PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

GENOTIPIFICACIÓN DE 23 CEPAS DE HPV EN MUJERES DE 25 A 65 AÑOS QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO PEDIÁTRICO DE NUEVA AURORA LUZ ELENA ARISMENDI (HGOPNA) DURANTE EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2018

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

CAROLINA SALAZAR ERAZO

Directora: Ana María Troya Zuleta, M.Sc.

Quito, 2020

A mis padres, Fabián y Marcia, quienes son el ejemplo y fortaleza más grande de mi vida. Hemos logrado culminar un gran paso.

A mi hermano, Fabián, cuyo apoyo siempre es incondicional.

AGRADECIMIENTOS

“El amor se ha de poner más en las obras que en las palabras”

San Ignacio de Loyola, S.I.

A Dios y la Virgen Dolorosa, por guiar mis pasos y bendecir mi vida, brindándome esta oportunidad de culminar con satisfacción esta etapa y poner mis conocimientos al bienestar de las personas.

A mis padres, este logro no hubiera sido posible sin su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida. Nunca dejaron de creer en mí y me impulsaron a luchar por mis convicciones. Gracias a ustedes por alimentar esta vocación de servicio hacia a los demás.

A mi hermano y mejor amigo, quien nunca me ha fallado, con quien hemos compartido grandes logros y nos hemos levantado en momentos difíciles, es quien me motiva día a día a ser mejor persona.

A mi familia, por el amor, la confianza y el estímulo para caminar con paso firme hacia cada una de mis metas. Gracias totales a quienes me brindaron su tiempo y dedicación en la realización de este proyecto.

A mi tutora, Ana María, con quien he tenido el agrado de compartir durante la realización de este trabajo y me ha demostrado ser una gran persona, cuyas enseñanzas van más allá de un salón de clases y ha logrado transmitirme su amor por la investigación. Gracias por el tiempo, paciencia y conocimiento brindado.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, en especial a los docentes de la Facultad de Medicina, quienes a lo largo de la carrera nos han compartido sus conocimientos y experiencias para poder llegar a ser profesionales de calidad y calidez humana.

Al Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora, por abrirme las puertas de su institución y a todas las personas que laboran en esta institución, quienes me acogieron en su labor diaria, gracias por brindarme el conocimiento y las herramientas necesarias para la realización de esta investigación. Reafirmaron una vez más su lema: Ser un hospital con corazón. Siempre los recordaré con gran cariño.

RESUMEN

El virus del papiloma humano (HPV) es el agente que se ha encontrado en más del 80% de los casos de cáncer cérvico uterino. Esto se atribuye a la expresión de sus oncoproteínas en genotipos de alto riesgo. En nuestra región, continúa siendo la tercera causa de mortalidad en las mujeres. Es una patología prevenible a tiempo, en la cual se aplica en el programa de detección temprana de cáncer cérvico uterino. La técnica empleada ha sido la citología cervical a lo largo de cinco décadas, en los últimos años se ha complementado con las pruebas moleculares de detección de HPV. Se ha estimado que la probabilidad de contraer una infección de HPV a lo largo de la vida es del 80%. Su prevalencia mundial es del 11.7%, sin embargo, en América Latina puede llegar a ser del 45.9%. Por lo tanto, este estudio busco identificar genotipos de HPV más frecuentes en mujeres de 25 a 65 años con prueba positiva, y su relación con resultados histológicos y de citología cervical, que acudieron al Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi durante el periodo de enero a diciembre de 2018. El estudio fue retrospectivo descriptivo. La muestra del estudio se conformó 1030 mujeres, de las cuales 859 cumplieron los criterios de inclusión. El 32.25% de las mujeres obtuvieron un resultado positivo para la prueba de HPV. Los genotipos de alto riesgo fueron los más prevalentes en un 45.13%. De los genotipos identificados el más frecuente de alto riesgo fue el HPV16 con el 13.46% y de bajo riesgo el HPV6 con el 33.58%. Se encontró que existe una relación significativa entre presentar una citología cervical con atipia 3.02 veces mayor si presentaba un resultado de prueba de HPV positiva ($p \leq 0.001$; *IC*: 2.24 - 4.08). Conjuntamente la relación entre presentar un diagnóstico histopatológico por HPV es 1,9 veces mayor si se tiene una prueba de HPV positiva ($p = 0.040$; *IC*: 1.03 - 3.51). Se encontraron factores de riesgo significativos un inicio de vida sexual activa temprana (≤ 15 años de edad), tener más de una pareja sexual, antecedentes de infección de trasmisión sexual, consumo de alcohol y tabaco ($p \leq 0.05$).

Palabras clave: HPV, genotipificación, 23 HPV Kit PCR, citología cervical, lesiones cervicales.

ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) was the agent founded in most than 80% of the cervical cancer. This is due to the expression of oncogenic proteins among the high-risk strains. In our region, it continues to be the third leading cause of death between women. It is a preventable disease in time; in which the cervical cancer early detection program is applied. The cervical cytology technique has been used over five decades, recently it has been complemented with molecular HPV detection tests. It has been estimated that the probability of contracting an HPV infection throughout life is 80%. Its global prevalence is 11.7%, however, in Latin American it can reach 45.9%. Therefore, this study sought to identify the most frequent HPV genotypes in women aged between 25 to 65 years with a positive HPV test, and their relationship with histological and cervical cytology results, who were attended at the “Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi” during the period from January to December 2018. It was a descriptive retrospective study. The study sample consisted of 1030 women, of which only 859 met the inclusion criteria. 32.25% of the women obtained a positive result for the HPV test. High-risk genotypes were the most prevalent in 45.13%. Of all the genotypes identified, the most frequent high-risk was HPV16 with 13.46% and low-risk HPV6 with 33.58%. The relationship between presenting a cervical cytology with atypia was 3.02 times greater if the woman had a positive HPV test result ($p \leq 0.001$; *IC*: 2.24 - 4.08). Also, the relationship between presenting a histopathological diagnosis for HPV is 1.9 times greater if you have a positive HPV test ($p = 0.040$; *IC*: 1.03 - 3.51). Significant risk factors were found as an: early active onset of sexual life (≤ 15 years old), having more than one sexual partner, history of sexually transmitted infection, drinking and smoking ($p \leq 0.05$).

Keywords: HPV, genotyping, 23 HPV PCR Kit, cervical cytology, cervical lesions.

LISTA DE CONTENIDO

RESUMEN iii
ABSTRACT iv
CAPÍTULO I 1
1. INTRODUCCIÓN 1
CAPÍTULO II 3
2. MARCO TEÓRICO 3
2.1. CLASIFICACIÓN 5
2.2. CICLO DE VIDA 6
2.3. FACTORES DE RIESGO 8
Inicio temprano de relaciones sexuales 8
Número de parejas sexuales 8
Estado civil 8
Multiparidad 8
Uso de anticonceptivos hormonales por periodos prolongados 8
Consumo de tabaco 9
Consumo de alcohol 9
2.4. EPIDEMIOLOGÍA 9
2.5. CÁNCER CÉRVICO UTERINO 10
2.6. VACUNACIÓN CONTRA HPV 12
2.7. CITOLOGÍA CERVICAL 13
2.8. PRUEBAS MOLECULARES DE HPV 15
2.9. TAMIZAJE DE DETECCIÓN TEMPRANA DE CCU 15
2.10. COLPOSCOPÍA CERVICAL Y TOMA DE MUESTRAS 17
CAPÍTULO III 21
3. METODOLOGÍA 21
3.1. JUSTIFICACIÓN 21
3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 22
3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 22
3.3. OBJETIVOS 22
3.3.1. OBJETIVO GENERAL 22
3.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 22
3.4. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO 23

3.5. UNIVERSO Y MUESTRA 23
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES 24
3.7. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN 28
3.8. ANÁLISIS DE DATOS 28
3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS 29
CAPÍTULO IV 30
4. RESULTADOS 30
4.1. RESULTADOS UNIVARIDADOS 30
4.2. RESULTADOS BIVARIADOS 32
4.2.1. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN DE HPV 32
4.2.2. HPV COMO FACTOR DE RIESGO PARA LESIONES CERVICALES 34
CAPÍTULO V 36
5. DISCUSIÓN 36
CAPÍTULO VI 44
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 44
6.1. CONCLUSIONES 44
6.2. RECOMENDACIONES 45
BIBLIOGRAFÍA 47
TABLAS 54
FIGURAS 61
ANEXOS 77

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ACIS: adenocarcinoma in situ.

AGUS: células glandulares atípicas.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AR: genotipos de HPV de alto riesgo.

ARN: ácido ribonucleico.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

ASC-US: células atípicas de significado incierto.

BG: genotipos de HPV de bajo riesgo.

CCU: cáncer cérvico uterino.

Cepas: grupo de microrganismos dentro de una misma especie.

CIN: neoplasia intraepitelial cervical (siglas en inglés).

Citología cervical: técnica de exfoliación de células cervicales, fijación, tinción y observación microscópica en busca de lesiones precancerosas.

Coilocitos: célula característica de infeccion por HPV. Tiene un núcleo picnótico e hipercromático, vacuola perinuclear y citoplasma prominente.

Colposcopia: técnica de visión directa de lesiones precancerosas o cancerosas por medio de un microscopio binocular y métodos de tinción.

Cotesting: técnica de tamizaje de cáncer cervical con prueba de citología y prueba de HPV (palabra en inglés).

E: región temprana (sigla en inglés).

FNT- alfa: factor de necrosis tumoral.

Genoma: conjunto de material genético dentro de un organismo.

Genotipo: información genética de un organismo codificada por ADN.

HGOPNA: Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi.

HPV: Virus de papiloma humano (siglas en inglés).

HPV+: Prueba de HPV positiva.

H-SIL: lesión escamosa de alto grado (siglas en inglés).

HSGs: Proteoglicano heparin sulfato (siglas en inglés).

HR: Cociente de riesgo (siglas en inglés).

IC: Intervalo de confianza.

IFCPC: Federación internacional para patología cervical y colposcopía (siglas en inglés).

INF-1: Interferón uno.

INF-RC 1: Interferón regulador de crecimiento uno.

ITS: Infección de trasmisión sexual.

L: región tardía (sigla en inglés).

LCR: región larga de control (siglas en inglés).

L-SIL: lesión escamosa de bajo grado (siglas en inglés).

MSP: Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad (siglas en inglés).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

OR: Odds ratio.

ORP: Odds ratio de prevalencia.

p53: gen supresor de tumores.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (siglas en inglés).

pRB: proteína de retinoblastoma.

Prueba de HPV: examen de detección molecular de HPV.

PO: genotipos de HPV posiblemente oncogénicos.

SOLCA: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador.

Tamizaje: prueba de cribado en población general para determinar quién puede padecer una patología.

TGI: tracto genital inferior.

ZT del cérvix: zona de transformación del cérvix sonde se ha reemplazado epitelio cilíndrico por escamoso metaplásico.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación ampliada de virus de papiloma humano por riesgo oncogénico y enfermedades asociadas según la agencia internacional de investigación en evaluación del cáncer..... 6

Tabla 2. Terminología colposcópica del cuello uterino de IFCPC 2011 19

Tabla 3. Descriptivos de la variable edad en años cumplidos.....54

Tabla 4. Distribución de las mujeres según variables sociodemográficas.....54

Tabla 5. Descriptivos de variables gineco obstétricas.....54

Tabla 6. Distribución de las mujeres según antecedentes gineco obstétricas.....55

Tabla 7. Distribución de las pacientes según hábitos perjudiciales.....56

Tabla 8. Distribución de los resultados de citología cervical previa.....56

Tabla 9. Distribución de las mujeres según resultados de prueba de HPV 56

Tabla 10. Distribución de los genotipos de HPV reportados 57

Tabla 11. Distribución de los resultados de citología cervical actual.....57

Tabla 12. Distribución de citologías con atipias según Bethesda 2014.....58

Tabla 13. Distribución de los hallazgos no neoplásicos reportados en citología cervical .58

Tabla 14. Distribución de los microorganismos reportados en citología cervical.....58

Tabla 15. Resultados de los estudios colposcópicos.....59

Tabla 16. Resultados de las biopsias analizadas 59

Tabla 17. Resumen de los análisis de dependencia entre infección de HPV y factores de riesgo.....59

Tabla 18. Resumen de los análisis de dependencia entre presentar infección de HPV y hallazgos citológicos, colposcópicos e hitopatológicos 60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de los papilomavirus. 3

Figura 2. Diagrama del genoma el virus papiloma humano tipo 16. 5

Figura 3. Ciclo de vida del HPV en el epitelio escamoso diferencial..... 7

Figura 4. Mortalidad femenina entre 25 a 64 años de edad a nivel mundial en el 2018 por cáncer cérvico uterino.....11

Figura 5. Selección de participantes del estudio y la prevalencia de infección de HPV ...62

Figura 6. Distribución de las mujeres según grupos etarios 63

Figura 7. Distribución de mujeres según estado civil.....63

Figura 8. Distribución de los antecedentes de gestas 64

Figura 9. Distribución del número de gestas 64

Figura 10. Distribución de mecanismos de parto.....64

Figura 11. Distribución de los antecedentes de ITS 65

Figura 12. Distribución de ITS reportados.....65

Figura 13. Distribución del uso de métodos anticonceptivos 65

Figura 14. Distribución del uso de métodos anticonceptivos 66

Figura 15. Distribución de las mujeres según el tiempo de uso de anticonceptivos hormonales.....66

Figura 16. Distribución de los resultados citología cervical previa.....66

Figura 17. Distribución de los resultados de infección de HPV.....67

Figura 18. Distribución de las infecciones de HPV según número de genotipos 67

Figura 19. Distribución de los genotipos de HPV de alto riesgo 68

Figura 20. Distribución de los genotipos de HPV de bajo riesgo 68

Figura 21. Distribución de los resultados citología cervical actual 69

Figura 22. Distribución de lesiones precancerosas y cáncer 69

Figura 23. Distribución de resultados de inflación reportados 69

Figura 24. Grados de inflación reportados en las muestras citológicas 70

Figura 25. Presencia de microorganismos en muestras de citología cervical 70

Figura 26. Tipo de microorganismos reportados en citología cervical 70

Figura 27. Hallazgos colposcópicos según la IFCPC (2011) 71

Figura 28. Hallazgos hitopatológicos reportados en el estudio 71

Figura 29. Distribución del IVSA en función de los resultados de la prueba de HPV 72

Figura 30. Distribución del número de parejas sexuales en función de los genotipos de HPV de alto y bajo riesgo 72

Figura 31. Distribución de antecedente de embarazo en función de los resultados de la prueba de HPV 72

Figura 32. Distribución del número de gestas en función de los resultados de la prueba de HPV 73

Figura 33. Distribución del mecanismo de parto en función de los resultados de la prueba de HPV 73

Figura 34. Distribución de antecedente de ITS en función de los resultados de la prueba de HPV 73

Figura 35. Distribución del uso de métodos anticonceptivos en función de los resultados de la prueba de HPV.....74

Figura 36. Distribución del uso de anticonceptivos hormonales en función de los resultados de la prueba de HPV.....74

Figura 37. Distribución del consumo de tabaco en función de los resultados de la prueba de HPV 74

Figura 38. Distribución del consumo de alcohol en función de los resultados de la prueba de HPV 75

Figura 39. Distribución de vacuna de HPV en función de los resultados de la prueba de HPV 75

Figura 40. Resultados de la prueba de HPV en función de hallazgos citológicos.....75

Figura 41. Resultados de la prueba de HPV en función de hallazgos colposcópicos 76

Figura 42. Resultados de la prueba de HPV en función de hallazgos histopatológicos ...76

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Informe de laboratorio clínico de resultados de genotipificación de HPV.....77

Anexo 2. Informe de citología cervical del HGOPNA.....78

Anexo 3. Informe histopatológico del MSP.....79

Anexo 4. Informe colposcopia del HGOPNA.....80

Anexo 5. Herramienta de recolección de datos.....82

Anexo 6. Autorización del Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina – PUCE...83

Anexo 7. Autorización del departamento de la Unidad de Docencia del HGOPNA 84

Anexo 8. Autorización por parte de Gerencia del HGOPNA.....85

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El virus papiloma humano (HPV) es un agente habitual de infecciones de trasmisión sexual (ITS). Es un virus de ADN, pequeño, cubierto por una cápside icosaédrica; se han identificado más de 200 genotipos de los cuales 150 afectan al ser humano. Expresa proteínas oncogénicas, las principales son E6 que degrada el p53 y E7 degrada el supresor de tumores retinoblastoma. Afecta células epiteliales de sitios vulnerables como la zona de transición del cérvix, ano y micro lesiones de la mucosa genital. Su trasmisión es por contacto directo (de Sanjosé, Brotons, & Pavón, 2018).

Existen factores de riesgo que predisponen a la infección, dificultan su eliminación y/o favorecen la persistencia, algunos están directamente relacionados con la actividad sexual como un inicio temprano y número de parejas, otros factores asociados son el estado civil, paridad, uso de anticonceptivos hormonales por periodos prolongados, consumo de alcohol y tabaco, antecedente de ITS (Feldman, Goodman, Peipert, 2019).

Clínicamente, una minoría cursan de manera sintomática como verrugas genitales, lesiones pre cancerígenas o cáncer. La persistencia crónica de HPV de alto riesgo se relaciona con desarrollo de cáncer cérvico uterino (CCU). Este último continúa siendo la tercera causa de mortalidad de mujeres en América Latina y la cuarta a nivel mundial (ICO/IARC, 2019; OPS, 2018).

Se han implementado varias estrategias para prevención contra el HPV. La más generalizada en programas nacionales es el tamizaje del cáncer de cuello uterino, que utiliza herramientas como citología cervical (convencional o líquida) y pruebas de HPV, el objetivo es la detección oportuna de lesiones pre cancerosas, asegurar su tratamiento y seguimiento (Kim, Burger, Regan, & Sy, 2018; OMS, 2016).

En lesiones intraepiteliales que persisten, se necesita una evaluación complementaria con colposcopia, procedimiento que permite la visualización de lesiones precancerosas o cancerosas, mediante un microscopio binocular, técnicas de coloración y filtros de luz para evaluar la vascularidad, además de permitir la toma de biopsias de las lesiones localizadas para confirmar el diagnóstico (Nam, 2018).

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

El Virus de Papiloma Humano (HPV, por sus siglas en inglés) es un agente común de Infección de Trasmisión Sexual (ITS), tiene una relación con el desarrollo de Cáncer Cérvico Uterino (CCU).

Pertenece a la familia papilomaviridae. Está conformado por una cápside icosaédrica cuyo interior guarda ADN de doble cadena circular con 8.000 pares de bases. Es de tamaño pequeño, con un peso molecular de $5x10^6$ Da. Se divide en 3 grupos principales: Alpha, Beta y Gamma (Christensen, 2016).

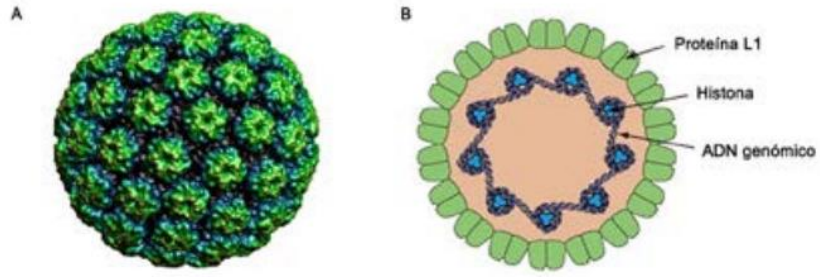


Figura 1. Estructura de los papilomavirus.

Fuente: Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., Vallejo-Ruiz, V. Rev Med Inst Mex Seguro Soc (2015).

El genoma viral se divide en 3 regiones: temprana (E), tardía (L) y la no codificadora también conocida como región larga de control (RCL). Cada una de estas se expresan según el ciclo vital del virus (de Sanjosé, Brotons, et al., 2018).

Función de las regiones:

L: conformación de la cápside

- L1: formación de la cápside y al mantener su secuencia genómica permite la clasificación filogenética.
- L2: permite el empaquetamiento del ADN, se expresa de manera tardía cuando hay activación de reproducción viral.

E: son proteínas reguladoras, tienen 7 marcos abiertos de lectura

- E1: ayuda a romper la cromatina del ADN del huésped.
- E2: permite la distribución de las copias virales a células hijas durante la mitosis celular.
- E3: es un controlador de la transcripción de E6 y E7.
- E4: aparece en las capas supra basales y granuladas donde interactúan con las fibras amiloides para asegurar la salida del virión ante una apoptosis celular.
- E5: tiene propiedades oncológicas al evadir la respuesta inmune por parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) e inhibe la apoptosis mediante la producción de peróxido de hidrógeno.
- E6: ayuda a degradar p53 y permite la inmortalización celular.
- E7: ayuda a degradar la proteína de retinoblastoma (pRB), reingreso al ciclo S, ayuda a la expresión de p16.

RCL: controla replicación de ADN viral y controla secuencias de transcripción.

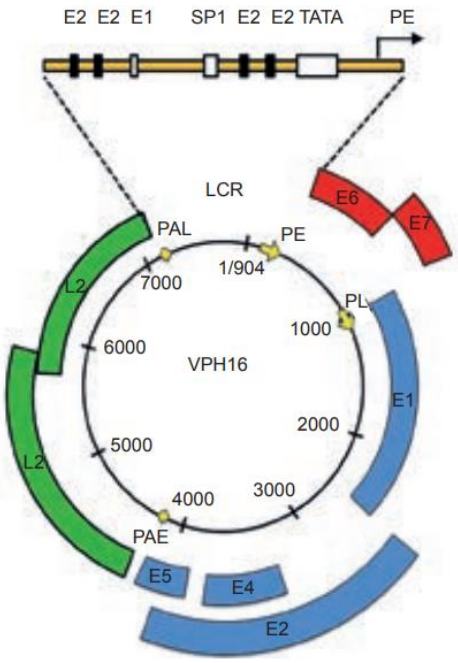


Figura 2. Diagrama del genoma el virus papiloma humano tipo 16.

Fuente: Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., Vallejo-Ruiz, V. Rev Med Inst Mex Seguro Soc (2015).

2.1. CLASIFICACIÓN

Hasta el momento, se han identificado más de 200 genotipos de HPV, de los cuales se conocen que 150 afectan directamente al ser humano y 40 atacan la región anogenital. Los HPV Alfa y Gamma cursan de manera sintomática con lesiones en las mucosas anogenitales, orales y laríngea. Mientras que, los HPV Beta ocasionalmente se manifiestan como lesiones cutáneas de verrugas o condilomas acuminados. Los sitios menos comunes de infección son: vejiga, conjuntiva y pulmón (Christensen, 2016; Doorbar, Egawa, Griffin, Kranjec, & Murakami, 2015; Doorbar et al., 2012).

La clasificación de este virus y sus manifestaciones:

- Alto Riesgo (AR): lesiones precancerosas o cáncer cérvico uterino, anal, vaginal, vulvar u orofaríngeo.
- Bajo Riesgo (BR): verrugas genitales y papilomatosis respiratoria.

- Posiblemente oncogénicos (PO): se desconoce enfermedades asociadas.

La OMS ha reconocido 12 serotipos de AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) y otros PO (68, 73). Los de BR son principalmente el 6 y 11, se manifiestan como lesiones cutáneas, identificándolo en más del 90% de los casos y se desarrollan 6 meses posteriores a la exposición (OMS, 2016).

