las cepas 16 y 18 con un (OR 3,53; 95%

IC), sin embargo, no se encontró la misma asociación con otros tipos de HPV (Ribeiro Alves, et al., 2015).

En un estudio realizado en México, se observó que el genotipo con mayor frecuencia fue el 52-HPV presente en mujeres con LIEBG (37,5%) (Aedo A., et al., 2007).

Por otra parte, en un estudio realizado en Brasil la mayoría de las infecciones de HPV de alto riesgo pertenecían a la especie A9 y, entre ellas, el genotipo HPV 16 fue el dominante. En muestras con citología normal, los tipos más comunes fueron (16, 31, 18, 6, 35, 58, 33, 11, 54 y 68), y al contrario en pacientes con lesiones intraepitelial de bajo grado predominan los tipos (16, 51, 31, 18, 58, 33, 35, 39, 56 y 59); en lesiones de alto grado se encontró con mayor frecuencia a los tipos (16, 11, 58, 18, 31, 6, 33, 45, 66 y 35) (Faccini Augusto, Silva dos Santos, & dos Santos Oliveira, 2014).

Al analizar las pacientes presentes en nuestro estudio, se encontró la relación entre el resultado positivo para HPV y el resultado de la citología cérvico-uterina, la presencia de inflamación se encontró en 164 pacientes; siendo la más frecuente la inflamación moderada, donde el 53,40% fueron positivos para la sonda universal. Por otro lado, de las 209 pacientes con lesiones celulares, se observó que la más frecuente fue LIEBG, donde el 37,65% fueron positivos para la sonda universal, mientras que el 14,20% y el 11,73% fue positivo para HR3 y HR1 respectivamente, dentro de estos grupos de alto riesgo se encuentran los tipos de HPV mencionados en el estudio realizado en Brasil,

por lo tanto los resultados obtenidos tienen relación con el estudio Faccinni y cols. (2014).

Se ha visto que hay ciertas edades en las que se es más vulnerable a contraer HPV, al hablar de grupos etarios se evidencia que mujeres menores de 35 años tuvieron una positividad para cepas de alto riesgo de HPV del 64,6% y las mujeres con mayor edad del 52,1% (ORP=1,68; IC 95%: 1,47-1,91; p<0,001) (Mercado Gutiérrez et al., 2017).

Otro estudio nos indica que el grupo que tuvo positivo para HPV, la edad más frecuente estuvo entre 45 y 49 años, mientras que el grupo sin infección por HPV las mayores frecuencias se encontraron en las edades extremas, es decir, 29,7 % de ellas corresponden al grupo de 40 a 44 años y 29,1 % a aquellas entre 55 y 59 años (Rodríguez González, Pérez Piñero, & Sarduy Nápoles, 2014).

Un estudio realizado en nuestro país demuestra que la mayor prevalencia se encontró en el grupo etario de 20 a 26 años de edad con un 53,3% que corresponde al genotipo 16 – HPV (Goyes Guerra, Jaramillo Parra, & Moreira Macías, 2015).

Sin embargo, en nuestro estudio pudimos encontrar que de un total de 373 paciente que tuvieron un resultado positivo para cepas de alto riesgo de HPV, 156 es decir el 41,82% pertenece al grupo etario de 25 a 35 años. De las cuales el (38,46%) nos da positivo para la sonda universal, esto seguido del grupo etario de 36 a 50 años en el cual de igual manera se presenta un 51,37% positivo para la sonda universal.

La edad al inicia de vida sexual, ha sido considerado como un factor de riesgo para contraer infecciones de transmisión sexual, entre ellas el HPV.

En estudios realizados tenemos que la mayor frecuencia de genotipos de HPV de alto riesgo, se encuentran en pacientes que iniciaron su vida sexual entre los 15 a 20 años de edad con un porcentaje del 60,7% (Goyes Guerra, et al., 2015).

Estudios similares muestran por otra parte que mujeres que tuvieron su primera relación sexual antes de los 16 años, llegan a ser más vulnerables a las infecciones por HPV, esto debido a los cambios q tiene el cérvix en la pubertad (Ribeiro Alves, et al., 2015).

En los datos obtenidos de nuestro estudio se consideró como inicio temprano de vida sexual a menores de 19 años, ya que esta edad determina el final de la adolescencia. De un total de 969 pacientes que tuvieron inicio de vida sexual temprana el 67,83% tuvo

positivo para alguna cepa de alto riesgo de HPV, de las cuales el 31,36% pertenece a la sonda universal.

Sobre el antecedente de embarazo tenemos en un estudio realizado en Quito-Ecuador, donde se conformó dos grupos, el de primigestas y el de gestantes con dos o más embarazos. Se observó que el 46,4% son primigestas, y en ellas predomina el genotipo 16 (30,8%), seguido de los genotipos 52 (30,8%) y 58 (15.4%).

En el mismo estudio ya mencionado al analizar cómo se terminó el embarazo se encontró que el parto vaginal es el predominante con un 85% y en este grupo, el genotipo de mayor frecuencia es el 16 con un 41.7% seguido de los genotipos 52 (20,8%), 58 (16,7%) (Goyes Guerra, et al., 2015).

En otro estudio similar pudimos encontrar la relación con el número de partos que presentaba la mujer, y se encontró que más de la mitad del grupo de estudio tenía antecedentes de 3 partos o más (53,7%), por otra parte las mujeres que no tenían diagnóstico de HPV, mayoritariamente solo habían tenido entre 1 o 2 partos (60,6 %), lo que dio como resultado que se encontrara asociación significativa entre esta característica y la infección por HPV (Rodríguez González, et al., 2014).

Por lo tanto en nuestro estudio tenemos que un total de 373 pacientes que tuvieron positivo para alguna cepa de alto riesgo de HPV, 90,88% de las mujeres presentaron al menos una gesta, y en este grupo la que presentó mayor frecuencia es la sonda universal 46,61%, seguida de los tipos del grupo HR1 con el 21,39%.

Al tomar en cuenta la vía de terminación del embarazo tenemos que un total de 800 mujeres tuvieron parto natural y de estas el 81,50% presentaron positivo para una cepa de alto riesgo de HPV, y de este grupo el que mayor porcentaje se presentó nuevamente en la sonda universal con el 46,38%.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- De los tipos de alto riesgo de HPV el más frecuente es la sonda universal, que detecta subtipos raros de HPV.
- Los tipos de HPV pertenecientes al grupo HR1 son los segundos en frecuencia, a este grupo pertenecen los siguientes tipos de alto riesgo 31, 33, 45,52 y 58.
- Existe una fuerte asociación entre la presencia previa de HPV de alto riesgo y la aparición de lesiones pre cancerosas.
- De las pacientes con citología cérvico uterina normal, la mayoría presenta una inflamación moderada en su resultado.
- La sonda universal se encuentra presente en mayor parte de lesiones intraepiteliales de bajo grado.
- El grupo etario mayormente afectado por las cepas de alto riesgo de HPV pertenece a las edades comprendidas entre 25 a 35 años de edad.
- El inicio de vida sexual tiene el mayor grupo en menores de 19 años, donde predomina la sonda universal.
- La sonda universal seguido de los tipos del grupo HR1, predominan en mujeres que han presentado por lo menos un embarazo.
- El número de gesta es un factor de riesgo para la presencia de cepas de alto riesgo de HPV.

6.2. RECOMENDACIONES

- Fomentar tanto en médicos como en pacientes la utilización del tamizaje cérvico uterino, para de esta manera tener una detección oportuna de lesiones intraepiteliales y de esta manera evitar la progresión a cáncer cérvico uterino.

- Capacitar a mujeres sobre los factores de riesgo que pueden llevarlas a adquirir el virus del papiloma humano.

- Promover la genotipificación del virus del HPV para de esta manera poder complementar el diagnóstico y mejorar el manejo, para de esta menar evitar futuras complicaciones

- Tomar en consideración, que la vacuna no cubre todas las cepas de alto riego que nos aquejan como país.

- La prevención está en la actuación oportuna del personal médico, siempre y cuando la paciente acuda a un control periódico.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta Merino, M. E., Endara Padilla, N. M., & Valdivieso Vélez, M. L. (2017). *Virus del papiloma humano - Tres vacunas por una vida. Campaña de concientización y prevención del VPH.* Licenciatura, San Francisco de Quito, Quito-Ecuador. Retrieved from http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/6451

Aedo A., S., Melo A., A., García, P., Guzmán G., P., Capurro V., I., & Roa S., J. C. (2007). Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas del cuello uterino mediante PCR-RFLP. *Revista médica de Chile, 135*, 167-173. Retrieved from http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000200004&nrm=iso

Alba Menéndez, A. (2007). Virus del papiloma humano. Aspectos virológicos e inmunitarios. *Medicina de Familia. SEMERGEN, 33*, 3-8.

Amaya-Guío, J., Rubio-Romero, J. A., Arévalo-Mora, L., Osorio-Castaño, J. H., Edna-Estrada, F., & Ospino-Guzmán, M. P. (2015). Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección 3. Infecciones en el embarazo: ruptura prematura de membranas (RPM). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 66*, 263-286.

