

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales

**Identificación de genotipos de VPH asociados a pre-cáncer y
cáncer cervical en un centro de salud de Quito.**

Danilo Francisco Endara Del Pozo

Ingeniería en Biotecnología

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Ingeniero en Biotecnología

Quito, 17 de diciembre de 2024

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA**

**Identificación de genotipos de VPH asociados a pre-cáncer y
cáncer cervical en un centro de salud de Quito.**

Danilo Francisco Endara Del Pozo

Nombre del profesor, Título académico

Sonia Zapata, PhD

Quito, 17 de diciembre de 2024

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Danilo Francisco Endara Del Pozo

Código: 00321787

Cédula de identidad: 1722319223

Lugar y fecha: Quito, 17 de diciembre de 2024

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es uno de los principales agentes etiológicos del cáncer cervical, una de las principales causas de mortalidad en mujeres en Ecuador. Este estudio tuvo como objetivo identificar los genotipos de VPH asociados con lesiones precancerosas y cáncer cervical en un centro de salud de Quito entre junio de 2023 y septiembre de 2024. Se recolectaron 57 muestras de cepillado endo y exo cervicales de pacientes entre 25 y 60 años que presentaban lesiones de alto grado (NIC2 y NIC3) o cáncer cervical, las cuales fueron analizadas utilizando el kit Genoflow HPV Array para genotipificación.

Los resultados revelaron una frecuencia del 86% para al menos un genotipo de VPH, siendo los más comunes el VPH16 (20%) y el VPH58 (13.33%). También se identificaron coinfecciones en el 20% de las muestras, principalmente con genotipos de alto riesgo. La baja cobertura de vacunación (7%) pone de manifiesto la necesidad de fortalecer los programas de inmunización, incluyendo vacunas como Gardasil 9, que podrían ofrecer protección contra los genotipos prevalentes identificados en este estudio.

Palabras clave: VPH, prevalencia, cáncer, vacunas, NIC2, NIC3, precancerosas

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is one of the primary etiological agents of cervical cancer, a leading cause of mortality among women in Ecuador. This study aimed to identify HPV genotypes associated with precancerous lesions and cervical cancer at a health center in Quito between June 2023 and September 2024. A total of 57 endo and ecto-cervical brush samples were collected from patients aged 25 to 60 years who presented with high-grade lesions (CIN2 and CIN3) or cervical cancer. These samples were analyzed using the Genoflow HPV Array kit for genotyping.

The results revealed an 86% frequency of at least one HPV genotype, with HPV16 (20%) and HPV58 (13.33%) being the most common. Coinfections were identified in 20% of the samples, primarily involving high-risk genotypes. The low vaccination coverage (7%) highlights the need to strengthen immunization programs, including the use of vaccines such as Gardasil 9, which could provide protection against the prevalent genotypes identified in this study.

Key words: HPV, prevalence, cancer, vaccine, CIN2, CIN3, precancerous.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	9
Generalidades del VPH	9
Métodos	12
Resultados	14
Discusión	16
Conclusiones	20
Referencias bibliográficas	22

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de genotipos de HPV encontrados en lesiones precancerosas y cancerosas (n=57) de mujeres ecuatorianas atendiendo por una Consulta en un hospital de Quito.....	24
--	-----------

INTRODUCCIÓN

Generalidades del VPH

El virus del papiloma humano o VPH es uno de los virus de transmisión sexual más comunes a nivel mundial; se estima que un 85% de mujeres y el 91% de hombres sexualmente activos (Chesson et al., 2014) pueden contagiarse. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud alrededor del 90% de los casos de cáncer cervical están relacionados con una infección con VPH (2024). Es un virus de ADN de doble cadena perteneciente a la familia Papillomaviridae el cual se encuentra clasificado en 29 géneros diferentes. Posee un genoma de aproximadamente ocho mil pares de bases el cual codifica para 9 proteínas. (Murray et al, 2021). Su genoma se encuentra dividido en tres regiones diferentes: la región no codificante de control, la región que codifica para los genes tempranos y la región de los genes tardíos.