Tabla 1. Clasificación ampliada de virus de papiloma humano por riesgo oncogénico y enfermedades asociadas según la agencia internacional de investigación en evaluación del cáncer

Papiloma virus humano	Genotipos	Enfermedad asociada
Alto riesgo u oncogénicas	HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cáncer o lesión precancerosa: cérvico uterino, anal, vaginal, vulvar y orofaríngeo
Bajo riesgo	HPV: 6, 11	Verrugas genitales, papilomatosis respiratoria recurrente
Posiblemente oncogénica	HPV: 68	Cáncer cérvico uterino
Posiblemente oncogénicas	HPV: 5, 8	Cáncer epitelial de células escamosas en pacientes afectados por epidermodisplasia verrucosa
Posiblemente oncogénicas	HPV: 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 Y 97	Desconocida

Fuente: The natural history of human papillomavirus infection. Best Practice and research clinical obstetrics and gynecology (de Sanjosé, Brotons, et al., 2018)

2.2. CICLO DE VIDA

Este virus necesita de la maquinaria celular de un huésped para asegurar su replicación. El proceso de infección comienza cuando el HPV penetra a las células epiteliales tras contacto directo. Las zonas vulnerables son la zona de transformación del cérvix y ano. Deben existir lesiones previas en la barrera epitelial que permitan al virus ingresar a estratos basales donde hay células con capacidad mitótica y puede intervenir en el proceso

de mitosis para adquirir los elementos necesarios para su replicación (Christensen, 2016; Harden & Munger, 2017).

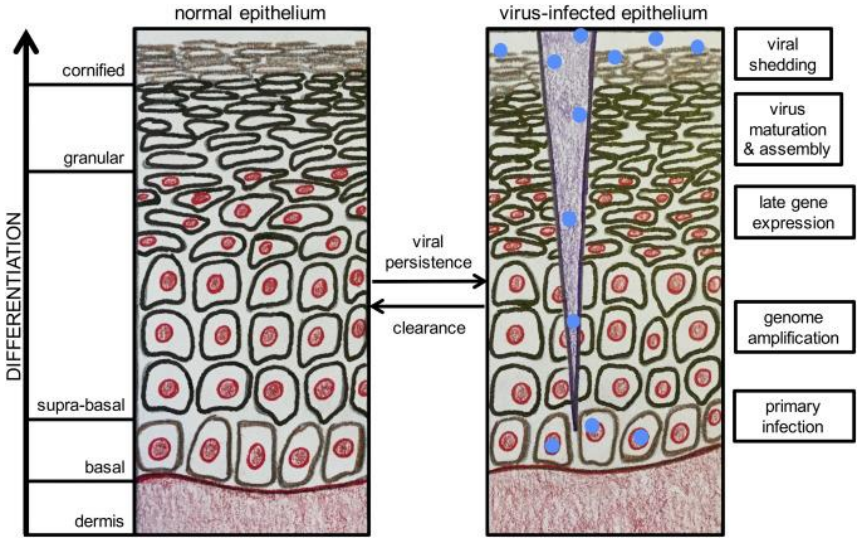


Figura 3. Ciclo de vida del HPV en el epitelio escamoso diferencial.

Fuente: Harden, M., Munger, K. *Mutation research* (2017).

Para permitir su supervivencia han desarrollado mecanismos de evasión del sistema inmune. Al inicio mantienen un ritmo de reproducción bajo para no desencadenar una respuesta celular, posteriormente controla la respuesta adaptativa cuando sus proteínas oncogénicas interviene en la vía del interferón y logra controlar el INF- 1, FNT- α y INF-RC 1. Además, produce una cadena de daño al ADN del huésped (Christensen, 2016; de Sanjosé, Serrano, et al., 2018).

El virus une L1 al Proteoglicano Heparin Sulfato (HSGs) y hace un cambio conformacional de la cápside. Expone el extremo N- terminal de L2 para que se une a las proteasas furinas. Se endocita por medio de vacuolas. Son ingeridas por un fagolisosoma, se activa la ciclofilina para disociar el complejo L1/L2, L1 se degrada por acción lisosomal y L2 se une a la nexina 17 para liberarse. Permanece inactivo hasta el inicio la fase S de la mitosis, accede a la polimerasa viral dentro del núcleo. Se mantiene estable como plásmido.

Comenzará una replicación activa al alcanzar un nivel estable de copias y avanzará hacia las capas diferenciadas del epitelio. Ahí con sus proteínas oncogénicas E5 y E6 comienzan a alterar la maquinaria genómica del huésped. (Araldi et al., 2018; Harden & Munger, 2017)

Si la infección es persistente se visualizará un cambio de la morfología celular hacia coilocitos en los estratos superiores. Caracterizados por tener núcleo picnótico y citoplasma prominente. Los queratinocitos son los huéspedes reservorios (Araldi et al., 2018).

2.3. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para adquirir HPV están en relación directa con el comportamiento sexual. Entre estos encontramos:

Inicio temprano de relaciones sexuales: exponerse a una edad menor de 18 años. Tiene relación con una mayor oportunidad de contraer varias cepas de HPV a lo largo de la vida. En América Latina hay un valor infraestimado (Castro et al., 2014).

Número de parejas sexuales: desde 2 parejas sexuales aumenta el riesgo de infección (Castro et al., 2014)

Estado civil: mujeres solteras o separadas que mantienen actividad sexual tienen un mayor riesgo de adquirir una nueva infección o reinfección. En el caso de una pareja estable, si cuenta con historia de una infección crónica puede reactivarse (Sadate-Ngatchou et al., 2016).

Multiparidad: predispone a lesiones en el epitelio de la mucosa. El tiempo de gestación implica cambios inmunológicos que disminuyen la respuesta citotóxica en defensa contra el HPV (Jensen et al., 2013; Murillo, Herrero, Sierra, & Forman, 2016).

Uso de anticonceptivos hormonales por periodos prolongados: alteran el epitelio del exocérvix en la zona de trasformación (ZT) al mantenerlo estable. Activan receptores de progestágenos que mejoran la expresión de las proteínas oncogénicas E5 y E6 del

HPV16 (de Sanjosé, Serrano, et al., 2018; Murillo et al., 2016; Roura et al., 2016; Volpato, Siqueira, Nunes, & Piovezan, 2018).

Consumo de tabaco: aumenta la persistencia de infección de cepas de HPV y predispone en 2 veces la presencia de CIN3/CIS, este riesgo disminuye al cesar este hábito. La nicotina y su metabolito cotinina causa daño epitelial y en el moco cervical de las mujeres fumadoras (Roura et al., 2014)

Consumo de alcohol: su consumo excesivo se ha relacionado con una persistencia de alta carga viral de HPV (Oh et al., 2014; Schabath et al., 2015).

2.4. EPIDEMIOLOGÍA

Se ha calculado que aproximadamente el 80% de las mujeres han sido infectadas por HPV a lo largo de su vida (Araldi et al., 2018). El 70 a 90% cursan de manera sintomática y en el curso seis meses a dos años se elimina de manera espontánea, excepto en estados de inmunosupresión (de Sanjosé, Serrano, et al., 2018).

La prevalencia mundial de infección de HPV es del 11.7% (Serrano, Brotons, Bosch, & Bruni, 2018). En América Latina los genotipos de AR son 12.7% (Moya-Salazar & Rojas-Zumaran, 2017). Siendo los más detectados el HPV16 (3.2%), HPV18 (1.4%), HPV52 (0.9%), HPV31 (0.8%), HPV58 (0.7%), estos porcentajes varían según la región reportada (Serrano et al., 2018). Un estudio realizado en Ecuador en el 2017 con 4311 mujeres, el 64.5% tuvo un resultado positivo en prueba de HPV, identificando los genotipos más frecuentes fue HPV16, 18, 58, 51 y 59 (Dalgo Aguilar et al., 2017).

2.5. CÁNCER CÉRVICO UTERINO

La persistencia de infecciones de HPV AR junto a factores de riesgo genera lesiones precancerosas. Estas son de lenta evolución y en un periodo de 10 a 30 años sin tratamiento puede generar cáncer cérvico uterino (CCU) (Araldi et al., 2018).

El 85% de los diagnósticos se dan en países en vías de desarrollo. Con mayor prevalencia en África Sub Zariana y Oceanía. En América Latina y el Caribe se calcula una prevalencia de un 15% (Heredia-Caballero et al., 2017; Serrano et al., 2018).

Se ha identificado HPV en más del 80% de los casos de cáncer (Serrano et al., 2018). Aproximadamente el 69.5% de mujeres con cáncer invasivo tienen prueba positiva para HPV16 o 18 (Murillo et al., 2016). El CCU representa el 4.5% de nuevos casos de cáncer asociados a infecciones (Serrano et al., 2018). La distribución de estos genotipos oncogénicos varía, en países como Bolivia es del 38.3% y Chile 85.2% en casos de CCU invasor (Murillo et al., 2016). En Ecuador, tenemos un número limitado de estudios de HPV. Entre ellos encontramos: en el 2013 en 10037 mujeres se obtiene una prevalencia de HPV AR del 11.9% con la prueba Cobas 4800, de los cuales 2.1% fue para el HPV16 y el 10.1% restante para la sonda de genotipos de AR (Vivar, Loaiza, & Astudillo, 2014); en el 2018 se analizó la prevalencia de genotipos de AR en 1020 pacientes y encontraron que un 6.59% fue para la sonda H1 que identifica HPV 31, 33, 45, 52 y 58, y el 4.49% para HPV16 (Mejía, 2018); en 2019 en Guayaquil se realizó una distribución de genotipos de HPV y se encontró que el 39.5% de las mujeres estudiadas tuvieron un resultado positivo en la prueba de HPV y en orden de frecuencia son HPV39 (17.09%), HPV16 (13.92%), HPV18 (10.67%) y HPV11 (10.28%) (Ruiz et al., 2019).

La OPS estima que, en este continente, cada año se diagnostica 83200 casos nuevos de CCU y 35680 mujeres fallecen a una edad menor de 60 años. Es la tercera causa de mortalidad femenina en el continente, y se calcula que para el año 2030 habrá un

incremento del 32% de casos (OPS, 2018). En Ecuador, las estadísticas de SOLCA 2014 muestran 650 muertes de mujeres con una media de edad de 65 años (SOLCA, 2017).

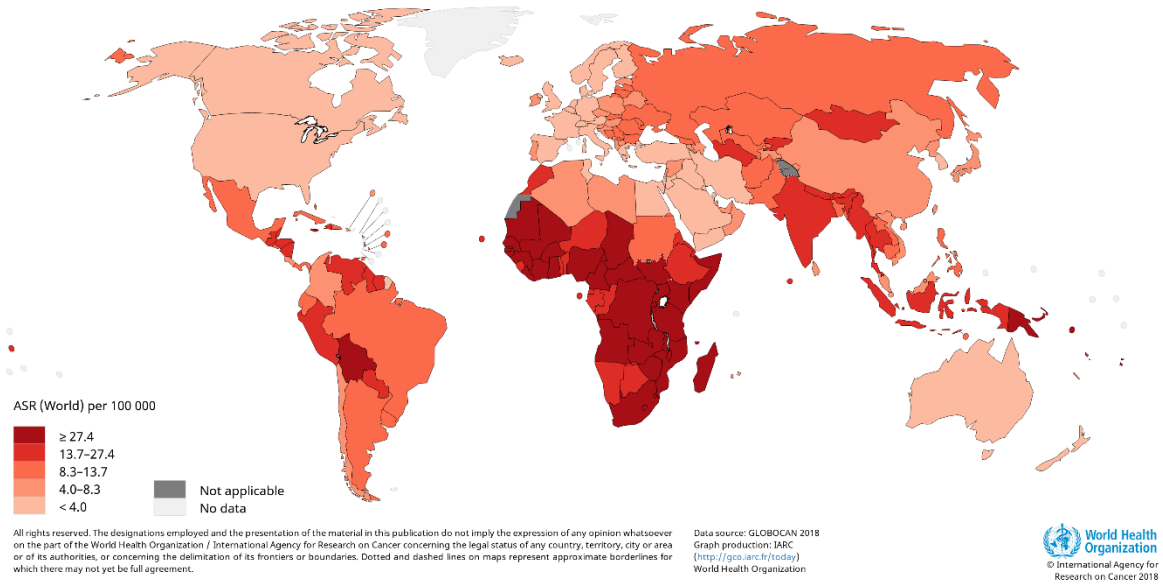


Figura 4. Mortalidad femenina entre 25 a 64 años de edad a nivel mundial en el 2018 por cáncer cérvico uterino.

Fuente: GLOBOCAN 2018

Indicadores socioeconómicos que predisponen a la evolución oncológica son: etnia negra e indígena, bajo nivel educacional, pobreza y bajo acceso de salud (Murillo et al., 2016, OPS, 2018).

El CCU es una patología prevenible, debida a su lenta evolución se puede tratar oportunamente según los algoritmos de manejo del tamizaje de detección oportuna del CCU.

La OPS ha establecido objetivos para un mejor control basados en la prevención:

- Primaria: Vacunación de la población en riesgo, mejorar la educación sexual, uso de métodos de barrera.
- Secundaria: Programa de tamizaje funcional acorde a las necesidades de la población, diagnóstico, tratamiento oportuno siguiendo esquemas de manejo y seguimiento.

- Terciaria: tratamiento con modalidades de ablación, resección, radioterapia, quimioterapia y cuidado paliativo para CCU.

2.6. VACUNACIÓN CONTRA HPV

Es la única manera de prevención primaria eficaz comprobada al momento. Se compone de partículas parecidas al virus, proteínas recombinantes de L1 (Christensen, 2016). Actualmente hay 3 vacunas disponibles en el mercado. La OMS reconoce a dos: la bivalente que da protección contra HPV16 y 18 con protección cruzada para las cepas HPV31 y 33; la cuadrivalente que aumenta protección contra HPV6 y 11 adicionalmente de HPV 31 y 45. En el 2014 se aprueba el uso de la nonavalente con protección contra HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (Harden & Munger, 2017; Meites et al., 2019; OMS, 2016).

La función principal es favorecer la producción de anticuerpos IgG contra las cepas de HPV mencionadas, que pueden llegar por trasudado a la mucosa vaginal o micro lesiones para proteger ante una exposición del virus. Después de aplicar una sola dosis los niveles de anticuerpos se elevan en 9 veces y con tres 24 veces más. Se ha comprobado que con dos dosis logran desencadenar producción de anticuerpos suficientes para neutralizar el HPV en un contacto posterior (Herrero, González, & Markowitz, 2015).

La edad recomendada para su aplicación es en menores de 15 años, previo a un primer contacto sexual que exponga a una infección por HPV (Castro et al., 2014; OMS, 2016). La OMS en el 2014 autoriza el esquema de 2 dosis con seis meses de intervalo en niñas de 9 a 13 años para garantizar un mayor cumplimiento. varios países implementaron la vacuna Desde 2009 se implementa su estrategia global y en Ecuador desde el 2014 (MSP, 2018: MSP, 2017). En América Latina se calcula que 37 millones de mujeres han sido vacunadas hasta el 2018. Es necesario que se cumpla con el esquema en el 70% de las mujeres para ver un cambio positivo, solo 7 países han logrado este requerimiento (OPS, 2018).

Las reacciones adversas han sido anafilaxia en 1.7 casos en un millón, seguido por sincope relacionado a la ansiedad precedida a la aplicación. Las contraindicaciones son reacción alérgica severa al componente de la primera vacuna y embarazo (OPS, 2018).

2.7. CITOLOGÍA CERVICAL

En 1940, George Papanicolau estudió la influencia hormonal en las células epiteliales cervicales, hallando cambios morfológicos sugestivos de cáncer. En 1947 el Pap test se valida como técnica de exfoliación celular cervical y fijación, para detección temprana de CCU (Chrysostomou, Stylianou, Constantinidou, & Kostrikis, 2018).

Las condiciones de preparación para el examen incluyen: ausencia de menstruación, abstinencia sexual por 48 horas, evitar uso de productos químicos como lubricante o espermicidas. La técnica requiere de insumos y materiales como especulo vaginal, espátula de Ayre, cepillo endocervical, placa portaobjetos y solución fijadora (Crum, Huh, 2018).

El procedimiento para recolección, requiere una correcta visualización del cérvix. La muestra del exocérvix se toma con la espátula donde se fija el extremo corto en el endocérvix y se realiza un movimiento circular. Se introduce un cepillo en el endocérvix y se repite el movimiento circular. Se debe realizar un frotis delgado la placa y una correcta fijación (Crum, Huh, 2018).

La diferencia con el método líquido es el dispositivo escoba cervical que repite el mismo principio del cepillo endocervical y la muestra se introduce en un contenedor con solución preservante que posteriormente será fijado a una placa con extendido fino (Ronco et al., 2016).

Un citólogo entrenado hará la lectura de la placa para entregar un reporte según el sistema Bethesda, versión 2014 (Moreno, 2017).

El reporte comienza con la descripción de la técnica utilizada y el espécimen recibido. Luego se clasifica si la muestra es adecuada. Una muestra es insatisfactoria cuando factores externos ocluyen la visualización de más del 75% del campo (sangre, moco, inflamación, otras sustancias), celularidad insuficiente (menos de 8.000 células en citología cervical convencional y 5.000 en la liquida). Estos parámetros se han visto que alteran la calidad de la muestra y explican que su sensibilidad varía entre 30 a 87% (Chrysostomou et al., 2018; Crum, Huh, 2018).

Los parámetros evaluados son, visualización de células escamosas, células anormales, zona de transformación. En el caso de ausencia del último se puede recurrir a las técnicas moleculares. Si requiere repetir la citología, se recomienda en un periodo de seis meses para que existan cambios en las capas de la celularidad (Crum, 2018).

Los resultados pueden reportarse de la siguiente manera (Nayar, Wilbur, 2015):

Negativos para lesión intraepitelial o malignidad.

- Hallazgos no neoplásicos: Metaplasia escamosa, cambios queratolíticos, metaplasia tubárica, atrofia, cambios asociados al embarazo.
- Cambios celulares reactivos: inflamatorios, radiación, posterior a uso de DIU.
- Infecciones por otros microorganismos.
- Otros: células endometriales en mujeres mayores de 45 años.

Los hallazgos anormales:

- Células atípicas escamosas: de significado incierto (ASC-US), sugestivas de alto grado (ASC-H), lesión escamosa de bajo grado (L-SIL) y de alto grado (H-SIL). Carcinoma de células escamosas.
- Células glandulares: células atípicas (AGUS), que pueden ser endocervicales, endometriales, glandulares. Adenocarcinoma in situ (ACIS).

2.8. PRUEBAS MOLECULARES DE HPV

Las pruebas de HPV detectan el ADN viral o ARNm viral. Hasta 2018 existen 250 pruebas comerciales para identificar los virus Alpha y 230 variantes de pruebas originales (Ronco et al., 2016).

La OPS ha incorporado las siguientes pruebas según su técnica (OPS, 2016):

- Pruebas directas son: Dan un resultado de positivo/negativo si ha tenido contacto con las cepas mencionadas, sin diferenciarlas. Captura de híbridos 2 (CH2) identifica 13 tipos de HPV mediante quimio luminiscencia. CareHPV identifica 14 serotipos con el mismo mecanismo.
- Pruebas de amplificación de ADN permiten la réplica de los diferentes serotipos mediante primers codificados con diferentes L1, encontramos las pruebas GP5/GP6, Cervista, Cobas, Aboott y GeneXpert.
- Pruebas de detección de ARNm E6/E7 se encuentran APTIMA HPV Assay, Abor Vita.

En América Latina solo nueve países han implementado pruebas moleculares al tamizaje de CCU (OPS, 2018). Además, existen pruebas que pueden ser auto recolectada (careHPV o autónoma). En varios países se han utilizado, y como resultado se mejoró la cobertura de tamizaje y por esto seis países la siguen utilizando para población de difícil acceso (Jeronimo et al., 2014). Ecuador también la recomienda en el caso de estar disponibles en mujeres mayores de 30 años cada cinco años (MPS, 2015). El HGOPNA utilizó una prueba de diagnóstico molecular de PCR en tiempo real para genotipificación de 23 subtipos de HPV de la marca Hybribio.

2.9. TAMIZAJE DE DETECCIÓN TEMPRANA DE CCU

El tamizaje de cáncer cervical ha estado presente por más de cinco décadas, con la citología cervical convencional. Desde la introducción de técnicas moleculares, se sugiere

cada vez más su uso para aumentar la especificidad del diagnóstico (Nkwabong, Laure Bessi Badjan, & Sando, 2019). En mujeres menores de 21 años se prefiere postergar el tamizaje, ya que en caso de infección y lesiones secundarias a HPV estas remitirían de manera espontánea, excepto en poblaciones de riesgo como mujeres que viven con VIH, terapia inmunosupresora, expuestas a dietilltiberol. Los esquemas varían entre la elección de citología y prueba de HPV solas o ambas (cotesting). En mujeres mayores a 30 años se puede utilizar: prueba de HPV primaria cada cinco años, citología seguida de prueba de HPV cada tres años o citología cervical sola (Feldman, 2019; Kim et al., 2018; Tomé, Del Pino, Cusidó, 2014; ICCP, 2015).

Se han incrementado métodos de visualización directa con ácido acético o Lugol para identificar las lesiones y referir rápidamente en comunidades de riesgo (Murillo et al., 2016). Una revisión sistemática de Cochrane 2017 compara la precisión de las pruebas mencionadas en mujeres que no presentaban anormalidades citológicas previas y estaban dentro de programas de tamizaje. Los resultados muestran que, por cada 1000 mujeres, alrededor de 20 mujeres tendrán cambios precancerosos. La prueba del HPV identifica a 16 mientras que la citología solo a 12, es decir que habría mujeres con la posibilidad de desarrollar cáncer en un futuro por omisión. También se identificó que por cada 1000 mujeres habrá 980 mujeres que no tendrán cambios precancerosos. La prueba del HPV identificará a 879 mujeres en relación a la citología a 951 (Koliopoulos et al., 2017).

Las recomendaciones para descontinuar el tamizaje de acuerdo a la historia clínica ginecológica. Si los controles fueron adecuados se detiene a los 65 años. Esto incluye dos resultados consecutivos de cotesting, tres citologías cervicales negativas o dos pruebas de HPV negativas negativos en los últimos 10 años. Si los controles fueron inadecuados se pueden continuar hasta la edad de 70 a 75 años (Feldman, 2019; Kim et al., 2018). En el caso resultados anormales dentro del tamizaje se seguirán algoritmos internacionales de manejo de resultados anormales del tamizaje de cáncer cervical.

El servicio de colposcopia del HGOPNA utiliza las Guías de manejo 2015 de la Sociedad Argentina de patología de TGI y colposcopía: de citología anormal y lesiones intraepiteliales (FASGO, 2015). En mujeres menores de 25 años con resultados hasta L-SIL se puede mantener una conducta expectante y se repite la prueba de tamizaje en un año con una prueba de HPV preferiblemente. Se ha visto que hasta neoplasia intraepitelial cervical 1 (CIN1) pueden remitir en este grupo de edad. En mujeres mayores de 25 años a partir de ASC-H se refiere a colposcopia para complementar con un estudio histológico que brindará el diagnóstico (OMS, 2016). Las nuevas guías donde se aplica medidas de triaje con cotesting han logrado una reducción a 0.23 a 0.29 muertes por cada 1000 mujeres. De manera paralela, han incrementado el uso de colposcopias del 12 al 14% cuando se utilizan pruebas de HPV solas (Kim et al., 2018; Ronco et al., 2016).

