

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE
SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MEDICINA**

TEMA:

**Tipificación del virus del papiloma humano en el Hospital de la
Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador en Guayaquil
2015**

AUTOR (A):

Peña Borja, María Belén
Flores Peña, Roberto Gregorio

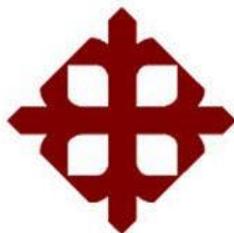
**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:
MÉDICO**

TUTOR:

Benítez Estupiñán, Elizabeth

Guayaquil, Ecuador

2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **María Belén, Peña Borja y Roberto Gregorio, Florencia Peña** como requerimiento parcial para la obtención del Título de **Médico**.

TUTOR (A)

OPONENTE

**DRA. Elizabeth Estupiñan
Benítez**

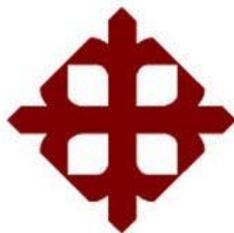
**DECANO(A)/
DIRECTOR(A) DE CARRERA**

**COORDINADOR(A) DE ÁREA
/DOCENTE DE LA CARRERA**

DR. GUSTAVO OMAR RAMIREZ AMAT

DR. DIEGO ANTONIO VASQUEZ CEDEÑO

Guayaquil, a los veintidós del mes de abril del año 2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

**Yo, María Belén Peña Borja
Yo, Roberto Gregorio Florencia Peña**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación **TIIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR EN GUAYAQUIL 2015** previo a la obtención del Título de Médico, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

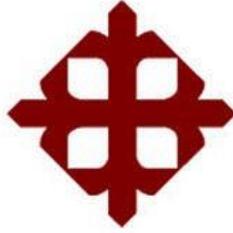
Guayaquil, a los veintidós del mes de abril del año 2016

EL AUTOR (A)

EL AUTOR (A)

María Belén Peña Borja

Roberto Gregorio Florencia Peña



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **María Belén Peña Borja**
Yo, **Roberto Gregorio Florencia Peña**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: *TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR EN GUAYAQUIL 2015*, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los veintidós del mes de abril del año 2016

EL (LA) AUTOR(A):

EL (LA) AUTOR(A):

María Belén, Peña Borja

Roberto Gregorio, Florencia Peña

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios, por darnos la bendición de vivir.

A la Medicina, por darnos la fé para ayudar a nuestro prójimo.

A nuestros padres, por ser la inspiración y admiración en nuestros pasos.

A nuestra familia, por siempre darnos el apoyo y acompañarnos en este camino.

A nuestros hijos, por darnos una sonrisa y felicidad cada día.

A la UCSG, por cobijarnos y enseñarnos a amar nuestra profesión.

A SOLCA, por brindarnos el acceso a la información y por su labor con el país.

Al Dr. Juan Carlos Ruiz, por ser un científico y un apoyo primordial en la investigación.

A nuestra tutora, quien brindó su tiempo y dedicación en ayudarnos en el desarrollo investigativo.

DEDICATORIA

Esta investigación es dedicada para las miles de personas en nuestro país y el mundo en ocasiones víctimas del Virus del Papiloma Humano, que sufren actualmente por esta enfermedad. Esperamos poder convertirnos con nuestra profesión, en entes de cambio y permitirnos concientizar a la población sobre el efecto de este virus a nivel mundial.

Además de ser una labor del Ministerio de Salud continuar informando, capacitando y ayudando a prever y controlar el HPV en el Ecuador.

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

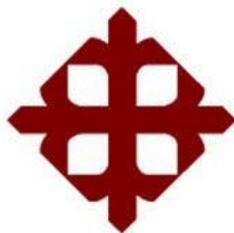
ELIZABETH BENÍTES ESTUPIÑAN
TUTOR

GUSTAVO OMAR RAMIREZ AMAT
DECANO

DIEGO ANTONIO VASQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA

OPONENTE

OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MEDICINA**

CALIFICACIÓN

ELIZABETH BENÍTES ESTUPIÑAN
TUTOR

GUSTAVO OMAR RAMIREZ AMAT
DECANO

DIEGO ANTONIO VASQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA

OPONENTE

OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

Abstract.....	IX
AGRADECIMIENTO	I
Clasificación de acuerdo a su afectación clínica y patológica de VPH.....	8
DEDICATORIA	II
ÍNDICE GENERAL.....	V
Resumen	VII
TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR EN GUAYAQUIL 2015	VII
INTRODUCCIÓN	1
Biología del virus de papiloma humano.....	4
Estructura del genoma del virus de papiloma humano.....	4
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	4
Tabla 5. Diagnóstico de VPH según el tejido de la muestra analizada	29
Patogénesis de la infección por el VPH.....	6
Tipos de VPH.....	7
Clasificación patológica.....	10
Infección latente	10
Infección subclínica	10
Infección productiva y activa	11
Transmisión del Virus del Papiloma Humano	11
Afectaciones del VPH en el tracto genital.....	12
Virus de Papiloma Humano y su afectación en los tejidos.....	12
Afectación del VPH en las en vías Aero digestivas.....	13
Virus del Papiloma Humano y su prevalencia en hombres	14
Métodos de detección del Virus del Papiloma Humano.....	15
Métodos de tipificación del virus.....	16

Vacunación	17
MATERIALES Y METODOS	18
RESULTADOS.....	19
3.1.2 Linear Array Roche Molecular System.....	16
DISCUSION	22
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	24
TABLAS Y GRÁFICOS	26
GRAFICO 1. Detectados vs no detectados con VPH	26
TABLA 1. Detectados vs no detectados con VPH	26
Gráfico 2. Diagnóstico de VPH según el género	27
Tabla 2. Diagnóstico de VPH según el género	27
Tabla 3. Detección de VPH según el género	27
Gráfico 3. VPH detectado según el tejido analizado	28
Tabla 4. Grupo de edad y diagnóstico de VPH.....	28
Gráfico 4. Diagnostico de VPH en el tejido de muestra.....	29
Tabla 6. Genotipos detectados según el Riesgo	30
Tabla 7. No de genotipos de VPH por paciente	30

TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR EN GUAYAQUIL 2015

Resumen

La infección persistente de tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) ha demostrado ser un factor necesario para el desarrollo de lesiones, que al inicio pueden ser de tipo intraepitelial y posteriormente convertirse en neoplasias invasivas y metastásicas. Considerando esto se ha propuesto la necesidad de incorporar pruebas de detección de ADN viral con un alto nivel de sensibilidad y especificidad en los programas de prevención primaria para el control de esta patología a nivel mundial. La tipificación del Virus del Papiloma Humano no solo tiene una importancia clínica en el seguimiento y el establecimiento del tratamiento a un paciente dado; sino que además permite conocer cuales con los tipos virales que circulan en una población, lo cual es de vital interés para el desarrollo de programas de prevención de esta enfermedad. En Ecuador recientemente se aplica un nuevo método de tipificación llamado Linear Array desarrollado por Roche Molecular System que permite la identificación de más de 37 genotipos de alto (AR) y bajo riesgo (BR) oncogénico de VPH. El presente estudio se propone dar a conocer cuáles son los genotipos del Virus del Papiloma Humano circulantes en una población de hombres y mujeres, utilizando los datos obtenidos de análisis de muestras de tejidos ano genitales y aerodigestivos que han sido diagnosticadas y tipificadas, con el método de Linear Array de Roche Molecular System.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio tipo retrospectivo, descriptivo y correlacional. Donde se evaluaron 173 muestras de tejido ano genital y aero digestivo en hombres y mujeres que fueron diagnosticadas y tipificadas para VPH con el sistema Linear Array. La base de datos utilizada fue obtenida del Laboratorio Clínico del Hospital Matriz, SOLCA (Instituto Oncológico Nacional ION, Dr. Juan Tanca Marengo) en la ciudad de Guayaquil durante los meses de enero a diciembre del 2015.