Sus genes tempranos, (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) desempeñan funciones clave relacionados a la replicación viral y evasión del sistema inmune. Entre estos, los genes E6 y E7 son particularmente significativos debido a su potencial oncogénico. La expresión de estas proteínas puede interferir con genes como p53 y pRb que regular el ciclo celular y la apoptosis por lo que este tipo de interrupciones pueden provocar alteraciones en las células que van desde lesiones menores hasta el desarrollo de cáncer. Asimismo, los genes tardíos son dos, L1 y L2, encargados de codificar las proteínas que formarán la cápside del virus (Harden y Munger, 2018).

Clasificación VPH

Gracias a la información genética que se tiene de este virus, hasta el día de hoy se ha logrado identificar y describir al menos 200 genotipos diferentes, los cuales han llegado a ser clasificados en cinco géneros entre aquellos que afectan a los seres humanos: Alfa, Beta, Gamma, Mu y Nu. Estos géneros comprenden diferentes especies que, a su vez, incluyen

ciertos tipos de virus. Así, se puede describir a géneros como los Alfapapillomavirus los cuales poseen un tropismo cutáneo y mucoso, mientras que el género Betapapillomavirus donde se incluye especies que exhiben tropismo cutáneo al igual que los géneros Gamma, Mu y Nu (Tampa et al., 2020). Asimismo, los tipos de VPH se pueden categorizar según su riesgo oncogénico, clasificándose en alto y bajo riesgo, siendo aquellos de alto riesgo los genotipos responsables de la mayoría de los cánceres siendo identificadas los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 como los principales; por otro lado, los de bajo riesgos aquellos asociados a verrugas genitales y cambios celulares de menor gravedad raramente encontrados en cáncer incluye: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

La elevada prevalencia de infección por VPH, combinada con una tasa relativamente baja de cáncer cervical, ha llevado a considerar que factores ambientales y características específicas del huésped podrían desempeñar un papel importante en la progresión de la infección hacia el desarrollo de cáncer. Dentro de estos factores se puede encontrar el genotipo de VPH, estado inmunitario del hospedador, coinfección con infecciones de transmisión sexual como herpes simple, clamidia o gonorrea, tabaquismo, inicio de la vida sexual a temprana edad, anticonceptivos orales o factores genéticos (Carrillo et al., 2015).

Debido a la naturaleza asintomática de una infección por HPV donde aproximadamente un 90% se resuelve de manera espontánea, cuando estas no llegan a resolverse, el desarrollo de lesiones premalignas puede llevarse a cabo. A pesar de que este tipo de lesiones no son cancerosas, estas pueden causar cambios que podrían resultar en una mayor probabilidad de desarrollar cáncer, siendo el tiempo aproximado entre infección y un cáncer entre 10, 20 o más años. En el caso de la clasificación de estas lesiones, el sistema NIC de neoplasias intraepiteliales cervicales explica resultados de informes histológicos donde: NIC1 indica una displasia leve, NIC2 displasia cervical moderada a marcada, NIC3 displasia cervical grave a Carcinoma invasivo o cáncer cervicouterino (PAHO, 2019).

Estado epidemiológico en Ecuador

Datos oficiales relacionados con el cáncer cervical indican que en Ecuador se diagnostican aproximadamente 1600 casos de cáncer de cérvix cada año, con una tasa de mortalidad del 45.88% (Real-Cotto et al., 2021). Pese a estos datos, la información relacionada con prevalencia de HPV en el país es escasa. No obstante, un estudio elaborado por Mejía et al. (2015) reportó un 92,7% de prevalencia para HPV en 164 biopsias cervicales de mujeres. Asimismo, estudios como el de García et al., 2019 y Bedoya-Pilozo et al., 2017 demuestran diferentes prevalencias para genotipos en la región Costa del país teniendo como prevalencia en orden descendente los genotipos VPH16,39 y 58 a diferencia de la región Sierra en donde los genotipos en orden descendiente son VPH16, 31 y 58. (Cárdenas et al., 2014; Cabrera et al., 2015; Mejía et al., 2016; Campoverde et al., 2017; Tigre et al., 2019 Carrión, J., 2020). De acuerdo con otros estudios (Tornesello et al., 2008; Mejía et al., 2015; Dalgo et al., 2017; De Los Ángeles Bayas-Rea et al., 2024) y los anteriores mencionados, se ha identificado que los genotipos más prevalentes en el país son: VPH16, 58, 31, 66, 51 y 59. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (2019), las vacunas comerciales disponibles para prevenir los genotipos de alto riesgo son 3; Cervarix, la vacuna bivalente; Gardasil, la vacuna tetravalente; y Gardasil 9, la vacuna Nonavalente. Dentro del Ecuador, la vacuna comercial se encuentra disponible a través del Ministerio de Salud Pública donde se aplica la vacuna bivalente, Cervarix la cual cubre los genotipos de alto riesgo 16 y 18.