2.10. COLPOSCOPÍA CERVICAL Y TOMA DE MUESTRAS

La colposcopia es un procedimiento que tiene como objetivo visualizar lesiones precancerosas o cancerosas. Se utiliza el colposcopio, microscopio binocular que permite amplificación de 3.5 a 20x dependiendo del modelo, además de diferentes filtros de luz. Este brindara una visión amplificada de vulva, región perianal, ano, vagina y cérvix. Está contraindicado en pacientes con proceso activo de cervicitis. Se comienza el procedimiento mediante una observación general en búsqueda de anormalidades en las zonas previamente mencionadas. Se introduce un especulo para permitir una visualización del cérvix a una distancia de 30 cm aproximadamente. Se puede ayudar con la aplicación de sustancias que resaltarán las lesiones existentes. El ácido acético al 5%, deshidrata las células, cuando estas presentan una desproporción núcleo citoplasma se pigmentan de blanco. También se puede aplicar la solución de Schiller o Lugol, estas pigmentan de café oscuro por el yodo a las células anormales que contiene glicógeno. Al final se evalúa la vascularidad con el filtro de luz verde para identificar patrones patológicos como mosaicismo (sugestivo de CIN bajo grado), vasos atípicos con aumento de calibre en

direcciones aberrantes en lesiones micro invasivas o invasivas (Nam, 2018; Feltmate & Feldman, 2018; Waxman et al., 2017).

Existen factores que dificultan la realización de una colposcopia: factores hormonales como embarazo, uso de ACO que pueden causar un ectropión, en menopausia hay una recesión del epitelio escamocolumnar. Procedimientos de conización previos pueden extraer o dificultar la localización de la ZT cérvix. El reporte de los hallazgos anormales de la colposcopia debe ser uniforme por lo que se aconseja seguir la terminología de la federación de colposcopia y patología cervical (Feltmate & Feldman, 2018).

Tabla 2. Terminología colposcópica del cuello uterino de IFCPC 2011

TÉRMINO	HALLAZGOS	
Evaluación general	Adecuada/inadecuada a causa de: – Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. – Tipos de zona de transformación 1,2,3	
Hallazgos colposcópicos normales	**Epitelio escamoso original:** Maduro, atrófico **Epitelio columnar:** Ectopia **Epitelio escamoso metaplásico:** Quistes de Naboth, aberturas glandulares y/o criptas glandulares	
Hallazgos colposcópicos anormales	*Principios generales:*	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la ZT, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión. Número de cuadrantes del cérvix que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cérvix.
	Grado 1 (Menor):	Epitelio acetoblanco delgado, borde irregular, mosaico fino, puntillado Fino
	Grado 2 (Mayor):	Epitelio acetoblanco denso, aparición rápida de epitelio acetoblanco, orificios glandulares abiertos con bordes engrosados. Mosaico grueso, puntillado grueso, bordes delimitados, signo del límite del borde interno, signo de cresta o sobreelevado.
	No específicos:	Leucoplasia, erosión. Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo
Sospecha de invasión	Vasos atípicos Signos adicionales: vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
Hallazgos varios	Zona de transformación congénita, condiloma, pólipo (exocervical/endocervical), inflamación, estenosis, anomalía congénita, anomalías post tratamiento, endometriosis	

Fuente: (Bentley et al., 2012) Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. Aceptada en el Congreso Mundial de Río 2015.

Si se encuentra hallazgos anormales, se procede a realizar una biopsia dirigida. Se utiliza la pinza de biopsia cervical de Kevorkian. Las muestras tomadas se identifican según la zona anatómica y ubicada según la división de reloj. Se ha visto que tomar múltiples biopsias mejora la posibilidad de diagnóstico (Baasland, Hagen, Vogt, Valla, & Romundstad, 2016; Stuebs et al., 2019). Un estudio muestra que se logró diagnosticar CIN2 en un 78.1% con la primera biopsia, con la segunda aumento un 16.4% y en la tercera 1.8% más (Nakamura et al., 2015). En la práctica se recomienda dos biopsias. Otra técnica utilizada es el curetaje endocervical (LEC). Las indicaciones para este procedimiento son resultados de lesiones precancerosas de: ASC-H, AGUS, ACIS, H-SIL, mujer en proceso de tratamiento de ablación, alta sospecha y la ZT cérvix. Se reporta el diagnóstico histológico según lo que se visualiza: cambios reactivos, lesiones intraepiteliales, neoplasia intraepitelial (CIN), cáncer u otros hallazgos. Se ha visto relación entre L-SIL con CIN1 y H-SIL con CIN2 y 3 (Feltmate, Feldman, 2018). Actualmente se ha llegado al consenso que el diagnóstico de CIN2 no era reproducible, por lo que se debe realizar un marcaje con p16 para clasificarlo de esta manera. Esta es un inhibidor quinasa ciclino dependiente de los genotipos de alto riesgo que expresan E7 y de esta manera la CIN2 p16 negativo serán diagnosticadas como L-SIL (Waxman, Chelmow, Darragh, Lawson, & Moscicki, 2012). En relación a la infección del HPV y CIN3 en Suiza se evaluaron 768 biopsias con este diagnóstico y se encontró que 475 fueron positivas para HPV16 y 18 (61.8%) y 687 (89.5%) para los genotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (Egli-Gany et al., 2019). Finalmente se ha visto que el diagnóstico de CCU tiene mayor concordancia la colposcopia junto a biopsia (Stuebs et al., 2019).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

El cáncer cérvico uterino (CCU) continúa siendo una causa frecuente de mortalidad femenina a nivel global, a pesar de ser prevenible. Su desarrollo se relaciona con la infección crónica de HPV. Se han identificado genotipos de alto riesgo en la mayoría de lesiones precancerosas, las 16 y 18 son las más identificados en casos de cáncer. La mayoría de casos se concentran en los países en vías de desarrollo. El diagnóstico de CCU en Latino América continúa siendo tardío, representa la tercera causa de mortalidad, pero llega a ser la primera en ciertos países. Factores socioeconómicos que contribuyen a este panorama son la pobreza, el bajo nivel educativo y la dificultad para acceder a servicios de salud (OPS, 2018). Por más de 50 años se han efectuado el tamizaje de prevención de CCU con diferentes pruebas. La citología cervical es la más antigua y utilizada. Cada vez se utilizan más pruebas de HPV, su ventaja es la identificación de genotipos de riesgo. Los algoritmos de manejo de lesiones precancerosas y HPV de AR permiten dar tratamiento oportuno y evitar la progresión oncogénica. En Ecuador, SOLCA nos reporta 650 muertes en el 2014 por CCU con una edad media de 65 años (SOLCA, 2017). El MSP ha implementado varias medidas para control del HPV, en el 2014 se incluyó la vacuna contra el HPV en el esquema de vacunación familiar, en el 2015 realiza un protocolo con evidencia para la detección oportuna del CCU con la citología cervical y prueba de HPV (MSP, 2015; MSP, 2018). Cada vez se realizan más estudios en nuestro medio para identificar la prevalencia de infección y cepas de HPV en nuestra población.

Teniendo en cuenta la información presentada, es importante estudiar en mujeres de 25 a 65 años los genotipos más frecuentes de HPV, reporte de lesiones precancerosas en citologías cervicales en estas pacientes.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HPV es considerado la ITS más frecuente a nivel mundial. Se estima el 80% de las mujeres han sido infectadas a lo largo de su vida (Araldi et al., 2018).

Los genotipos de alto riesgo tienen capacidad oncogénica de lenta evolución, ocasionan lesiones precancerosas y pueden llegar a desarrollar CCU. Las cepas de 16 es la más identificada en un 60.5% de los casos (Serrano et al., 2018). América Latina sigue siendo una región con alta morbimortalidad para esta patología. Se han implementado varias estrategias a fin de disminuir estas cifras y se evalúan frecuentemente (OPS, 2018).

3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los genotipos más frecuentes de HPV, y su relación con resultados histológicos y de citología cervical convencional, en mujeres de 25 a 65 años que acudieron al HGOPNA durante el periodo de enero a diciembre de 2018?

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar los genotipos más frecuentes en mujeres de 25 a 65 años con prueba positiva para infección de HPV, y su relación con resultados histológicos y de citología cervical convencional, que acudieron al HGOPNA durante el periodo de enero a diciembre de 2018.

3.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el genotipo de alto riesgo más frecuente en las pacientes que se realizaron el examen de biología molecular mediante el 23 HPV Kit PCR en tiempo real.
- Determinar la frecuencia de lesiones precancerosas en las pacientes que se realizaron citología cervical convencional.

- Analizar la asociación entre genotipos de HPV con el resultado citológico.

3.4. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El estudio realizado fue retrospectivo descriptivo.

3.5. UNIVERSO Y MUESTRA

El universo fueron 1030 mujeres atendidas en el servicio de colposcopia y ginecología del HGOPNA durante el periodo de enero a diciembre de 2018.

La muestra estuvo conformada por aquellas pacientes cumplieron con los siguientes criterios:

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
- Pacientes atendidas en el servicio de ginecología y colposcopia del HGOPNA entre el rango de 25 a 65 años de edad. - Pacientes con resultados de citología cervical convencional. - Pacientes con resultados de prueba de genotipificación con 23 HPV kit de PCR en tiempo real.	- Pacientes atendidas en el servicio de ginecología y colposcopia del HGOPNA menores de 25 o mayores 65 años de edad. - Pacientes sin resultados de citología cervical convencional - Pacientes sin resultados de prueba de genotipificación con 23 HPV kit de PCR en tiempo real.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo Variable	Dimensión	Unidad de Medida / Categoría	Indicador
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), divorciada o viuda	1 = Soltero 2 = Pareja estable 3 = Divorciada 4 = Viuda	Frecuencias y porcentajes
Antecedentes de ITS	Antecedente de enfermedades de transmisión sexual	Cualitativa nominal	Si y no	1 = Si 2 = No	Frecuencias y porcentajes
Tipo de ITS	Clasificación de infección de trasmisión sexual según el agente causal	Cualitativa nominal	Clasificación ITS	1 = VIH 2 = Sífilis 3 = Hepatitis 4 = Herpes genital 5 = Chlamydia 6 = Tricomoniasis 7= Otros	Frecuencias y porcentajes
Citología cervical previa	Resultado obtenido en citología cervical según esquema de tamizaje oportuno de cáncer cérvico uterino según su grupo de edad	Cualitativa ordinal	Clasificación Bethesda (2014)	1 = Sin lesión 2 = ASC US 3 = ASC H 4 = AGC 5 = LSIL 6 = HSIL 7 = ACIS	Frecuencias y porcentajes
Gestas	Número de hijos que ha tenido una mujer.	Cualitativa nominal	Nulíparas, primigesta y multípara	1 = Nulíparas 2 = Primigesta 3 = Multípara	Frecuencias y porcentajes

Tipo de parto	Proceso por el cual culmina el embarazo y el feto pasa al ambiente extrauterino.	Cualitativa nominal	Parto vaginal o cesárea	1 = Parto vaginal 2 = Cesárea	Frecuencias y porcentajes
Inicio de vida sexual	Edad de comienzo inicio de relaciones sexuales.	Numérica discreta	Edad de inicio de IVSA	Edad de comienzo de IVSA	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
Número de parejas sexuales	Número de parejas sexuales a lo largo de su vida.	Numérica discreta	Número de parejas sexuales	Número de parejas sexuales	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo
Uso de métodos anticonceptivos orales hormonales	Uso de métodos anticonceptivos orales hormonales por un periodo de tiempo.	Cualitativa ordinal	Uso de ACO	1 = Menor a 5 años 2 = Mayor a 5 años 3 = No utiliza	Frecuencias y porcentajes
Vacunación contra HPV	Antecedente de cumplir el esquema de vacunación de HPV.	Cualitativa nominal	Vacunada o no	1 = Si 2 = No	Frecuencias y porcentajes
Consumo de tabaco	Hábito de consumo de tabaco.	Cualitativa nominal	Fuma o no	1 = Si 2 = No	Frecuencias y porcentajes
Consumo de alcohol	Hábito de consumo de alcohol.	Cualitativa nominal	Consume alcohol o no	1 = Si 2 = No	Frecuencias y porcentajes
Genotipo de alto riesgo	Prueba de HPV positiva para genotipo de alto riesgo.	Cualitativa nominal	El genotipo identificado es de alto o bajo riesgo	1 = Si 2 = No	Frecuencias y porcentajes
Cepa causante de infección HPV	Identificación genotípica de la cepa mediante 23 HPV kit de PCR en tiempo real.	Cualitativa nominal	HPV 16 HPV 18 HPV 31 HPV 33 HPV 35 HPV 39	1 = Sin infección 2= HPV 16 3 = HPV 18 4 = HPV 31 5 = HPV 33 6 = HPV 35	Frecuencias y porcentajes

			HPV 45 HPV 51 HPV 52 HPV 56 HPV 58 HPV 59 HPV 66 HPV 68 HPV 6 HPV 11 HPV 42 HPV 43 HPV 44 HPV 53 HPV 81 HPV 73 HPV 82	7 = HPV 39 8 = HPV 45 9 = HPV 51 10 = HPV 52 11 = HPV 56 12 = HPV 58 13 = HPV 59 14 = HPV 66 15 = HPV 68 16 = HPV 6 17 = HPV 11 18 = HPV 42 19 = HPV 43 20 = HPV 44 21 = HPV 53 22 = HPV 81 23 = HPV 73 24 = HPV 82 25 = Infección mixta	
Resultado de citología cervical convencional	Tipo de lesiones cérvico uterinas encontradas en la citología cervical convencional.	Cualitativa ordinal	Clasificación Bethesda (2014)	1 = Sin lesión 2 = ASC US 3 = ASC H 4 = AGC 5 = LSIL 6 = HSIL 7 = ACIS	Frecuencias y porcentajes
Zona anatómica de biopsia	Toma de biopsia en sitio anatómico donde se visualice un patrón anormal durante la colposcopia.	Cualitativa ordinal	Sitio anatómico	1= No se toma muestra 2= Vulva 3= Exocérvix 4= Endocérvix 5= Vagina	Frecuencia y porcentajes

				6= Perianal	
Resultado histológico	Resultado histológico de la toma de biopsia según la clasificación de neoplasia intraepiteliales cervicales.	Cualitativa ordinal	Clasificación CIN	1= Sin infección 2= CIN 1 3= CIN 2 4= CIN 3	Frecuencias y porcentajes
Colposcopia	Método de visualización cervical mediante microscopio.	Cualitativa ordinal	Normal Anormal	1= Normal 2= Anormal	Frecuencia y porcentajes

3.7. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El levantamiento de información se realizó mediante:

- Informe de resultados de genotipificación de HPV otorgada por el servicio de laboratorio clínico (Anexo 1).
- Estadísticas de citologías cervicales y biopsias realizadas en el HGOPNA del servicio de patología.
- Reportes de citologías cervicales (Anexo 2).
- Informe histopatológico de pacientes en seguimiento por el servicio de ginecología y colposcopia (Anexos 3 y 4).
- Historias clínicas físicas en el servicio de estadística de pacientes que se atendieron durante el periodo de enero a diciembre de 2018.

La información se levantó mediante la herramienta de recolección de datos en el programa de Excel (Anexo 5).

3.8. ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó los análisis estadísticos con ayuda del paquete estadístico SPSS 25. El análisis univariado 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 utilizaron frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizó tablas de contingencia, donde se analizó la dependencia entre las variables mediante la prueba de X^2 o el *test exacto de Fisher*. Para valorar la intensidad de asociación entre variables dicotómicas se utilizó los odds de prevalencia (*ORP*). Se trabajó con intervalo de confianza del 95% ($p \leq 0.05$).

3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS

La información no implicó riesgo alguno para ninguna persona, la información se levantó de fuentes secundarias, como son los reportes de laboratorio y patología, informe de colposcopía e historias clínicas. Se tuvo especial cuidado en la protección de la identidad de cada una de las pacientes sujetándose a los acuerdos de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, mediante la utilización de un código alfa numérico.

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado tanto por el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina – PUCE (Anexo 6) y Unidad de Docencia de HGOPNA al cumplir con los requisitos técnicos y éticos de la institución (Anexos 7 y 8).

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

A partir de 1030 pruebas de genotipificación de HPV realizadas en el HGOPNA durante el periodo de enero a diciembre de 2018, se excluyó al 17.35% (171/1030) al no cumplir con i) *rango de edad* (n= 80), y ii) *citología dentro del hospital y/o historia clínica* (*n* = 91) (Figura 5).

4.1. RESULTADOS UNIVARIDADOS

La población de estudio se conformó por 859 mujeres, se observó una edad media de 41.27 (± 9.44) años. El 48.43% (416/859) de las mujeres se encontraba entre los 36 y 50 años. Así mismo, al analizar el estado civil de nuestra población se observó que un 76.04% (495/651) cuenta con una pareja estable, mientras que el 23.96% (156/651) se conformó de mujeres solteras, divorciadas y viudas (Tablas 3 y 4; Figuras 6 y 7).

La media para edad de inicio de vida sexual fue de 18.13 (± 3.12) años, y una media de parejas sexuales de 2.05 (± 1.26) de parejas sexuales. El 92.32% (793/859) refirió por lo menos haber tenido una gesta, con una media de 3.42 (± 1.89), en las cuales el 86.38% (685/793) corresponden a mujeres multíparas, con un máximo de 14 gestas. El mecanismo del parto que predomina es el parto vaginal con un 84.36% (669/793) (Tablas 5 y 6; Figuras 8 - 10).

Se analizó antecedentes de ITS, donde se evidenció que el 13.98% (91/651) refirió haber presentado al menos una; entre las cuales se observó que predomina HPV con el 89.00% y el 11.00% engloba las demás infecciones como tricomoniasis, chlamydia, hepatitis o sífilis. Así mismo, el 50.29% (432/859) de nuestra población refirió utilizar algún método anticonceptivo. El 51.39% (222/432) se ha sometido a algún procedimiento quirúrgico de

esterilización. El 33.33% (144/432) utiliza algún método anticonceptivo hormonal, con un uso menor a cinco años en el 73.61% (106/144). Entre éstos, encontramos que el 36.11% (52/144) fue inyectable, el 30.56% (44/144) ACO, 21.53% (31/144) implante subdérmico, 11.81% (17/144) DIU hormonal (Tabla 6, Figuras 11 - 15).

En la población estudiada se observó una baja cobertura de vacunación, solo el 0.61% (4/651) refiere haber recibido al menos una dosis, no se detalla el esquema (Tabla 6). Sobre los hábitos perjudiciales para la salud encontramos consumo de tabaco en un 3.99% (26/651) y de alcohol en 11.98% (78/651) (Tabla 7). Los reportes de la citología cervical anterior indicaron que la mayoría tiene un resultado sin lesión en el 58.26% (497/853), seguido por L-SIL con el 19.46% (166/853) y ASC-US con el 14.30% (122/853). Existe el reporte de seis mujeres que nunca se han realizado este examen (Tabla 8; Figura 16).

En los resultados obtenidos de la genotipificación, se pudo observar que el 32.25% (277/859) de la población en estudio presentó infección por HPV; de los cuales el 45.13% (125/277) fue por genotipos de alto riesgo, seguido por infecciones mixtas con un 40.79% (113/277) donde se evidenció un máximo de cinco genotipos, y el 14.08% (39/277) de bajo riesgo (Tabla 9; Figuras 17 y 18).

Para analizar la frecuencia de los 23 genotipos, se contabilizó independientemente a las cepas de las infecciones mixtas. Se observaron 312 infecciones causadas por genotipos de alto riesgo, donde el HPV16 fue el más prevalente con 13.46%, seguido del HPV58 con un 10.58%. Mientras que, para las 134 infecciones de bajo riesgo, la más prevalente fue HPV6 con un 33.58%, seguido por HPV53 con el 15.67% (Tabla 10; Figuras 19 y 20).

Dentro de los reportes de citologías cervicales actuales, se reportaron 14 muestras insatisfactorias. Al analizar las 845 muestras satisfactorias, se evidenció que la mayoría fue sin lesión con un 63.08%, dejando un 36.92% con reporte de atipia celular (Tabla 11; Figura 21). Dentro de los resultados con atipia, se observó que un 52.88% (165/312) correspondía

a ASC-US, seguido por L-SIL con 36.22% (113/312). Se reportaron dos casos de cáncer, un ACIS y un carcinoma invasor (Tabla 12; Figura 22).

Así mismo, en los hallazgos no neoplásicos se observó presencia de inflamación en un 18.73% (133/710) de las muestras analizadas. Dentro de las cuales el 57.89% (77/133) presentó grado moderado de inflamación (Tabla 13; Figuras 23 y 24). Se reportó presencia de microorganismos en un 47.46% (337/710) de las muestras, siendo más frecuente cándida con el 51.04% (172/337) (Tabla 14; Figuras 25 y 26).

Se realizaron estudios de colposcopia a 422 pacientes, de las cuales 19 no fueron concluyentes dejando una muestra de 403 estudios colposcópicos. Según la clasificación de la IFCPC (2011) encontramos que el 52.85% fueron normales, seguidos de un 26.30% correspondiente a hallazgos anormales (91 casos fueron Grado 1 y 15 casos fueron de Grado 2), el 1.99% presentó sospecha de invasión, y el 18.86% fueron misceláneos (Tabla 15; Figura 27).

De la población estudiada solo se tomó biopsia a 191 pacientes, de los cuales 16 muestras fueron insuficientes. Se evidenció que el 43.43% (76/175) fueron resultados no patológicos para HPV. De los 99 estudios histopatológicos positivos, se observó que el 44.44% correspondieron a de CIN1, 4.04% casos de cáncer, 7.07% L-SIL, 4.04% H-SIL, 14.14% de CIN2, 15.15% CIN3, 11.11% de condiloma acuminado (Tabla 16; Figura 28).

4.2. RESULTADOS BIVARIADOS

4.2.1. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN DE HPV

Se analizó el impacto entre un inicio temprano de vida sexual con el punto de corte de 15 años. Se observó que el 39.60% (59/149) de mujeres que tuvieron su IVSA a los 15 años o menores en relación al 30.70% (492/710) de las mujeres que refirieron una edad igual o mayor a 16 años tienen un resultado positivo para HPV. La razón para presentar un

resultado positivo en la prueba de HPV es 1.48 veces mayor para mujeres que tienen un IVSA temprano. Esta asociación es estadísticamente significativa (Tabla 17; Figura 29).

Se encontró que en mujeres el 86.67% (169/195) de las mujeres que refirieron más de una pareja sexual tuvieron positivo al menos un genotipo de alto riesgo de HPV. Las que refirieron una única pareja sexual tuvieron un 75.61% (62/72) de al menos un genotipo positivo de alto riesgo. La razón de presentar un genotipo de alto riesgo de HPV es 2.10 veces mayor en mujeres que han tenido más de una pareja sexual (Tabla 17; Figura 30).

Se reportó que 793 mujeres refirieron tener como antecedente por lo menos una gesta, de ellas el 31.15% (247/793) presentaron una prueba positiva para HVP (Tabla 17; Figura 31). De las mujeres que refirieron tener dos o más gestas obtuvieron un 29.78% (204/685) de resultados positivos para prueba de HPV en comparación con el 39.81% (247/793) de mujeres que indicaron solo una (Tabla 17; Figura 32). Según el mecanismo de parto encontramos que las mujeres que refirieron uno vaginal fueron 30.49% (204/669) positivas para HPV en comparación con el 34.68% (43/124) de los atendidos por medio de cesárea (Tabla 17; Figura 33).

Las mujeres que refirieron algún antecedente de ITS tuvieron un resultado positivo de HPV en un 49.45% (45/91) en relación con el 36.79% (206/560) que no tenían historia previa de estas infecciones. La razón entre para presentar un resultado positivo de HPV es 1.681 mayor si tiene antecedente de ITS, esta es una relación significativa (Tabla 17; Figura 34).

Se encontró que en el 33.10% (143/432) de las mujeres que refirieron utilizar un método anticonceptivo tuvieron un resultado positivo para HPV en relación con el 31.38% (293/427) de las mujeres que no los utilizan. No existe una relación significativa (Tabla 17; Figura 35). En mujeres que usaban anticonceptivos hormonales mostraron un 37.50% (54/144) de positividad para HPV. No existe una relación estadísticamente significativa (Tabla 17; Figura 36).

