



Universidad  
Nacional  
de Loja

**Universidad Nacional de Loja**

Facultad de la Salud Humana

Carrera de Laboratorio Clínico

Genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo como predictores de cáncer  
cervicouterino: Revisión sistemática.

**Trabajo de Integración Curricular o de  
Titulación previo a la obtención del título  
de Licenciada en Laboratorio Clínico**

**AUTOR:**

Loly Anabel Roblez Torres

**DIRECTORA:**

Lic. Ivanova del Cisne Zúñiga Román Mg. Sc.

Loja-Ecuador

2024

# Certificación de director



unl

Universidad  
Nacional  
de Loja

Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF

## CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **Zuñiga Roman Ivanova del Cisne**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo como predictores de cancer cervicouterino. Revisión sistemática.**, perteneciente al estudiante **Loly Anabel Roblez Torres**, con cédula de identidad N° **1106073818**.

### Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 3 de Marzo de 2024



GENOTIPADO DEL VIRUS DEL  
PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO  
COMO PREDICTORES DE CANCER  
CERVICOUTERINO

F) .....

DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-000661

1/1  
Educamos para **Transformar**

## **Autoría**

### **Autoría**

Yo, **Loly Anabel Roblez Torres**, declaro ser la autora del presente trabajo de integración curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi tesis en el Repositorio Digital Institucional-Biblioteca Virtual.

**Firma:**



**Autor:** Loly Anabel Roblez Torres

**Cédula de identidad:** 1106073818

**Fecha:** 15 de marzo de dos mil veinticuatro

**Correo electrónico:** loly.roblez@unl.edu.ec

**Celular:** 096 804 5678

## Carta de autorización del estudiante:

### Carta de autorización del estudiante:

Carta de autorización por parte del autor/a, para consulta, reproducción parcial o total y/o publicación electrónica del texto completo, del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación

Yo, **Loly Anabel Roblez Torres**, declaro ser autor/a del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo como predictores de cáncer cervicouterino: Revisión sistemática**, como requisito para optar por el título de **Licenciada en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país del exterior con las cuales tenga convenio la universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 15 días del mes de marzo de dos mil veinticuatro

Firma:



**Autor/a:** Loly Anabel Roblez Torres

**Cedula:** 1106073818

**Dirección:** Esteban Godoy: Geovanni Calle y Kelvin Romero

**Correo electrónico:** loly.roblez@unl.edu.ec

**Teléfono:** 096 804 5678

**Datos complementarios:**

Directora del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación: Lic. Ivanova del Cisne Zúñiga Román. Mg. Sc.

## **Dedicatoria:**

El presente trabajo de integración curricular lo dedico principalmente a Dios por haberme permitido llegar hasta este momento especial e inolvidable para mí y por darme la sabiduría y fuerza para salir adelante.

A mis padres porque han sido el pilar fundamental para salir adelante durante todo este trayecto y que sin ellos nada de esto sería posible, a mi querido hermano que admiro tanto y siempre ha sido mi ejemplo a seguir ayudándome siempre con frases motivadoras o para verle el lado bueno a las cosas que se me tornan difíciles.

A todos mis familiares que han sido parte de este proceso y han estado presentes en varios momentos significativos de mi vida

A mis facuamigos que es una lista inmensamente larga; por todos los bellos momentos compartidos en esta etapa increíble, por siempre estar ahí y por ayudarme también a realizarme profesionalmente; cada uno de ustedes estarán siempre en mi corazón.

Y como olvidar a quien va conmigo estos 4 años de mi carrera apoyándome, dándome ánimos y confiando en cada paso que doy, ayudándome a mejorar cada día y que siempre será aquella persona que Dios me envió para que esta vida sea mucho más fácil, a ti mi querido Santiago con mucho cariño y amor.

No dejando de lado quiero dedicar a esas cuatro patitas que día a día me siguen: Pelusa, Coky, Billy, Peluchon, Bebe, Coke y mi Mora por acompañarme en tantas noches de desvelo y darme su amor más sincero sin esperar nada a cambio.

**Loly Anabel Roblez Torres**

### **Agradecimiento:**

Agradezco sin duda alguna a Dios por ayudarme, bendecirme y permitirme vivir esta gran etapa de mi vida

A mis bellos padres y apreciado hermanito; a todos mis familiares, amigos y personas especiales en mi corazón por su apoyo incondicional.