En este contexto, el presente proyecto tiene como objetivo identificar los genotipos de VPH asociados a lesiones precancerosas y cáncer cervical en mujeres atendidas en un centro de salud de Quito, a partir de muestras de cepillado endo y exo cervicales.

MÉTODOS

Recolección de muestras

Las muestras incluidas en este estudio fueron recolectadas de pacientes con lesiones cervicales precancerosas (NIC2 y NIC3) o cáncer, atendidas en un centro de salud en Quito durante consultas ginecológicas entre junio de 2023 y septiembre de 2024. Las pacientes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos: tener entre 25 y 60 años, mantener una vida sexualmente activa y presentar una lesión de alto grado o cáncer confirmado. Se obtuvo un consentimiento informado por parte de todas las participantes, aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Universidad Técnica de Manabí. Las muestras cervicales fueron recolectadas mediante cepillados realizados por un ginecólogo utilizando un cepillo cervical y almacenadas en viales de recogida BD SurePath™ (BD, Maryland, USA).

Detección y genotipificación de VPH

Se utilizó el Kit Comercial Genoflow HPV array test Kit (Diagcor, Hong Kong, China. Este kit se basa en la tecnología de hibridación por flujo en sondas lo que permite una mayor sensibilidad y especificidad para la detección del virus. Este kit puede identificar 33 genotipos entre alto y bajo riesgo, (AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82; BR: 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 81 y 84).

Además de las sondas específicas para los 33 genotipos de VPH incluidos en su panel, este kit incorpora una sonda universal diseñada para detectar la presencia de ADN viral en casos donde los genotipos específicos evaluados no estén presentes. Esta sonda actúa como un marcador genérico, permitiendo la identificación de infecciones causadas por genotipos no incluidos en el panel principal. De esta manera, amplía la capacidad diagnóstica del kit al abarcar un

espectro más amplio de infecciones de VPH, incluyendo aquellas causadas por genotipos menos comunes o atípicos.

RESULTADOS

Se invitó a 598 pacientes que asistían al centro de salud a participar en este estudio. De esta población, se seleccionaron 57 citologías líquidas que cumplieran con los criterios de inclusión. Según los resultados histopatológicos, el 60% correspondían a NIC2 (n=34), el 16% a NIC3 (n=9), el 7% a cáncer cervical (n=4) y el 17% presentaban lesiones detectadas por colposcopia. Un total de 50 muestras fueron exitosamente genotipadas, de las cuales el 86 % (n=43) resultaron positivas para VPH, distribuyéndose de la siguiente manera: 22 casos de NIC2 (51%), 9 de NIC3 (21%), 4 de cáncer cervical (9%) y 8 con lesiones detectadas por colposcopia (19%).

Del total de muestras analizadas el 66% fueron una mono-infección, es decir un solo genotipo de VPH, 20% co-infección donde se detectaron 2 o más de 3 genotipos y 14% VPH negativo.

(Tabla 1)

En las muestras con lesión tipo NIC2 (n=34) el 64.7% fueron positivas para VPH, siendo el genotipo más prevalente VPH 16 presente en 6 muestras (27.27%), seguido de VPH 58 en 4 muestras (18%) y VPH52 en 3 muestras (9%). En las muestras restante se identificó un solo genotipo pertenecientes a VPH66, 31, 84, 51, 39, 55, 56, 33, 18 y 59 de alto riesgo y los genotipos 43, 53 y 70 considerados de bajo riesgo los cuales se encontraban en coinfección junto a un genotipo de alto riesgo. De la misma manera, la distribución de los tipos de infección fue la siguiente: 17 mono infecciones (77%) y 5 coinfecciones (33%). Dentro de las coinfecciones el genotipo de alto riesgo con mayor prevalencia fue el 58 junto a un genotipo de bajo riesgo.