El 61.54% (16/26) de mujeres que refieren consumir tabaco obtuvieron un resultado positivo en la prueba de HPV en comparación con el 37.60% (235/625) de las mujeres que no consumen. La razón entre presentar una prueba positiva de HPV es 2.66 mayor para en mujeres que consumen alcohol, esta asociación es estadísticamente significativa (Tabla 17; Figura 37).

El 52.56% (41/78) de mujeres que refieren consumir alcohol tuvieron un resultado positivo en la prueba de HPV en comparación con el 36.65% (210/573) de las mujeres que no consumen. La razón para presentar una prueba positiva de HPV es 1.91 mayor entre mujeres que consumen alcohol, esta asociación es estadísticamente significativa (Tabla 17; Figura 38).

Los resultados en cuanto a la vacunación contra el HVP indicaron que el 25% (1/4) de las mujeres vacunadas y el 38.64% (250/647) de las no vacunadas presentan una infección por HPV. No existe una relación significativa (Tabla 17; Figura 39).

4.2.2. HPV COMO FACTOR DE RIESGO PARA LESIONES CERVICALES

Las mujeres que tienen un resultado de citología cervical con atipia celular tuvieron una prueba positiva para HPV en el 54.55% (150/275) en relación con el 45.45% (125/275) de mujeres que presentan resultados normales citológicos. La razón entre presentar un resultado de citología con atipia es 3.022 mayor para tener un resultado positivo de HPV, esta relación es estadísticamente significativa (Tabla 18; Figura 40).

En los resultados de la colposcopia encontramos que los que reportaron algún hallazgo fuera de normalidad fueron 53.77% (107/199) positivos para una prueba positiva de HPV, en comparación con el 46.23% (92/199) con resultados normales. La razón entre presentar un resultado fuera de la normalidad en colposcopia es 1.70 veces mayor para presentar una prueba positiva de HPV. Es estadísticamente significativo (Tabla 18; Figura 41).

De las biopsias realizadas el 62.86% (66/105) reportaron diagnósticos histopatológicos secundarios a una infección crónica por HPV con una prueba positiva. La razón entre mujeres con un resultado histopatológico por HPV es 1.90 veces mayor para presentar una prueba positiva para HPV, esta asociación es estadísticamente significativo (Tabla 18; Figura 42).

Se evaluó la relación entre las pruebas de citología cervical, prueba de HPV, colposcopía e histología y genotipos de HPV de alto/bajo riesgo, así como el tipo de infección (simple o mixta), ninguno de estos análisis fue estadísticamente significativos, motivo por lo cual no se detallan en los resultados.

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Diversos estudios han calculado que la prevalencia mundial de HPV es del 11.7%, la cual varía según la región (Serrano, Brotons, Bosch, & Bruni, 2018). Realizando una comparativa a nivel continental, en Estados Unidos se realizó una evaluación retrospectiva de prevalencia de HPV en mujeres entre 18 y 69 años, donde el 29.9% resultó HPV positivo y de estos el 20.4% correspondió genotipos de AR (Mcquillan, Kruszon-Moran, Markowitz, Unger, & Paulose-Ram, 2011); mientras, en América Latina se estima una prevalencia del 45.9% de HPV positivo, siendo el 12.7% correspondiente a algún genotipo de AR Estas cifras muestran que la prevalencia de HPV+ en América Latina es mayor debido a la presencia de países que aún se encuentran en vías de desarrollo (Moya-Salazar, Rojas-Zumaran, Moya-Salazar, & Rojas-Zumaran, 2017).

En Ecuador se han realizado diversos estudios que analizan la infección por HPV. En el año 2009, se encontró que de 124 mujeres el 67.7% fue HPV+, los genotipos más frecuentes fueron HPV16 (2.4%) y HPV31 (2.4%) de AR y HPV6 (8.8%) de BR (González-Andrade & Sánchez, 2009). Para el año 2014, se publicó un estudio de HPV con la mayor población hasta el momento (n = 10011) en mujeres entre 30 y 65 años, cuyos resultados muestran que el 11.9% fueron HPV+ para cepas de AR, y por orden de frecuencia las cepas encontradas fueron HPV16 (2.1%), HPV18 (0.6%) y para otros genotipos (10.1%) (Vivar, Loaiza, & Astudillo, 2014).

Un estudio realizado en SOLCA de la ciudad de Quito, encontró que el 86.0% de las citologías cervicales fueron HPV+ y el 27.4% son mixtas. El HPV16 se presentó en 40.6% de infecciones simples y en el 44.4% de las mixtas (Mejía, Muñoz, Trueba, Tinoco, & Zapata, 2016). Se evaluó la presencia de HPV y lesiones premalignas en mujeres de la provincia de Loja, donde el 64.5% fueron HPV+ y los genotipos de AR identificados fueron

HPV16 (53.2%) y HPV18 (38.8%). El 60.4% resultaron en infecciones mixtas, llegando hasta siete cepas (Dalgo Aguilar et al., 2017). En el 2018 se estudió la presencia de infección por HPV en mujeres indígenas, el 10.5% fue positivo (Carrero et al., 2018).

Un estudio realizado en el Hospital de la Policía No1 de la ciudad de Quito, a mujeres entre 25 a 65 años, mostró que el 37.23% fue HPV+ y de estos el 6.59% para la sonda H1 para genotipos de AR (HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 y HPV58) y 4.49% para HPV16 (Mejía, 2018). Por otro lado, en SOLCA Sede Guayaquil se realizó una comparación de prevalencia de HPV+, donde se encuentra que en mujeres fue del 39.50% y en hombres de 63.25%. Los genotipos más frecuentes para ambos grupos fueron HPV6, HPV16, HPV39 y HPV11 y si se evalúa únicamente a mujeres se encuentra en orden de frecuencia las cepas de HPV39, HPV16, HPV6 y HPV58 (Ruiz et al., 2019).

En el presente estudio se encontró que 32.25% de la población fue HPV+. Clasificando la infección por prevalencia para los 23 genotipos que identificó la prueba molecular empleada en el estudio (n = 859), se encuentra en orden de frecuencia el HPV6 (5.24%), HPV16 (4.89%), HPV58 (3.84%), HPV52 (3.73%), HPV45 (3.49%) y HPV31 (3.49%) respectivamente. Los genotipos de AR fueron positivos en el 40.49% de los casos analizados y el HPV16 fue el más prevalente del grupo fue con el 13.46%. Los genotipos de BR fueron positivos en el 14.08% de los casos y el HPV6 es el más prevalente con el 33.58%. Estos datos son comparables a la realidad mundial, regional, nacional y local, incluso si sus cifras son más elevadas a razón de pertenecer a una población referida a tercer nivel de atención.

Dentro del estudio se pudo determinar que el IVSA temprano tuvo un 39.60% HPV+ con un punto de corte de edad de ≤15 años y se considera como un factor de riesgo significativo (*ORP* = 1.48). Dalgo Aguilar et al. (2017) evaluaron esta variable con el punto de corte de edad de ≤21 años de edad, donde 65 casos fueron HPV+ y no se encontró una relación significativa (*OR* = 0.87; *IC*: 0.5 - 1.4).

Asimismo, el 60.50% de la población estudiada refirió haber tenido más de una pareja sexual y el 86.67% de ellas fueron HPV+, mostrando ser una relación significativa y pertenecer a un factor de riesgo (*ORP* = 2.01). Oakesshott y colaboradores (2012) en una cohorte de mujeres jóvenes encontró que el presentar varias parejas sexuales es un factor de riesgo para presentar una infección nueva de HPV (*RR* = 1.99; *IC*: 1.46 - 2.72). En el estudio de Castro y colaboradores (2014), en el cual se hizo un seguimiento a mujeres a los 5 años en Chile, encontraron relación entre tener más de una pareja sexual y HPV+ (*OR* = 1.30; *IC*: 1.01 - 1.67).

El 92.32% de la población en este estudio refirió por lo menos una gesta. El 86.38% fueron multíparas y el 29.78% fueron HPV+. Dalgo Aguilar (2017) no encontró relación con un punto de corte de 3 o más embarazos (*OR* = 0.86; *IC*: 0.6 - 1.3). En el estudio realizado por Mejía (2018) no se encontró relación significativa entre antecedente de gestas y HPV+ (*p* = 0.585). En la cohorte EPIC se encontró una relación entre tener un embarazo a término y riesgo de presentar CIN3/ACIS (*HR* = 1.5; *IC*: 1.2 - 1.9) (Roura et al., 2016).

Del presente estudio, el 84.36% tuvieron un parto vaginal y el 30.49% fueron HPV+. No tiene una relación estadísticamente significativa. En un estudio realizado por Jensen y colaboradores (2013), en el que se realizó un seguimiento de 13 años con control citológico, se encontró que las mujeres que tuvieron parto vaginal tuvieron una infección persistente de HPV y tiene riesgo de presentar CIN3 (*HR* = 1.78; *IC*: 1.07 - 2.94).

Acerca de la variable ITS de esta investigación, el 13.98% de población refirió algún antecedente de una ITS, de los cuales el 89.00% eran por HPV. El 49.45% de esta variable presentó HPV+. Es una relación significativa (*ORP* = 1.681). Se ha visto que pacientes con seroprevalencia con anticuerpos contra el HPV pertenecían al mismo genotipo de infección previa (Fu et al., 2016). En una revisión sistemática se encontró que el tener una infección por chlamydia predispone a tener una HPV+ (*OR* = 2.32; *IC*: 2.02-2.65) y para cepas de

AR (*OR* = 2.23; *IC*: 1.70 - 2.92) (Naldini, Grisci, Chiavarini, & Fabiani, 2019). En nuestro estudio solo se encontró tres antecedentes de esta infección (chlamydia).

En esta investigación, el 50.29% de la población estudiada utiliza algún método anticonceptivo y de ellos se encontró que el 33.10% era HPV+. No se encontró una diferencia significativa. Solo el 16.76% era de tipo hormonal y el 10.79% correspondía a ACO. Se ha encontrado varios estudios, uno de los más representativos fue por Appleby y colaboradores (2007), donde se describió que un uso mayor de 5 años de ACO era un factor de riesgo para HPV+ (*RR* = 1.90; *IC*: 1.71 - 1.40) y a su vez si se descontinúa su uso a los 10 años desaparece el riesgo (La Vecchia & Boccia, 2014). En la cohorte EPIC, la relación entre un largo uso (más de 15 años) de ACO aumentó el riesgo de presentar CIN3/ACIS (*HR* = 1.6; *IC*: 1.2 - 2.2) y cáncer cervical invasor (*HR* = 1.8; *CI*: 1.1 - 2.9) (Roura et al., 2016). En un estudio de caso control, entre uso de ACO y lesiones cervicales en la citología. Existió una relación entre una dosis mayor a 0.03 mg de etinil estradiol (*OR* = 1.97; *IC* = 1.03 - 3.75) y aparición de L-SIL (OR = 2.11; *IC* = 1.05 - 4.24) (Volpato, Siqueira, Nunes, & Piovezan, 2018).

Acerca del alcohol y tabaco como variables del presente estudio, el 11.98% de nuestra población refirió consumo de alcohol, de ellas el 52.56% fueron, existiendo una relación significativa y ser un factor de riesgo (*ORP* = 1.92). En la cohorte KOVIC, en los primeros reportes se encontró que existe un efecto sinérgico entre el consumo de alcohol y HPV+, además de persistencia de la infección. En el seguimiento se detallaron variables en cuanto al consumo y se encontró que eran significativas para riesgo de presentar HPV+ las siguientes: consumo activo (*OR* = 1.21; *IC*: 1.07 - 1.41), 2 veces a la semana (*OR* = 1.31; *IC*: 1.04 - 1.64), más de cinco años de este hábito (*OR* = 1.20; *IC*: 1.01- 1.64) (Oh et al., 2015; Hea Young Oh et al., 2014).

Mientras que el 3.99% refirió consumir de tabaco, de las cuales 61.54% fueron HPV+. Fue una relación significativa (*ORP* = 2.66). En la cohorte EPIC se encontró que la relación

entre consumo de tabaco aumenta la posibilidad de presentar CIN3/ACIS (*HR* = 2.1; *IC*: 1.8-2.5) y cáncer cervical invasor (*HR* = 1.9 *IC*: 1.4 – 2.5) (Roura et al., 2016). En un estudio multicéntrico mostró una relación para presentar una infección por cepa de alto riesgo de HPV si es fumador activo (*OR* = 1.45; *IC*: 1.10 - 1.91) (Feng et al., 2017).

Por otro lado, la población estudiada tiene una baja cobertura de vacunación contra HPV, apenas del 0.47%. Resultando no significativo dentro del estudio. Al ser esta una medida primaria de prevención efectiva, la OMS recomienda su aplicación en mujeres de 9 a 13 años con un esquema de dos dosis. El objetivo es llegar a una cobertura mayor al 70% de esta población (PAHO, 2018). En una revisión sistemática se encontró que en mujeres entre 15 a 25 años de edad, que no presentan infección HPV de AR, el riesgo contra lesiones premalignas causadas por HPV16 y HPV18 se redujo de 164 a 2 de cada 10000 mujeres tras la vacunación; mientras que, en mujeres, con o sin infección de HPV, se redujo de 341 a 157 de 10000 (HPV16 y HPV18) y de 559 a 391 de 10000 (para otros genotipos) tras la vacunación, respectivamente (Arbyn et al., 2013).

Se ha visto que en Estados Unidos solo el 51.1% han terminado el esquema. Se evaluó la prevalencia de los genotipos HPV6, HV11, HPV16, HPV18 en tres grupos. En mujeres no vacunadas la frecuencia de estas cepas fue mayor ($\bar{x}$ = 12.5 *IC*: 9.7 - 15.3), en comparación con las que recibieron una dosis ($\bar{x}$ = 2.4; *IC* = 0.0 - 4.9), dos dosis ($\bar{x}$ = 5.1 *IC* = 0.8 - 9.5) y 3 dosis ($\bar{x}$ = 3.1; *IC* = 0.9 - 5.3) (Sonawane et al., 2019). En un estudio retrospectivo y prospectivo, se evaluó la presencia los diferentes genotipos de HPV en casos de CIN3; se encontró genotipos oncogénicos como HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 en el 89.5%. Con esto, se llegó a la conclusión que la vacuna nonavalente cubriría el 90% de estas lesiones (Egli-Gany et al., 2019). La protección contra el HPV45 es importante, ya que se ha visto relacionado con adenocarcinoma cervical (Herrero, González, & Markowitz, 2015). En cuanto al grupo de edad, recientemente se autorizó que los adultos de 21 a 26 años puedan comenzar el esquema y en mayores hasta 45 años de edad sea bajo un criterio de especialistas (Oshman & Davis, 2020).

En América Latina el programa de inmunizaciones ha sido instaurado en 22 países hasta el 2016, pero ha presentado varios obstáculos en cuanto a su cumplimiento. En 2014, Brasil alcanzó una cobertura del 92% con una dosis y a su vez en 2015 cayó a 69.5%. En 2013 Colombia llegó a ser el segundo país con mejor cobertura de vacunación con el 97.5%, sin embargo, creencias erróneas acerca de los efectos secundarios hizo que disminuya al 20.4%. Implementaron medidas como brindar educación acerca de la vacuna desde un especialista. La adquisición todavía es considera costosa. (Nogueira-Rodrigues et al., 2017)

En cuanto al resultado de la citología cervical previa del estudio, el 58.26% fue sin lesión y dentro de las atípicas, L-SIL fue la más prevalente con el 19.46%. En la citología cervical tomada al momento del estudio, se observó que el 63.08% no presento lesión, y dentro de los resultados con atipia el 52.88% correspondía a ASC-US. Se reportaron dos casos de cáncer, un ACIS y un carcinoma invasor. Se encontró que el fueron HPV+ el 54.55% de las citologías atípicas y en 45.45% de citologías normales. Es una un factor de riesgo significativo presentar una citología atípica para HPV+ (*OR* = 3.022).

En el estudio de Mejía (2018), demuestra que una de las razones de presentar una citología con lesiones es 7.83 veces mayor si existe HPV+. Córdoba (2016) encontró que en el 43.50% de las citologías NLIM eran HPV+. En un estudio prospectivo se encuentra que pacientes con citologías cervicales normales tuvieron HPV+ en un 7.9%. De este resultado, los genotipos encontrados en orden de frecuencia fueron HPV16 (1.5%), HPV18 (0.4%) y HPV45 (0.5%) (Stoler et al., 2019). Se evaluó la presencia de HPV+ en los resultados de la citología cervical con lesiones. Se encontró en el 52.5% de ASC-US, en el 74.8% L-SIL y en 88.9% de H- SIL (Serrano, Brotons, Bosch, & Bruni, 2018). Se han realizado estudios prospectivos de seguimiento en mujeres que tuvieron una citología negativa y HPV+. En mujeres con HPV16+ tenían un riesgo del 17.6% en relación con HPV16- del 0.8% de presentar la misma infección en 5 años. Y el riesgo presentaran un CIN2+ será del 16.1% y el 4.7% respectivamente dentro de los próximos 9 años (Polman et al., 2017).

Se ha evaluado la sensibilidad de la citología cervical y se ha visto que en América Latina puede llegar a ser del 22% al 42% (Jeronimo, Holme, Slavkovsky, & Camel, 2016). Es por esto, que en los programas de tamizaje de detección temprana de CCU se han implementado el uso de pruebas de HPV. En una revisión sistemática, la prueba de HPV identificó a 16 mujeres y la citología a 12 de 20/1000 mujeres que tenían cambios precancerosos (Koliopoulos et al., 2017). Un estudio prospectivo en Canadá, calculó la sensibilidad de las pruebas de tamizaje para detectar CIN2 con pruebas de HPV y citología cervical, los resultados fueron 94.6% y de 55.5% respectivamente (Isidean et al., 2016). Como medidas que facilitan la introducción de estas pruebas, existe el método careHPV que necesita de una auto recolección de muestra vaginal por las mismas mujeres para la genotipificación y su sensibilidad a llegado a ser del 86% (Jeronimo, Holme, Slavkovsky, & Camel, 2016).

De las 403 colposcopias válidas realizadas el presente estudio, se encontró que según la escala de la IFCPC 2011, el 47.15% reporto algún hallazgo fuera de la normalidad. Dentro de estos el 26.30% mostró un grado de gravedad (Grado1 = 85.85% y Grado2 = 14.15%), el 1.99% fueron sospechosos para invasión y el 18.86% fueron misceláneos (85.53% pertenecían a cervicitis). Se encontró que el 53.77% de estos resultados fueron HPV+. Existe una relación significativa entre presentar una colposcopia calificada como fuera de la normalidad para HPV+ (*ORP* = 1.7).

En el estudio de Córdoba (2016), encontraron que fueron HPV+ el 55.90% de los reportes de cervicitis, 43.20% de bajo grado, 50% de los de alto grado; mas sus resultados no fueron significativos (p = 0.735).

La colposcopia sigue siendo una herramienta valiosa para el diagnóstico de lesiones cervicales. Permite la visualización directa de lesiones cervicales y si califican ciertos parámetros de anormalidad se toman biopsias. Se realizó retrospectivo de diagnóstico de H-SIL y carcinoma invasor en biopsias tomadas de colposcopía y de tratamientos de

escisión. La colposcopía obtuvo un 88%, infra diagnóstico de 10.5% y sobrediagnóstico en 1.3% de estas lesiones. Se encontró que en mujeres menores de 34 años había un mejor resultado por una completa visualización de la ZT (Stuebs et al., 2019). Además, se evaluó la concordancia entre la colposcopia y la biopsia encontrando que es fuerte una concordancia moderada entre colposcopia y biopsia (*k* = 0,57; *IC-95%*: 0,47 - 0,68) (Abolafia-Cañete, Monserrat-Jordán, Cuevas-Cruces, & Arjona-Berral, 2018).

De las muestras 75 muestras válidas para biopsias se encontró que el 56.57% reporto diagnóstico histopatológico ocasionado por HPV. Entre estos, CIN1 en un 44.44%, CIN 2 15.15%, CIN3 15.15%, L-SIL 7.07%, H- SIL 14.14%, condiloma acuminado 11.11%. Estos resultados muestran que el 62.86% fueron HPV+. Fue una relación estadísticamente significativa el presentar diagnósticos histopatológicos para HPV+ (*ORP* = 1.90). El estudio de Córdoba (2016) encontró que en las biopsias fueron positivos para HPV+ el 26.70% en casos de cervicitis, 66.70% de los CIN2, y solo una paciente de CIN3 no tuvo un resultado positivo. Es estadísticamente significativo (*p* = 0,032). La biopsia continúa siendo el Gold Standard y se ha demostrado que la toma de varias muestras en colposcopía aumenta el poder de diagnóstico.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- De las 859 pacientes estudiadas, se determinó que el 32.25% fue positivo para una infección por HPV, entre los cuales los genotipos de alto riesgo fueron los más prevalentes en un 45.13%.
- Los genotipos de HVP encontrados con la prueba molecular empleada en orden de frecuencia son: HPV6 (5.24%), HPV16 (4.89%), HPV58 (3.84%), HPV52 (3.73%), HPV45 (3.49%), HPV31 (3.49%) y HPV39 (2.79%).
- De los genotipos de HPV analizados, el de mayor frecuencia dentro del grupo de alto riesgo fue el HPV16, que representa el 13.46%; mientras que el de mayor frecuencia dentro del grupo de bajo riesgo fue el HPV6, que representa el 33.58%.
- Los factores de riesgo que fueron significativos para infección por HPV fueron el IVSA (≤ 15 años), tener más de una parejas sexuales, antecedente de ITS, consumo de alcohol y tabaco.
- Se encontró una relación significativa entre citología cervical e infección por HPV, la razón de presentar una citología con atipia es 3.02 veces mayor si se tiene un resultado positivo en la prueba de HPV.
- Se observó una relación significativa entre el estudio colposcópico e infección por HPV, la razón de presentar un resultado fuera de los rangos de normalidad es 1.7 veces mayor si se tiene un resultado positivo en la prueba de HPV.
- Se encontró una relación significativa entre los resultados histológicos e infección por HPV, la razón de presentar un diagnóstico patológico para HPV es 1.90 veces mayor si se tiene un resultado positivo en la prueba de HPV.

- La baja cobertura de vacunación en la población analizada, se debe a que el programa del MSP está dirigido a poblaciones que no entraron dentro del estudio (edad), no se puede tener resultados concluyentes al respecto.
- Debido a que la población tiene un uso de anticonceptivos hormonales menor al 50%, no se puede establecer una relación significativa con la infección por HPV.

6.2. RECOMENDACIONES

Continuar y fomentar el uso de pruebas de detección molecular para identificar genotipos de alto riesgo, tomar medidas oportunas acordes a los algoritmos de manejo estandarizados y brindar un tratamiento oportuno.

Apoyar a los programas de detección temprana de CCU por medio de la socialización acerca de la importancia del procedimiento que se lleva a cabo, solventando dudas desde los especialistas de la salud, facilitando el acceso para su realización y discusión de los reportes.

Capacitar al personal que se encuentra a cargo de la realización y lectura de las pruebas, tanto citologías como pruebas de HPV, para reducir al mínimo la cantidad de errores o factores externos que limiten el reporte de sus resultados.

Realizar un seguimiento a las pacientes que obtuvieron algún hallazgo fuera de parámetros de normalidad, con herramientas que permitan recoger información completa.

Promover la educación sexual en hombres y mujeres, para implementar prácticas seguras y desmentir conceptos erróneos sobre ITS.

Revisar el esquema de inmunización actual contra el HPV del país, es necesario divulgar más información hacia los padres de los adolescentes y mujeres interesadas, ampliar el rango de edad de su aplicación, hacer un seguimiento de cumplimiento del esquema, así

como, la introducción de la vacuna nonavalente que cubre algunos genotipos que se encontraron en este estudio.

Realización de un estudio de genotipificación de HPV con una prueba estandarizada a nivel nacional, a fin de conocer la prevalencia real de las cepas HPV.