Resultados: La infección por VPH en la población en estudio tuvo una prevalencia del 44%. Se detectó en 77 (44.51%) de las 173 muestras analizadas.. Fue positivo el VPH en 40(52%) mujeres y 37 (48%) en hombres. El grupo de edad (27 a 35 años) presentó el mayor porcentaje de casos positivos. Se pudieron tipificar 153 genotipos en las 77 muestras. 92 (60.13%) genotipos de alto riesgo y 61 (39.87%) de bajo riesgo. Por otra parte en 34 (44.16%) muestras, se presentó un solo genotipo causante de la infección de VPH, dos genotipos presentes en 23 (29.87%) y 3 o más de tres genotipos en 20 (25.97%) muestras analizadas. El tipo de VPH AR más frecuente fue el 16 con un 31%. Seguido por el 51 y 52 (14%), 39 y 66 (13%). El VPH BR más frecuente fue el 6 con el 31%, seguido del 11 con (18%), 74 y 61 (5%). Se realiza una correlación de Pearson se relaciona la edad con los resultados en que se detectó HPV. Donde se acepta la hipótesis nula- $0.69 > P = 0.005$.

Conclusión: Se pudo identificar en la base de datos de las muestras analizadas con el método molecular Linear Array de Roche una prevalencia del 44% de VPH. Además se determinó las frecuencias y distribución de los diferentes genotipos de VPH. Siendo el VPH-BR 6 y el VPH-AR 16 los más frecuentes. Los resultados obtenidos en este estudio, proporcionan datos útiles sobre el estado de la infección por el Virus del Papiloma Humano en una determinada población de nuestro país.

PALABRAS CLAVES: VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, LINEAR ARRAY. DIAGNÓSTICO MOLECULAR.

Abstract

Persistent infection of oncogenic types of human papillomavirus (HPV) has proven to be a necessary factor for the development of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. Taking this into consideration, it may be necessary to incorporate testing for viral DNA with a high sensitivity and specificity in primary prevention programs for the control of this disease. The typing of Human Papillomavirus is not only of clinical importance in monitoring and establishing treatment for a given patient; but also indicates the viral types circulating in a population, which is of vital interest to developing preventative programs for this disease. A new typing method called Linear Array was recently developed in Ecuador by Roche Molecular System which identifies more than 37 high risk (HR) and low risk (LR) oncogenic HPV genotypes. This study aims to identify which genotypes of circulating human papillomavirus are in a population of men and women by using data obtained from anogenital and aerodigestive tissue samples which have been diagnosed and typified using the Linear Roche Molecular Array System.

Materials and methods: For this thesis it was made a non-experimental observational retrospective study, with a transverse, descriptive and correlational cut. There where, in total, 173 samples. These samples were evaluated via anogenital and aero digestive in men and women, who were diagnosed and typified for the Linear Array HPV system. The database used was obtained from the Clinical Laboratory of Hospital Matrix , SOLCA (ION National Cancer Institute , Dr. Juan Tanca Marengo) in the city of Guayaquil during the months from January to December 2015.

Results: the prevalence of the HPV infection in the study population was 44%. It was detected in 77 (44.51%) of the 173 samples analyzed. 40 (52%) of the positive samples, were diagnosed in women and 37 (48%) in men. The age group (27-35 years old) had the highest percentage of positive cases. Also, we were able to establish 153 genotypes in the 77 samples. 92 (60.13%) of high- risk genotypes and 61 (39.87%) of low risk genotypes. Moreover, in 34 (44.16%) samples, the cause of the HPV was one genotype, two genotypes in 23

(29.87%) and 3 or more genotypes in 20 (25.97%) samples. The most common AR HPV type was the 16 with a 31% of the samples. Followed by 51 and 52 (14%), 39 and 66 (13%). 18 also appeared but only in (4%). In other hand, the most frequent BR HPV type was the 6 with 31%, followed by 11 (18%), 74 and 61 (5%). Also a Pearson correlation was performed, showing the relationship between the age and the HPV results, where the null hypothesis $-0.69 > P = 0.005$ is accepted.

Conclusion: By the molecular method of Roche Linear Array it can be identified the prevalence of HPV, in this case the 44%. Also it can show the frequency and distribution of the different HPV genotypes. The most frequent BR-HPV was the 6 and AR-HPV was the 16. The results obtained in this study provide useful data on the state of infection Human Papillomavirus in a population of our country.

KEYWORDS: Human papillomavirus, linear array, molecular diagnose.

INTRODUCCIÓN

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más prevalentes a nivel mundial (Alberto, E. 2013). Se estima que en los Estados Unidos 1 de cada 4 mujeres con edades entre los 14 y 59 años están infectadas por el virus del papiloma humano. (Armstrong, E. 2010). Por otra parte, se ha relacionado al VPH como factor causal necesario del cáncer cérvico-uterino. En el Ecuador, de acuerdo a los datos estadísticos del año 2010, realizados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), cada año se presentan alrededor de 1200 nuevos casos de infección por Virus del Papiloma Humano y 300 muertes por cáncer cervical, siendo el Ecuador el 10mo país con mayor incidencia de este virus en Latinoamérica (Goyes, M. 2015). Actualmente se han caracterizado más de 120 tipos de Virus del Papiloma Humano (VPH), de los cuales solo 40 se los ha relacionado con infecciones de la mucosa genital. Estos 40 pueden ser divididos en dos grupos, de acuerdo a su habilidad oncogénica: los VPH alto riesgo (AR) que se los relaciona con lesiones intraepiteliales de alto grado y con el cáncer cervico uterino; y los de bajo riesgo (BR) son causantes de condilomas, verrugas genitales y lesiones intraepiteliales de bajo grado. Epidemiológicamente los tipos de VPH-AR 16 y 18 son los más prevalentes a nivel mundial, mientras que en los VPH-BR destacan en mayor frecuencia los genotipos 6 y 11.

El principal método de detección de VPH es la citología convencional, la cual ha permitido reducir la incidencia de cáncer cervical a nivel mundial. No obstante, presenta la desventaja de no poder identificar una infección por VPH en fase latente y tampoco permite la identificación del genotipo viral. Debido a esto, es necesaria la utilización de las técnicas moleculares. Estas son empleadas para la detección del ADN viral, ya que tienen un alto valor de sensibilidad y especificidad. Entre ellas la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es uno de los métodos de elección, ya que permite su identificación aún en muestras de pacientes sin lesiones epiteliales visibles. El uso de ambos métodos es parte del cribado diagnóstico de la infección por VPH en países desarrollados, pero por sus costos

elevados, en Ecuador no se incluye dentro del tamizaje de cáncer cervical.

En los años 70' Harald Zur Hausen, expuso la participación del Virus del Papiloma Humano (VPH) con el desarrollo del cáncer, hoy en día se estima que el 4% de todos los tipos de cáncer se pueden atribuir a esta infección (Bray, F. y Parkin, D., 2006). Un estudio multicéntrico sobre prevalencia de VPH realizado en 22 países por la Agencia Internacional para la investigación de Cáncer de Cérvix (IARC), determinó la primera evidencia sustentable entre el VPH y el cáncer cérvico uterino, demostrando que en el 99,7% de los casos se confirmó la presencia de ADN del Virus del Papiloma Humano (Sanoja, L. 2013).

Al VPH también se lo relaciona con lesiones a nivel de vulva, vagina, ano, pene y recientemente con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Walboomers, Jacobs y Manos 1999). El último se manifiesta sobre todo en mujeres jóvenes diagnosticadas con VPH, con tumores predominantes en la región oral que no se los relaciona con otros factores de riesgo como el tabaco y el alcohol. En estos casos el genotipo VPH-AR 16 se encuentra presente en el 90% de estas lesiones oro faríngeas.

De acuerdo al Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de la Lucha Contra el Cáncer, en Ecuador el cáncer del cuello uterino invasor (CUI) ocupa el segundo lugar entre todos los cánceres, con un promedio de 238 nuevos casos anuales y es el causal de 54 casos de muertes al año (SOLCA. 2011), demostrando que es una patología con gran repercusión en nuestro país.

Según al censo poblacional del año 2016 en Ecuador existen 726.010 mujeres en edad fértil, y se considera que al menos el 50% de los adultos sexualmente activos han estado en presencia de una infección por VPH a lo largo de su vida (Goyes, M. 2015). Debido a que es una enfermedad de transmisión sexual, el rol que juega el varón en la investigación epidemiológica de esta infección es sostenible, poniendo en consideración que los métodos de prevención y tamizaje del Virus del Papiloma Humano en Ecuador deban incluirse en ambos sexos y no solo en mujeres, como hoy en día se realiza a nivel mundial.