Arrossi, S., Paul, L., & Thouyaret, L. (2015). *Prevención del cáncer cervicouterino: recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer Retrieved from http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000017cnt-manual_recomendaciones_tamizaje_2015_baja.pdf.

Barraza, R., Muñoz, N., Alfaro, M., Álvarez, A., Araya, V., Villagra, J., et al. (2015). Ansiedad, depresión, estrés y organización de la personalidad en estudiantes novatos de medicina y enfermería. *Revista chilena de neuro-psiquiatría, 53*, 251-260.

Belalcazar Sánchez, Y. M., & de la Cruz Moreira, E. Y. (2014). *Barreras que enfretan las mujeres de 40 a 65 años que acuden a la consulta de Ginecología de la Unidad Metropolitana de Salud Sur para la realización de la citología cervicouterina y la comprensión del cáncer de cérvix comparadas con las mujeres de 21 a 39 años,*

en el periodo octubre a diciembre 2013. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito. Retrieved from http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8571/merged%20%2834%29.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Beltrán Lissabet, J. F. (2014). Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas, 45*(2), 108-118.

Cabrera V., J. A., Cárdena H., O. J., Campoverde C., M. A., & Ortiz S., J. I. (2015). Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. *Maskana, 6*(1), 27-38. Retrieved from https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/477

CDC. (2018). CDC - Estadísticas sobre el cáncer asociado al VPH, from https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/statistics/index.htm

Contreras H., R. (2015). Papanicolaou y citología líquida en diagnóstico de cáncer de cérvix. Hospital Civil de Maracay. 2012. *Comunidad y Salud, 13*(1), 12-22. Retrieved from http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100003

Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., & Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet, 382*(9895), 889-899. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60022-7

Curry, S. J., Krist, A. H., Owens, D. K., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Kemper, A. R., et al. (2018). Screening for cervical cancer: Us preventive services task force recommendation statement. *JAMA, 320*(7), 674-686. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.10897 doi:10.1001/jama.2018.10897

Chantziantoniou, N. (2016). Normal Pap Test. Retrived from https://basicmedicalkey.com/normal-pap-test/

de Sanjosé, S., Bosch, E. X., & Castellsagué, X. (2007). Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. *SEMERGEN, 33*(2), 9-21.

Faccini Augusto, E., Silva dos Santos, L., & dos Santos Oliveira, L. d. H. (2014). Detección del papilomavirus humano en citologías cervicales de mujeres

atendidas en el Programa de Salud de la Familia. *Revista Latino-Americana de Enfermagem, 22*(1), 1-8.

Goyes Guerra, M. B., Jaramillo Parra, A. F., & Moreira Macías, J. M. (2015). *Prevalencia de infeccion por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) en mujeres embarazadas que acuden al control por consulta externa en el Hospital Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" de la ciudad de Quito.* Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Central del Ecuador, Quito-Ecuador. Retrieved from http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4722/1/T-UCE-0006-109.pdf

Greenhalgh, T., Wong, G., Westhorp, G., & Pawson, R. (2011). Protocol - realist and meta-narrative evidence synthesis: Evolving Standards (RAMESES). [journal article]. *BMC Medical Research Methodology, 11*(1), 115. doi: 10.1186/1471-2288-11-115

Hernández-Carreño, L., Padilla-Loredo, S., & Quintero-Soto. (2012). Factores de riesgo en adolescentes para contraer el virus del papiloma humano. *Revista Digital Universitaria [en línea], 13*(9). Retrieved from http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art96/index.html#a

Lacruz Pelea, C., & Fariña González, J. (2003). *Citología Ginecológica: de Papanicolauu a Bethesda* (Primera edición ed.). Madrid: Editorial Complutense S. A.

Lizano-Soberón, M., Carrillo-García, A., & Contreras-Paredes, A. (2009). Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología, 4*, 205-216.

Lizano, M., & García-Carrancá, A. (2007). Las variantes moleculares de papiloma virus humanos tipo 16,18 y 45 en tumores del cuello uterino, en México. *133*(1), 43-48. Retrieved from https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1997-133-SUP1-43-48.pdf

López Fernández, M. d. M. (2017). Virus del papiloma humano (HPV). Retrieved from http://mariadelmarlopezfernandez.blogspot.com/2017/04/virus-del-papiloma-humano-hpv.html

Mercado Gutiérrez, M. d. R., Arean Cuns, C., Gómez Dorronsoro, M. L., Paniello Alastruey, I., Mallor Giménez, F., Lozano Escario, M. D., et al. (2017). Influencia

de la edad en la prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo en mujeres con lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino en la comunidad Navarra. *Revista Española de Salud Pública, 91*, e1-e8. Retrieved from https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL91/O_BREVE/RS91C_201702018.pdf

MSP. (2015). *Protocolos para la Detección Oportuna del Cáncer de Cuello Uterino, 1° Edición*. Quito: Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control Retrieved from http://salud.gob.ec.

Ochoa-Carrillo, F. J. (2014). Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *Gaceta Mexicana de Oncología, 13*(5), 308-315.

OMS. (2017). Virus del papiloma humano (VPH). *WHO*, from http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/

OMS. (2018). Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino, from http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer

OPS/OMS/CDC. (2016). Incorporación de la prueba de virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicourerino. Manual para gerentes de programs de salud, from https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=36609&lang=es

Pagliusi, S. R., & Aguado, M. T. (2004). Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine, 23*(5), 569-578. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.07.046

Pino, M. A., & Albán, M. A. (2008). Análisis de la situación del cáncer de cérvix uterino en el Ecuador, 2006. [10.1016/S1699-8855(08)70093-X]. *Revista Española de Patología, 41*(1), 41-47. doi: 10.1016/s1699-8855(08)70093-x

Puerto de Amaya, M., Moreno-Acosta, P., Mora, M., & Pérez, C. (2014). Citología convencial y en base líquida en muestra compartida de tomas cervicouterinas. *Repertorio de Medicina y Cirugía, 24*(1), 41-46. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Pablo_Moreno-

Acosta/publication/275648591_CITOLOGIA_CONVENCIONAL_Y_EN_BASE_LIQUIDA_EN_MUESTRA_COMPARTIDA_DE_TOMAS_CERVOCOUTERINAS/links/554238480cf23ff716824128/CITOLOGIA-CONVENCIONAL-Y-EN-BASE-LIQUIDA-EN-MUESTRA-COMPARTIDA-DE-TOMAS-CERVOCOUTERINAS.pdf

Ribeiro Alves, A., Cecilia, C. M., Figueiredo Alves, R. R., Villa, L. L., Saddi, V. A., dos Santos Carneiro, M. A., et al. (2015). HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. [OriginalPaper]. *Infectious Agents and Cancer, 10*(1), 16. doi: doi:10.1186/s13027-015-0011-3

Ripoll, M., & Cañada, J. L. (2007). Estrategia global de prevención frente al VPH: papel de la Atención Primaria. *Medicina de Familia. SEMERGEN, 33*, 42-45.

Rodríguez González, D., Pérez Piñero, J., & Sarduy Nápoles, M. (2014). Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 40*, 218-232.

Sanabria Negrín, J. G. (2009). Virus del Papiloma humano. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, 13*, 168-187.

Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz, V. (2015). Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. [Virus de papiloma humano; VPH de alto riesgo; Clasificación del VPH]. *2015, 53*, 6.

Silva, R., León, D., Brebi, P., Ili, C., Roa, J. C., & Sánchez, R. (2013). Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Revista chilena de infectología, 30*, 186-192. Retrieved from https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000200009&nrm=iso

Tamay de Dios, D. L., Ibarra, C., & Velasquillo, C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación en Discapacidad, 2*(2), 70-78. Retrieved from http://www.medigraphic.com/pdfs/invdis/ir-2013/ir132d.pdf

Vargas-Hernández, V. M., Vargas-Aguilar, V. M., & Tovar-Rodríguez, J. M. (2015). Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cirugía y Cirujanos, 83*(5), 448-453. doi: https://doi.org/10.1016/j.circir.2014.09.001

Vásquez-Bonilla, W. O., Rotela-Fisch, V., & Ortiz-Martínez, Y. (2017). Virus del papiloma humano: Revisión de la literatura. *CIMEL, 22*(1), 72-76.

Villa, L. L. (2012). Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: The Problem and the Way to Solutions. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 21*(9), 1409-1413. doi: 10.1158/1055-9965.epi-12-0147

Vivar D, N., Loayza, F., Astudillo S, Y., & Ruiz R, A. (2014). Prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico en mujeres de 30 a 65 años afiliadas al Seguro Social. *Revista Médica-Científica CAMBIOS, XXII*(22), 5-9.

Wong, F. K. Y., Ching, J. C. Y., & Chow, J. K. F. (2010). Comparison of the DiagCor GenoFlow Human Papillomavirus Array Test and Roche Linear Array HPV Genotyping Test. *The Open Virology Journal, 4*, 169-174. doi: 10.2174/1874357901004010169

Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., & Wright, T. L. (2015). Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology, 136*(2), 189-197. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076

TABLAS

Tabla 6. Descripción de las pacientes que conforman la muestra.