BIBLIOGRAFÍA

Abolafia-Cañete, B., Monserrat-Jordán, J. Á., Cuevas-Cruces, J., & Arjona-Berral, J. E. (2018). Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix: correlación entre citología, colposcopia y biopsia. Revista Española de Patología, 51(3), 147–153. https://doi.org/10.1016/j.patol.2017.07.002

Araldi, R. P., Sant'Ana, T. A., Módolo, D. G., de Melo, T. C., Spadacci-Morena, D. D., de Cassia Stocco, R., … de Souza, E. B. (2018). The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *106*, 1537–1556. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.149

Arbyn, M., Roelens, J., Simoens, C., Buntinx, F., Paraskevaidis, E., Martin-Hirsch, P. P., & Prendiville, W. J. (2013). Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD008054. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008054.pub2

Baasland, I., Hagen, B., Vogt, C., Valla, M., & Romundstad, P. R. (2016). Colposcopy and additive diagnostic value of biopsies from colposcopy-negative areas to detect cervical dysplasia. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, *95*(11), 1258–1263. https://doi.org/10.1111/aogs.13009

Bentley, J., Girardi, F., Haefner, H., Menton, M., Prendiville, W., Sideri, M., … Torne, A. (2012). Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011 1 Aceptada en el Congreso Mundial de Río, 5 de Julio, 2011 Presidente del Comité de Nomenclatura: Jacob Bornstein MD. In *Obstet Gynecol* (Vol. 120). Retrieved from http://www.issvd.org/document_library/BibliographyTerminology2012CORRECTED.pdf

Carrero, Y., Proaño-Pérez, E., Vásquez, F., Armijos, A., Viteri-Robayo, C., & Zavala-Calahorrano, A. (2018). Infección por VPH y su correlación clínica en población indígena de la región altoandina del Ecuador. *Kasmera*, 152–158.

Castro, F. A., Dominguez, A., Puschel, K., Van De Wyngard, V., Snijders, P. J. F., Franceschi, S., … Ferreccio, C. (2014). Serological prevalence and persistence of high-risk human papillomavirus infection among women in Santiago, Chile. *BMC Infectious Diseases*, *14*, 361. https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-361

Christensen, N. D. (2016). HPV disease transmission protection and control. *Microbial Cell*, *3*(9), 475–489. https://doi.org/10.15698/mic2016.09.530

Chrysostomou, A., Stylianou, D., Constantinidou, A., & Kostrikis, L. (2018). Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*, *10*(12), 729. https://doi.org/10.3390/v10120729

Córdoba, D. (2016). "Correlación entre los resultados citológicos, colposcópicos e histopatológicos de lesiones intraepiteliales cervicales y su prevalencia en Hospital San Francisco De Quito desde enero 2014 hasta diciembre 2015" Disertación previa a la obtención del título de Médico Cirujano. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Crum, C., Huh W. (2018) Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results (Pap test report). Up to Date. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/cervical-and-vaginal-cytology-interpretation-of-results-pap-test-report?search=Cervical%20and%20vaginal%20cytology:%20Interpretation%20of%20results%20(Pap%20test%20report).&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Dalgo Aguilar, P., Loján González, C., Córdova Rodríguez, A., Acurio Páez, K., Arévalo, A. P., & Bobokova, J. (2017). Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, *2017*, 1–7. https://doi.org/10.1155/2017/8572065

de Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavón, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *47*, 2–13. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015

de Sanjosé, S., Serrano, B., Tous, S., Alejo, M., Lloveras, B., Quirós, B., … Kulkarni, A. (2018). Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectrum*, *2*(4), pky045. https://doi.org/10.1093/jncics/pky045

Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., & Murakami, I. (2015). *Human papillomavirus molecular biology and disease association*. https://doi.org/10.1002/rmv.1822

Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*, *30*, F55–F70. https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.06.083

Egli-Gany, D., Spaar Zographos, A., Diebold, J., Masserey Spicher, V., Frey Tirri, B., Heusser, R., … Low, N. (2019). Human papillomavirus genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre-cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination programme: The CIN3+ plus study. *BMC Cancer*, *19*(1). https://doi.org/10.1186/s12885-018-5248-y

FASGO. (2015). Guías de manejo 2015 Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales.

Feltmate, C., & Feldman, S. (2018). Colposcopy - UpToDate. Retrieved November 11, 2019, from https://www.uptodate.com/contents/colposcopy?search=colposcopia&source=search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=default&display_rank=1#H1

Feng, R. M., Hu, S. Y., Zhao, F. H., Zhang, R., Zhang, X., Wallach, A. I., & Qiao, Y. L. (2017). Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Journal of Gynecologic Oncology*, *28*(5). https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e47

Fu, T. C. J., Carter, J. J., Hughes, J. P., Feng, Q., Hawes, S. E., Schwartz, S. M., … Winer, R. L. (2016). Re-detection vs. new acquisition of high-risk human papillomavirus in mid-adult women. *International Journal of Cancer*, *139*(10), 2201–2212. https://doi.org/10.1002/ijc.30283

González-Andrade, F., & Sánchez, D. (2009). HPV genotyping in anogenital abnormal samples of Ecuadorian women. *Cancer Biomarkers*, *5*(4–5), 225–232. https://doi.org/10.3233/CBM-2009-0107

Harden, M. E., & Munger, K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, *772*, 3–12. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002

Heredia-Caballero, A., Palacios-López, G., Castillo-Hernández, M., Hernández-Bueno, A., Medina-Arizmendi, F., Heredia-Caballero, A., … Medina-Arizmendi, F. (2017). Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecología y Obstetricia de México*, *85*(12), 809–818. https://doi.org/10.24245/gom.v85i12.1537

Herrero, R., González, P., & Markowitz, L. E. (2015). Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *The Lancet Oncology*, *16*(5), e206–e216. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70481-4

ICCP (2015) Manual Nacional de Normas y Procedimientos la prevención y el control del cáncer del tracto genital inferior femenino. Recuperado de: https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/resources/Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%20para%20la%20prevencion%20y%20tratamiento%20del%20Cancer%20de%20tracto%20genital%20inferior%20femenino.pdf

ICO/IARC (2019) Human Papillomavirus and Related Diseases Report. Information Centre on HPV and Cancer. Recuperado de: https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf

Isidean, S. D., Mayrand, M.-H., Ramanakumar, A. V., Gilbert, L., Reid, S. L., Rodrigues, I., … CCCaST Study Group. (2016). Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. *International Journal of Cancer*, *139*(11), 2456–2466. https://doi.org/10.1002/ijc.30385

Jensen, K. E., Schmiedel, S., Norrild, B., Frederiksen, K., Iftner, T., & Kjaer, S. K. (2013). Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *British Journal of Cancer*, *108*(1), 234–239. https://doi.org/10.1038/bjc.2012.513

Jeronimo, J., Bansil, P., Lim, J., Peck, R., Paul, P., Amador, J. J., … Asthana, S. (2014). A multicountry evaluation of care HPV testing, visual inspection with acetic acid, and Papanicolaou testing for the detection of cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, *24*(3), 576–585. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000084

Kim, J. J., Burger, E. A., Regan, C., & Sy, S. (2018). Screening for Cervical Cancer in Primary Care. *JAMA*, *320*(7), 706. https://doi.org/10.1001/jama.2017.19872

Koliopoulos, G., Nyaga, V. N., Santesso, N., Bryant, A., Martin-Hirsch, P. P., Mustafa, R. A., … Arbyn, M. (2017). Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2

La Vecchia, C., & Boccia, S. (2014). Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, *23*(2), 110–112. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000000

Mcquillan, G., Kruszon-Moran, D., Markowitz, L. E., Unger, E. R., & Paulose-Ram, R. (2011). *United States, 2011-2014 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*. 2011–2014. Retrieved from https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db280_table.pdf#1

Meites, E., Szilagyi, P. G., Chesson, H. W., Unger, E. R., Romero, J. R., & Markowitz, L. E. (2019). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *68*(32), 698–702. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3

Mejía, A. B. (2018). Frecuencia de cepas de HPV de alto riesgo, identificadas por Hospital Quito N.1 Policía Nacional. Disertación previa a la obtención del título de Médico Cirujano. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Mejía, L., Muñoz, D., Trueba, G., Tinoco, L., & Zapata, S. (2016). Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women. Journal of Medical Virology, 88(1), 144–152. https://doi.org/10.1002/jmv.24310

Moya-Salazar, J. J., & Rojas-Zumaran, V. (2017). Tendencias en la investigación del virus de papiloma humano en Latinoamérica frente a los países de altos ingresos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, *68*(3), 202. https://doi.org/10.18597/rcog.2679

MSP (2017) Estrategia nacional para atención integral del cáncer en el Ecuador. Recuperado de: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf

MPS (2015) Protocolos con evidencia para la detección oportuna del cáncer. Artículo no publicado.

MSP (2017) Evaluación de la estrategia nacional de inmunizaciones. Ecuador 2017. Recuperado de: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=inmunizaciones&alias=673-evaluacion-de-la-estrategia-nacional-de-inmunizaciones-ecuador-2017&Itemid=599

MSP (2018) Esquema de vacunación familiar. Ecuador 2018. Recuperado de: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2012/10/ESQUEMA-2018.1.pdf

Murillo, R., Herrero, R., Sierra, M. S., & Forman, D. (2016). Cervical cancer in Central and South America: Burden of disease and status of disease control. *Cancer Epidemiology*, *44*, S121–S130. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.015

Nakamura, Y., Matsumoto, K., Satoh, T., Nishide, K., Nozue, A., Shimabukuro, K., … Yoshikawa, H. (2015). Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *International Journal of Clinical Oncology*, *20*(3), 579–585. https://doi.org/10.1007/s10147-014-0739-6

Naldini, G., Grisci, C., Chiavarini, M., & Fabiani, R. (2019, July 1). Association between human papillomavirus and chlamydia trachomatis infection risk in women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*, Vol. 64, pp. 943–955. https://doi.org/10.1007/s00038-019-01261-w

Nam, K. (2018). Colposcopy at a turning point. *Obstetrics & Gynecology Science*, *61*(1), 1. https://doi.org/10.5468/OGS.2018.61.1.1

Nayar, R, Wilbur, D, Editores. (2015) The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. (Third Edition) New York: Springer.

Nkwabong, E., Laure Bessi Badjan, I., & Sando, Z. (2019). Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Tropical Doctor*, *49*(1), 34–39. https://doi.org/10.1177/0049475518798532

Nogueira-Rodrigues, A., Bukowski, A., Paulino, E., St. Louis, J., Barrichello, A., Sternberg, C., … Goss, P. E. (2017, June 15). An alert to Latin America: Current human papillomavirus vaccination trends highlight key barriers to successful implementation. *Cancer*, Vol. 123, pp. 2193–2199. https://doi.org/10.1002/cncr.30647

Oh, H. Y., Kim, M. K., Seo, S., Lee, D. O., Chung, Y. K., Lim, M. C., … Park, S. (2015). Alcohol consumption and persistent infection of high-risk human papillomavirus. *Epidemiology and Infection*, *143*(7), 1442–1450. https://doi.org/10.1017/S0950268814002258

Oh, H. Y., Seo, S.-S., Kim, M. K., Lee, D. O., Chung, Y. K., Lim, M. C., … Park, S.-Y. (2014). Synergistic effect of viral load and alcohol consumption on the risk of persistent high-risk human papillomavirus infection. *PloS One*, *9*(8), e104374. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104374

OMS (2007) Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales. Recuperado de: http://www.rho.org/files/WHO_CC_control_spanish_2007.pdf

OMS. (2016). Introdroducing HPV vaccine into national inmunization programmes. Retrieved October 9, 2019, from OMS website: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253123/9789241549769-eng.pdf;jsessionid=C61884D9EDF548725392C2F7AE78251E?sequence=1

OPS. (2018) Plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018-2030. Recuperado de: http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/38574

OPS. (2016) Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-manuales-3444&alias=36609-incorporacion-prueba-virus-papiloma-humano-programas-prevencion-cancer-cervicouterino-manual-gerentes-programas-salud-609&Itemid=270&lang=en

Oshman, L. D., & Davis, A. M. (2020). Human Papillomavirus Vaccination for Adults. *JAMA*. https://doi.org/10.1001/jama.2019.18411

Polman, N. J., Veldhuijzen, N. J., Heideman, D. A. M., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., & Berkhof, J. (2017). HPV-positive women with normal cytology remain at increased risk of CIN3 after a negative repeat HPV test. *British Journal of Cancer*, *117*(10), 1557–1561. https://doi.org/10.1038/bjc.2017.309

Ronco, G., Zappa, M., Franceschi, S., Tunesi, S., Caprioglio, A., Confortini, M., … Caraceni, D. (2016). Impact of variations in triage cytology interpretation on human papillomavirus–based cervical screening and implications for screening algorithms. *European Journal of Cancer*, *68*, 148–155. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.008

Roura, E., Castellsagué, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., … Riboli, E. (2014). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*.

https://doi.org/10.1002/ijc.28666

Roura, E., Travier, N., Waterboer, T., de Sanjosé, S., Bosch, F. X., Pawlita, M., … Castellsagué, X. (2016). The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PloS One*, *11*(1), e0147029. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147029

Ruiz, J. C., David García-Muentes, G., Mendoza-García, M. A., Burgos-Galárraga, R. I., Ollague, K., Vargas-Wachter, C., & Carlos Ruiz-Cabezas, J. (2019). Frequency and distribution of HPV genotypes in 800 genital samples of Ecuadorian men and women from the city of Guayaquil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961041

Sadate-Ngatchou, P., Carter, J. J., Hawes, S. E., Feng, Q., Lasof, T., Stern, J. E., … Winer, R. L. (2016). Determinants of High-Risk HPV Seroprevalence and DNA Prevalence inMid-Adult Women. *Sexually Transmitted Diseases*, *43*(3), 192. https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000409

Schabath, M. B., Thompson, Z. J., Egan, K. M., Torres, B. N., Nguyen, A., Papenfuss, M. R., … Giuliano, A. R. (2015). Alcohol consumption and prevalence of human papillomavirus (HPV) infection among US men in the HIM (HPV in Men) Study. *Sexually Transmitted Infections*, *91*(1), 61. https://doi.org/10.1136/SEXTRANS-2013-051422

Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *47*, 14–26. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006

SOLCA (2017) Día Mundial de la Prevención de Cáncer de cuello uterino 2017. Suplemento institucional. Recuperado de: https://issuu.com/solcaquito/docs/dia_mundial_del_cancer_de_cuello_ut

Sonawane, K., Nyitray, A. G., Nemutlu, G. S., Swartz, M. D., Chhatwal, J., & Deshmukh, A. A. (2019). Prevalence of Human Papillomavirus Infection by Number of Vaccine Doses Among US Women. *JAMA Network Open*, *2*(12), e1918571. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18571

Stoler, M. H., Wright, T. C., Parvu, V., Yanson, K., Eckert, K., Kodsi, S., & Cooper, C. (2019). HPV testing with 16, 18, and 45 genotyping stratifies cancer risk for women with normal cytology: Data from the baseline phase of the onclarity trial. *American Journal of Clinical Pathology*, *151*(4), 433–442. https://doi.org/10.1093/AJCP/AQY169

Stuebs, F. A., Schulmeyer, C. E., Mehlhorn, G., Gass, P., Kehl, S., Renner, S. K., … Koch, M. C. (2019). Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *299*(2), 525–532. https://doi.org/10.1007/s00404-018-4953-8

Tomé, A., Del Pino, M., Cusidó, M., et al (2014) Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Revista Española de Palología. 47(Supl 1):1-43

Vivar, N., Loaiza, F., & Astudillo, Y. (2014). Download citation of 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 website: https://www.researchgate.net/publication/273961526_Prevalencia_de_infeccion_por_virus_de_papiloma_humano_de_alto_riesgo_oncogenico_en_mujeres_de_30_a_65_anos_afiliadas_al_Seguro_Social/citation/download

Volpato, L., Siqueira, I., Nunes, R., & Piovezan, A. (2018). Association between Hormonal Contraception and Injuries Induced by Human Papillomavirus in the Uterine Cervix. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, *40*(04), 196–202. https://doi.org/10.1055/s-0038-1642603

Waxman, A. G., Chelmow, D., Darragh, T. M., Lawson, H., & Moscicki, A.-B. (2012). Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstetrics and Gynecology*, *120*(6), 1465–1471. https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31827001d5

Waxman, A. G., Conageski, C., Silver, M. I., Tedeschi, C., Stier, E. A., Apgar, B., … Guido, R. S. (2017). ASCCP Colposcopy Standards: How Do We Perform Colposcopy? Implications for Establishing Standards. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, *21*(4), 235–241. https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000336

TABLAS

Tabla 3. Descriptivos de la variable edad en años cumplidos

Estadísticos	Valores
Media	41.27
Mediana	40.00
Moda	30[a]
Desviación estándar	9.44
Mínimo	25
Máximo	65
Tamaño muestra	859

[a]: Existen múltiples modas, se reporta el valor más pequeño.

Tabla 4. Distribución de las mujeres según variables sociodemográficas

		Frecuencia	Porcentaje
Grupos etarios	25 - 35 años	275	32.01
	36 - 50 años	416	48.43
	51 - 65 años	168	19.56
	Total	859	100.00
Estado civil	Soltero	96	14.75
	Unión libre	111	17.05
	Casado	384	58.99
	Divorciado	50	7.68
	Viudo	10	1.54
	Total	651	100.00

Tabla 5. Descriptivos de variables gineco obstétricas

Estadísticos	Inicio de vida sexual	Parejas sexuales	Gestas	Partos	Cesáreas	Abortos
Media	18.13	2.05	3.42	2.89	1.71	1.43
Mediana	18.00	2.00	3.00	2.00	2.00	1.00
Moda	18	1	2	2	1	1
Desviación estándar	3.12	1.26	1.89	1.70	0.80	0.65
Mínimo	7	1	1	1	1	1
Máximo	39	14	14	13	4	4
Tamaño muestra	859	643	806	669	225	304

Tabla 6. Distribución de las mujeres según antecedentes gineco obstétricas

		Frecuencia	Porcentaje
Antecedentes de embarazo	Sí	793	92.32
	No	66	7.68
	Total	859	100.00
Número de gesta	Primigesta	108	13.62
	Multípara	685	86.38
	Total	793	100.00
Tipo de parto	Parto vaginal	669	84.36
	Cesárea	124	15.64
	Total	793	100.00
Antecedentes de ITS	Sí	91	13.98
	No	560	86.02
	Total	651	100.00
Tipo de ITS	Sífilis	3	3.30
	Hepatitis	1	1.10
	Chlamydia	3	3.30
	Tricomoniasis	3	3.30
	HPV	81	89.01
	Total	91	100.00
Uso de método anticonceptivo	Si	432	50.29
	No	427	49.71
	Total	859	100.00
Tipo de método anticonceptivo	ACO	44	10.19
	Barrera	54	12.50
	DIU cobre	12	2.78
	DIU hormonal	17	3.94
	Implante	31	7.18
	Inyectable	52	12.04
	Quirúrgica	222	51.39
	Total	432	100.00
Uso de anticonceptivo hormonal	Si	144	16.76
	No	715	83.24
	Total	859	100.00
Tiempo de uso anticonceptivo hormonal	< 5 años	106	73.61
	≥ 5 años	38	26.39
	Total	144	100.00
Vacunación HPV	Si	4	0.61
	No	647	99.39
	Total	651	100.00

Tabla 7. Distribución de las pacientes según hábitos perjudiciales

			Frecuencia	Porcentaje
Consumo de tabaco	Si		26	3.03
	No		625	72.76
		Total	651	100.00
Consumo de alcohol	Si		78	9.08
	No		573	66.71
		Total	651	100.00

Tabla 8. Distribución de los resultados de citología cervical previa

Resultado		Frecuencia	Porcentaje
NLIM		497	58.26
ASC-US		122	14.30
ASC-H		19	2.23
AGUS		3	0.35
L-SIL		166	19.46
H-SIL		46	5.39
	Total	853	100.0

Tabla 9. Distribución de las mujeres según resultados de prueba de HPV

			Frecuencia	Porcentaje
Prueba HPV	Positivo		277	32.25
	Negativo		582	67.75
		Total	859	100.00
Infección	Alto riesgo		125	45.13
	Bajo riesgo		39	14.08
	Mixtas		113	40.79
		Total	277	100.00

Tabla 10. Distribución de los genotipos de HPV reportados

		Frecuencia	Porcentaje
Genotipos de alto riesgo	HPV35	3	0.96
	HPV33	11	3.53
	HPV66	13	4.17
	HPV56	14	4.49
	HPV18	18	5.77
	HPV68	19	6.09
	HPV59	20	6.41
	HPV51	23	7.37
	HPV39	24	7.69
	HPV31	30	9.62
	HPV45	30	9.62
	HPV52	32	10.26
	HPV58	33	10.58
	HPV16	42	13.46
	Subtotal	312	100.00
Genotipos de bajo riesgo	HPV11	3	2.24
	HPV73	7	5.22
	HPV44	9	6.72
	HPV82	9	6.72
	HPV81	10	7.46
	HPV43	11	8.21
	HPV42	19	14.18
	HPV53	21	15.67
	HPV6	45	33.58
	Subtotal	134	100.00

Tabla 11. Distribución de los resultados de citología cervical actual

		Frecuencia	Porcentaje
Resultados citológicos	Con atipia	312	36.92
	Sin atipia	533	63.08
	Total	845	100.00

Tabla 12. Distribución de citologías con atipias según Bethesda 2014

	Frecuencia	Porcentaje
ASC-US	165	52.88
ASC-H	8	2.56
AGUS	1	0.32
L-SIL	113	36.22
H-SIL	23	7.37
Cáncer	2	0.64
Total	312	100.00

Tabla 13. Distribución de los hallazgos no neoplásicos reportados en citología cervical

		Frecuencia	Porcentaje
Inflamación	Sin inflación	577	81.27
	Con inflamación	133	18.73
	Total	710	100.00
Grado de inflación	Leve	3	2.26
	Moderada	77	57.89
	Severa	53	39.85
	Total	133	100.00

Tabla 14. Distribución de los microorganismos reportados en citología cervical

		Frecuencia	Porcentaje
Microorganismos	Presentes	337	47.46
	Ausentes	373	52.54
	Total	710	100.00
Tipo de microorganismos	Cándida	172	51.04
	Vaginosis bacteriana	162	18.07
	Trichomona	3	0.09
	Total	337	100.00

Tabla 15. Resultados de los estudios colposcópicos

	Frecuencia	Porcentaje válido
Normal	213	52.85
Anormal	106	26.30
Sospecha de invasión	8	1.99
Misceláneos	76	18.86
Total	403	100.00

Tabla 16. Resultados de las biopsias analizadas

	Frecuencia	Porcentaje
Cáncer cervical	4	4.04
CIN 1	44	44.44
CIN 2	14	14.14
CIN 3	15	15.15
L-SIL	7	7.07
H-SIL	4	4.04
Condiloma acuminado	11	11.11
Total	99	100.00

Tabla 17. Resumen de los análisis de dependencia entre infección de HPV y factores de riesgo

Factores de riego	Prueba exacta de Fisher	ORP	Intervalos de confianza (inf - sup)	valor *p*
*Inicio de vida sexual activa	0.043	1.48	1.03 - 2.13	0.035
**Parejas sexuales	0.033	2.097	1.09 - 4.02	0.024
*Antecedente de embarazo	0.020	0.543	0.33 - 0.90	0.017
*Número de gestas	0.044	0.641	0.42 - 0.97	0.036
*Mecanismo de parto	0.398	-	-	-
*Antecedentes de ITS	0.027	1.681	1.02 - 2.62	0.021
*Uso de método anticonceptivo	0.610	-	-	-
*Uso de anticonceptivo hormonal	0.144	-	-	-
*Consumo de tabaco	0.022	2.655	1.19 - 5.95	0.014
*Consumo de alcohol	0.009	1.915	1.19 - 3.08	0.007
*Vacuna HPV	1.000	-	-	-