En cuanto a las lesiones NIC3 (n=9) todas fueron positivas para una infección por VPH, se presentaron 7 mono infecciones (77.7%) y 2 coinfecciones (23.3%) en donde el genotipo con mayor prevalencia fue el VPH31. El resto de los genotipos encontrados fueron VPH de alto

riesgo: VPH58, 45, 39, 16 y 56 junto con los genotipos de bajo riesgo VPH6 y 42 los cuales se encontraban en coinfección con otro genotipo de alto riesgo.

Todas las muestras de cáncer cervical (n=4) fueron positivas para VPH, siendo 3 de estas mono infecciones y una coinfección. En las mono infecciones se encontraron los genotipos VPH 58, 52 y 16. Mientras que en la coinfección se encontró dos genotipos de alto riesgo VPH 31 y 73.

Finalmente, en las muestras con lesión diagnosticada por colposcopia (n=8) se encontraron 3 coinfecciones y 5 infecciones pertenecientes a los genotipos de alto riesgo 16, 58 y 56. Donde se presentó VPH 16 en 4 muestras (50%), seguido del genotipo 58 que se presentó en 3 muestras (37.5%) y 56 en 1 muestra (12.5%). Es importante mencionar que las 3 coinfecciones poseían al genotipo de alto riesgo VPH 58 en conjunto con el genotipo de bajo riesgo VPH 6. De las 57 pacientes incluidas en el estudio, solo 4 (7%) habían recibido al menos una dosis de la vacuna contra el VPH. De estas, dos habían recibido la vacuna Gardasil 9, una la vacuna Cervarix, y en el caso de la cuarta paciente, no se logró identificar qué vacuna le fue administrada.

Los genotipos de alto riesgo más frecuentes fueron VPH16 (20%), VPH58(13,33%), VPH31(8.33%) y VPH52(8.33%).

Se encontró 5 muestras positivas únicamente para la Sonda Universal del kit comercial que representan el 10.6%.

DISCUSIÓN

En Ecuador, el cáncer cervical es la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres solo detrás del cáncer de mama, lo que subraya la necesidad de estudios locales para orientar políticas de salud pública.

Dentro de las muestras analizadas, un 86% resultaron positivas para VPH, un hallazgo consistente con estudios previos, como el de Mejía et al. (2015), que reporta una prevalencia similar en Quito. Asimismo, Muñoz et al. (2020) identificaron que, entre 2017 y 2018, la prevalencia de casos positivos de VPH fue del 71,36%, lo que indica que existe un alto número de infecciones por VPH dentro del país

En este estudio, los genotipos de alto riesgo más frecuentes fueron VPH16, VPH58, VPH31 y VPH52. Este hallazgo es particularmente significativo debido a que el VPH16 es reconocido mundialmente como el principal genotipo asociado al cáncer cervical, siendo VPH58 el segundo con mayor prevalencia. Este genotipo ha demostrado tener mayor presencia en regiones de América Latina y Asia a diferencia de otras regiones geográficas, estudios como el de Torneselli et al., (2008) y Mejía et al., (2015) demuestran resultados similares para la alta prevalencia de este genotipo en el país. Para el genotipo 31, Yuxi y Gallegos (2021) demuestran que este genotipo ha ido aumentando su prevalencia desde el 2014 en el país genotipo el cual ha demostrado tener alta prevalencia en lesiones de alto grado a nivel mundial alcanzando un 12.4% (Bruni et al., 2023). Finalmente, para el genotipo VPH52 este ha demostrado una alta prevalencia en las lesiones de alto grado tipo NIC2 y 3 a nivel del Ecuador siendo el tercer genotipo más prevalente en este tipo de lesiones, este genotipo ha demostrado tener alta prevalencia en este tipo de lesiones a nivel mundial solo detrás del VPH16 (Bruni et al., 2023). Por otro lado, el genotipo VPH18 también clasificado como de alto riesgo y asociado frecuentemente con el cáncer cervical fue identificado en una sola muestra afirmando una vez