Tipo de pacientes		Frecuencia	Porcentaje
Familiar	Esposa	546	54,49
	Madre	89	8,88
	Hija	1	0,10
	Montepío	34	3,39
	Total	670	66,87
Policía	PSA	281	28,04
	PSP	18	1,80
	Total	299	29,84
Particular	Civil	33	3,29
	Total	33	3,29
TOTAL		1002	100,00

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de los antecedentes Gineco-obstétricos de las pacientes.

Indicadores	Edad	Inicio vida sexual	Gestas	Partos naturales
Media	41,04	18,90	2,65	1,88
Mediana	39,00	18,00	2,00	2,00
Moda	33	18	2	2
Desviación estándar	10,126	2,869	1,739	1,407
Mínimo	25	11	0	0
Máximo	65	33	15	11
Total muestra	1002	969	1001	1001

Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de las variables sociodemográficas de las pacientes.

Variable Sociodemográfica		Frecuencia	Porcentaje
Estado civil	Soltera	36	3,59
	Unión libre	116	11,58
	Casada	798	79,64
	Viuda	51	5,09
	Sin datos	1	0,10
	Total	1002	100,00
Grupo etario	25 - 35 años	374	37,33
	36 - 50 años	423	42,22
	≥ 51 años	205	20,46
	Total	1002	100,00

Tabla 9. Frecuencias y porcentajes de los resultados de exámenes Gineco-obstétricos.

Exámenes Gineco-obstétricos		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de flora vaginal	Flora bacilar	707	70,56
	Flora cocoide	104	10,38
	Flora mixta	165	16,47
	Candida spp.	25	2,50
	Sin datos	1	0,10
	Total	1002	100,00
Resultados de citología líquida	Inflamación leve	45	4,49
	Inflamación moderado	484	48,30
	Inflamación severo	219	21,86
	LIEBG	172	17,17
	LIEAG	13	1,30
	ASCUS	67	6,69
	ASGUS	2	0,20
	Total	1002	100,00
PCR	Positivo	373	37,23
	Negativo	629	62,77
	Total	1002	100,00

Tabla 10. Frecuencias y porcentajes del kit de tamizaje de HPV (GenoFlow HPV-HR).

		Frecuencia	Porcentaje
HPV tipo 16	Positivo	45	4,49
	Negativo	957	95,51
	Total	1002	100,00
HPV tipo 18	Positivo	12	1,20
	Negativo	990	98,80
	Total	1002	100,00
Grupo HR1 (tipos 31, 33, 45, 52 y 58)	Positivo	66	6,59
	Negativo	936	93,41
	Total	1002	100,00
Grupo HR2 (tipos 53, 59, 66 y 68)	Positivo	63	6,29
	Negativo	939	93,71
	Total	1002	100,00
Grupo HR3 (tipos 35, 39, 51 y 56)	Positivo	53	5,29
	Negativo	949	94,71
	Total	1002	100,00
Sonda universal (subtipos raros HPV)	Positivo	171	17,07
	Negativo	831	82,93
	Total	1002	100,00

Tabla 11. Distribución de tipos de HPV de alto riesgo en las pacientes que dieron positivo para PCR.

Tipo de infección	Tipos de HPV	Frecuencia	Porcentaje
Simple	HPV tipo 16	34	9,12
	HPV tipo 18	8	2,14
	Grupo HR1	44	11,80
	Grupo HR2	43	11,53
	Grupo HR3	40	10,72
	Sonda Universal	171	45,84
Mixtas	Cepas 16 + 18	1	0,27
	Cepas 16 + HR1	4	1,07
	Cepas 16 + HR2	4	1,07
	Cepas 16 + HR3	2	0,54
	Cepas 18 + HR1	1	0,27
	Cepas HR1 + HR2	9	2,41
	Cepas HR1 + HR3	4	1,07
	Cepas HR2 +HR3	4	1,07
	Cepas 18 + HR1 +HR2	1	0,27
	Cepas 18 + HR1 +HR3	1	0,27
	Cepas HR1 + HR2 + HR3	2	0,54
	Total	373	100,00

Tabla 12. Resumen de análisis de contingencia entre tipo de paciente y HPV- HR.

Identificación de cepas	**Tipo de paciente**			**Total**
	Familiar	Policía	Particular	
HPV tipo 16	23	10	1	34
HPV tipo 18	6	2	0	8
Grupo HR1	33	10	1	44
Grupo HR2	26	15	2	43
Grupo HR3	26	10	4	40
Sonda universal	121	49	1	171
Mixtas	15	17	1	33
Total	250	113	10	373

Tabla 13. Resumen de análisis de contingencia entre estado civil y HPV-HR

.Identificación de cepas	Estado civil				Total
	Soltera	Unión libre	Casada	Viuda	
HPV tipo 16	1	2	28	3	34
HPV tipo 18	0	1	7	0	8
Grupo HR1	1	9	34	0	44
Grupo HR2	3	7	32	1	43
Grupo HR3	1	9	27	3	40
Sonda universal	7	16	139	9	171
Mixtas	1	9	21	2	33
Total	14	53	288	18	373

Tabla 14. Resumen de análisis de contingencia entre grupo etario y HPV-HR.

Identificación de cepas	Grupo etario			Total
	25 - 35 años	36 - 50 años	≥ 51 años	
HPV tipo 16	10	16	8	34
HPV tipo 18	3	3	2	8
Grupo HR1	19	17	8	44
Grupo HR2	25	9	9	43
Grupo HR3	18	18	4	40
Sonda universal	60	75	36	171
Mixtas	21	8	4	33
Total	156	146	71	373

Tabla 15. Resumen de análisis de contingencia entre tipo de flora vaginal y HPV-HR.

Identificación de cepas	Tipo de flora vaginal				Total
	Flora bacilar	Flora cocoide	Flora mixta	Candida	
HPV tipo 16	18	6	9	1	34
HPV tipo 18	6	1	1	0	8
Grupo HR1	33	4	6	1	44
Grupo HR2	33	3	6	1	43
Grupo HR3	32	2	6	0	40
Sonda universal	113	23	32	3	171
Mixtas	24	1	8	0	33
Total	259	40	68	6	373

Tabla 16. Resumen de análisis de contingencia entre resultado citológico y HPV-HR.

Identificación de cepas	Resultado citología							Total
	Inflamación leve	Inflamación moderada	Inflamación severa	LIEBG	LIEAG	ASCUS	ASGUS	
HPV tipo 16	0	5	6	17	3	1	2	34
HPV tipo 18	0	2	0	4	1	1	0	8
Grupo HR1	1	10	6	19	2	6	0	44
Grupo HR2	0	12	5	20	2	4	0	43
Grupo HR3	0	11	3	23	1	2	0	40
Sonda universal	6	55	31	61	1	17	0	171
Mixtas	0	8	3	18	2	2	0	33
Total	7	103	54	162	12	33	2	373

Tabla 17. Resumen de análisis de contingencia entre partos naturales y HPV-HR.

Identificación de cepas	Gestas		Total
	Si	No	
HPV tipo 16	33	1	34
HPV tipo 18	6	2	8
Grupo HR1	42	2	44
Grupo HR2	39	4	43
Grupo HR3	36	4	40
Sonda universal	158	13	171
Mixtas	25	8	33
Total	339	34	373

Tabla 18. Resumen de análisis de contingencia entre partos naturales y HPV-HR.

Identificación de cepas	Partos naturales		Total
	Si	No	
HPV tipo 16	29	5	34
HPV tipo 18	6	2	8
Grupo HR1	39	5	44
Grupo HR2	35	8	43
Grupo HR3	31	9	40
Sonda universal	141	30	171
Mixtas	23	10	33
Total	304	69	373

Tabla 19. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV y citología líquida.

		Citología líquida		Total
		Lesiones	Inflamaciones	
Infección HPV (PCR)	Positivo	209	164	373
	Negativo	45	584	629
Total		254	748	1002

X^2 = 295,609; $p \leq 0{,}001$; *RP* = 7,832; *IC:* 5,43 - 11,29

Tabla 20. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV e inicio de vida sexual.

		Infección HPV (PCR)		Total
		Positivo	Negativo	
Inicio de vida sexual	Adolescentes	253	398	651
	Adultos	106	212	318
Total		359	610	969

X^2 = 2,801; p = 0,103

Tabla 21. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV y gestas.

		Infección HPV (PCR)		Total
		Positivo	Negativo	
Gestas	Si	339	563	902
	No	34	65	99
Total		373	628	1001

X^2 = 0,401; p = 0,585

Tabla 22. Resumen del análisis de contingencia entre resultado de PCR para infección de HPV y partos naturales.