*Prueba de HPV positivo/negativo; ** Genotipo de HPV de alto/bajo riesgo

Tabla 18. Resumen de los análisis de dependencia entre presentar infección de HPV y hallazgos citológicos, colposcópicos e hitopatológicos

Factores de riego	Prueba exacta de Fisher	ORP	Intervalos de confianza (inf - sup)	valor *p*
Hallazgo citológico	0.001	3.022	2.24 - 4.08	0.001
Hallazgo colposcópico	0.010	1.696	1.14 - 2.52	0.009
Diagnóstico patológico para HPV	0.044	1.897	1.03 - 3.51	0.040

FIGURAS

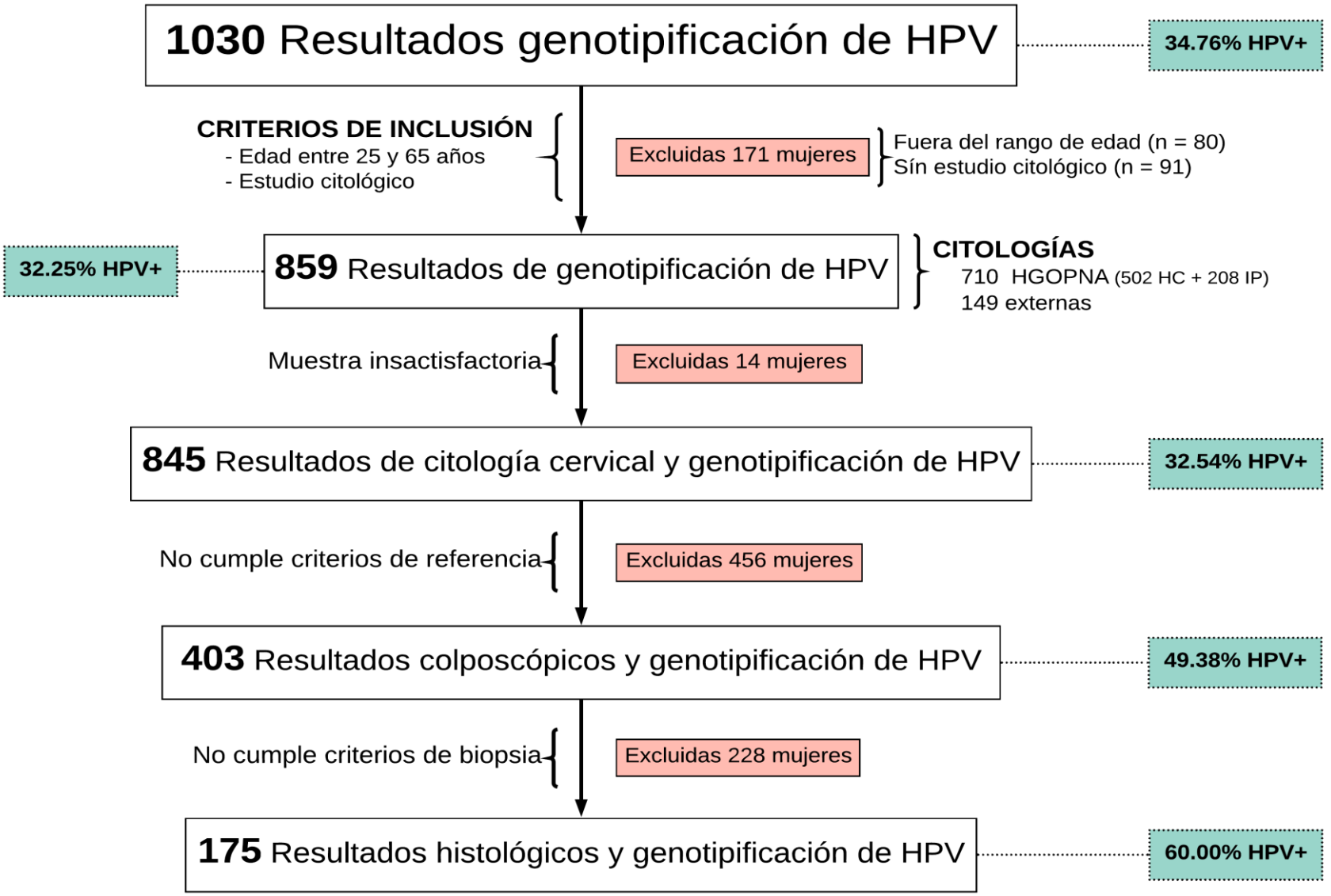


Figura 5. Selección de participantes del estudio y la prevalencia de infección de HPV

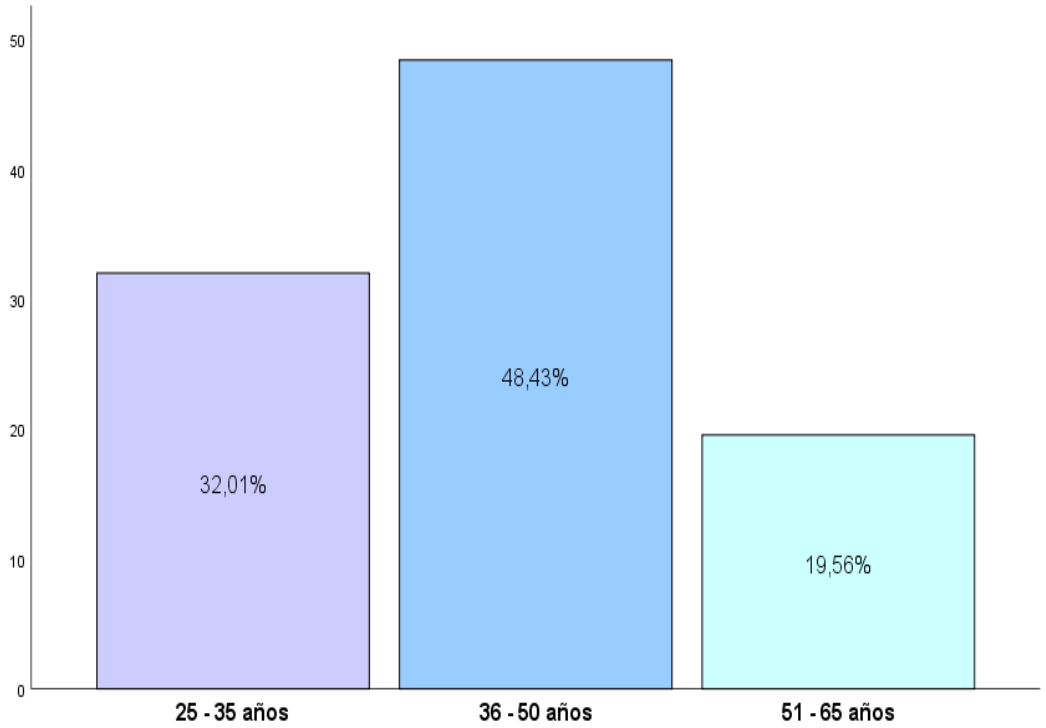


Figura 6. Distribución de las mujeres según grupos etarios

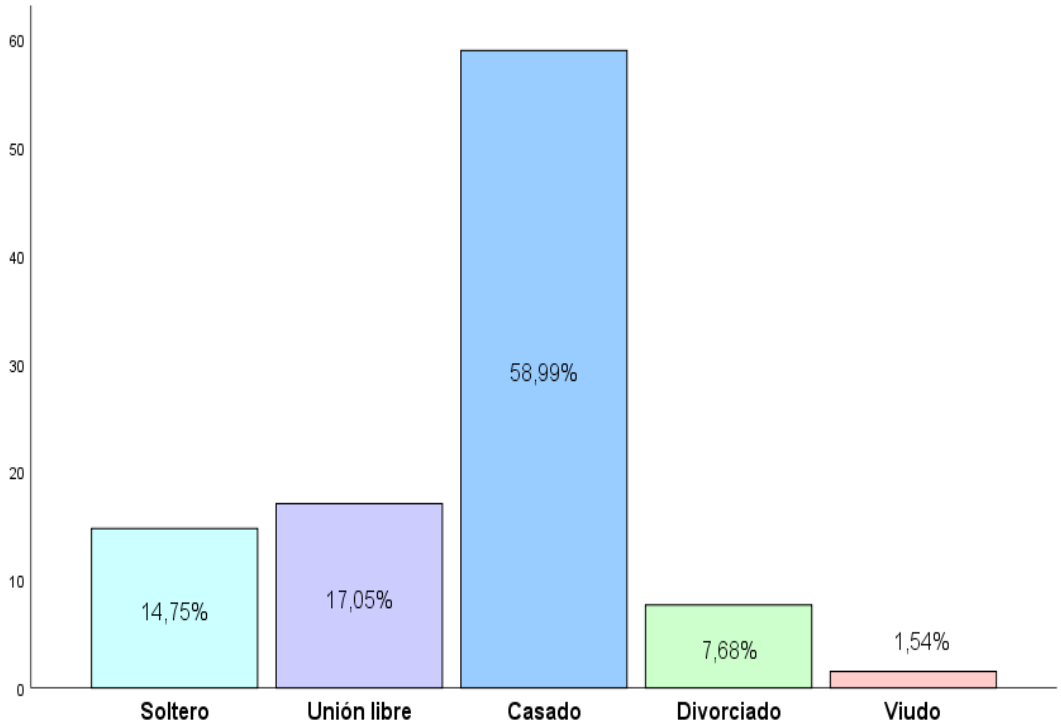


Figura 7. Distribución de mujeres según estado civil

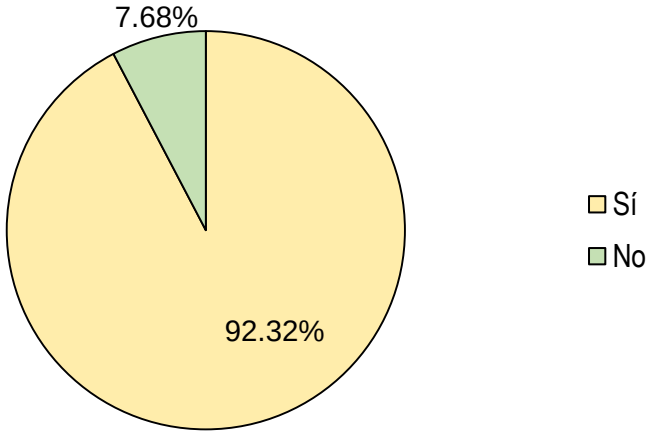


Figura 8. Distribución de los antecedentes de gestas

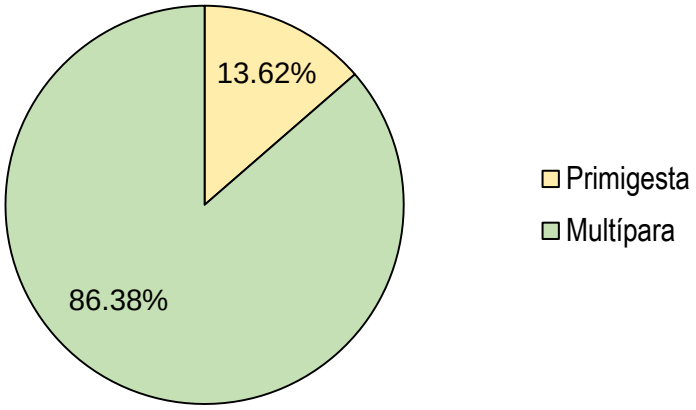


Figura 9. Distribución del número de gestas

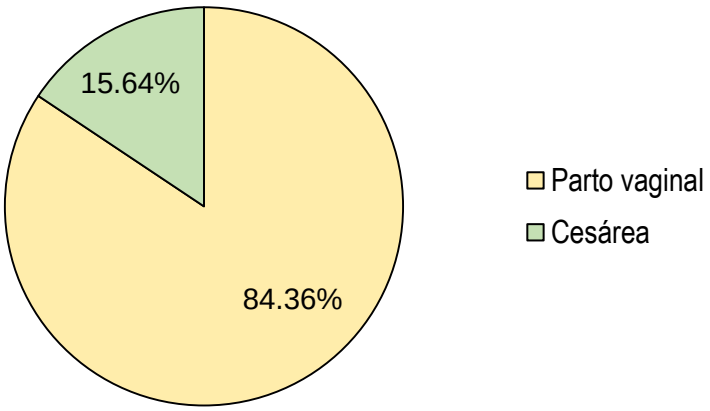


Figura 10. Distribución de mecanismos de parto

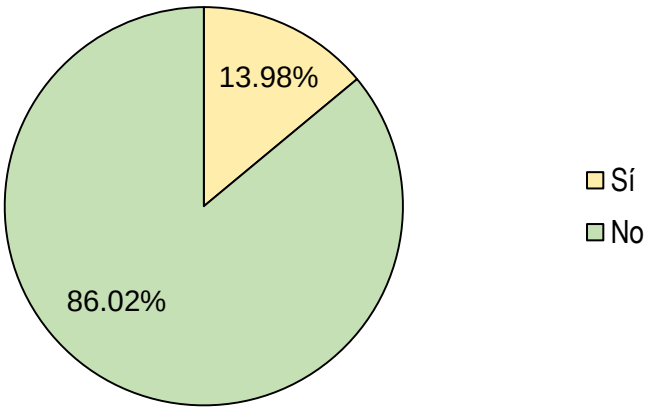


Figura 11. Distribución de los antecedentes de ITS

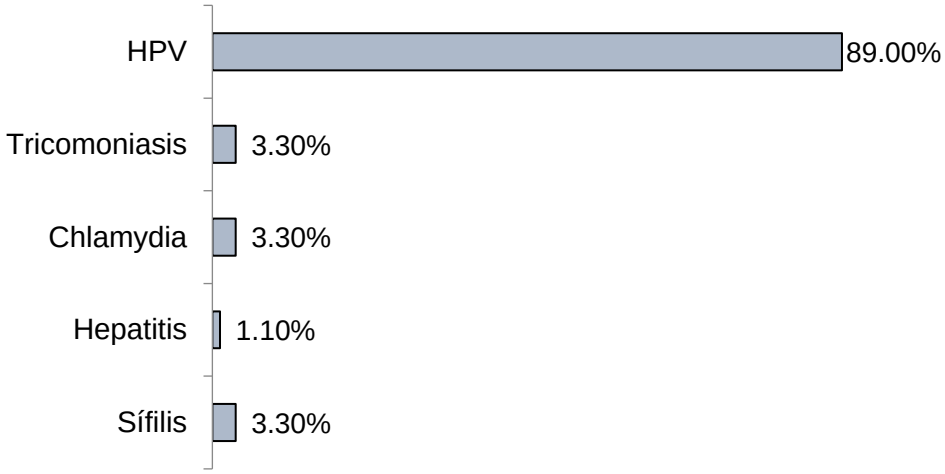


Figura 12. Distribución de ITS reportados

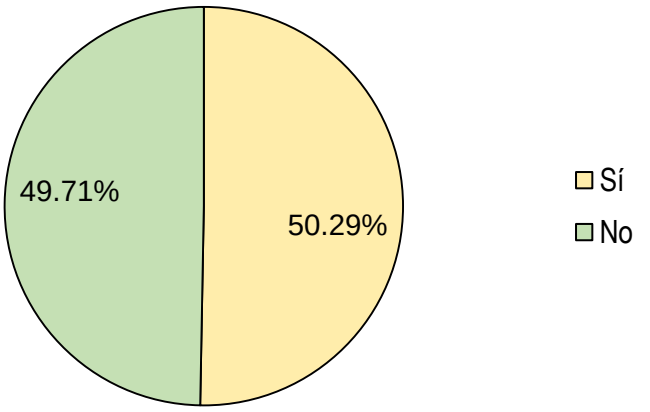


Figura 13. Distribución del uso de métodos anticonceptivos

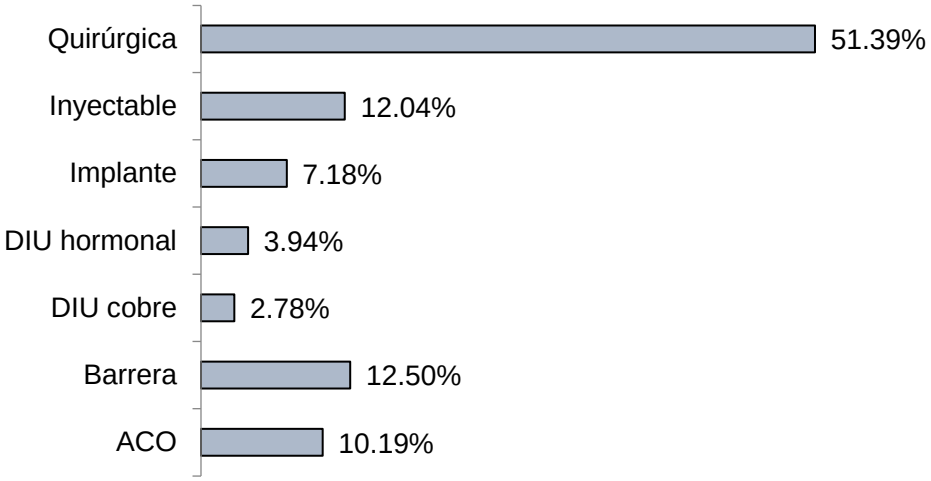


Figura 14. Distribución del uso de métodos anticonceptivos

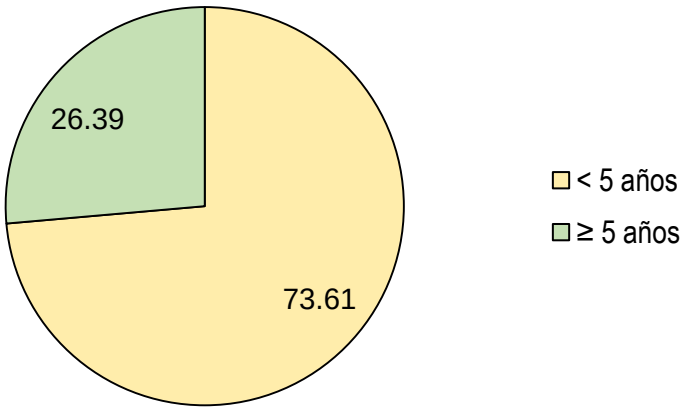


Figura 15. Distribución de las mujeres según el tiempo de uso de anticonceptivos hormonales.