más los resultados de estos estudios anteriores que indican la baja prevalencia de este genotipo en Ecuador. Esto puede ser explicado por diferentes factores, primero es necesario analizar la prevalencia a nivel mundial de este genotipo en donde a pesar de su alto riesgo oncogénico, a diferencia del genotipo VPH16 que mantiene una prevalencia a nivel mundial de mujeres con lesiones del 45.1%, el genotipo 18, solo mantiene una prevalencia de 6,8% (Bruni et al., 2023), también debido a la distribución variantes de este genotipo que pueden contribuir en una diferente o menor transmisión del mismo (Santos et al., 2022), otra alternativa que supone esta distribución es la predisposición genética que pueden tener diferentes poblaciones frente la infección de VPH persistentes, en donde Espinoza et al. (2021) explica que existe diferentes susceptibilidades a una infección por este virus según el perfil genético de la persona lo cual puede estar relacionado a poblaciones.

Un hallazgo relevante fue la presencia de coinfecciones en un 20% de las muestras, donde todas involucraron al menos un genotipo de alto riesgo. Dentro de las coinfecciones el genotipo con mayor prevalencia fue VPH58 el cual se lo pudo encontrar en coinfección con genotipos de bajo riesgo como VPH6, VPH39 y VPH53, solo seguido de VPH56 el cual también fue encontrado con el genotipo VPH6 y el tercero siendo VPH31 que fue encontrado en con genotipos de alto riesgo VPH73, 51 y 52 y el genotipo de bajo riesgo VPH42. Este fenómeno puede influir en la persistencia viral y aumentar el riesgo de progresión a lesiones de alto grado o cáncer. Estudios como el de Akinyi et al. (2024) sugieren que la presencia de coinfecciones podría aumentar la carga viral, dificultando la respuesta inmune del huésped. Así como (Camargo et al., 2011) indica que las coinfecciones pueden ser atribuibles al hecho de que la

infección por este virus tiene el mismo factor de transmisión, es decir relaciones sexuales en donde normalmente estas dependen de la preexistencia de otros genotipos en una persona.

Se encontró que el 35% de las lesiones NIC 2 fueron negativas para VPH a diferencia de las lesiones NIC3 y cáncer donde todas fueron positivas. Esto se puede atribuir a diferentes razones como las que explica Tao et al. (2017) entre las cuales se encuentra: Baja carga viral, un muestreo inadecuado de la zona afectada, sustancias inhibitorias presentes en la muestra o mimetismo citológico lo cual ocurre en casos raros donde algunos cambios degenerativos en las células pueden ser confundidos con neoplasias.

Se identificó que el 10.6 % de las muestras fueron positivas para la Sonda Universal, lo que indica que hay una infección con un genotipo no incluido en el kit comercial. Esto sugiere la circulación de genotipos diferentes a los que se detectan habitualmente a nivel global. Es necesaria la detección y el análisis de estos genotipos para poder incluirlos en nuevas pruebas diagnósticas que permitan una más fácil identificación.

El bajo número de pacientes vacunadas es preocupante, especialmente considerando la efectividad comprobada de las vacunas en la prevención de infecciones por los genotipos oncogénicos como VPH16 y VPH18 en el caso de la vacuna Cervarix (OMS, 2023). Entre las cuatro pacientes vacunadas, una recibió la vacuna Cervarix la cual cubre para los genotipos VPH16 y VPH18, sin embargo, debido al predominio de VPH58 dentro de la población ecuatoriana, la introducción de un nuevo plan nacional de vacunación que incluya vacunas como Gardasil 9 que incluye este genotipo podría ser una estrategia más adecuada para lograr prevenir lesiones asociadas a este genotipo y cáncer. Es fundamental aumentar los esfuerzos para sensibilizar a la población sobre la importancia y mejorar el acceso a vacunas en todo el

país ya que, pese a la implementación del programa de vacunación en 2014, esta vacuna solo está disponible para niñas de entre 9 a 14 años.