		Infección HPV (PCR)		Total
		Positivo	Negativo	
Partos naturales	Si	304	496	800
	No	69	132	201
Total		373	628	1001

X^2 = 0,926; p = 0,370

FIGURAS

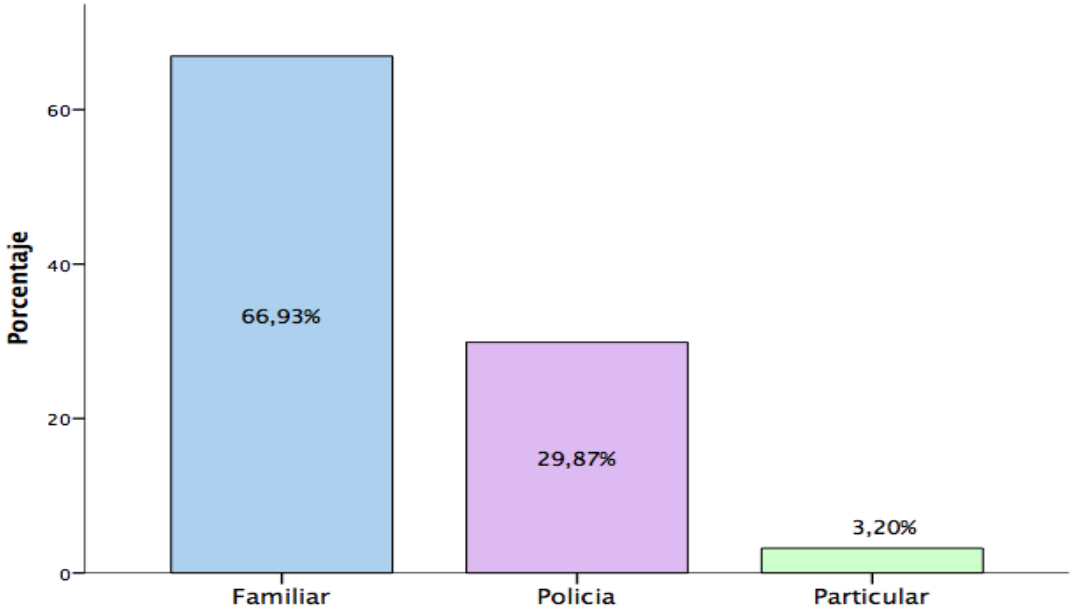


Figura 10. Distribución de las pacientes según tipo de paciente.

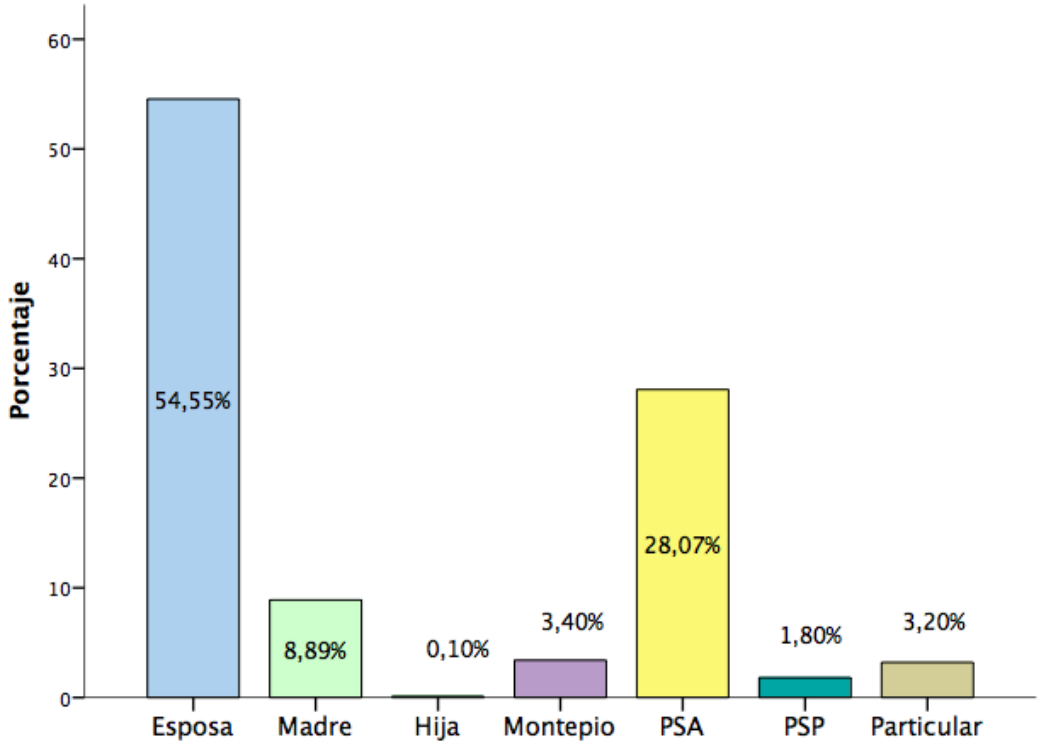


Figura 11. Distribución de las pacientes según grado o parentesco.

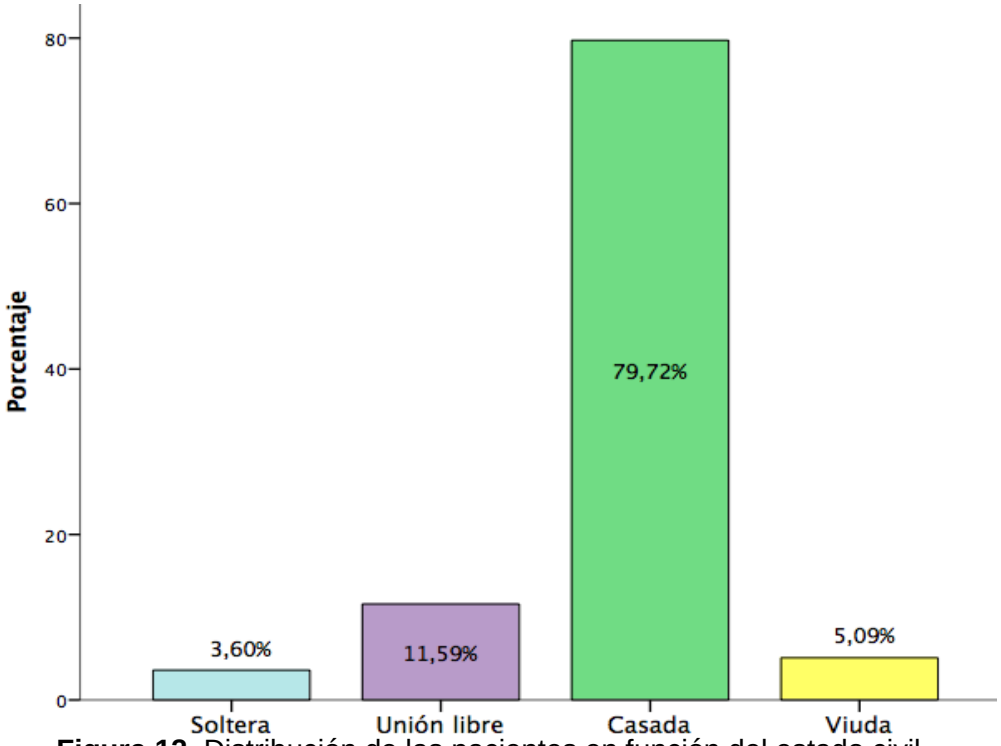


Figura 12. Distribución de las pacientes en función del estado civil.

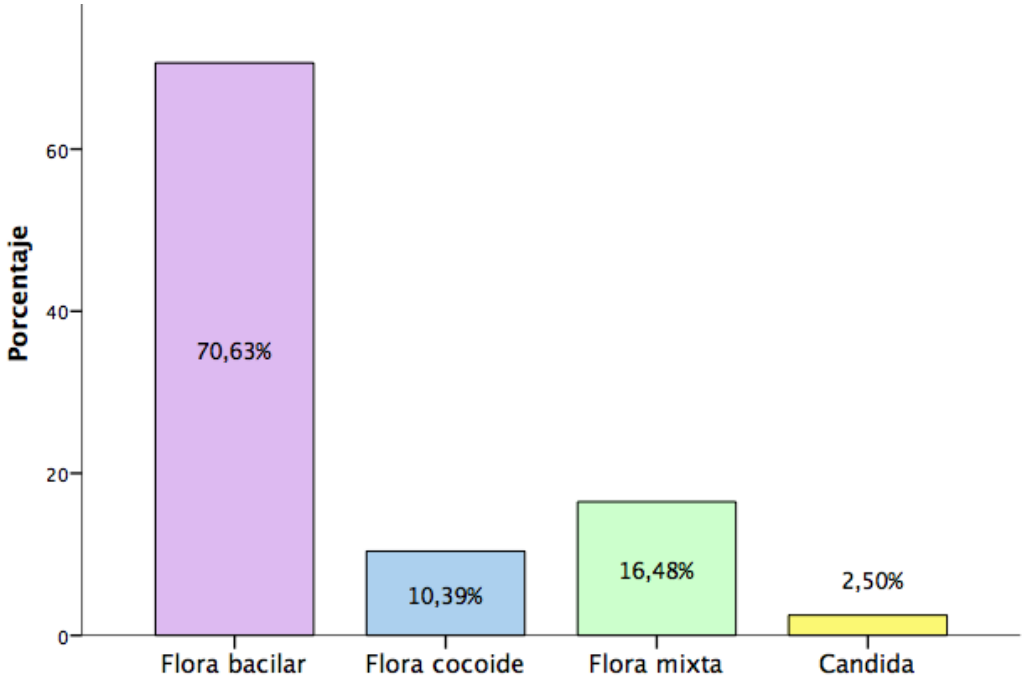


Figura 13. Frecuencia según tipo de Flora vaginal.