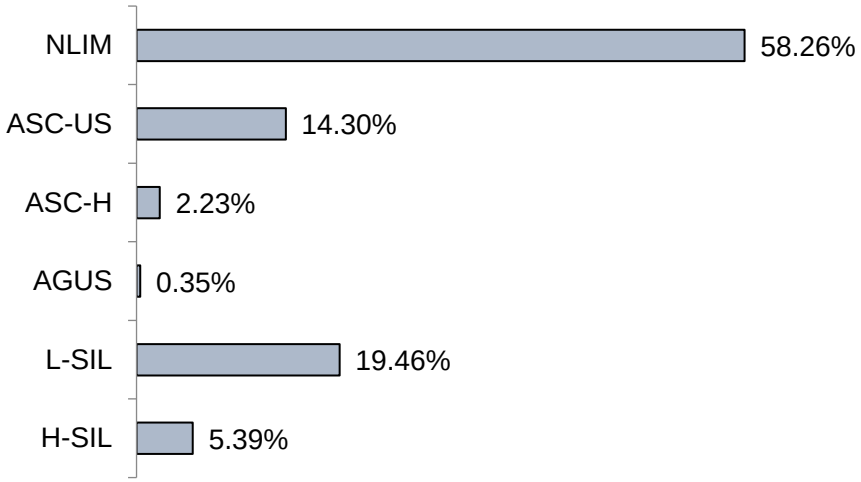


Figura 16. Distribución de los resultados citología cervical previa

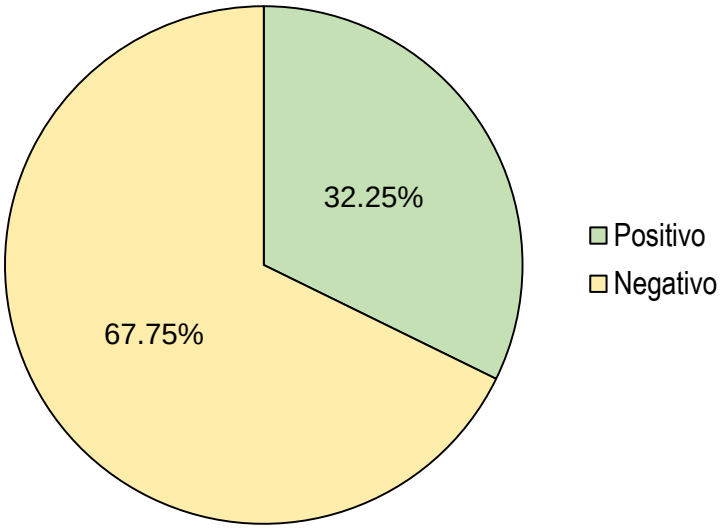


Figura 17. Distribución de los resultados de infección de HPV

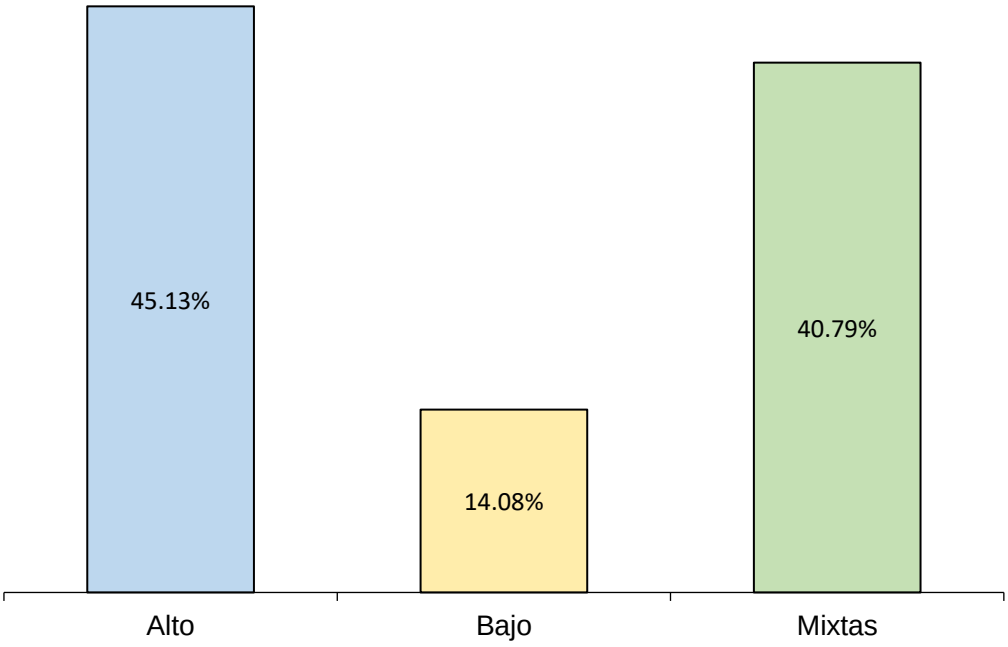


Figura 18. Distribución de las infecciones de HPV según número de genotipos

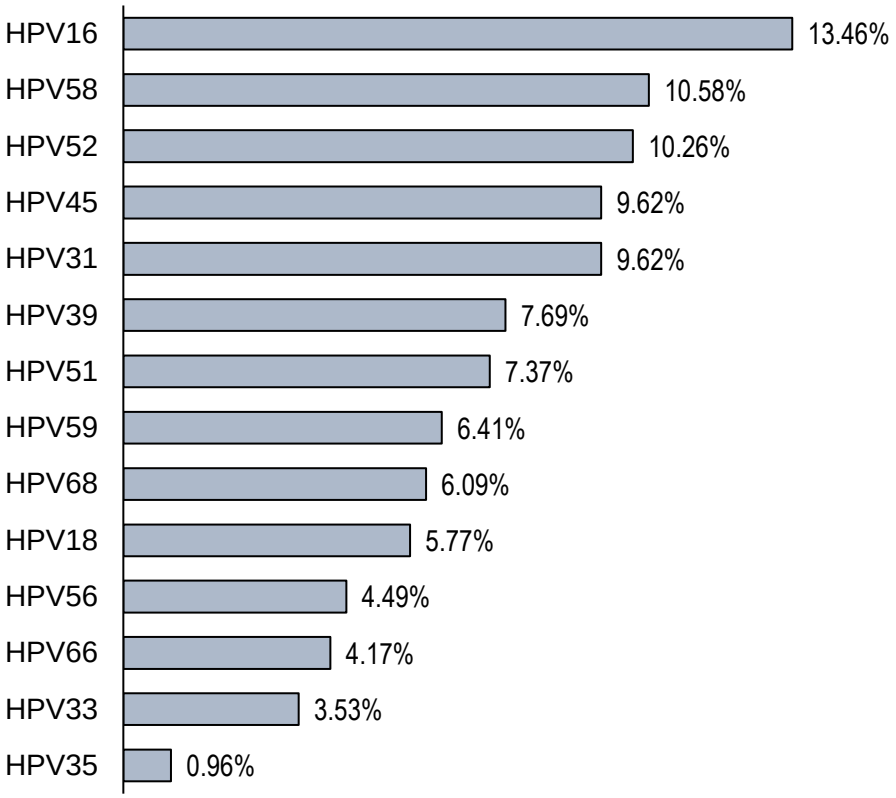


Figura 19. Distribución de los genotipos de HPV de alto riesgo

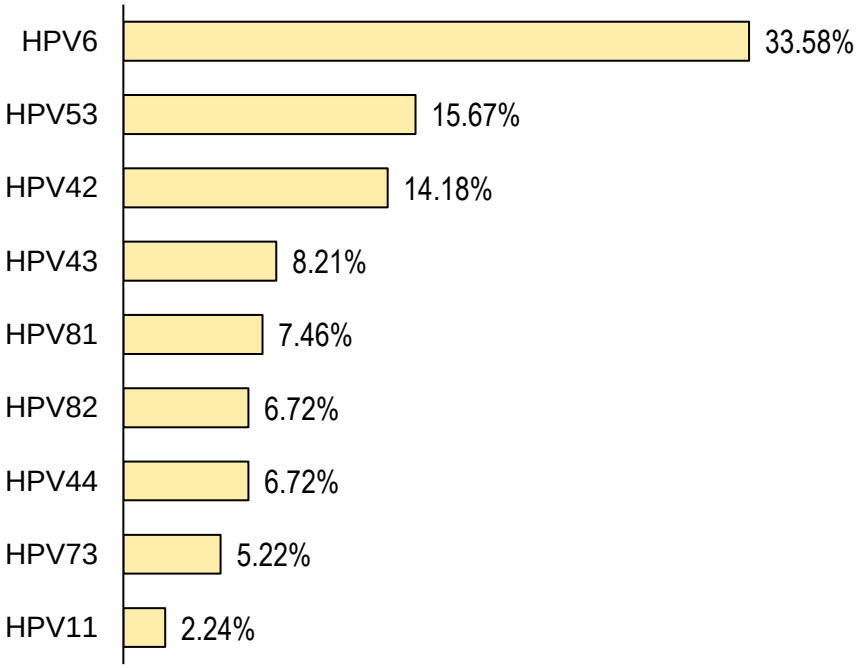


Figura 20. Distribución de los genotipos de HPV de bajo riesgo

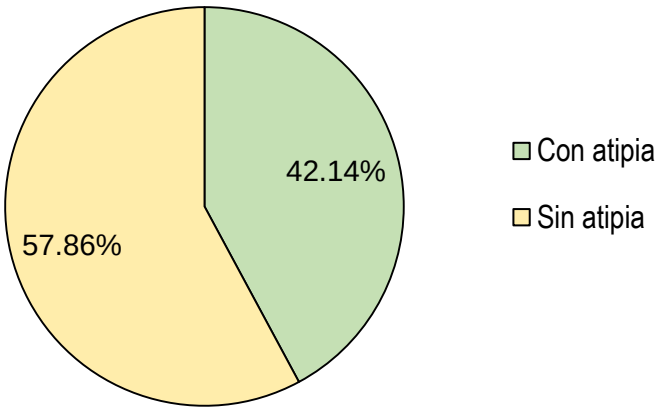


Figura 21. Distribución de los resultados citología cervical actual

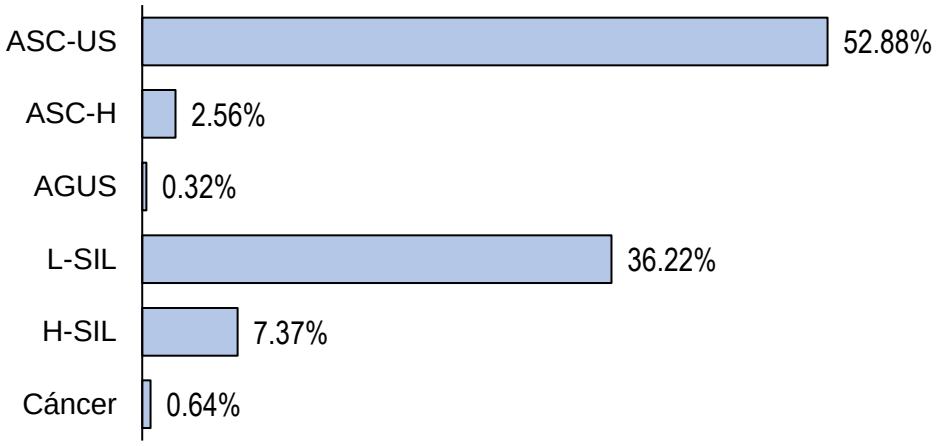


Figura 22. Distribución de lesiones precancerosas y cáncer

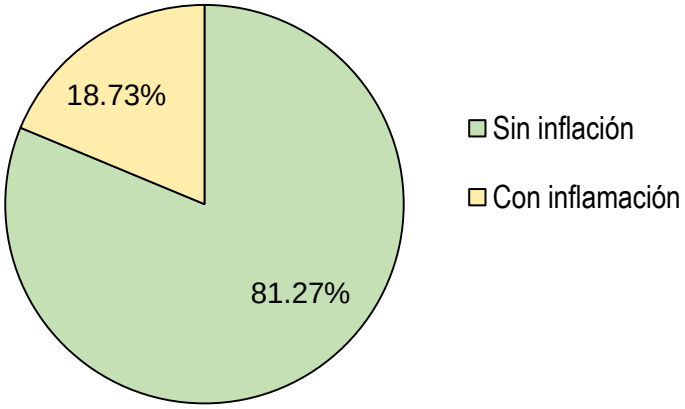


Figura 23. Distribución de resultados de inflación reportados

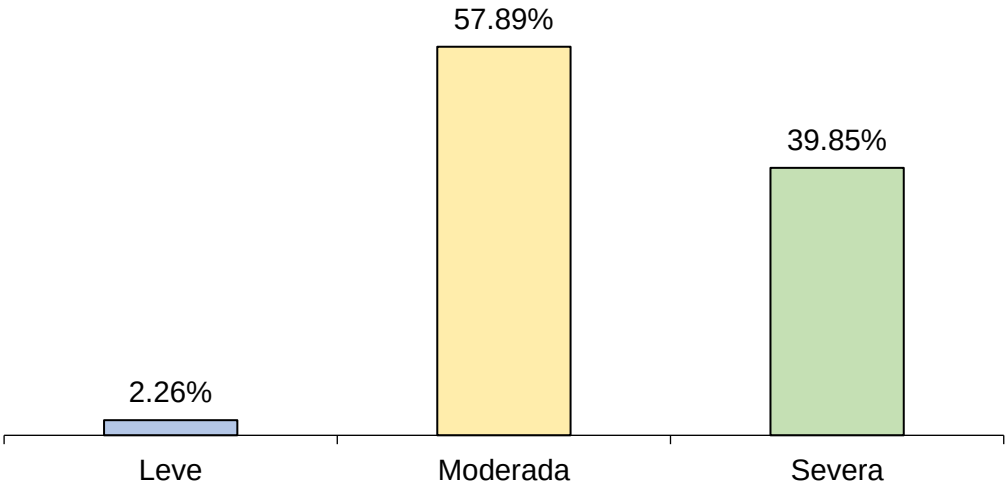


Figura 24. Grados de inflación reportados en las muestras citológicas

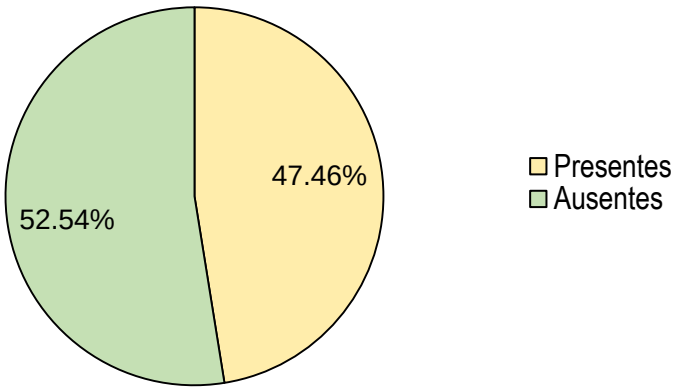


Figura 25. Presencia de microorganismos en muestras de citología cervical

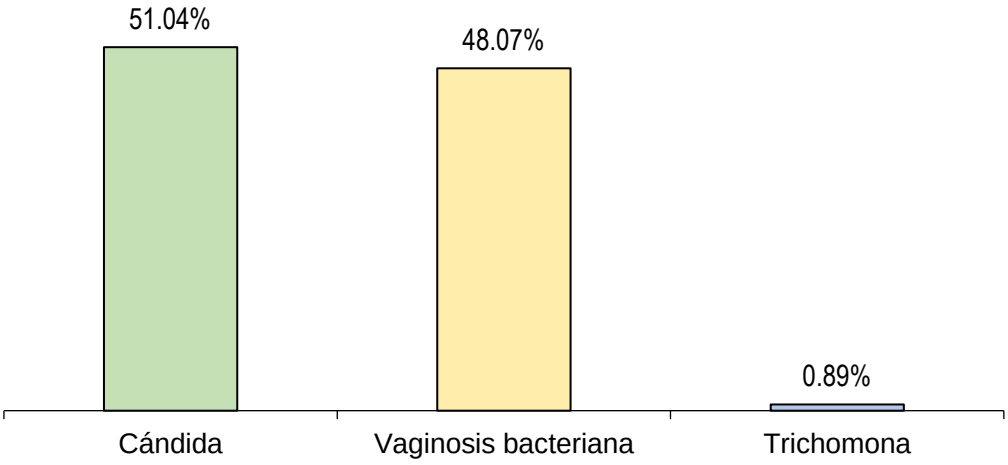


Figura 26. Tipo de microorganismos reportados en citología cervical

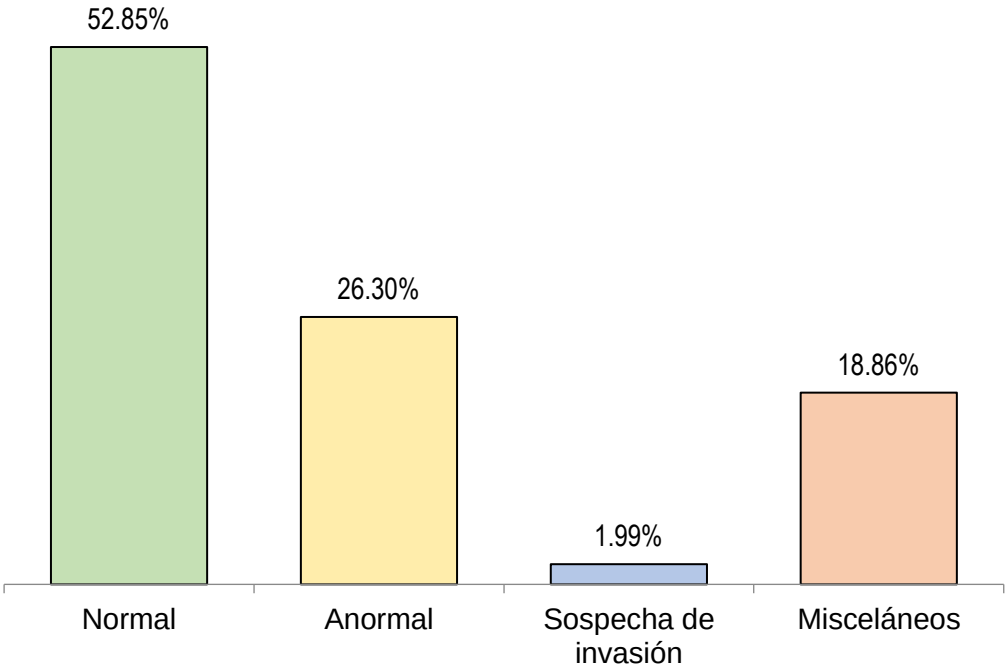


Figura 27. Hallazgos colposcópicos según la IFCPC (2011)

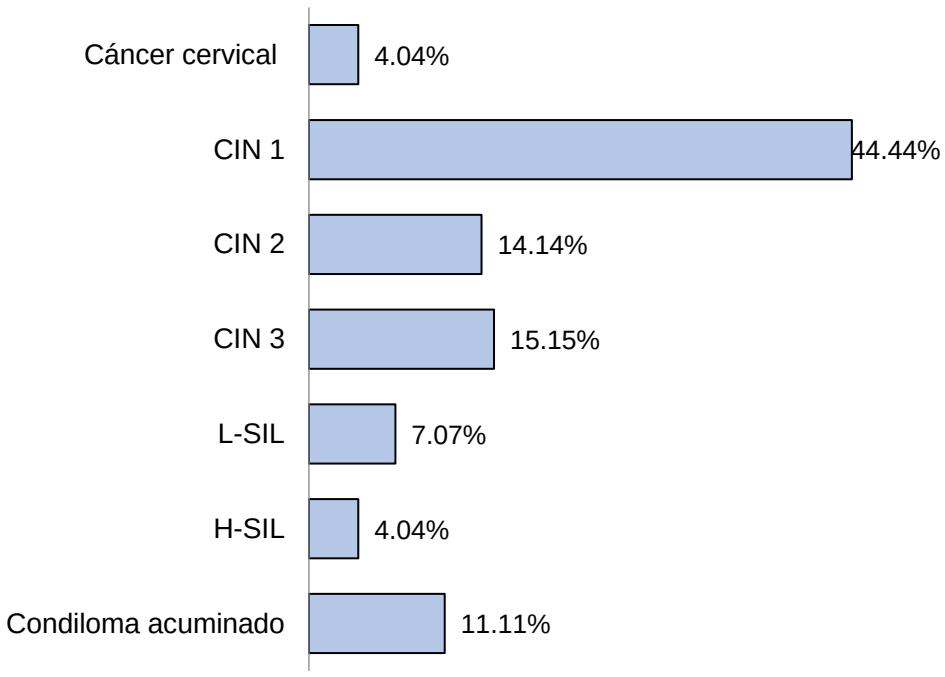
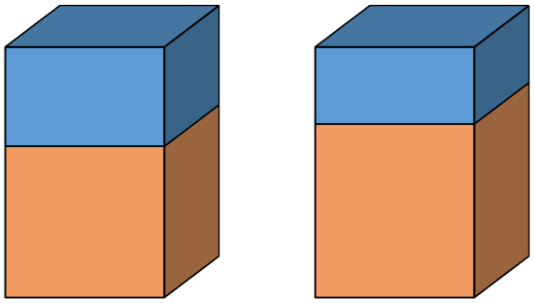
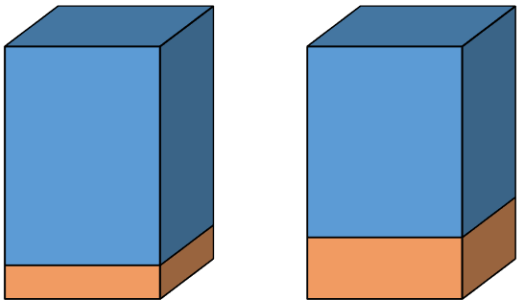


Figura 28. Hallazgos hitopatológicos reportados en el estudio



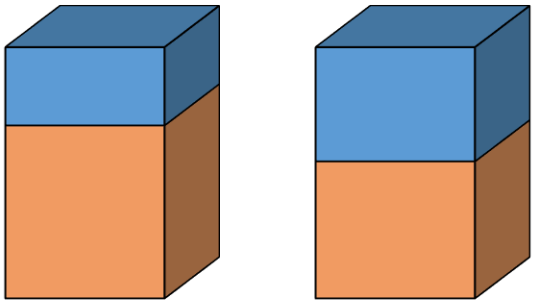
	≤ 15 años	>15 años
Positivo	39.60%	30.70%
Negativo	60.40%	69.30%

Figura 29. Distribución del IVSA en función de los resultados de la prueba de HPV



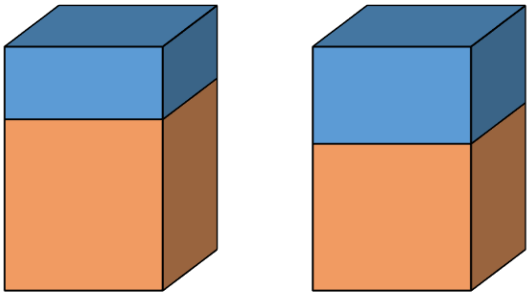
	Más de una	Una
Alto riesgo	86.67%	75.61%
Bajo riesgo	13.33%	24.39%

Figura 30. Distribución del número de parejas sexuales en función de los genotipos de HPV de alto y bajo riesgo



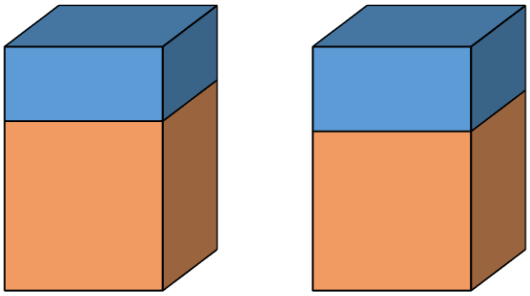
	Si	No
Positivo	31.15%	45.45%
Negativo	68.85%	54.55%

Figura 31. Distribución de antecedente de embarazo en función de los resultados de la prueba de HPV



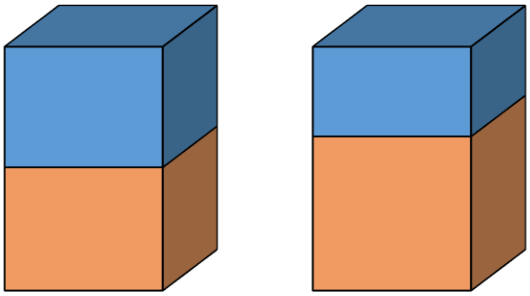
	Más de una	Una
Positivo	29.78%	39.81%
Negativo	70.22%	60.19%

Figura 32. Distribución del número de gestas en función de los resultados de la prueba de HPV



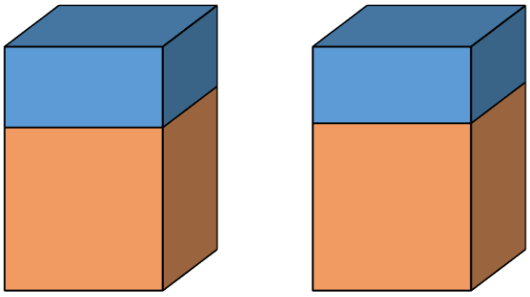
	Parto Vaginal	Cesárea
Positivo	30.49%	34.68%
Negativo	69.51%	65.32%

Figura 33. Distribución del mecanismo de parto en función de los resultados de la prueba de HPV



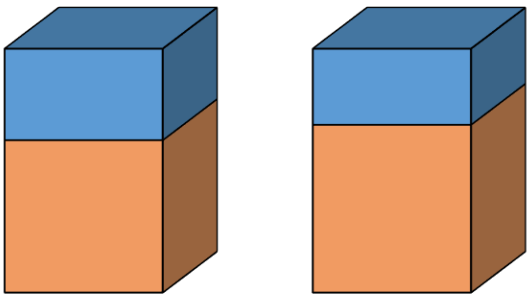
	Si	No
Positivo	49.45%	36.79%
Negativo	50.55%	63.21%

Figura 34. Distribución de antecedente de ITS en función de los resultados de la prueba de HPV



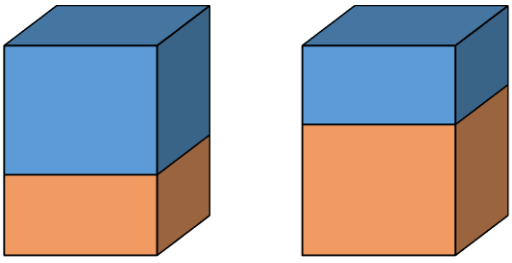
	Si	No
Positivo	33.10%	31.38%
Negativo	66.90%	68.62%

Figura 35. Distribución del uso de métodos anticonceptivos en función de los resultados de la prueba de HPV



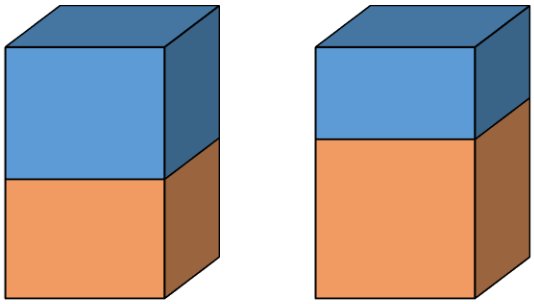
	Si	No
Positivo	37.50%	31.19%
Negativo	62.50%	68.81%

Figura 36. Distribución del uso de anticonceptivos hormonales en función de los resultados de la prueba de HPV



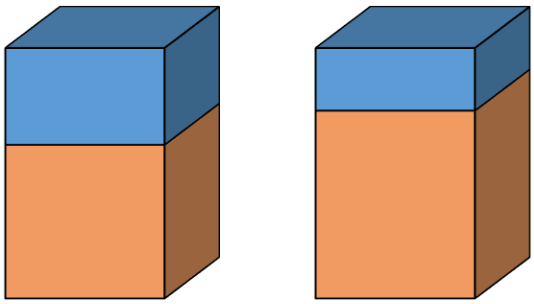
	Si	No
	Consumo de tabaco	
Positivo	61.54%	37.60%
Negativo	38.46%	62.40%

Figura 37. Distribución del consumo de tabaco en función de los resultados de la prueba de HPV



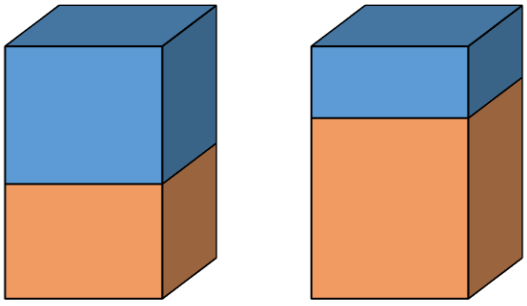
	Si	No
Positivo	52.56%	36.65%
Negativo	47.44%	63.35%

Figura 38. Distribución del consumo de alcohol en función de los resultados de la prueba de HPV



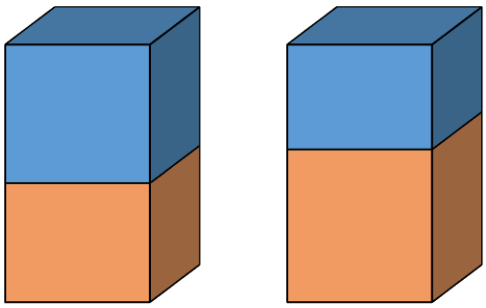
	Sin vacuna	Con Vacuna
Positivo	38.64%	25.00%
Negativo	61.36%	75.00%

Figura 39. Distribución de vacuna de HPV en función de los resultados de la prueba de HPV



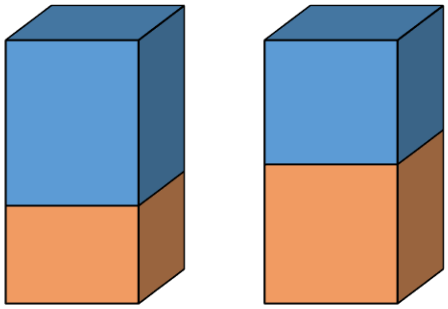
	HPV positivo	HPV negativo
Con atipia	54.55%	28.42%
Sin atipia	45.45%	71.58%

Figura 40. Resultados de la prueba de HPV en función de hallazgos citológicos



	HPV positivo	HPV negativo
Con anormalidad	53.77	40.69
Sin normalidad	46.23	59.31

Figura 41. Resultados de la prueba de HPV en función de hallazgos colposcópicos



	HPV positivo	HPV negativo
Con reporte patológico HPV	62.86	47.14
Sin reporte patológico HPV	37.14	52.86

Figura 42. Resultados de la prueba de HPV en función de hallazgos histopatológicos

ANEXOS

Anexo 1. Informe de laboratorio clínico de resultados de genotipificación de HPV

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

HOSPITAL GINECO-OBSTETRICO DE NUEVA AURORA "LUZ ELENA ARISMENDI"

LABORATORIO CLINICO

Responsable Laboratorio Clínico: Bioq. Clin. Ana Lucía Trujillo - Ms.C.
Responsable Microbiología Médica: Jaime David Acosta E. - MD; Ms.C.