A mi apreciada directora del presente trabajo de integración curricular Dra. Ivanova del Cisne Zúñiga Román, por su paciencia, ayuda, y su gran conocimiento para ayudarme a concretar dicho trabajo, pero sobre todo por confiar en mi durante todo este proceso.

A todos mis docentes quienes con su experiencia y conocimiento me guiaron, enseñaron y ayudaron durante todo mi trayecto estudiantil y en la realización del presente proyecto.

A la Universidad Nacional de Loja, específicamente a mi prestigiosa carrera de Laboratorio Clínico junto a su directora quien hizo posible de lograr este sueño, brindándome la oportunidad de estudiar y realizarme.

**Loly Anabel Roblez Torres**

## Índice de contenidos:

Caratula .....	i
Certificación de director.....	ii
Autoría .....	iii
Carta de autorización del estudiante: .....	iv
Dedicatoria: .....	v
Agradecimiento:.....	vi
<b>1. Título.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Resumen .....</b>	<b>2</b>
<i>2.1. Abstract: .....</i>	<i>3</i>
<b>3. Introducción:.....</b>	<b>4</b>
<b>4. Marco Teórico: .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1. Virus del papiloma humana ¿Qué es? .....</b>	<b>7</b>
<b>4.2. Genoma y estructura del virus del papiloma humano .....</b>	<b>7</b>
<b>4.3. Fisiopatología del virus del papiloma humano .....</b>	<b>9</b>
<b>4.5. Clasificación de los genotipos del virus del papiloma humano .....</b>	<b>11</b>
<i>4.5.1. VPH de alto riesgo. ....</i>	<i>11</i>
<i>4.5.2. VPH de bajo riesgo.....</i>	<i>12</i>
<b>4.6. ¿Qué es el cáncer cervicouterino? .....</b>	<b>13</b>
<b>4.7. Fisiopatología del cáncer cervicouterino. ....</b>	<b>13</b>
<b>4.8. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino .....</b>	<b>14</b>
<b>4.9. Estadísticas y epidemiología del cáncer cervicouterino .....</b>	<b>15</b>
<b>4.10. ¿Qué es y aplicaciones de la genotipificación?.....</b>	<b>16</b>
<i>4.10.1. Ventajas de la genotificación en el virus del papiloma humano.....</i>	<i>17</i>

<b>4.11.</b>	<b>Diagnóstico de laboratorio.....</b>	<b>18</b>
<b>4.11.1.</b>	<b>Fase preanalítica .....</b>	<b>18</b>
4.11.1.1.	<i>Detección del VPH (toma de muestra).....</i>	18
<b>4.12.</b>	<b>Fase Analítica.....</b>	<b>18</b>
4.12.1.	<i>Métodos de diagnósticos convencionales.....</i>	18
4.12.1.1.	<i>Citología de Papanicolaou.....</i>	18
4.12.1.2.	<i>Colposcopia.....</i>	19
4.12.1.4.	<i>Inmunohistoquímica.....</i>	20
<b>4.13.</b>	<b>Métodos moleculares.....</b>	<b>20</b>
4.13.1.	<i>Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....</i>	20
4.13.2.	<i>Tipos de PCR.....</i>	22
4.13.3.	<i>Sistema de híbrido de captura (SHC).....</i>	22
4.13.4.	<i>Southern blotting .....</i>	23
4.13.5.	<i>Hibridación in situ (HIS).....</i>	24
<b>5.</b>	<b>Metodología:.....</b>	<b>25</b>
5.1.	<i>Diseño de estudio: .....</i>	25
5.2.	<i>Criterios de elegibilidad (PICO).....</i>	25
5.3.	<i>Fuentes de información:.....</i>	26
5.4.	<i>Estrategias de búsqueda y selección de estudio:.....</i>	26
5.5.	<i>Proceso de recopilación y extracción de datos.....</i>	27
5.6.	<i>Lista de Datos.....</i>	28
5.7.	<i>Evaluación de la calidad.....</i>	28
<b>5.7.1.</b>	<b>Riesgo de sesgo entre los estudios .....</b>	<b>28</b>
5.8.	<i>Evaluación de la calidad de la revisión sistemática.....</i>	28
5.9.	<i>Síntesis de resultados.....</i>	29



<b>6. Resultados.....</b>	<b>30</b>
<b>7. Discusión.....</b>	<b>35</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>38</b>
<b>9. Recomendaciones.....</b>	<b>39</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>40</b>
<b>11. Anexos.....</b>	<b>49</b>