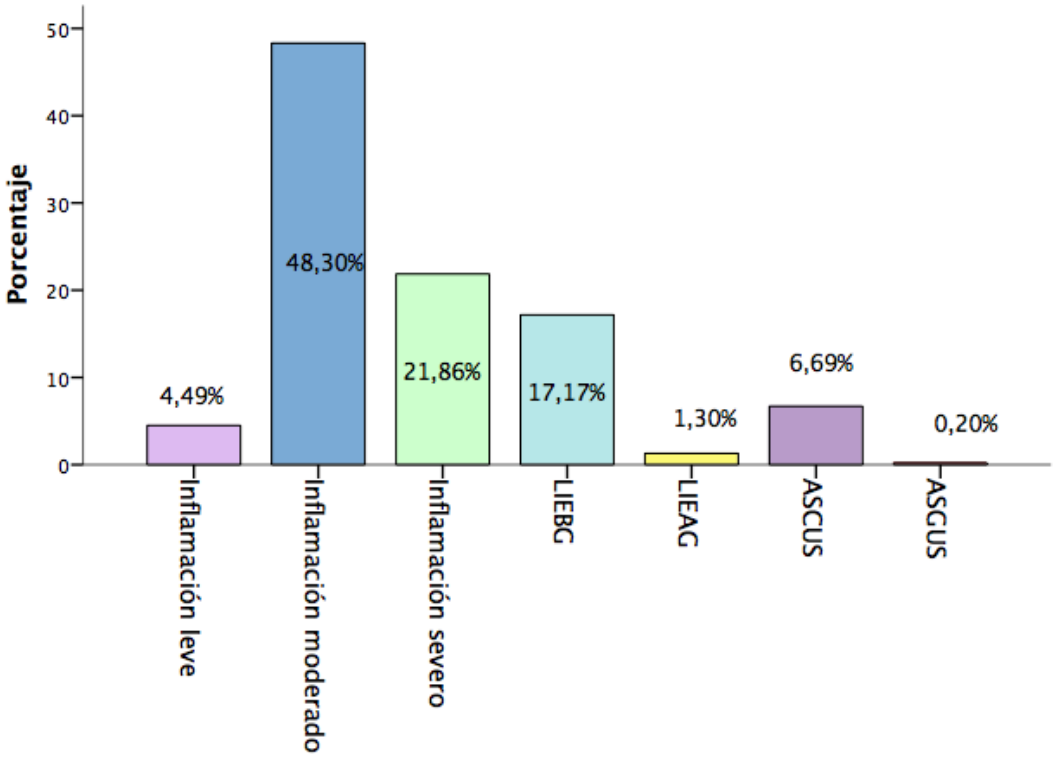


Figura 14. Frecuencia según resultado de citología vaginal.

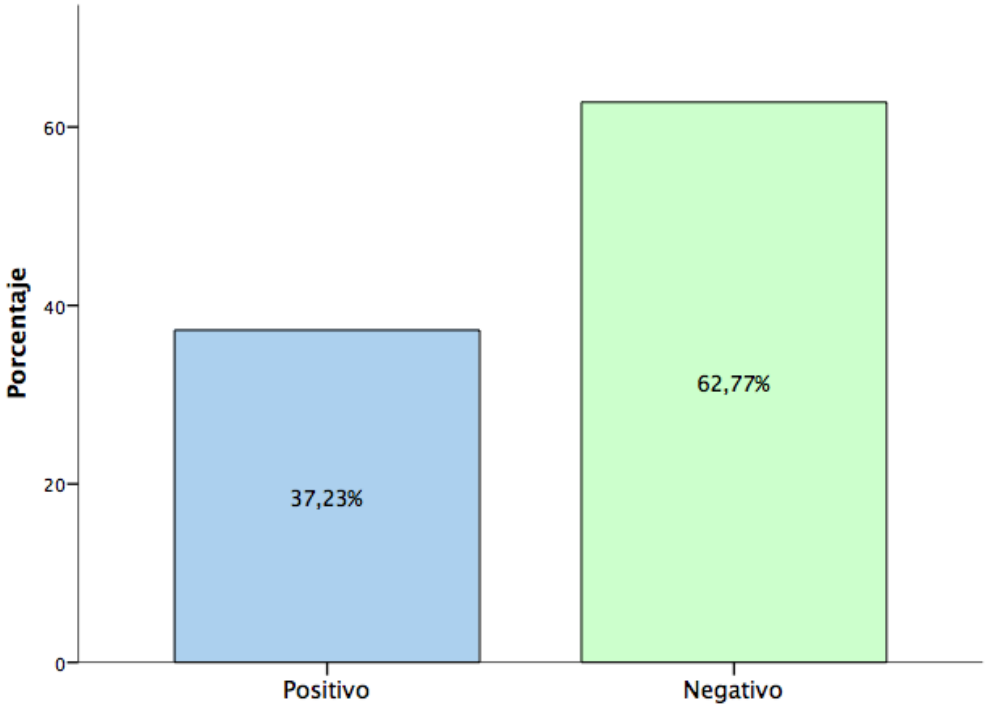


Figura 15. Frecuencia de HPV por técnica PCR positivo.

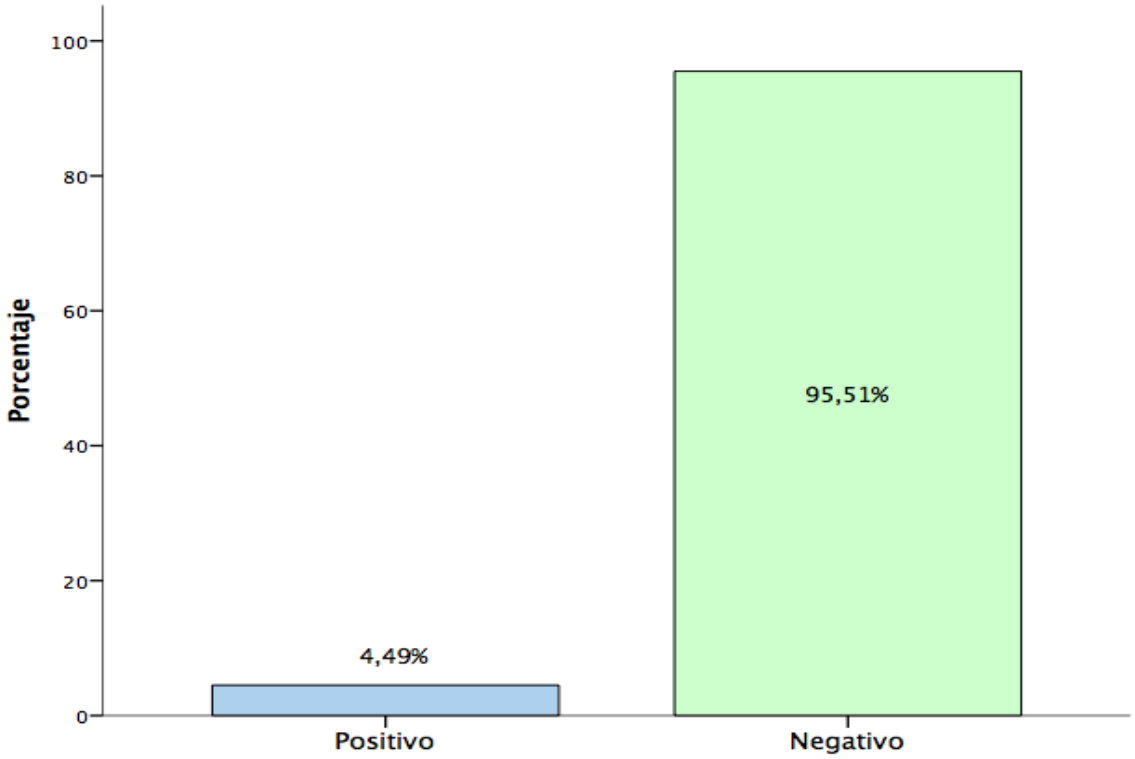


Figura 16. Frecuencia cepa 16 HPV.

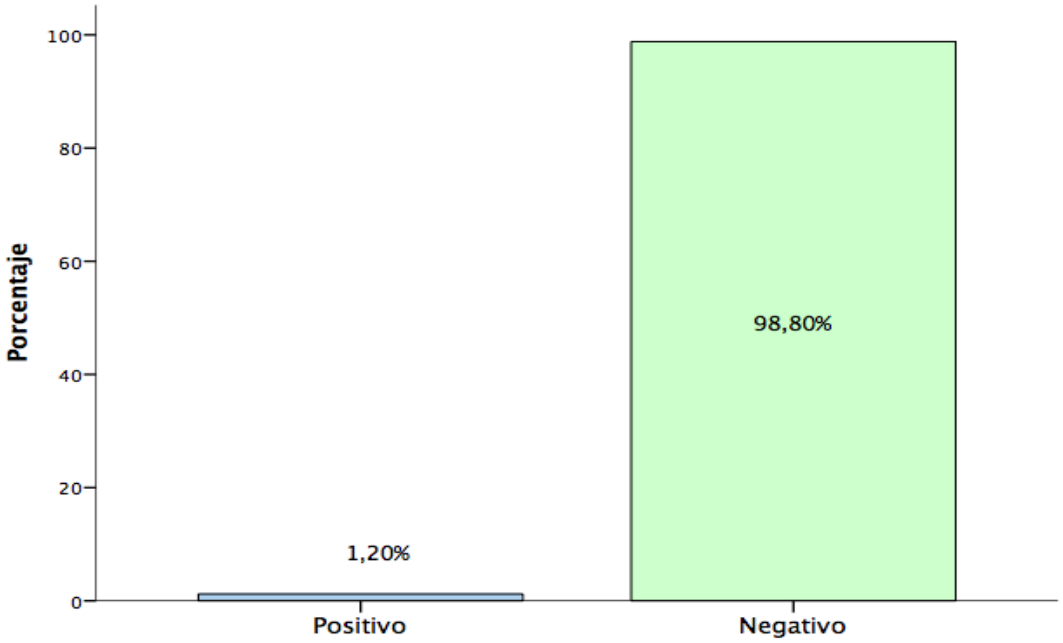


Figura 17. Frecuencia cepa 18 HPV.