Paciente:	xxxxxx , xxxxxx		**Edad:**	29 Años
Médico Solicitante:			**Género:**	Desconocido
Fecha Recepción:	17/07/2018	11:28:18	**Historia:**	1752758118
Fecha de Entrega:	20/07/2018	09:24:45	**Nº Orden:**	1807170190
Origen:	Consulta Externa		**Fum:**	
Hora Toma Muestra:	11:15:00		**Fecha Toma Muestra:**	17/07/2018

Examen	Resultados	Unidades	Valores de referencia
BIOLOGIA MOLECULAR			
GENOTIFICACION DE HPV			
HPV GENOTIPO 16	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 18	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 31	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 33	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 35	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 39	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 45	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 51	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 52	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 56	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 58	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 59	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 66	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 68	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 6	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 11	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 42	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 43	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 44	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 53	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 81	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 73	NEGATIVO		
HPV GENOTIPO 82	NEGATIVO		

CONTROL INTERNO (GLOBINA): PRESENTE

Validado por: Bqc. Juan Guamán
14:27:37 19/07/2018

Jaime Acosta E.

JAIME D. ACOSTA E. MD; Ms.C.
M.S.P.: 100249752-5
Responsable Microbiología Médica

Bioq. Ms.C. ANA LUCÍA TRUJILLO
M.S.P.: 171923633-1
Responsable de Laboratorio Clínico

Dra. MARÍA CALDERÓN - MED/PATH
M.S.P.: 1005-2017-1869321
Patologa Clínica

Gestión de Apoyo Diagnóstico y Terapéutico
Hospital Gineco Obstétrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi
Av. Quitumbe Ñan s/n y Quilla Ñan
Quito - Ecuador
Telf: + (593 2) 3948940 Ext. 1302

(.) El punto expresa decimal
(*) Resultado fuera de Valor de Referencia

Pág: 1 / 1

Anexo 2. Informe de citología cervical del HGOPNA

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO PEDIÁTRICO DE NUEVA AURORA
LUZ ELENA ARISMENDI

Ministerio de Salud Pública
Hospital Gineco-Obstétrico de Nueva Aurora LUZ ELENA ARISMENDI

LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLOGICA

HGONA-INFORME-GADT-LAP-AC-001	Versión N° 03 .

INFORME DE CITOLOGÍA CERVICO-VAGINAL

CÓDIGO: C19-

NOMBRE:		**EDAD:**	
N° CÉDULA:		**N° HISTORIA CLÍNICA:**	
PROFESIONAL SOLICITANTE:		**PROCEDENCIA:**	
FECHA DE RECEPCIÓN:		**FECHA DE DIAGNÓSTICO:**	

REPORTE

Satisfactoria				**Insatisfactoria/Inadecuada**			
	Mala fijación		**Hemorragia**		**Ausencia de Células Endocervicales.**	**Inflamación**	

B) Categoria Bethesda 2014 *

Negativo para Lesión Intraepitelial (NILM)		Células de Reparación	
Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto (ASC-US)		Células Endocervicales Reactivas	
Células Escamosas Atípicas, no se descarta Lesión Alto Grado (ASC-H)		Atipia de Células Glandulares (AGC)	
Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (L-SIL)		Células Endocervicales Atípicas a favor de Neoplasia	
Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (H-SIL)		Adenocarcinoma In Situ	
Carcinoma Escamoso Invasor		Adenocarcinoma Invasor	

C) Hallazgos No Neoplásicos *

C.1: Microorganismos:		**C.2: Cambios Asociados a:**	
Flora Sugestiva de Vaginosis Bacteriana		Inflamación	
Cambios celulares sugestivos de Herpes Virus		Radiación	
Cambios celulares sugestivos de Citomegalovirus		Atrofia	
Trichomona Vaginalis		Hipotrofia	
Cándida spp		Células endometriales en >45 años	
Actinomyces		Embarazo	
Chlamydia Trachomatis		Metaplasia Madura Reactiva	
Leptothrix		Hongos contaminantes	

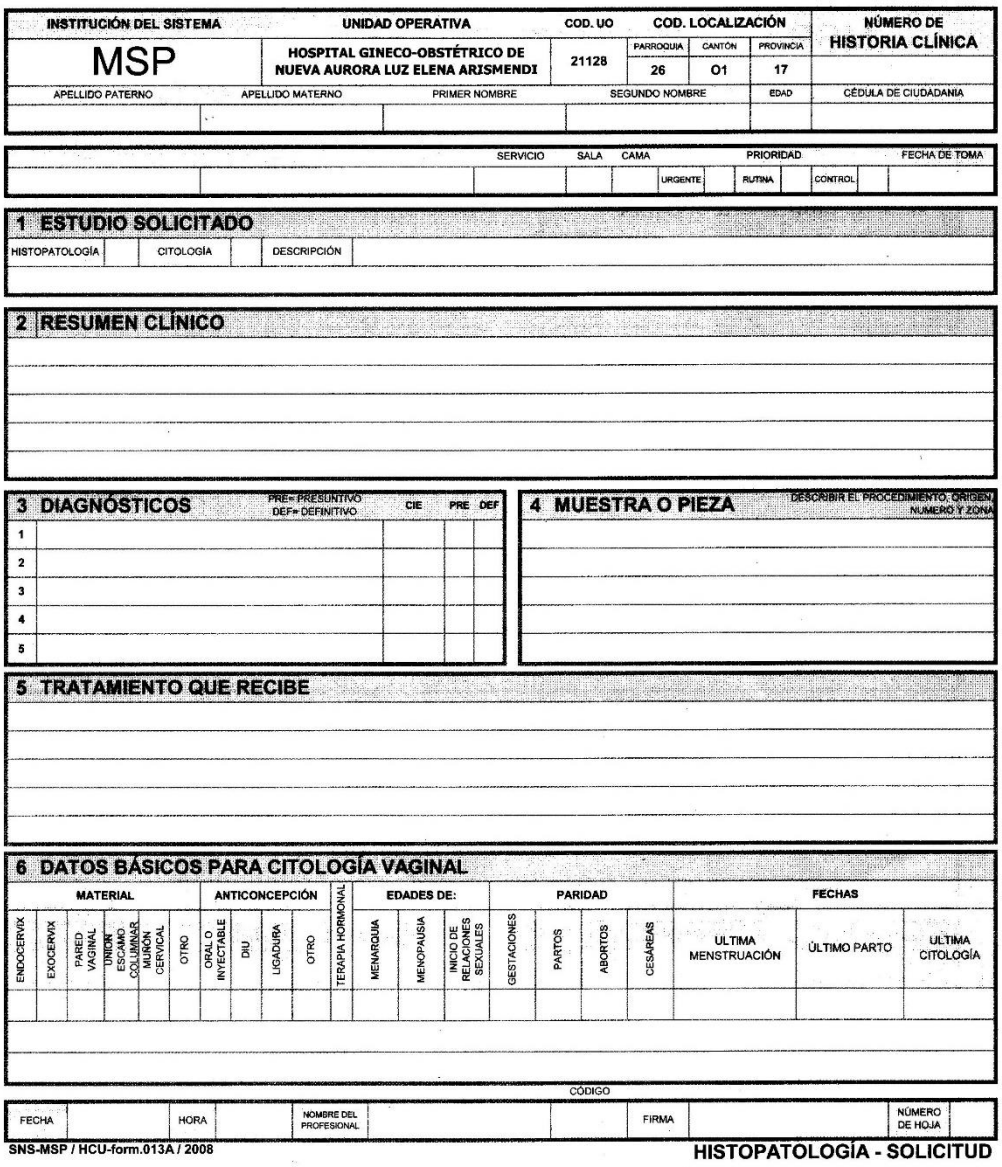
D) Recomendación:**	**CONTROL EN 1 AÑO**

* The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology 2014

** Algorithms American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

FIRMA HISTOCITÓLOGO

Anexo 3. Informe histopatológico del MSP



INSTITUCIÓN DEL SISTEMA	UNIDAD OPERATIVA	COD. UO	COD. LOCALIZACIÓN			NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA
			PARROQUIA	CANTÓN	PROVINCIA	
MSP	HOSPITAL GINECO-OBSTÉTRICO DE NUEVA AURORA LUZ ELENA ARISMENDI	21128	26	O1	17	

APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	PRIMER NOMBRE	SEGUNDO NOMBRE	EDAD	CÉDULA DE CIUDADANÍA

SERVICIO	SALA	CAMA	PRIORIDAD					FECHA DE TOMA
			URGENTE		RUTINA		CONTROL	

1 ESTUDIO SOLICITADO

HISTOPATOLOGÍA		CITOLOGÍA		DESCRIPCIÓN	

2 RESUMEN CLÍNICO

3 DIAGNÓSTICOS (PRE= PRESUNTIVO, DEF= DEFINITIVO)

		CIE	PRE	DEF
1				
2				
3				
4				
5				

4 MUESTRA O PIEZA (DESCRIBIR EL PROCEDIMIENTO, ORIGEN, NUMERO Y ZONA)

5 TRATAMIENTO QUE RECIBE

6 DATOS BÁSICOS PARA CITOLOGÍA VAGINAL

MATERIAL						ANTICONCEPCIÓN					EDADES DE:			PARIDAD				FECHAS		
ENDOCERVIX	EXOCERVIX	PARED VAGINAL	UNION ESCAMO COLUMNAR	MURON CERVICAL	OTRO	ORAL O INYECTABLE	DIU	LIGADURA	OTRO	TERAPIA HORMONAL	MENARQUIA	MENOPAUSIA	INICIO DE RELACIONES SEXUALES	GESTACIONES	PARTOS	ABORTOS	CESÁREAS	ULTIMA MENSTRUACIÓN	ÚLTIMO PARTO	ULTIMA CITOLOGÍA

CÓDIGO

FECHA		HORA		NOMBRE DEL PROFESIONAL			FIRMA		NÚMERO DE HOJA	

SNS-MSP / HCU-form.013A / 2008

HISTOPATOLOGÍA - SOLICITUD

Anexo 4. Informe colposcopia del HGOPNA

Ministerio de Salud Pública

Hospital Gineco-Obstétrico de Nueva Aurora
LUZ ELENA ARISMENDI

HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO DE NUEVA AURORA LUZ ELENA ARISMENDI
INFORME DE COLPOSCOPIA

FECHA: _____ TELÉF: _____ REMITIDA DE: _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____

DIECCIÓN: _____ ESTADO CIVIL: _____

TABACO: _____ ALCOHOL: _____ ALERGIAS: _____

EMBARAZADA ☐ SI ☐ NO

APP: _____

APF: _____

MENARQUIA: _____ CM: _____ fVSA: _____ CS: _____ G ☐ C ☐ P ☐ A ☐

FUM: _____ ETS: _____ PF: _____

CITOLOGÍA ANTERIOR: _____

VACUNA HPV: ☐ SI ☐ NO TEST DE HPV SI ☐ NO ☐

GENOTIPIFICACION HPV: ☐ SI ☐ NO ☐ GENOTIPO ALTO RIESGO ☐ GENOTIPO BAJO RIESGO

MOTIVO DE LA COLPOSCOPIA: _____

_____

COLPOSCOPIA ☐ ADECUADA ☐ NO ADECUADA POR:

☐ INFLAMACIÓN ☐ CICATRIZ

☐ SANGRADO ☐ OTRAS

UNIÓN ESCAMO COLUMNAR:

☐ VISIBLE

☐ NO VISIBLE

☐ PARCIALMENTE VISIBLE

ZONA DE TRANSFORMACIÓN ☐ **TÍPICA** ☐ **ATÍPICA**

☐ TIPO 1

☐ TIPO 2

☐ TIPO 3

HALLAZGOS COLPOSCOPICOS NORMALES:

EPITELIO ESCAMOSO ORIGINAL	EPITELIO COLUMNAR: ECTOPIA	EPITELIO ESCAMOSO METAPLASICO
☐ MADURO	☐ LEVE	☐ QUISTE DE NABOTH
☐ ATROFICO	☐ MODERADA	☐ ORIFICIOS GALNDULARES ABIERTOS
☐ VASOS TÍPICOS	☐ EXTENSA	☐ DECIDUOSIS EN EL EMBARAZO

HALLAZGOS COLPOSCOPICOS ANORMALES:

UBICACIÓN DE LA LESIÓN:

☐ DENTRO DE ZT

☐ FUERA DE ZT

TAMAÑO DE LA LESIÓN: _____%

CUADRANTE 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

HORA: _____

GRADO DE LA LESIÓN: **MENOR (1)** ☐ **MAYOR (2)** ☐

☐ EPITELIO ACETO BLANCO:	☐ TENUE	☐ ACENTUADO	
☐ MOSAICO:	☐ FINO	☐ PUNTILLADO:	☐ FINO
	☐ GRUESO		☐ GRUESO

BORDE: ☐ REGULAR ☐ SOBRELLEVADA ☐ IRREGULAR

☐ ORIFICIOS GLANDULARES QUERATINIZADOS ☐ SIGNOS DEL LÍMITE DEL BORDE INFERIOR ☐ SIGNO DE LA CRESTA

☐ LEUCOPLASIA: ☐ QUERATOSIS ☐ HIPERQUERATOSIS

TEST SHILLER: ☐ POSITIVO ☐ NEGATIVO

VASOS: ☐ TÍPICOS ☐ ATÍPICO

Av. Quitumbe Ñan s/n y Quilla Ñan
Código Postal: 170701
Teléfono: 593 (2) 3948940
www.hgona.gob.ec

☐ LESIÓN EXOFITICA: ☐ NECROSIS: ☐ ULCERAS:

☐ CONDILOMAS: ☐ ZT CONGENITA: ☐ TUMORACIÓN:

POLIPO ☐ ENDOCERVIX ☐ EXOCERVIX TAMAÑO _____

☐ ESTENOSIS ENDOCERVICAL ☐ ANOMALIAS CONGENITAS:

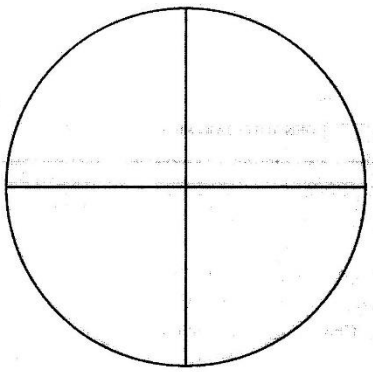
☐ ENDOMETRIOSIS ☐ CUADRANTE: PORCENTAJE _____ %

BIOPSIA: ☐ SI ☐ NO HORA _____

CONCLUSIÓN COLPOSCOPICA: ☐ NORMAL ☐ CERVICITIS ☐ ECTROPIÓN

☐ LIEBG ☐ LIEAG ☐ CA

☐ HPV ☐ CONDILOMAS



LEGRADO MUESTRA ENDOCERVICAL SI ☐ NO ☐

VAGINOSCOPIA

☐ ADECUADA

☐ NO ADECUADA
☐ INFLAMACIÓN
☐ SANGRADO
☐ CICATRIZ
☐ OTRAS

EPITELIO ESCAMOSO
☐ MADURO
☐ ATRÓFICO

HALLAZGOS ANORMALES:

UBICACIÓN DE LESIÓN:
☐ TERCIO SUPERIOR
☐ TERCIO INFERIOR
☐ ANTERIOR
☐ POSTERIOR
☐ LATERAL DERECHO ☐ LADO IZQUIERDO

GRADO 1

☐ EPITELIO ACETO BLANCO TENUE
☐ PUNTILLADO FINO
☐ MOSAICO FINO

GRADO 2

☐ EPITELIO ACETO BLANCO DENSO
☐ PUNTILLADO GRUESO
☐ PUNTILLADO GRUESO
☐ TUMOR
☐ OTROS

GRADO 3

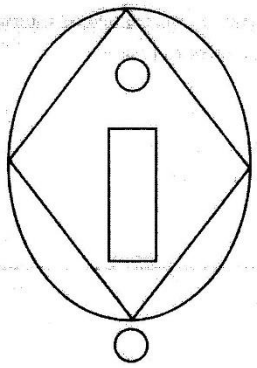
☐ VASOS ATÍPICOS
☐ NECROSIS
☐ ULCERACIÓN

NO ESPECÍFICO

☐ ADENOSIS
☐ LEUCOPLASIA
☐ TEST SCHILLER
☐ POSITIVA
☐ NEGATIVO

HALLAZGOS VARIOS

☐ EROSIÓN
☐ CONDILOMA
☐ POLIPO
☐ QUISTE
☐ ENDOMETRIOSIS
☐ ESTENOSIS VAGINAL
☐ ZONA TRANSFORMACIÓN CONGENITA



BIPSIA SI ☐ NO ☐

LOCALIZACION: _____ RESPONSABLE: _____

PLAN: _____

ELABORADO POR: ÁREA DE COLPOSCOPIA / 2017

Av. Quitumbe Ñan s/n y Quilla Ñan
Código Postal: 170701
Teléfono: 593 (2) 3948940
www.hgona.gob.ec

Anexo 5. Herramienta de recolección de datos

ID	Edad	Estado civil	Antecedentes de ITS	Tipo de ITS	Citología cervical	Gestas	Tipo de parto	Inicio de vida sexual	# parejas sexuales	Uso de AC	Vacunación contra	Consumo de tabaco	Consumo de alcohol	Genotipo de alto riesgo	Cepa de HPV	Resultado de citología	Zona anatómica de	Resultado histológico	Colposcopia
CS0001																			
CS0002																			
CS0003																			
CS0004																			
CS0005																			
CS0006																			
CS0007																			
CS0008																			
CS0009																			
CS0010																			
CS0011																			
CS0012																			
CS0013																			
CS0014																			
CS0015																			
CS0016																			
CS0017																			
CS0018																			
CS0019																			
CS0020																			
CS0021																			
CS0022																			

Anexo 6. Autorización del Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina – PUCE

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Facultad de Medicina

PUCE

SUBCOMITÉ DE BIOÉTICA

Quito, 12 de septiembre de 2019

SB-CEISH-PRE-56

Señorita
Carolina Salazar Erazo
Estudiante del Pregrado de la Facultad de Medicina de la PUCE
Presente.-

De nuestra consideración:

Por medio de la presente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, resuelve **Aprobar** el proyecto titulado: **"GENOTIPIFICACIÓN DE 23 CEPAS DE HPV EN MUJERES DE 25 A 65 AÑOS QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO PEDIÁTRICO DE NUEVA AURORA LUZ ELENA ARISMENDI (HGOPNA) DURANTE EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DE 2018"**

Por disposición del Consejo de Facultad, usted tiene a partir de esta fecha (12 de septiembre de 2019) 12 semanas (04 de diciembre de 2019) para presentar borradores de la disertación en la Secretaría de la Facultad de Medicina.

Atentamente,

Dr. Carlos Acurio Velasco
Subcomité de Bioética
Facultad de Medicina PUCE

Av. 12 de Octubre 1076 y Roca
Apartado postal 17-01-2184
Telf.: (+593) 2 299 1700 ext. 1130
Quito - Ecuador www.puce.edu.ec

Anexo 7. Autorización del departamento de la Unidad de Docencia del HGOPNA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA / HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO PEDIÁTRICO
DE NUEVA AURORA
"LUZ ELENA ARISMENDI"

Toda una Vida

EL GOBIERNO DE TODOS

Quito, 02 de septiembre del 2019

Dr. Francisco Pérez Pazmiño.-
Decano de la Facultad de Medicina
Pontifica Universidad Católica del Ecuador

Tras un cordial saludo, me dirijo a Usted para expresar el interés de nuestra institución de formar parte del proyecto de investigación: **"Genotipificación de 23 cepas de HPV en mujeres de 25 a 65 años que acudieron al Hospital Gíneco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora "Luz Elena Arismendi" durante el periodo de Enero a Diciembre del 2018"** a realizarse por la Srta. Carolina Salazar Erazo de CI: 1721649141. Nuestra casa de salud se encuentra presta para brindar la información requerida para realizar este proyecto, siempre y cuando se cumpla los requisitos éticos y técnicos de una investigación en el área de salud.

Adicionalmente, se solicita que tras la aprobación por parte del comité de ética, se envié el protocolo de investigación en el formato del MSP para que la Unidad de Docencia-Investigación UDI pueda coordinar la evaluación interna del mismo.

Saludos cordiales,

Ministerio de Salud Pública
Hospital Gineco-Obstétrico de Nueva Aurora
LUZ ELENA ARISMENDI
UNIDAD DE DOCENCIA

Ing. María José Vallejo, MSc.
Coordinadora de la Unidad de Docencia HGONA

Anexo 8. Autorización por parte de Gerencia del HGOPNA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA / HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO PEDIÁTRICO
DE NUEVA AURORA
"LUZ ELENA ARISMENDI"

Toda una Vida

EL GOBIERN DE TODC

Quito, 19 de septiembre del 2019

Srta. Carolina Salazar

Presente.-

Tras un cordial saludo, y en respuesta al documento S/N de fecha 17 de septiembre, me dirijo a Usted para informarle la decisión de autorizar la ejecución del proyecto: **"Genotipificación de 23 cepas de HPV en mujeres de 25 a 65 años que acudieron Hospital Gineco-Obstétrico Pediátrico Luz Elena Arismendi"** ya que cumple con todos los requerimientos técnicos y éticos para su ejecución. Cabe recalcar que su investigación no requiere aprobación por parte de la Dirección Nacional de Inteligencia en Salud ya que no involucra la recolección de muestras biológicas, pero si aprobación por parte de un comité de ética.

Adicionalmente, solicito se acerquen a la Unidad de Docencia-Investigación legalización de las cartas de confidencialidad y compromiso previo al inicio del proyecto.

Dr. Francisco Vergara
Gerente

• Av. Quitumbe Ñan s/n y Av. Quilla Ñan • Teléfono: 593 (02) 3948940 ext.: 3200
• Código Postal: 170701