**Índice de tablas:**

<b>Tabla 1. Importancia de la genotipificación del VPH .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 2. Comparación de los diferentes métodos utilizados en la genotipificación del virus del papiloma humano en base a la sensibilidad y especificidad. ....</b>	<b>32</b>

**Índice de figuras**

<b>Figura 1. Representacion del genoma del virus del papiloma humano. ....</b>	<b>8</b>
<b>Figura 2. Funciones de los genes del virus del papiloma humano .....</b>	<b>8</b>
<b>Figura 3. Oncoproteinas del VPH y su efecto sobre el ciclo celular.....</b>	<b>11</b>
<b>Figura 4. Características anatómicas del cuello uterino.....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 5. Muertes por cancer cervicouterino en Ecuador.....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 6. Esquema de mecanismo de la PCR .....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 7. Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma. ....</b>	<b>27</b>

## **Índice de anexos**

<b>Anexo 1.</b> <i>Tabla de características de los estudios</i> .....	<b>49</b>
<b>Anexo 2.</b> <i>Evaluación la calidad de los estudios incluidos</i> .....	<b>58</b>
<b>Anexo 3.</b> <i>Evaluación de calidad de la revisión sistemática</i> .....	<b>59</b>
<b>Anexo 4.</b> <i>Informe de pertinencia del Proyecto de Integración Curricular</i> .....	<b>61</b>
<b>Anexo 5.</b> <i>Solicitud de asesor para el Trabajo de Investigación Curricular</i> .....	<b>62</b>
<b>Anexo 6.</b> <i>Certificado de traducción.</i> .....	<b>63</b>

## **1. Título**

Genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo como predictores de cáncer cervicouterino: revisión sistemática.

## 2. Resumen

El cáncer cervicouterino es la cuarta causa principal de muerte en mujeres en edad fértil a nivel mundial y como la segunda en nuestro país, esto debido a un diagnóstico tardío del virus del papiloma humano, imposibilitando un tratamiento rápido y eficiente. Es por ello que se resalta la importancia y la necesidad de implementar estrategias efectivas para reducir su impacto en la salud de las mujeres, como es la genotipificación de alto riesgo del VPH. El objetivo general de esta investigación fue realizar una revisión sistemática minuciosa para determinar la utilidad del genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo como análisis predictivo en cáncer cervicouterino. Es así que se realizó una serie de pasos para la elaboración del presente trabajo, empezando por el planteamiento de la pregunta de investigación, la realización de un prisma en la base JBI, búsqueda de datos, selección los artículos, extracción y análisis de datos aplicando criterios de inclusión y exclusión, obteniendo un total de 19 artículos los cuales se realizó la evaluación de calidad obteniendo un sesgo entre moderado y bajo. Es así que de estos estudios se obtuvieron los resultados que responden a nuestros objetivos específicos basados en la importancia de la genotipificación destacando la estratificación de riesgo, implementación de medidas profilácticas y evitar tratamientos excesivos optimizando recursos económicos y médicos. Así mismo, se comparó la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos moleculares usados en la genotipificación destacando principalmente la PCR multiplex, seguido de la de tiempo real, captura de híbridos y la de transcriptasa inversa. Es así, que para finalizar se concluyó que conocer la importancia sobre la genotipificación ayuda a la prevención del cáncer cervicouterino ampliando el conocimiento en base a las técnicas moleculares, teniendo en cuenta su sensibilidad y especificidad para un resultado óptimo y seguro.

***Palabras Clave:** Técnicas moleculares, genotipos oncogénicos, especificidad, sensibilidad y neoplasia intraepitelial cervical.*