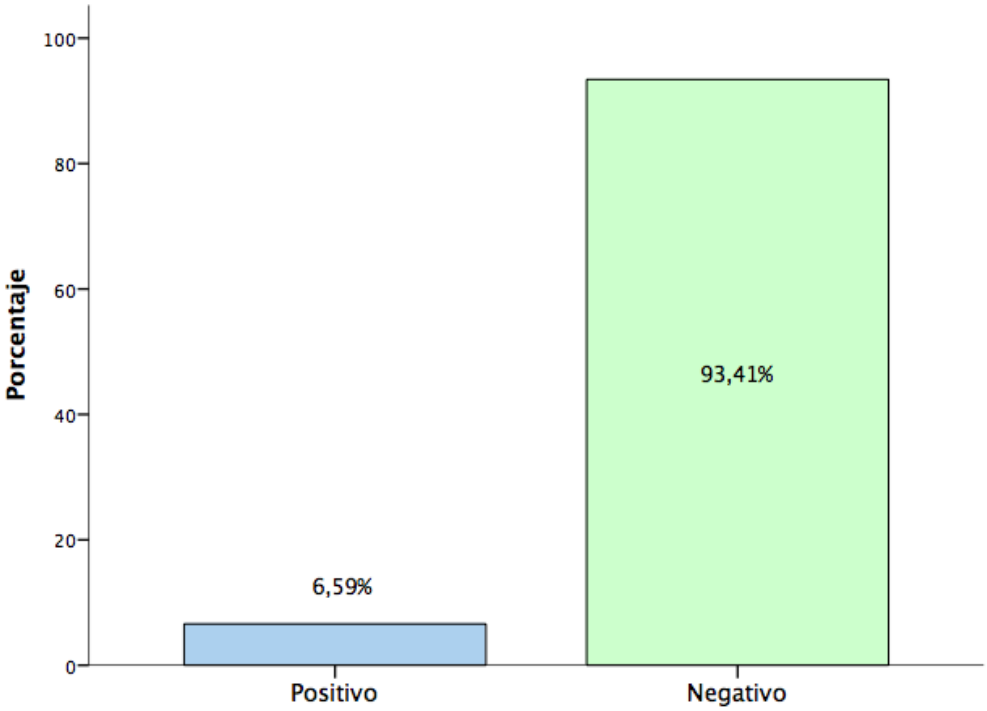


Figura 18. Frecuencia de los tipos de HPV pertenecientes al grupo HR1.

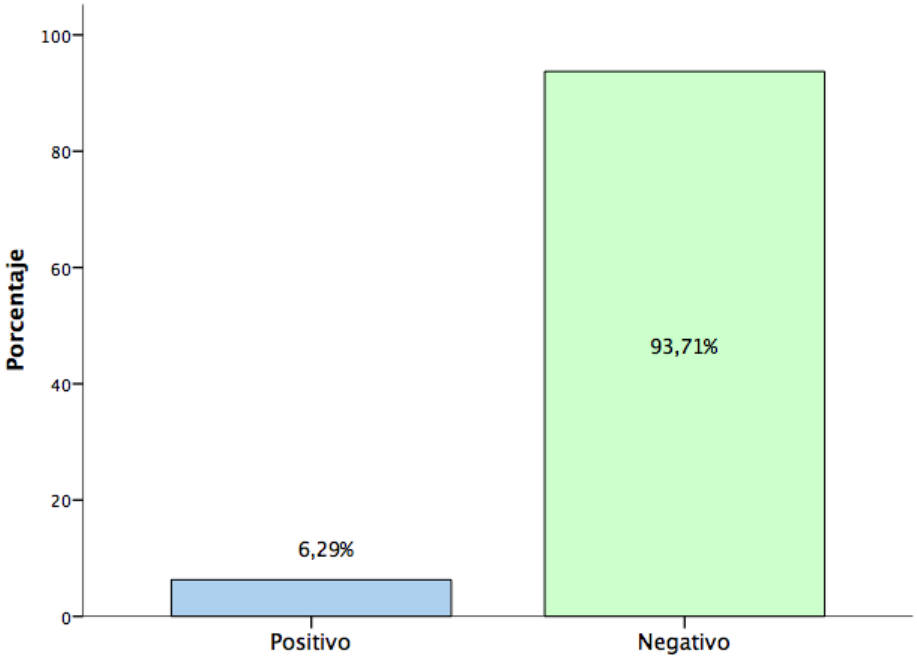


Figura 19. Frecuencia de los tipos de HPV pertenecientes al grupo HR2.

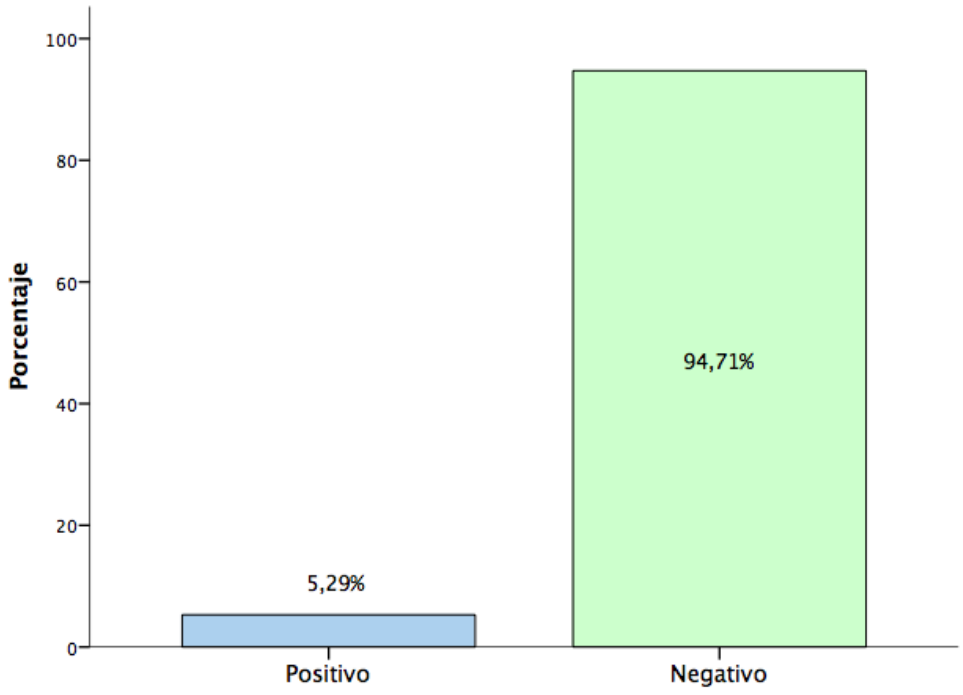


Figura 20. Frecuencia de los tipos de HPV pertenecientes al grupo HR3.

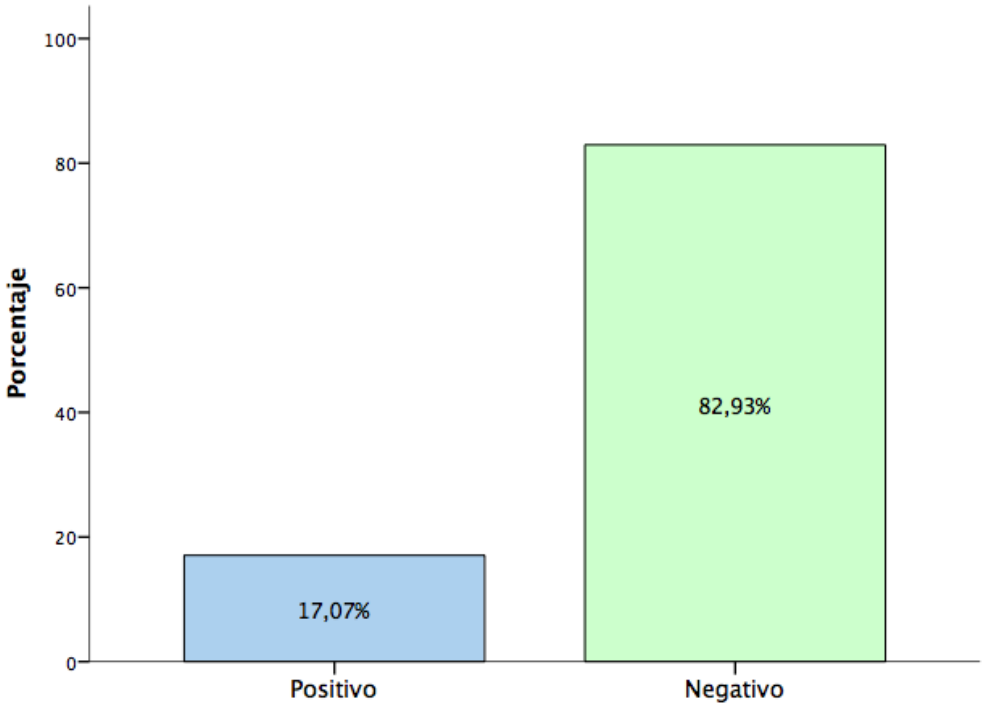


Figura 21. Frecuencia de banda universal, subtipos de alto riesgo.