Debido a lo antes detallado consideramos que es necesario realizar este tipo de estudios para la tipificación de VPH en la población ecuatoriana, con el objetivo de obtener más datos sobre los genotipos de VPH que circulan en nuestra población, sobre todo aquellos de alto riesgo que por su carácter oncogénico tienen una elevada morbimortalidad. Además de que permitirán valorar la utilidad de la implementación a nivel nacional del uso de métodos moleculares para la identificación y tipificación del virus. Adicionalmente ofrecerá una visión sobre la utilidad de las vacunas ofrecidas por el Ministerio de Salud Pública contra los principales tipos oncogénicos 16 y 18.

1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1.1 Biología del virus de papiloma humano

Anteriormente los papilomavirus fueron catalogados junto con los poliomavirus como parte de la familia Papovaviridae. Pero luego de que se logra expresar la secuencia genómica de los papilomavirus se determinó que a pesar de que tiene una expresión genética similar, su transcripción era diferente: de carácter unidireccional en el papilomavirus y bidireccional en los poliomavirus. Por esta razón se decide que el virus del papiloma humano, pertenezca a la familia de los Papillomaviridae y al género Papillomavirus. (Fuente, D. 2010)

Los virus constituidos en esta familia, tienen una amplia distribución en la naturaleza y afectan a los epitelios de las aves y mamíferos. Según Ball (1998), los virus del papiloma humano que afectan a los seres humanos se encuentran presentes en cinco de sus dieciocho géneros; estos son: alfapapilomavirus, betapapilomavirus, gammapapilomavirus, mupapilomavirus y nupapilomavirus.

1.2 Estructura del genoma del virus de papiloma humano

El VPH posee un contenido genético de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular con una doble hebra helicoidal que está compuesta por aproximadamente 8000 pares de bases. Es un virus sin envoltura de simetría cóncava; mide entre 45 a 55nm. Cada virus contiene una cápside icosaédrica compuesta por setenta y dos capsómeros (Warnakulauriya, S. 2005).

El genoma del VPH contiene 9 o 10 regiones codificantes de proteínas llamadas: "Opening Reading Frames" (ORFs) por sus siglas en inglés o zonas abiertas de lectura.

Los genes que codifican las proteínas se localizan en una sola cadena del ADN viral y se las ha dividido en tres regiones. Cada una de estas son secuencias de

nucleótidos que codifican proteínas estructurales y no estructurales involucradas en regular las funciones del virus. (Fuente, D. 2010)

Estas tres son: la región LCR (long control region), la región E (early o temprana) y la región L (late o tardía). La primera región LCR no contiene genes pero se encuentra el lugar donde se llevara a cabo el inicio de la replicación y transcripción de los genes E6 y E7 promotores de la replicación del ADN viral. (Ball, E. 1998) La región E del virus contiene 6 ORFs (E1 E2 E4 E5 E6 E7) encargadas de codificar proteínas no estructurales encargadas de regular la replicación y transcripción del ADN así como la transformación e inmortalización de la célula del huésped. La región L codifica proteínas estructurales (L1 y L2) para la formación de la cápside viral. Siendo la L1 la que conforma 80% de la cápside (Beltrán, J. 2014). Recientemente, según Ball (1998), se ha concluido que una diferencia del 10% en la secuencia de los nucleótidos del gen L1 es un criterio para determinar un nuevo tipo de VPH.

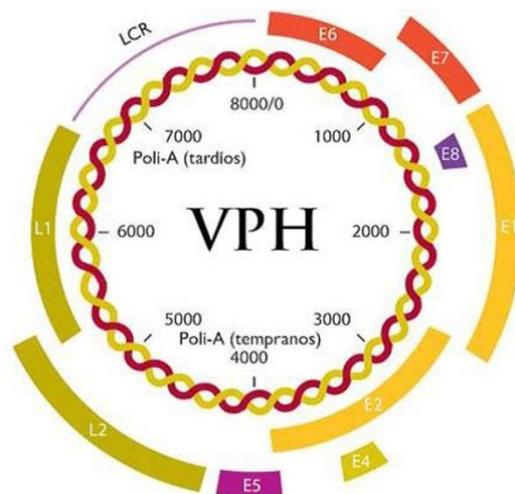


Figura 1 Estructura del genoma del VPH. ADN circular de doble cadena helicoidal. Se divide en tres regiones: LONG CONTROL REGION, EARLY AND LATE REGION.

(Beltrán, J. 2014).

1.3 Patogénesis de la infección por el VPH

Una de las principales características del VPH es la capacidad de integración de su genoma viral en el ADN celular del huésped. La forma en que se replica el VPH será diferente dependiendo de genotipo viral y al tipo de lesiones que se desarrollará. Si se tratan de lesiones por VPH de bajo grado habrá una integración del genoma viral en su forma episomal extracromosómico, pero en las lesiones malignas, el ADN viral se integra al cromosoma del hospedero.

Esta integración del genoma provoca una alteración del gen E2, que es el encargado de la de la expresión de oncoproteínas productoras de los genes E6 Y E7. (Dingjun, Mei Ye y Wei Zhang, 2015).

Las infecciones de VPH por tipos de alto riesgo se caracterizan por una inhibición en la acción reguladora del gen E2 y por tener grandes cantidades de proteínas E6 Y E7 que a su vez producirán un bloqueo en la acción de dos proteínas intracelulares el P53 y retinoblastoma (pRB) respectivamente, que incrementaran el riesgo de transformación maligna de los tejidos.

La proteína p53 desempeña un papel importante en la apoptosis y control del ciclo celular, la oncoproteína E6 se une a la p53 y esta unión produce su degradación causando una alteración en el control y diferenciación celular. Mientras que la oncoproteína E7 bloquea la acción de la proteína retinoblastoma (pRB), que regula la progresión de células de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Todos estos cambios producirán una proliferación celular no controlada. Varios hallazgos en los estudios de neoplasias malignas como en el melanoma o linfomas cutáneos se han encontrado mutaciones en la p53 y PRB (Hausen, Z. 1989).

A nivel celular la vía de entrada y su ciclo de vida viral dependerán de receptores celulares y de la capacidad oncogénica del virus. La infección por VPH se da inicio en las células basales del epitelio, donde se mantendrá de manera episomal con un recuento bajo de número de copias (50 a 100). Los VPH-AR producirán una integración del ADN viral con el genoma del hospedero, lo cual generará una inestabilidad genómica produciendo una acelerada inmortalización y transformación celular. (Piña, P. 2012). Mientras que en las infecciones por VPH-BR se mantendrán en su forma episomal, capaces de inducir lesiones de proliferación celular que suelen ser auto limitantes.

1.4 Tipos de VPH

Nuevas tecnologías histopatológicas y moleculares han permitido una específica detección del virus no solo en la mucosa cervical sino también en todas las áreas anatómicas afectas (Luciano, M. 2013). Los tipos de VPH se definen realizando homología en la secuencia de las regiones específicas del genoma viral. (Piña, P. 2012). A su vez, como Luciano (2013) afirma: “Entendiéndose que una homología menor al 90% constituye un nuevo tipo viral mientras que una homología mayor al 90% se considera un nuevo subtipo viral.”

De acuerdo a la revisión realizada por el Comité Internacional de Taxonomía Viral existen más de 230 tipos de VPH pero solo 120 tipos virales han sido bien caracterizados. Bernard H, Burk D, Chen Z, Doorslaer K, Hausen V y Villiers M. (2010) afirmaron que 40 de estos 230 tipos, se los asocia a una afectación en la región ano-genital. A su vez, también se los ha clasificado a los tipos de VPH de acuerdo a su grado de generar lesiones intraepiteliales o neoplásicas malignas, en tipos de alto y bajo riesgo (Luciano, M. 2013)

Los tipos virales considerados oncogénicos o de alto riesgo (AR) son los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. A los cuales se los asocia a todo espectro de lesiones intraepiteliales invasoras de tipo mucoso o glandular (Piña, P. 2012). Estos generan un tipo de infección silente y persistente capaz de desarrollar lesiones citológicas como la neoplasia cervical NIC 1 o lesiones de bajo grado (LIEBG). Pero también tienen la capacidad del desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) y cáncer cervical. En este grupo el 16 y 18 son los más importantes debido a que representan un 70% de los casos de cáncer cervical uterino.