## 2.1. Abstract:

Cervical cancer is the fourth leading cause of death in childbearing age women worldwide, and the second in our country; this is due to a late diagnosis of the human papillomavirus, making timely and efficient treatment impossible. Hence the importance and need to implement effective strategies to reduce its impact on women's health, such as high-risk genotyping of HPV. The main objective of this research was to conduct a thorough systematic review to determine the utility of high-risk human papillomavirus genotyping as a predictive analysis in cervical cancer. Thus, a series of actions were taken for the preparation of this work, starting with the approach of the research question, the realization of a prism in the JBI base, data search, articles selection, extraction and analysis of data applying inclusion and exclusion criteria, obtaining a total of 19 articles which were evaluated for quality, acquiring a range between moderate and low. This is how these studies obtained the results that respond to our specific objectives based on the importance of genotyping, highlighting risk stratification, implementation of prophylactic measures and avoiding excessive treatments, optimizing economic and medical resources. Also, the sensitivity and specificity of the different molecular methods used in genotyping were compared, mainly highlighting multiplex PCR, followed by real-time, hybrid capture and reverse transcriptase. Consequently, it was concluded that knowing the importance of genotyping helps the prevention of cervical cancer by expanding knowledge based on molecular techniques, taking into account their sensitivity and specificity for an optimal and safe result.

**Key words:** *Molecular techniques, Oncogenic genotypes, Specificity, sensitivity and cervical intraepithelial neoplasia.*

### 3. Introducción:

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN de doble cadena, circular y no envuelto, perteneciente a la familia *Papillomaviridae*. Los seres humanos son el único reservorio, y la transmisión se produce a través del contacto sexual. Los virus del papiloma humano infectan las células epiteliales basales causando varias afecciones, como verrugas anogenitales y neoplasias, por lo que es considerado un agente etiológico importante en el desarrollo de cáncer cervicouterino (Cercenado Rafael et al., 2016) (OPS/OMS, 2023).

Hasta el momento se han podido identificar alrededor de 200 genotipos de VPH los cuales se clasifican en genotipos de “alto riesgo oncogénico (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82), “bajo riesgo oncogénico (VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81) y “probable bajo riesgo” (VPH 26, 34, 40, 54, 55, 57, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 82, 83 y 84 ) (Janneth et al., 2020), de tal forma que los genotipos de alto riesgo son causantes de varios tipos de cáncer tales como: cáncer de vulva 70%, vagina 75%, ano 80%, pene 60% y orofaringe 70% (Instituto Nacional del Cáncer, 2022), sin embargo el tipo de cáncer más frecuente es el cervicouterino con un 90% de casos (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2022) .

El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias más comunes a nivel mundial, ocupando el cuarto puesto más frecuente de distintos tipos de cáncer presentes en mujeres; su incidencia y mortalidad son especialmente altas en países de ingresos bajos y medianos. Según la Organización Mundial de la salud (OMS), (2022), se estima que hubo 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes por esta enfermedad a nivel global en el año 2020. En el continente europeo el cáncer de cuello uterino se mantiene como el cuarto tipo más frecuente con más de 66 000 casos y 30 000 muertes anuales. lo que resulta en un promedio de 700 y 800 muertes anuales, equivalentes a 2 muertes diarias (Comité Asesor de Vacunas de la AEP, 2022).

En América Latina y el Caribe, el cáncer cervicouterino ocupa el segundo lugar como el tipo de cáncer más frecuente con una incidencia de 83 000 casos y 35 000 muertes anuales (OPS/OMS, 2019). Países como Perú presentan 4102 casos y 1836 muertes anuales ocupando el primer lugar (Bendezu-Quispe et al., 2020); mientras que en Colombia se registran 2050 casos y 1591 muertes anuales (Vivas Michell, 2022).

En Ecuador, el cáncer cervicouterino se sitúa como la segunda causa principal de muerte en mujeres en edad fértil. Durante el periodo comprendido entre 2015 y 2020, se reportaron 2375

defunciones y 10111 nuevos casos en el país, donde el mayor número de muertes se ubican en la provincia del Pichincha, seguido de Guayas, Imbabura, Manabí y Azuay (Aguilar Daniel et al., 2022) (Vega Crespo et al., 2020); por tanto dichas estadísticas alarmantes demuestran que el cáncer cervicouterino es un problema de salud pública resaltando la importancia y la necesidad de implementar estrategias efectivas de prevención, detección temprana y tratamiento adecuado para reducir su impacto en la salud de las mujeres. Por lo que hasta la actualidad existen diversas pruebas diagnósticas disponibles, como el papanicolau, la biopsia, la colposcopia y las pruebas inmunohistoquímicas; sin embargo, estas suelen ser utilizadas por la población femenina únicamente cuando presentan síntomas evidentes de la enfermedad, implicando ya la existencia de un carcinoma en etapa avanzada aumentando así las tasas de morbilidad y mortalidad del cáncer cervicouterino. Por ende, se hace evidente la importancia de contar con métodos de detección y predicción eficientes, como la genotipificación del virus del papiloma humano, puesto que en nuestro país este es un método de uso reducido por la población debido a la escases de recursos económicos, la falta de políticas de salud públicas y programas de educación y concientización enfocadas en la prevención y control, afectando especialmente a mujeres vulnerables expuestas a distintos factores de riesgo; es por ellos que de acuerdo a lo antes mencionado se ha formulado la siguiente pregunta de investigación: ¿El genotipado del virus del papiloma ayuda a la predicción de cáncer cervicouterino?