Finalmente, este estudio subraya la importancia de adoptar estrategias integrales de prevención, que combinen vacunación, cribado temprano y educación en salud pública. Los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para orientar políticas de salud específicas en Ecuador y fomentar la investigación continua sobre los patrones epidemiológicos del VPH en la región.

CONCLUSIONES

El estudio demuestra una alta prevalencia de los genotipos VPH16 y VPH58 en la población analizada siendo VPH58 aquel de mayor relevancia en Ecuador debido a su alta incidencia en lesiones precancerosas y cáncer cervical. Este hallazgo resalta diferencias regionales importantes en la distribución de genotipos y subraya la necesidad de adaptar estrategias de prevención a las características epidemiológicas locales.

Los genotipos de alto riesgo se asociaron exclusivamente a los casos cáncer cervical, mientras que genotipos de alto y bajo riesgo estuvieron presentes en lesiones precancerosas en donde estos últimos se encontraron únicamente en coinfección con un genotipo de alto riesgo.

En este estudio se identificó que solo el 7% de las pacientes habían recibido al menos una dosis de la vacuna contra el VPH, lo que refleja una baja cobertura de vacunación. Así como deja a la mayoría de las pacientes sin protección frente a otros genotipos del virus que no están incluidos en el plan nacional de vacunación actualmente implementado en el país.

TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de genotipos de HPV encontrados en lesiones precancerosas (NIC2 y NIC3) y cáncer (n=57) de mujeres de atención ambulatoria en un hospital de Quito.

Genotipo	NIC2	NIC3	Cáncer	Lesión diagnosticada por colposcopia	Total	Mono infección	Coinfección	Total
n	28	9	4	9	57	33	10	43
VPH+	22	9	4	8	43	33	10	43
VPH16	6	1	1*	4	12	11	1	12
VPH58	4*	1	1	3	8	3	5	8
VPH31	2	2*	1	0	5	3	2	5
VPH52	3	1	1	0	5	4	1	5
S.U	3*	2*	1	0	5	5	0	5
VPH6	0	1	0	3	4	0	4	4
VPH56	1	0	0	0	3	0	3	3
VPH39	0	1	0	0	2	0	2	2
VPH59	1	0	0	0	2	2	0	2
VPH43	2*	0	0	0	2	1	1	2
VPH53	2	0	0	0	2	1	1	2
VPH66	2*	0	0	0	2	1	1	2
VPH18	1	0	0	0	1	1	0	1
VPH33	1	0	0	0	1	1	0	1
VPH45	0	1	0	0	1	1	0	1
VPH51	1	0	0	0	1	0	1	1
VPH55	1*	0	0	0	1	0	1	1
VPH73	0	0	1	0	1	0	1	1
VPH84	1	0	0	0	1	0	1	1
VPH42	0	1*	0	0	1	1	0	1
VPH70	1	0	0	0	1	0	1	1

*Incluye una muestra de las pacientes vacunadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akinyi, I., Ouma, O. J., Ogutu, S., Ogola, E., Owenga, J., Ayodo, G., Omondi, D., Awandu, S. S., Vanden Broeck, D., Redzic, N., Pereira, A. R., & Bogers, J. (2024). HPV infection patterns and viral load distribution: implication on cervical cancer prevention in Western Kenya. *European Journal of Cancer Prevention*.
<https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000920>
- Bedoya-Pilozo, C. H., Magües, L. G. M., Espinosa-García, M., Sánchez, M., Valdiviezo, J. V. P., Molina, D., Ibarra, M. A., Quimis-Ponce, M., España, K., Macias, K. E. P., Flores, N. V. C., Orlando, S. A., Penaherrera, J. a. R., Chedraui, P., Escobar, S., Chango, R. D. L., Ramirez-Morán, C., Espinoza-Caicedo, J., Sánchez-Giler, S., . . . Badano, I. (2017). Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. *Revista Argentina De Microbiología*, 50(2), 136–146.
<https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.06.004>
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. (2023) ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- Camargo, M., Leon, S. C. S., Sanchez, R., Perez-Prados, A., Patarroyo, M. E., & Patarroyo, M. A. (2011). Frequency of Human Papillomavirus Infection, Coinfection, and