Los tipos de VPH de bajo grado oncogénico (BR) son el 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y *canVPH89/Cp6108* (Piña, P. 2012). Estos cursan en la mayoría de los casos con lesiones visibles. Los tipos 6 y 11 se presentan con mayor frecuencia y sus principales afectaciones son condilomas acuminados y lesiones intraepiteliales de bajo grado. (Piña, P. 2012). Recientes estudios determinan la existencia de un grupo considerado de riesgo intermedio o con una posible capacidad oncogénica que son el 26, 53 y 66 (Muñoz, N. 2003), más aun no existe evidencia sustentable para este nuevo tipo de riesgo.

1.5 Clasificación de acuerdo a su afectación clínica y patológica de VPH

Según Luciano (2013), el VPH tiene un tropismo por epitelios escamosos estratificados capaz de inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrucoides. Es por ello que de acuerdo al epitelio afectado y a las lesiones clínicas que se desarrollen se los puede clasificar en 3 grupos clínico patológicas: cutáneo, mucoso y epidermiodisplasia verruciforme. (Muñoz, N. 2003) Como se describe en la figura a continuación.

FIGURA 2. Clasificación clínico- patológica del virus del papiloma humano (27)

Grupo clínico patológico	Tipos Virales	Lesión Producida
Grupo cutáneo	1,4	verrugas plantares
	2, 26, 28, 29, 38, 49,57,60, 63, 65	verrugas vulgares
	3, 10, 27	Verruga plana
	7	Condiloma de Butcher
Grupo mucostropico	13, 32	Hiperplasia epitelial focal (Enfermedad de Heck)
	6, 11	LIEBG, Condiloma acuminado, Papilomas laríngeo y conjuntival
	42-44, 53-55, 62, 66	Principalmente LIEBG
	16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	LIEBG, LIEAG, carcinomas escamoso invasor
	18, 39, 45, 59, 68	LIEBG, LIEAG, carcinomas escamoso y glandular
* Tipos virales asociados a epidermiodisplasia verruciforme con progresión a carcinoma		
LIEG - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado		
LIEAG - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado		

Fuente, D. (2010). *Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico*. Elsevier España S.L, 12(49).

El grupo de VPH cutáneos como el 1, 2, 3, 7 y 10 se caracterizan por lesiones verrucoides típicas de la infección a nivel de pies y manos. Mientras que los VPH que tienen preferencia por los tejidos mucosos actúan a nivel de las células basales de los epitelios infectados, y tienen un amplio espectro de lesiones proliferativas en piel y mucosas pudiendo afectar boca, orofaringe, tracto

respiratorio y epitelio ano-genital permitiendo en cualquier de estos desarrollar un proceso benigno u oncogénico dependiendo del tipo de virus que se encuentre presente (Silva, R. 2013).

La presentación clínica del VPH a nivel genital puede presentarse en mujeres a nivel de vulva, vagina y cérvix. En hombres afecta al glande, piel del pene, prepucio y escroto. En ambos se presenta lesiones a nivel del canal anal y perianal (Sichero, 2014).

Según Sichero, (2014), de acuerdo a su forma patológica la infección por el Virus del Papiloma Humano puede clasificarse en latente, subclínica y activa.

Clasificación patológica

Infección latente

La infección se produce a nivel de células basales del epitelio escamoso. Aquí el ADN viral se mantendrá de manera episomal, es decir dentro de la célula sin replicarse. En la citología no existen cambios morfológicos, los tejidos son aparentemente normales. Por lo que en estos casos solo se podrá realizar el diagnóstico de infección por VPH por medio de métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa o hibridación in situ. (Hausen, Z. 1989).

Infección subclínica

Durante este proceso se evidenciarán cambios morfológicos en la citología a nivel del epitelio con presencia de coilocitos y displasias en los tejidos afectados. La identificación de la infección se podrá visualizar por medio de colposcopia mediante la aplicación de ácido acético generando un cambio en la coloración del epitelio. Esta técnica se la asocia tanto a una infección positiva para VPH como a posibles lesiones pre malignas.

Estas lesiones pueden generar una regresión o persistir con una elevada probabilidad de generar un cáncer invasor.

Infección productiva y activa

Las células afectadas abarcarán las capas superficiales e intermedias, se presentarán cambios citológicos tales como vacuolización citoplásmica prominente, atipia nuclear y binucleación. (Hausen, Z. 1989). Las lesiones serán visibles y tendrán capacidad invasiva sobre otros tejidos.

1.6 Transmisión del Virus del Papiloma Humano

La forma de transmisión del VPH es variada, esta puede ocurrir durante el periodo perinatal, por contacto sexual o por auto inoculación. Existen varios autores que sugieren también el contacto salival como medio de contagio. Esta infección puede darse en etapas tempranas de la vida, debido a que se ha podido demostrar la presencia de VPH en 6% de la población infantil, 13% de los adolescentes y 23% de la población adulta (Gonzales, M. 2015).

Las lesiones que se producen por el VPH son comunes a nivel del epitelio cutáneo y mucoso, estas suelen ser en su mayoría benignas, sin embargo la persistencia de infección de un tipo oncogénico de alto grado puede llevar al desarrollo de lesiones neoplásicas invasivas.

El virus requiere de una pérdida de la continuidad de la piel o mucosa para poder iniciar su proceso de infección, lo cual suele suceder durante las relaciones sexuales. En los adolescentes la mayoría de las lesiones están relacionadas con la actividad sexual por ello el inicio temprano de la vida sexual y el número de parejas sexuales incrementan el riesgo de infección por VPH.

Se estima que anualmente el 50% de todos los hombres y mujeres en actividad sexual estarán en contacto con el VPH. La mayoría de estas infecciones serán asintomáticas y desaparecerán a los 2 años. El desarrollo de la infección por

VPH dependerá principalmente del tipo de VPH; de la presencia de múltiples genotipos virales y el estado inmune del paciente.

2.1 Virus de Papiloma Humano y su afectación en los tejidos

2.2 Afectaciones del VPH en el tracto genital

La condilomatosis genital o verruga genital externa (VGE) es una infección de transmisión sexual altamente contagiosa asociada a la infección por el VPH. La localización suele ser a nivel del cérvix, vagina, vulva, periné y ano (Gonzales, M. 2015). Por medio de técnicas de hibridación molecular se ha asociado a los VPH tipo 6 y 11, clasificados en el género Alfa papillomavirus de bajo riesgo oncogenico, estar implicados en el 90% de los condilomas genitales tanto en hombres y mujeres (Trejo, O. 2007).

No obstante, la transformación maligna puede ocurrir en un 28% de las lesiones genitales que tenga un largo periodo de evolución cuando estas son producidas por VPH de alto riesgo. (Hausen, Z. 1989).

Por otra parte, clínicamente la vulva es el sitio más común de infección y esta lesión puede extenderse al introito vaginal y al perineo donde se desarrollaran formaciones nodulares o papilares (Trejo, O. 2007). Como López (2008) afirma: En mujeres embarazadas e inmunodeprimidos el crecimiento y desarrollo de las lesiones suelen ser más evidentes. Sin embargo, para el correcto diagnóstico de la condilomatosis del tracto ano-genital, se debe realizar por medio de: inspección visual, un examen colposcópico y una biopsia del tejido afecto. La no realización de alguno de estos pasos puede omitir un diagnóstico de una lesión intraepitelial de alto grado o un carcinoma invasor.

El carcinoma de cuello uterino es una de las neoplasias con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo; ya que las biopsias de cáncer cervical son VPH positivas en un 97%. Los tipos VPH 16 y 18 tienen una prevalencia de 1.5% y 0.8% respectivamente y son los dos tipos oncogénicos con mayor prevalencia epidemiológica y están relacionados en un 70% con el desarrollo de casos de cáncer cervical de este porcentaje (Ruiz, J. 2010). El cáncer cervical de células escamosas es el más frecuente mientras que el 10% son adenocarcinomas cuya relación con el VPH es menor.