En relación a la genotipificación del VPH es importante mencionar que esta técnica nos permite identificar los diferentes genotipos del virus. Esta información es crucial para la identificación temprana de mujeres con un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino, lo que facilita la implementación de medidas preventivas y de seguimiento más precisas (Checa Alberto, 2017); ofreciendo varias ventajas en comparación con las pruebas diagnósticas convencionales como son la identificación de los diferentes genotipos del virus del papiloma humano, especialmente aquellos de alto riesgo que incluso son detectados en ausencia de lesiones visibles posibilitando la detección temprana y la intervención oportuna, además ayuda a diferenciar entre infecciones transitorias y persistentes, lo que contribuye a una mejor estratificación de riesgo y a decisiones de seguimiento más adecuadas (National Human Genome, 2020); todo esto gracias a la diversidad de métodos moleculares que hoy en día son utilizados para la genotificación de virus entre estos tenemos a la Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) de diferentes tipos como son la de tiempo real y multiplex y la Captura de Híbridos (HC2) (Soto Yudira, 2021).

Es por ello que se recalca la importancia de conocer que el cáncer cervicouterino representa una problemática de gran magnitud a nivel mundial, por lo que emerge la necesidad de conocer e implementar en los programas de salud el genotipado del VPH de alto riesgo, posicionándose como una herramienta prometedora y una estrategia predictiva del cáncer cervicouterino, contribuyendo a una detección temprana, un tratamiento oportuno y, en última instancia, reducir la carga de la enfermedad. Esto con el propósito de disminuir el impacto negativo del cáncer cervicouterino, mejorar la calidad de vida de las mujeres y la expansión de métodos y tecnologías que complementa las pruebas convencionales con una detección temprana, mejorar los resultados del tratamiento y salvar vidas (Yuxi Bustos et al., 2021).

Por todo lo expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo clave realizar una revisión sistemática minuciosa para determinar la utilidad del genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo como análisis predictivo en cáncer cervicouterino.



## 4. Marco Teórico:

### 4.1. Virus del papiloma humana ¿Qué es?

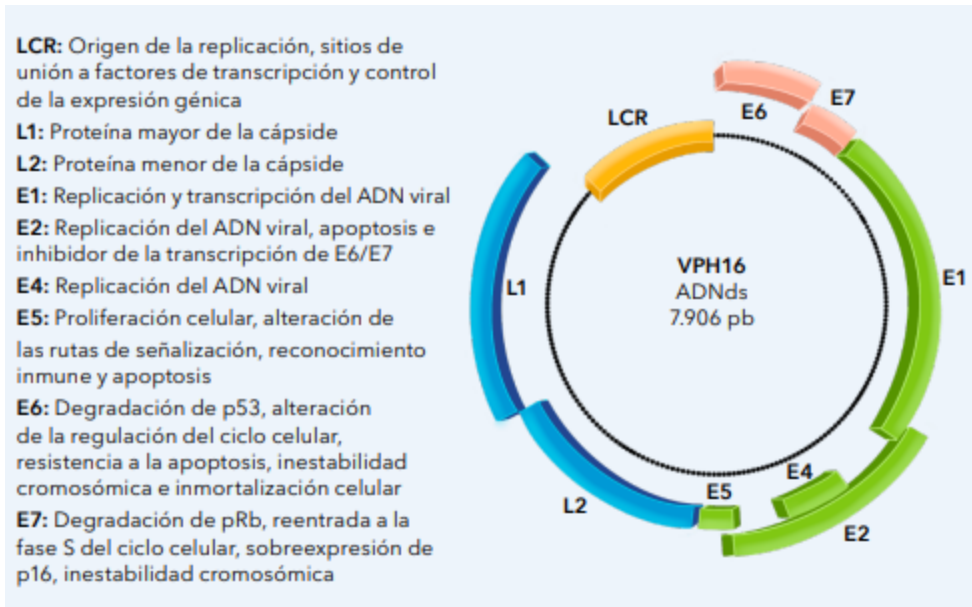
El virus del papiloma humano (VPH) es un grupo de virus que afecta a los seres humanos. Se transmite principalmente a través del contacto sexual, tanto vaginal, anal u oral, y es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en todo el mundo. Existen más de 200 tipos diferentes de VPH, algunos de los cuales pueden causar simples lesiones o neoplasias (Castro & Fournier Pérez, 2013).