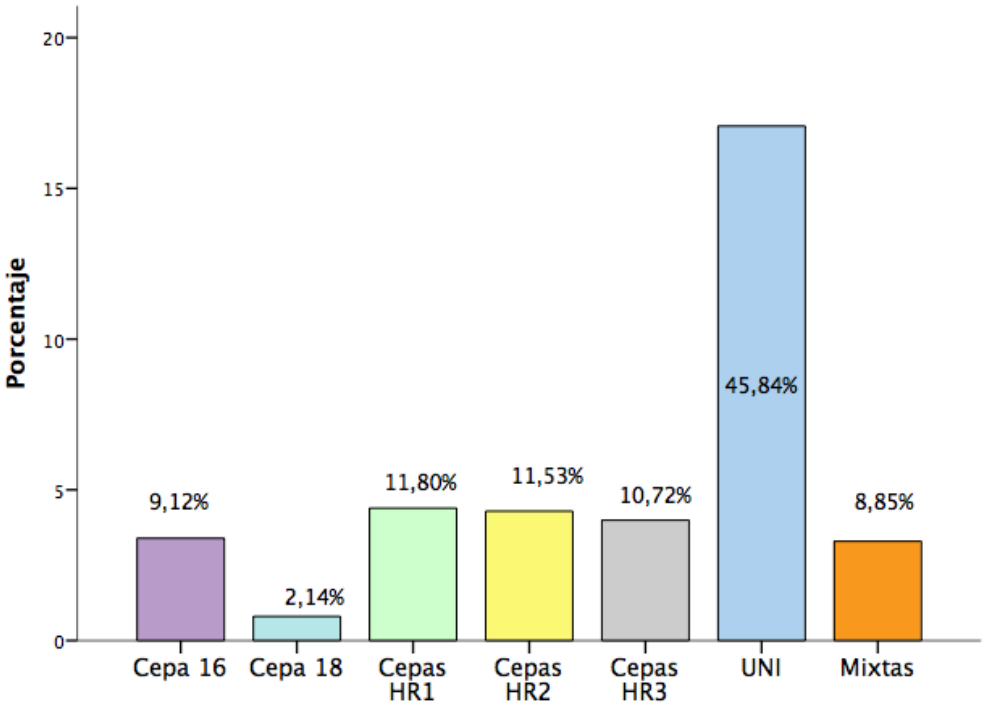


Figura 22. Frecuencias de PCR + hibridación rápida resultados positivos.

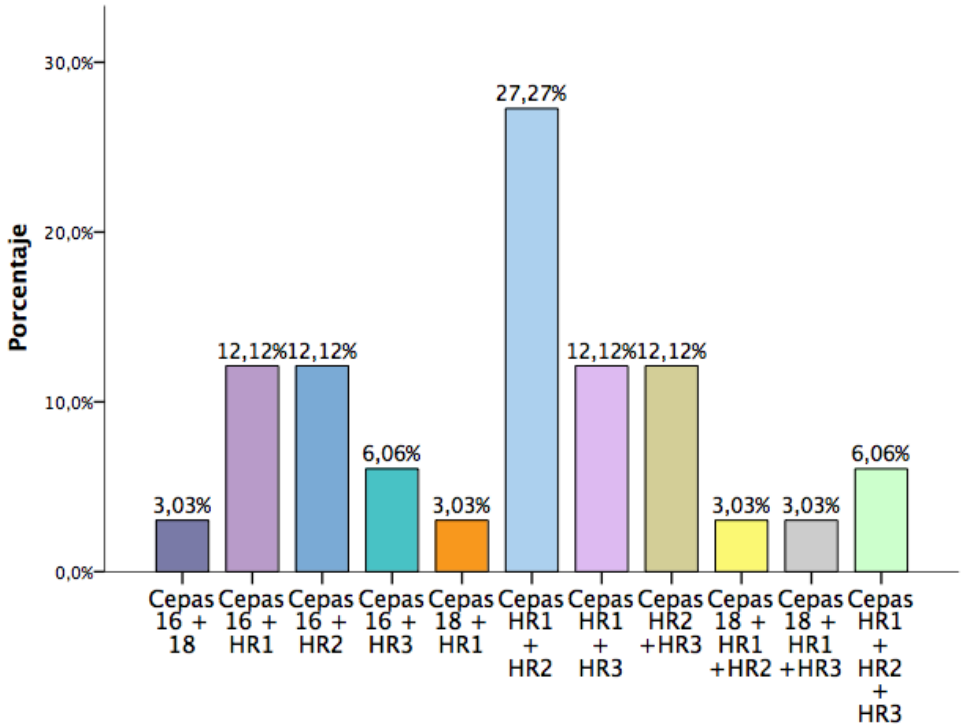
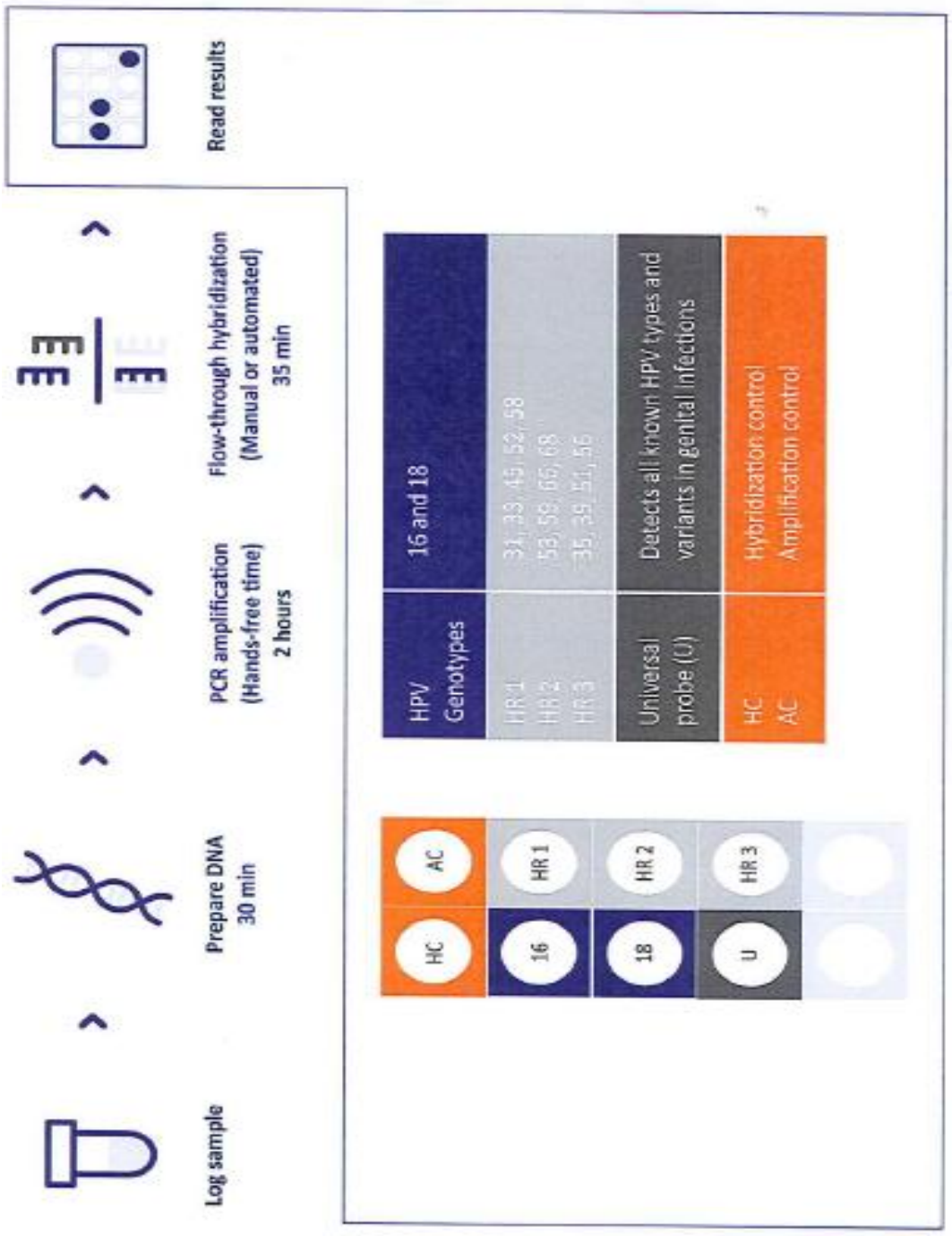


Figura 23. Distribución de combinación de cepas para pruebas que dieron positivo en HPV mixta.