Uno de los factores que vuelve vulnerables a las mujeres jóvenes se debe a que las células columnares del endocervix se encuentran expuestas al pH ácido de la vagina, lo cual las estimula a sufrir una transformación metaplásica a células escamosas. (Gonzales, M. 2015). En mujeres jóvenes también se lo ha relacionado con el cáncer de vulva pero en un menor porcentaje, comparado con el cáncer cervical, con un 50% de positividad para VPH. Siendo el VPH 16 el genotipo más frecuente.

La neoplasia intraepitelial anal (NIA) es VPH positivo en 70% de los casos, los tipos de alto riesgo 16 y 18 se los relaciona con el desarrollo del cáncer anal. Mientras que en los casos de NIA leve y tumores de Buschke-Loewenstein se ha tipificado VPH de bajo riesgo 6 y 11 con mayor frecuencia.

El contagio se produce usualmente durante el coito vaginal o anal, pero también puede ser transmitido a través del sexo oral. Existe un periodo de incubación de 2 a 8 meses hasta la aparición de la sintomatología. Y la mayoría de los portadores desconocen esta condición, de esta manera la infección puede ser transmitida a la pareja sexual con mayor frecuencia.

2.3 Afectación del VPH en las en vías Aero digestivas

Cada vez es mayor la proporción de cánceres de la vía Aero digestiva asociados al Virus del papiloma humano. Hausen (1989) afirma que el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECYC) cuando se lo asocia al consumo de tabaco y alcohol es de carácter maligno. Más existe una población que representa un 3 a 4% de todos los CCECYC que no presentan estos factores de riesgo, pero si se caracterizan por ser mujeres jóvenes, con tumores predominantes en la región oral y probablemente asociadas a la infección por el Virus del Papiloma Humano. En estos casos el genotipo 16 del VPH presente en el 90% de las lesiones oro faríngeas (Rischin, D. 2010).

De tal manera que el objetivo actual para la disminución de la mortalidad por este tipo de neoplasia en la cavidad oral es la identificación de pacientes con alto riesgo para padecerla, con una detección oportuna y la pesquisa en pacientes asintomáticos. El examen oral convencional es la forma más importante para realizar una pesquisa sobre esta patología con la identificación de al menos 3 lesiones: leucoplasia, eritroplasia y liquen plano.

2.4 Virus del Papiloma Humano y su prevalencia en hombres

Durante la última década ha existido un gran interés en conocer la biología molecular del VPH y su relación con los hombres. En el año 2014 el estudio HIM, por sus siglas en inglés, realiza un estudio de 4000 hombres con edades entre 18-70 años proveniente de Brazil (São Paulo), México (Cuernavaca) y los Estados Unidos (Tampa) demostrando un porcentaje de contagio positivo del 70%, más no fue posible la identificación de todos los genotipos de VPH presentes con el método de Linear Array (Sichero, 2014).

Al VPH se lo ha relacionado en su mayoría con lesiones tipo verrucoides a nivel ano genital y recientemente a neoplasias intraepiteliales de pene y ano. Las muestras citológicas más utilizadas son provenientes del cuerpo de pene, prepucio, glande y muestras de semen. El cáncer de pene relacionado con el VPH

puede variar entre un 34 y 50% siendo los tipos 16, 31 y 33 los tipos de alto riesgo aislados con mayor frecuencia (Hausen, Z. 1989).

Al hombre se lo propuesto como un vector silente de este virus debido que a pesar de que es el principales portador de esta infección de transmisión sexual, se estima que solo un 1% presentara signos o síntomas de la enfermedad.

3.1 Métodos de detección del Virus del Papiloma Humano

La mayoría de las infecciones genitales por VPH suelen ser subclínicas y pueden ser detectadas con la aplicación ácido acético al 5%. Si la infección es activa el epitelio blanco acético representará lesiones hiperplásicas del epitelio, más si la infección es latente no se evidenciará aún ninguna alteración. (Luciano, M. 2013). La citología sigue siendo el método de detección primario para el tamizaje de cáncer cérvico uterino. Ésta determina principalmente la presencia de coilocitos, que es altamente sugestiva de infección por VPH. También se implementa el Sistema de Bethesda, que clasifica las características en la citología de cérvix uterino. Ubicando las lesiones intraepiteliales escamosas de cérvix en bajo y alto grado. Desde el punto de vista morfológico se considera de bajo grado a las displasias leves y condilomas, y de alto grado a displasias moderadas, severas y carcinoma *in situ*. (Hausen, Z. 1989).

La citología presenta una desventaja al no permitir la identificación de la infección por VPH cuando se encuentra en su fase latente. Pudiendo descartar infecciones de alto grado con probabilidad oncogénica pero de reciente comienzo. Además tampoco permite la determinación del genotipo viral.

3.2 Métodos de tipificación del virus

Según Hausen (1989) el análisis molecular de las secuencias de ADN del VPH se lo utiliza en programas de tamizaje convencional cuando en el análisis citológico señala anormalidades leves a limitiformes en el frotis citológico. Existen varias técnicas sensibles para la detección del ADN viral mediante la hibridación de los ácidos nucleicos, entre las cuales tenemos: la reacción en cadena de la polimerasa, el Southern Blot y la captura de los híbridos (Beltrán, J. 2014).

El principio de estas técnicas consiste en que una molécula de ADN que entre en contacto con una molécula de ADN igual o parecida se unirá y esta unión podrá ser detectada.

3.1.2 Linear Array Roche Molecular System

Este método se considera el sistema más sensible y específico para la tipificación viral en tejidos de pacientes que presentan una infección latente, subclínica o activa por VPH.

En el año 2007 la Sociedad de la Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) del Ecuador aplicó para la detección y tipificación del VPH en el Laboratorio Clínico del Hospital Matriz, SOLCA, la metodología de Liner Array Genotyping Test de Roche. (Ruiz, J. col. 2010). Ésta se basa en la Reacción en Cadena de la Polimerasa para la amplificación de una sola cadena específica de la región L1 de VPH, utilizando un par de oligonucleótidos de amplio espectro seguido por una hibridación con sondas específicas inmovilizadas en un sustrato sólido. (Gutierrez, R. 2011). La hibridación es detectada mediante reacción colorimétrica. (Guglielmo, Z. De, 2010). Éste método permite la tipificación de

37 genotipos de VPH. Los 14 tipos de alto riesgo oncogénico que identifica son: (16,18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59, 66 , 68) y 23 de bajo riesgo oncogénico: (6,11,26, 40, 42,53, 54, 55, 61 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6180). Para el control interno de este método, contiene sondas de gen B-globina que determina la presencia del material celular.

La utilización de este método permite conocer el tipo específico de VPH presente en la infección, además de determinar la presencia de múltiples genotipos en una sola muestra, lo cual permite un seguimiento en el tratamiento y prevención de la enfermedad sobre todo en ante la persistente infección por genotipos de alto riesgo como el 16, 18, 31 y 45.

4.0 Vacunación

En el año 2007 se permitió la comercialización de las primeras dos vacunas profilácticas contra el Virus del Papiloma Humano, cuyo objetivo de corto a mediano plazo es la prevención de lesiones precursoras de cáncer cérvico uterino.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), en el año 2009 aprobó la distribución de la vacuna bivalente Cervarix[®] de Glaxo SmithKline contra el Virus del Papiloma Humano, para su aplicación en mujer de 10 a 25 años. En el año 2006 también fue autorizada la distribución de la vacuna tetravalente. Gardasil[®], de Sanofi Pasteur MSD y su aplicación en mujeres de 9 a 26 años (Sichero, 2014).

Ambas vacunas no son vacunas vivas y están compuestas de partículas similares al virus (VLP) y basadas en la proteína L1 recombinante de la cápside del VPH. Tienen una alta eficacia contra los tipos oncogénicos que producen displasia cervical los VPH.AR 16 y 18.

La vacuna bivalente Cervarix[®] compuesta por VLP de los tipos oncogénicos de alto riesgo VPH 16 y 18, es adyuvada con AS04 (compuesto de aluminio). Mientras que la vacuna tetravalente Gardasil[®], además de estar compuesta de VLP de los tipos 16 y 18 también incorpora VPH-BR 6 y 11. Y es adyuvada con hidrofosfato de aluminio amorfo (Peña, A. 2012).