- Association with Different Risk Factors in Colombia. *Annals of Epidemiology*, 21(3), 204–213. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.11.003>
- Carrillo, F. J. O., De Regil, D. B. G., & Jiménez, M. T. V. (2015). Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana De Oncología*, 14(3), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.08.002>
- Chesson, H. W., Dunne, E. F., Hariri, S., & Markowitz, L. E. (2014). The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*, 41(11), 660–664. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000193>
- De Los Ángeles Bayas-Rea, R., Ponce, K., Guenther, A., Mosquera, J. D., Armijos, C., Mejía, L., Bustamante, G., & Zapata, S. (2024). Prevalence of human papillomavirus genotypes in women of different ethnicity from rural northwestern Ecuador. *BMC Global and Public Health*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s44263-024-00078-x>
- Espinoza, H., Ha, K. T., Pham, T. T., & Espinoza, J. L. (2021). Genetic predisposition to persistent human Papillomavirus-Infection and Virus-Induced cancers. *Microorganisms*, 9(10), 2092. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102092>
- García-Muentes, G. D., Mendoza-García, M. A., Burgos-Galárraga, R. I., Ollague, K., Vargas-Wachter, C., & Ruiz-Cabezas, J. C. (2019). Frequency and distribution of HPV genotypes in 800 genital samples of Ecuadorian men and women from the city of Guayaquil. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo*, 61. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201961041>

- Harden, M. E., & Munger, K. (2016). Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, 3–12.
<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>
- Mejía, L., Muñoz, D., Trueba, G., Tinoco, L., & Zapata, S. (2015). 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>
- Muñoz, D. J. M., Seminario, H. L. O., & Ordóñez, G. D. B. (2020). Prevalencia de los Genotipos del Virus del Papiloma Humano en mujeres de 25 a 65 años. *Oncología (Ecuador)*, 30(1), 39–52. <https://doi.org/10.33821/471>
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología Médica*. 9° ed. Barcelona. Elsevier, 2021
- OMS. (2024) Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer#:~:text=Cervical%20cancer%20was%20the%20fourth,cancers%20in%20women%20\(1\).](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer#:~:text=Cervical%20cancer%20was%20the%20fourth,cancers%20in%20women%20(1).)
- Organización Panamericana de la Salud. (2019). Preguntas frecuentes sobre VPH.
<https://www.paho.org/es/documentos/preguntas-frecuentes-sobre-vph>
- Real-Cotto, J. J., Elizabeth, J. F. L., Andrés, R. R. R., & Luis, O. S. J. (2021). Análisis epidemiológico del cáncer de cérvix in situ e invasor, periodo 2015-2019. *J. Health Med. Sci. (Print)*;7(3): 183-188, Jul.-sept. 2021. Tab, Graf | LILACS.
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1381664>

- Santos, G. R. B. D., Cunha, A. P. A., Da Silva Batista, Z., Da Silva, M. a. C. N., De Figueiredo, F. V., Santos, F. R. B. D., Da Costa Fraga, E., Barros, M. C., Vidal, F. C. B., & Nascimento, M. D. D. S. B. (2022). HPV 18 variants in women with cervical cancer in Northeast Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 27(1), 102734. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102734>
- Tampa, M., Mitran, C., Mitran, M., Nicolae, I., Dumitru, A., Matei, C., Manolescu, L., Popa, G., Caruntu, C., & Feorgescu, S. (2020). The role of Beta HPV Types and HPV-associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Immunology Research*, 2020, 5701639. <https://doi.org/10.1155/2020/5701639>
- Tornesello, M. L., Buonaguro, L., Izzo, S., Lopez, G., Vega, X., Reyes, C. F. M., & Buonaguro, F. M. (2008). A pilot study on the distribution of human papillomavirus genotypes and HPV-16 variants in cervical neoplastic lesions from Ecuadorian women. *Journal of Medical Virology*, 80(11), 1959–1965. <https://doi.org/10.1002/jmv.21317>
- Yuxi Bustos, Jessica Roxana, & Gallegos Vintimilla, Santiago Homero. (2021). Prevalencia de serotipos del virus de papiloma humano en mujeres de Ecuador. *Vive Revista de Salud*, 4(11), 150-175. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.93>