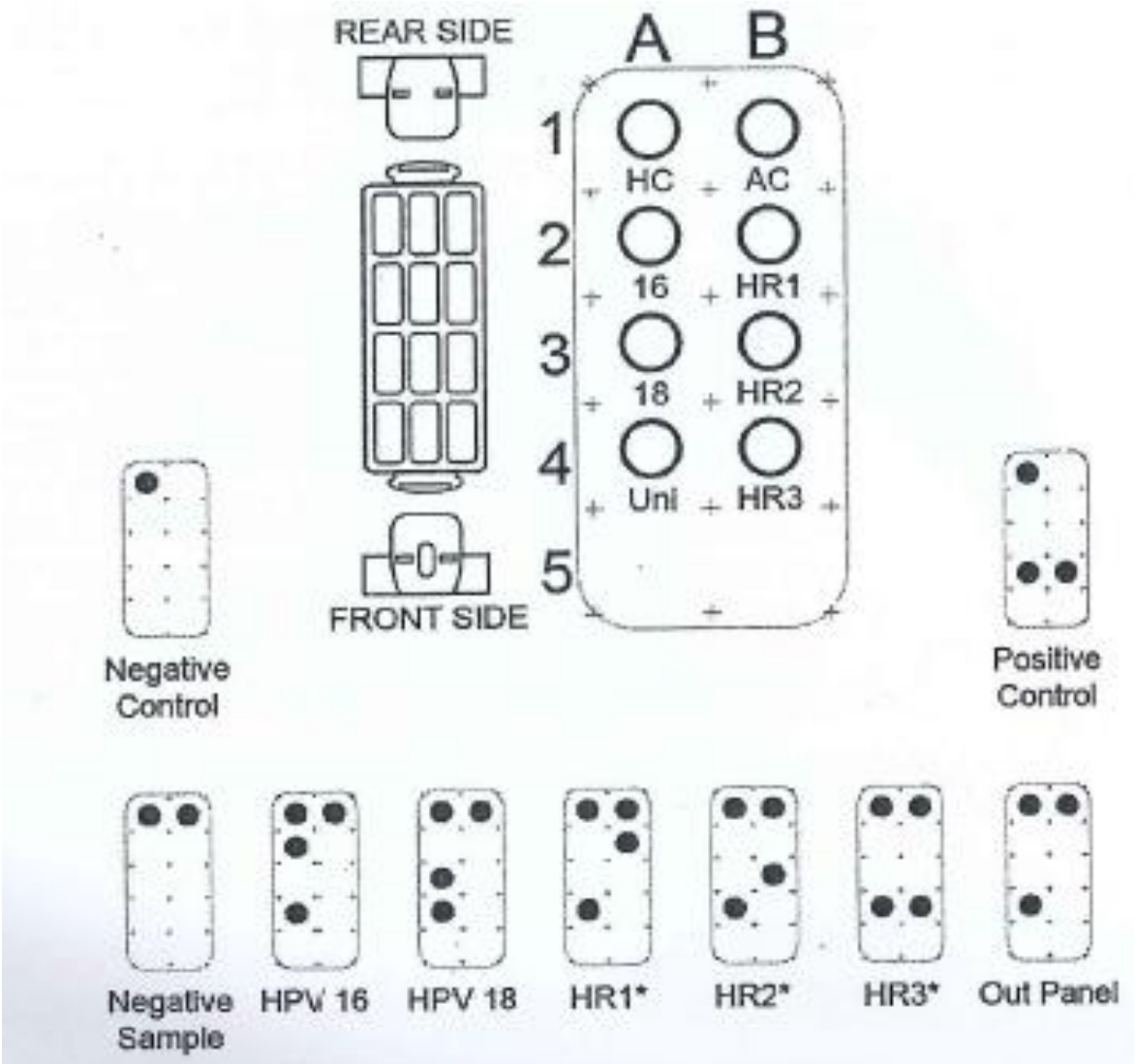
ANEXOS

Anexo 1. Inserto del Kit de screening GenoFlow HPV-HR.



Genotipifica HPV 16 y 18 e identifica los tipos de HPV de alto riesgo

Anexo 2. Forma de diagnóstico según el tipo de HPV de alto riesgo.



Group Abbreviation	Group Name	Screened Genotype
HR1	High Risk 1	HPV type 31, 33, 45, 52 & 58
HR2	High Risk 2	HPV type 53, 59, 66 & 68
HR3	High Risk 3	HPV type 35, 39, 51 & 56

Figure 4. Visual interpretation of different HPV High Risk types

Anexo 3. Reporte de citología: documento de donde se obtuvo la información para la base de datos.

POLICIA NACIONAL - HOSPITAL QUITO No. 1

SERVICIO DE CITODIAGNOSTICO

No. EXAMEN 771157 No. HISTORIA CLINICA 1828 Cédula 1715849764

Apellido Paterno	Apellido Materno	Primer Nombre	Segundo Nombre

Grado : CABO SEGUNDO Situacion : Activo

No. Interno: 678-17

Fecha toma muestra : 29-JUN-2017 Fecha nacimiento : 08-SEP-1984 Edad : 33 años

Instrucción: No especif Ocupación : Ninguna

Datos Clínicos :

ANTECEDENTES

Fecha Ultima Menstruación : 02-JUN-2017 Embarazada : NO Lactancia : NO

No.Partos : 2 No.Abortos : No.Gestas : 2

Edad Inicio Relaciones Sexuales: 17 años

Aspecto de Cuello : Sano No.Placas : 1

ESTUDIO CITOLOGICO

Frotis Limpio : NO Inflamación : Severo Alteración Celular :

Gérmenes

Gérmen	Código
CANDIDA	CAND
FLORA BACILAR	FLBA

Resultado

Diagnóstico	Código
INFLAMACION	37SB21
CITOLOGIA NEGATIVA PARA MALIGNIDAD	38N3

Recomendación: Nuevo exámen no antes de 1 año

Observaciones : NVESTIGACION DE PAPILOMA VIRUS HUMANO(SCRENNIG) METODO DE PCR GENOFLOW. : NEGATIVO

Responsable : ESTRELLA VASQUEZ FRANCISCO

Fecha Resultados :

Médico Solicitante: PALOMO ALLAUCA GONZALO ROBERTO



Anexo 4. Autorización del Hospital Quito N.1 Policía Nacional

Ministerio del Interior

POLICÍA NACIONAL DEL ECUADOR
HOSPITAL QUITO No. 1
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Oficio No. 2018-312-DDI-HQPN
Quito, 17 julio del 2018

Señor Doctor
Francisco Pérez Pazmiño
DECADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
Presente

De mi consideración

*Luego de un cordial saludo, me permito informar que el Proyecto de Tesis presentada por la Srta Dra. ANTONELLA BELÉN MEJÍA MEYTHALER C.I. 1720676053 cel.0996323407 email: mejiameythaler@gmail.com es aceptada por este Departamento a fin de realizar su estudio de investigación con el tema "**FRECUENCIA DE CEPAS 16 Y 18 DE HPV IDENTIFICADAS POR TÉCNICA PCR EN PACIENTES DE 25 A 65 AÑOS QUE SE REALIZARON CITOLOGÍA CERVICO-UTERINA, ENTRE ENERO A DICIEMBRE DEL 2017 EN EL HOSPITAL QUITO No.1 POLICIA NACIONAL".***

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION HQ1

Dr. Ricardo Tixi Ramírez
JEFE DEL DPTO. DE DOCENCIA E INVESTIGACION
HOSPITAL QUITO N°1.

Dir: Av. Mariana de Jesús S/N y Av. Occidental Telf: 2443218 ext. 1376
Correo electrónico institucional
docencia.hq1@gmail.com

Anexo 5. Autorización del Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina - PUCE

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Facultad de Medicina

PUCE

SUBCOMITE DE BIOETICA DE LA INVESTIGACION

Quito, 31 de agosto de 2018

Señorita
Antonella Mejia Meythaler
Estudiante de Pregrado
Facultad de Medicina
PUCE

De mi consideración:

Una vez conocida su solicitud con fecha 23 de agosto del 2018, que en su parte esencial solicita el ajuste del título de su trabajo de titulación, del título inicialmente aprobado por este comité : "Frecuencia de cepas 16 y 18 de HPV, identificados por técnica de PCR en pacientes de 25 a 65 años que se realizaron citología cérvico – uterina, entre enero a diciembre de 2017 en el Hospital Quito N.1 Policía Nacional" al nuevo título: **"Frecuencia de cepas de HPV de alto riesgo, identificados por GenoFlow HPV-HR, en pacientes de 25 a 65 años que se realizaron citología cérvico – uterina, entre enero a diciembre de 2017 en el Hospital Quito N.1 Policía Nacional"** por tanto se resuelve APROBAR dichos ajustes al título.

Atentamente,

Dr. Julio Salazar Buenaño
Secretario Subcomité de Bioética
Facultad de Medicina PUCE