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo y correlacional. Donde se evaluaron 173 muestras de tejido ano genital y aero digestivo, a las cuales se les había aplicado el método molecular de Linear Array Roche Molecular System para el diagnóstico y tipificación del Virus del Papiloma Humano. La base de datos utilizada fue obtenida del Laboratorio Clínico del Hospital Matriz, SOLCA (Instituto Oncológico Nacional ION, Dr. Juan Tanca Marengo) en la ciudad de Guayaquil durante los meses de enero a diciembre del 2015.

Se utilizó como método de inclusión todas las muestras de tejido ano genital y aero digestivo de mujeres y hombres enviadas a este establecimiento y que fueron analizados con el método molecular Linear Array para el diagnóstico y tipificación de VPH.

La recolección y el registro estadístico de la información recolectada se realizaron durante 12 meses. El análisis estadístico realizado mediante el programa SPSS versión 17 en donde se determinó frecuencias y porcentajes para identificar la prevalencia del VPH en la población y todos resultados encontrados.

RESULTADOS

De las 173 muestras recolectadas de la base de datos en el Hospital de SOLCA de Guayaquil durante los meses de enero a diciembre del 2015 que fueron analizadas con el método de Linear Array para la tipificación y detección de VPH, se obtuvo una prevalencia del Virus del Papiloma Humano del 44%.

Luego del análisis de detección viral se pudo evidenciar que el total de las muestras diagnosticadas con VPH positivo fue de 77 muestras de las 173 que se evaluaron. Y como se muestra en Tabla 1 y el Grafico 1 esta cifra equivale al 44.51% de detectados y un 55.49% de no detectados.

En la tabla 2 y 3 se representa que la población analizada estuvo compuesta por 109 mujeres y 64 hombres en total. En las 77 muestras detectadas con VPH, 40 muestras que equivalen al 52% son pertenecientes al sexo femenino mientras que 37 muestras, equivalente al 48%, son de sexo masculino. El Grafico 2 permite visualizar los porcentajes obtenidos referente al género y a la detección de VPH.

A su vez, se obtuvo que la edad mínima en que se detectó VPH fue de 19 años y la máxima 64 años. Como se lo expone en la tabla 4. El grupo de edad 27-35 años presentó el porcentaje mayor de casos positivo (32.47%), seguida del grupo de edad (41 a 50 años) que fue del 22.98%.

En este estudio se analizaron muestras de tejidos de vía ano genital y vía aerodigestiva. De las 77 muestras en que se detectó el VPH positivo, el 84% (65 muestras) eran de tejido ano genital y el 16% (12 muestras) eran de tejido aerodigestivo, como puede evidenciarse en el gráfico 3.

En la tabla 5 se detallan los 173 tipos de muestras analizadas en su totalidad. La muestra citológica en mujeres de cepillado endo y exo cervical se analizó en

87 de las 173 las muestras; en hombres la muestra de cepillado peneano se analizó en (27) 15.61%. También se obtuvieron varias muestras, ordenadas por orden de frecuencia, de canal anal 5.78%, papiloma amigdalino 5.20%, papiloma de paladar 3,47% y úvula 2,89%. Es necesario destacar que en el estudio 9 muestras no se pudieron especificar el tejido proveniente, de las cuales 2 de estas resultaron positivas para VPH.

En el grafico 5 se visualizan los 77 tipos de muestras en que se encontraba detectado VPH. Se obtuvieron los siguientes resultados: en el cepillado endo y exo cervical 30 muestras (38.96%) fueron positivas; en el cepillado peneano 22 muestras (28.57%); en el cepillado de canal anal 5 (6.49%); En el condiloma vulvar, cuerpo de pene y papiloma de amígdala el VPH estuvo presente en 3 casos de cada uno (3.90%). Por último, el papiloma en cuerdas vocales y papiloma en paladar estuvo presente en 2 muestras positivas, es decir, el 2.60%.

Con respecto al método molecular de tipificación de VPH con Linear Array de Roche Molecular System se identificaron 153 genotipos en las 77 detectadas con VPH. En total de acuerdo al grupo de riesgo oncogénico se detectaron 92 (60.13%) genotipos de alto riesgo, mientras que 61 (39.87%) fueron de bajo riesgo. Esto reflejó que en promedio cada persona tiene diagnosticado 1.97 genotipos.

En la mayor parte de las muestras se pudo identificar más de 1 genotipo por muestra analizada. En la Tabla 7 se detalla que se detectó la presencia de un solo genotipo de VPH en 34 (44.16%) muestras, dos genotipos en 23 (29.87%) y más de dos genotipos en 20 (25.97%) muestras.

En la Tabla 8 se expone que en nuestro estudio el tipo VPH-AR más frecuente fue el 16 con un 31% de las 77 muestras analizadas. Seguido por el 51 y 52 con el 14%, 39 y 66 (13%), 58 (12%) y el 31, 56 (6%). El 18 también se presentó pero solo en un 4 % de las 77 muestras.

Con respecto a los VPH BR más frecuente fue el 6 con el 31%, seguido del 11 con (18%), 74, 61 (5%) y 69 (4%). Además, se pudo evidenciar que el genotipo con mayor presencia es el VPH-BR 6, siendo ésta la MODA. Así como el genotipo con menor incidencia es el genotipo 83, con el 1% de los casos y presencia en 1 sola persona. Es relevante mencionar que existen otros genotipos del VPH que no se encontraron dentro de la población y muestra obtenida.

Por último se realiza una correlación de coeficiente de Pearson con el objetivo de relacionar la edad con los resultados en que se detectó HPV. Donde se acepta la hipótesis nula $-0.69 > P = 0.005$ y se rechaza la hipótesis alternativa, ya que la edad no es un factor decisivo en el diagnóstico de VPH. Esto significa que existe una correlación negativa muy baja de acuerdo a la escala de coeficientes de Pearson.

DISCUSION

Los métodos moleculares se han convertido en una gran herramienta utilizada para el tamizaje, diagnóstico y seguimiento del tratamiento en la infección por el Virus del Papiloma Humano.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio encontramos que con la técnica molecular de Linear Array para la tipificación viral se permitió obtener datos específicos sobre la prevalencia de VPH en la población evaluada, con un porcentaje del 44% de positivos, reflejando que es una patología de carácter prevalente a nivel nacional. Además de que el virus se encuentra presente tanto en mujeres como hombres en similares proporciones y que la edad en que se encuentra el mayor índice de afectados por VPH es de 27 a 35 años. También se pudo reflejar todos aquellos genotipos que se encontraban presentes en las muestras ya evaluadas, donde se obtuvo una gran variedad en las frecuencias de tipos de VPH tanto de alto riesgo como de bajo riesgo oncológico. Todos estos datos obtenidos podrán ser comparados con otros estudios científicos realizados en el Ecuador para poder determinar datos epidemiológicos específicos sobre el estado de la infección por el Virus del Papiloma Humano a nivel nacional.

En un estudio similar realizado en el año 2014 en Ecuador por Torres y colaboradores, se obtuvieron datos sobre la prevalencia y tipificación de VPH, en muestras de 555 mujeres con edades entre 14 y 60 años. Las muestras eran provenientes de mujeres de las provincias de Esmeraldas, Guayas, Sucumbíos, Pichincha, Napo, El Oro y Bolívar donde se evidenció una prevalencia de infección por VPH del 6,3%, donde los genotipos de alto riesgo más frecuentes fueron: el 58 con un 9%, 18 con el 8,7%, el 59 5.7% y el 16 con el 7%. Si lo comparamos con nuestro estudio podemos observar que la prevalencia de infección con una población de 173 muestras de hombres y mujeres fue mayor, con un 44%. Así mismo, los genotipos de alto riesgo tuvieron una gran variedad y se encontraron distribuidos en diferentes frecuencias, siendo el más frecuente el 16 además del 51, 52, 39 y 66. El 18 también se presentó pero solo en un 4%.

En otro estudio también realizado en Ecuador por José A. Cabrera y colaboradores se obtuvo una prevalencia de VPH del 25.6% inferior a la obtenida en nuestro estudio. La muestra analizada en este trabajo fue más grande con 500 pacientes de sexo femenino únicamente, que se les realizó pruebas citológicas y con PCR como método de tipificación donde se evaluaba la prevalencia de genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico de VPH y su relación con la edad. Se realizó con 14 cantones de la provincia del Azuay y con un solo grupo de edad de 20 a 29 años. Los resultados fueron similares a nuestro estudio. (José A. Cabrera V,2015)

Estos estudios epidemiológicos en diferentes regiones ecuatorianas permiten visualizar una prevalencia aproximada del VPH en Ecuador; así como también una relación similar en el grupo de edad en que se presenta con mayor frecuencia la infección. Más si existen variaciones en los genotipos de alto riesgo encontrados en los diferentes estudios.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este estudio ofrece una visión actual sobre los genotipos de alto y bajo riesgo oncológico del Virus del Papiloma Humano circulantes en una población de hombres y mujeres en la ciudad Guayaquil, Ecuador. Además permite conocer aquellos métodos moleculares utilizados en el país para la genotipificación del virus, en este caso el sistema Linear Array de Roche que logra la identificación de más 13 genotipos de alto riesgo y 24 de bajo riesgo, implementado desde año En el año 2007 la Sociedad de la Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) del Ecuador.

Nuestros datos obtenidos exponen que el tipo VPH de alto riesgo más frecuente fue el 16 con el 22% seguido en orden de frecuencia por el 51, 52,39,66 y 58. Mientras que el VPH de bajo riesgo más frecuente fue el 6 con el 31%, seguido del 11 con (18%), 74, 61 (5%). Además permitió dar a conocer a los 153 genotipos presentes en las muestras y que en un 55.4% se presentaron co- infecciones de varios genotipos en una sola muestra.

Como se lo ha expuesto anteriormente, la infección por el VPH es un importante problema de salud pública en nuestro país, es por ello que la identificación y la tipificación del VPH en cada región son de gran importancia, sobre todo en la población joven sexualmente activa. Debido a que el actual conocimiento de los genotipos de alto riesgo que están presentes en nuestra población podría contribuir al control de la enfermedad y al desarrollo de programas de prevención primaria y secundaria de infecciones por VPH.

Por medio de múltiples estudios epidemiológicos se han podido identificar un alto porcentaje de poblaciones con claros factores de riesgo que también son vulnerables al contagio del Virus del Papiloma Humano y a quienes no se les implanta un tamizaje preventivo, tales como: personas jóvenes de ambos sexos con múltiples parejas sexuales, con un inicio temprano de la vida sexual, así como también el comportamiento en el ámbito sexual que aumentan las vías de exposición y contagio de VPH.

Actualmente se considera a la infección por VPH en el hombre como un problema de menor magnitud y que su escasa relevancia estadística no refleja un problema de vital importancia para incluirlos en los métodos de tamizaje de la enfermedad. Pero debido a que se trata de una enfermedad de transmisión sexual creemos que es recomendable la inclusión de muestras masculinas en estudios epidemiológicos sobre prevalencia de VPH en el Ecuador. Ya que como fue estipulado anteriormente en hombres se obtuvo un equivalente del 48% de muestras positivas a VPH en sexo masculino y el 52% de total eran de sexo femenino.

No existen datos específicos sobre la epidemiología de este virus en el Ecuador. Sería recomendable comparar estos datos obtenidos con una población mayor en las diferentes regiones del país, ya que no solo tendría un gran impacto en los programas de prevención primaria y secundaria del desarrollo de la enfermedad sino también en los programas de vacunación que se realizan en este país. No solo porque demuestra que existen muchos otros tipos de alto riesgo circulantes en la población, a los cuales las vacunas utilizadas no tienen efecto, sino también que afecta tanto a hombres y mujeres por igual reflejando la utilidad de incluirlos en todos los programas de prevención.

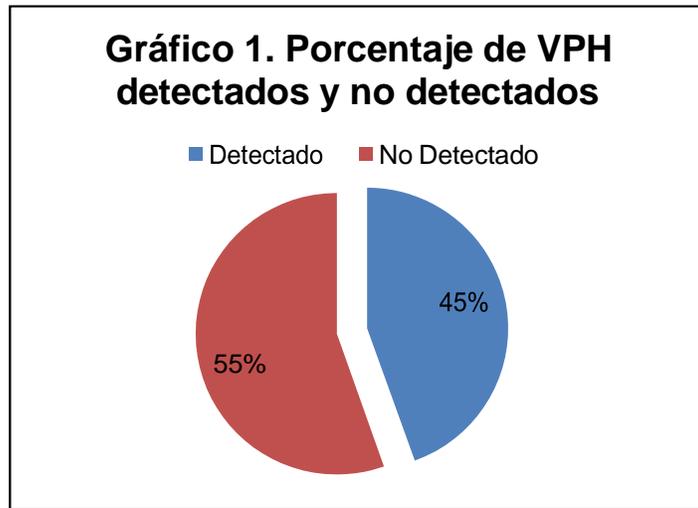
TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA 1. Detectados vs no detectados con VPH

Tabla 1. Número de HPV detectado y no detectados		
Diagnóstico	n	%
Detectado	77	44.51%
No Detectado	96	55.49%
Total general	173	100.00%

Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

GRAFICO 1. Detectados vs no detectados con VPH



Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

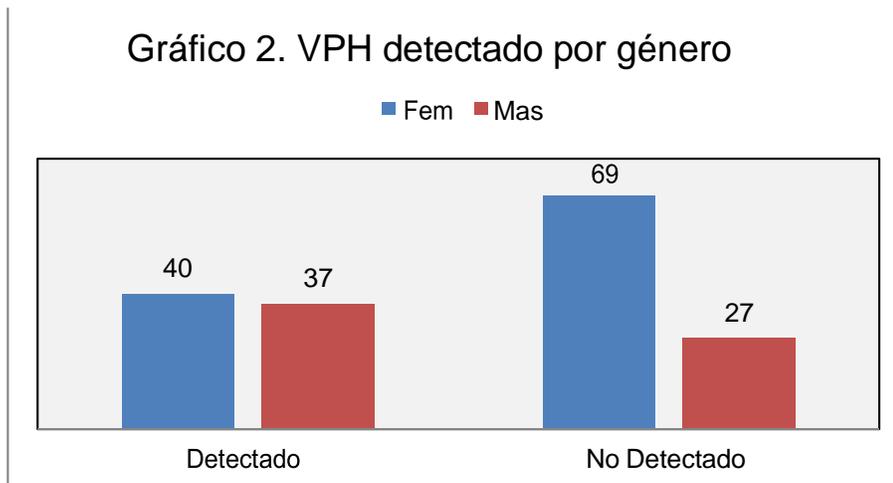
Tabla 2. Diagnóstico de VPH según el género

Tabla 2. Comparación HPV detectado vs Total por Género en muestra

Género	Detectado		Total por Género	
	N	%	n	%
Fem	40	52%	109	36.70%
Mas	37	48%	64	57.81%
Total	77	100%	173	

Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

Gráfico 2. Diagnóstico de VPH según el género



Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

Tabla 3. Detección de VPH según el género

Tabla 3. HPV detectado y no detectado según género

Género	Detectado		No Detectado		Total
	N	%	n	%	
Fem	40	52%	69	72%	109
Mas	37	48%	27	28%	64
Total	77	100%	96	100%	173

Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

Tabla 4. Grupo de edad y diagnóstico de VPH

Tabla 4. Grupo de Edad y detección de HPV						
Grupo de edad	Detectado		No Detectado		Total Muestra	
	n	%	n	%	n	%
≤ 19	0	0.00%	4	4.17%	4	2.31%
20 - 26	14	18.18%	13	13.54%	27	15.61%
27 - 35	25	32.47%	30	31.25%	55	31.79%
36 - 40	13	16.88%	13	13.54%	26	15.03%
41 - 50	17	22.08%	25	26.04%	42	24.28%
≥ 51	8	10.39%	11	11.46%	19	10.98%
Total general	77	100.00%	96	100.00%	173	100.00%

Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

Gráfico 3. VPH detectado según el tejido analizado

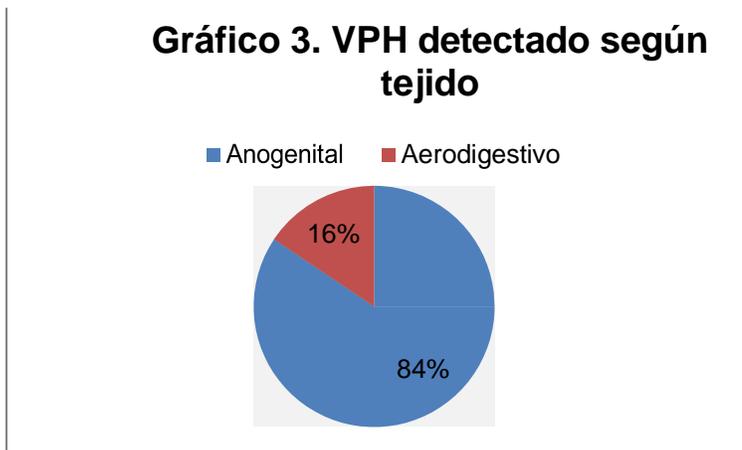
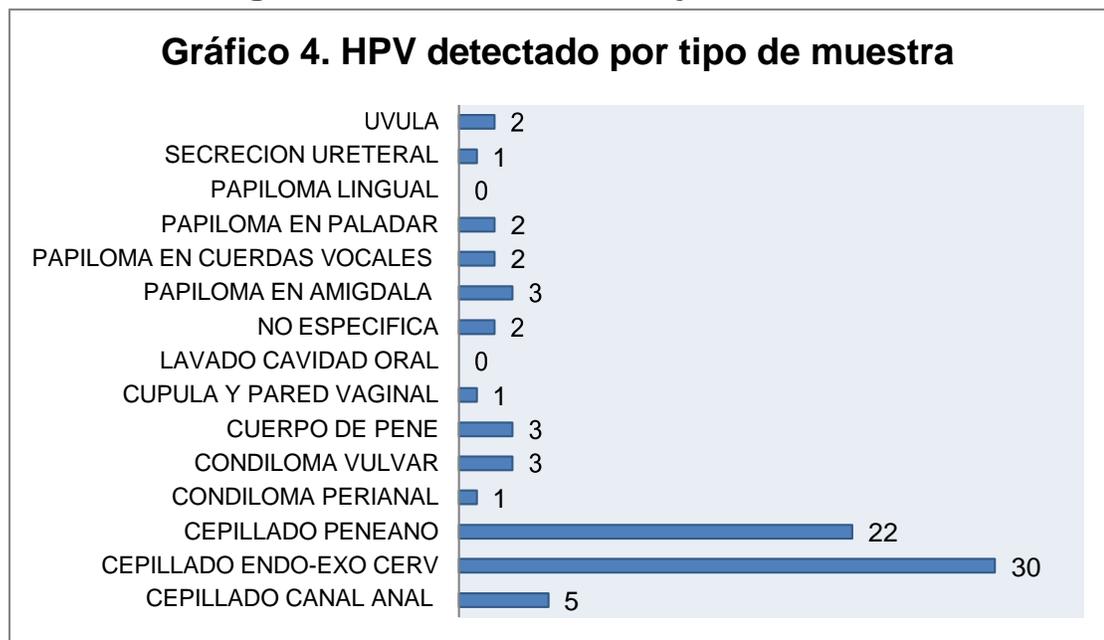


Tabla 5. Diagnóstico de VPH según el tejido de la muestra analizada

Tabla 5. Diagnóstico de HPV en el tejido de la muestra						
Tipo de Muestra	Detectado		No Detectado		Total Muestra	
	n	%	n	%	n	%
CEPILLADO CANAL ANAL	5	6.49%	5	5.21%	10	5.78%
CEPILLADO ENDO-EXO CERV	30	38.96%	57	59.38%	87	50.29%
CEPILLADO PENEANO	22	28.57%	5	5.21%	27	15.61%
CONDILOMA PERIANAL	1	1.30%	0	0.00%	1	0.58%
CONDILOMA VULVAR	3	3.90%	1	1.04%	4	2.31%
CUERPO DE PENE	3	3.90%	0	0.00%	3	1.73%
CUPULA Y PARED VAGINAL	1	1.30%	0	0.00%	1	0.58%
LAVADO CAVIDAD ORAL	0	0.00%	2	2.08%	2	1.16%
NO ESPECIFICA	2	2.60%	7	7.29%	9	5.20%
PAPILOMA EN AMIGDALA	3	3.90%	6	6.25%	9	5.20%
PAPILOMA EN CUERDAS VOCALES	2	2.60%	1	1.04%	3	1.73%
PAPILOMA EN PALADAR	2	2.60%	4	4.17%	6	3.47%
PAPILOMA LINGUAL	0	0.00%	4	4.17%	4	2.31%
SECRECION URETERAL	1	1.30%	1	1.04%	2	1.16%
UVULA	2	2.60%	3	3.13%	5	2.89%
Total general	77	100.00%	96	100.00%	173	100.00%

Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

Gráfico 4. Diagnóstico de VPH en el tejido de muestra



En el Gráfico 4 se puede visualizar el número de muestras positivas de VPH de acuerdo al tejido analizado.

Tabla 6. Genotipos detectados según el Riesgo

Tabla 6. Genotipos según riesgo		
Riesgo	# Genotipos	%
Alto Riesgo	92	60.13%
Bajo Riesgo	61	39.87%
Total	153	100%

Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

Tabla 7. No de genotipos de VPH por paciente.

Tabla 7. N° de genotipos de HPV por paciente		
# Genotipos	Total	%
1	34	44.16%
2	23	29.87%
> 2	20	25.97%
	77	100.00%

Fuente: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador "SOLCA". Enero - Diciembre 2015

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **PEÑA BORJA, MARIA BELEN**, con C.C: #0918833708 autora del trabajo de titulación: **TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR EN GUAYAQUIL 2015** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 26 de abril de 2016

f. _____
Nombre: PEÑA BORJA MARIA BELEN
C.C: 0918833708



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **FLORENCIA PEÑA, ROBERTO GREGORIO**, con C.C: #0916584337 autor del trabajo de titulación: **TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR EN GUAYAQUIL 2015** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 26 de abril de 2016

f. _____

Nombre: **FLORENCIA PEÑA, ROBERTO GREGORIO**,
C.C: #0916584337



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE			
TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Tipificación del virus del papiloma humano en el Hospital de la L u c h a Contra el Cáncer delEcuador en Guayaquil 2015		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Peña Borja María Belén, Florencia Peña Roberto Gregorio		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Benites Estupiñan Elizabeth		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	26 de abril del 2016	No. DE PÁGINAS:	50
ÁREAS TEMÁTICAS:	Ginecología e Infectología		
PALABRAS CLAVES/	Virus del papiloma humano, linear array, diagnóstico molecular		
RESUMEN/ABSTRACT			
Resumen			
<p>La infección persistente de tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) ha demostrado ser un factor necesario para el desarrollo de lesiones, que al inicio pueden ser de tipo intraepitelial y posteriormente convertirse en neoplasias invasivas y metastásicas. En Ecuador recientemente se aplica un nuevo método de tipificación llamado Linear Array desarrollado por Roche Molecular System que permite la identificación de más de 37 genotipos de alto (AR) y bajo riesgo (BR) oncogénico de VPH. Materiales y métodos: Se realizó un estudio no experimental de tipo retrospectivo, descriptivo y correlacional. Donde se evaluaron 173 muestras de tejido ano genital y aero digestivo en hombres y mujeres que fueron diagnosticadas y tipificadas para VPH con el sistema Linear Array Resultados: La infección por VPH tuvo una prevalencia del 44%. Se detectó en 77 (44.51%) de las 173 muestras analizadas. El grupo de edad (27 a 35 años) presentó el mayor porcentaje de casos positivos. Se pudieron tipificar 153 genotipos en las 77 muestras. 92 (60.13%) genotipos de alto riesgo y 61 (39.87%) de bajo riesgo. El VPH BR más frecuente fue el 6 con el 31%, seguido del 11 La correlación de Pearson entre edad y detección HPV se acepta la hipótesis nula-0.69 > P = 0.005. Conclusión: Se demostró datos útiles sobre el estado de la infección por el Virus del Papiloma Humano en una determinada población de nuestro pai</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON	Teléfono: 0978690569 43	E-mail: belenpenaborja123@gmail.com	



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN: COORDINADOR DEL PROCESO DE UTE	Nombre: Vásquez Cedeño , Diego Antonio
	Teléfono: 0982742221
	E-mail: diegoavasquez@gmail.com

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA	
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	