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y desaparecen por sí solas sin causar problemas graves. Sin embargo, algunos tipos pueden causar verrugas genitales, que son crecimientos de tejido en la región genital (Castro & Fournier Pérez, 2013).

Además, ciertos tipos de VPH se consideran de alto riesgo porque pueden provocar cambios celulares anormales que pueden evolucionar hacia cáncer. Estos tipos de VPH están asociados principalmente con el cáncer de cuello uterino, pero también pueden causar cáncer de ano, pene, vulva, vagina y orofaringe (Castro & Fournier Pérez, 2013).

### 4.2. Genoma y estructura del virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano es un virus de ADN pertenece a la familia *Papillomaviridae* y se clasifica en 5 géneros: *alfa*, que incluye a todos los virus de alto riesgo, *beta*, *gamma*, *mu* y *un*. El virus tiene 55 nanómetros de diámetro y posee una cápside icosaédrica que contiene 2 capsómeros metaméricos; además es un virus desnudo, lo que lo hace menos antigénico (Toro Ana & Tapia Laura, 2021). El genoma del VPH se divide en tres regiones: una zona de expresión temprana (E: early), una zona de expresión tardía (L:late) y una región de control (LCR: long control region) (Toro Ana & Tapia Laura, 2021).



**Figura 1.** Representación del genoma del virus del papiloma humano (Toro Ana & Tapia Laura, 2021).

Tiene doble cadena de DNA en forma circular con aproximadamente 8.000 pares de base. El genoma del VPH tiene dos clases de genes: tempranos y tardíos. Los genes tempranos E1, E2, E4, E5, E6 y E7, que participan en la replicación viral, replicación de la transcripción y la oncogénesis, en cambio los genes tardíos L1 y L2 codifican las proteínas estructurales de la cápside (Toro Ana & Tapia Laura, 2021).

**Tabla 1.** Funciones de los genes del virus del papiloma humano.

Región	Gen	Función
<b>Región codificante</b>		
<i>Región temprana (E)</i>	E1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite la replicación episomal y actúa como helicasa replicativa.</li> </ul>
	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regula la transcripción viral; particularmente inhibe E6 y E7.</li> </ul>
	E4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une a las proteínas del citoesqueleto y rompe la red citoesquelética, contribuyendo a la deformación de las células infectadas (collocitosis).</li> </ul>
	E5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibe la apoptosis y la exposición de complejos de histocompatibilidad tipos I y II; evitando así una respuesta mediada por células T.</li> <li>Interactúa con los receptores del factor de crecimiento.</li> </ul>
	E6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une al gen supresor de tumores, p53.</li> </ul>
	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une al gen supresor de tumores de retinoblastoma (Rb).</li> </ul>
<i>Región tardía (L)</i>	L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Codifica una proteína de la cápside estructural importante (55 kDa de tamaño).</li> </ul>
	L2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Codifica una proteína de la cápside estructural menor (70 kDa de tamaño).</li> </ul>
<b>Región no codificante</b>		
<i>Región de control larga</i>	LCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Involucrado en la replicación y transcripción viral.</li> </ul>

**Figura 2.** Funciones de los genes del virus del papiloma humano (Pérez Maria, 2022)

### **4.3.Fisiopatología del virus del papiloma humano**

Los diferentes tipos de VPH que se encuentran asociados a las mucosas se subdividen en distintos grupos de acuerdo a su poder oncogénico ya sea genes de alto o bajo riesgo que pueden inducir la producción de células cancerígenas o neoplasias progresando finalmente a un cáncer cervicouterino. Los genotipos del VPH están formados de genes tempranos donde su principal función es garantizar que el material genético del VPH se replique de manera independiente y los genes tardíos ayudan a la codificación de proteínas de la cápside (Sociedad Venezolana de Oncología, 2017).

La infección del VPH empieza por una alteración del epitelio, específicamente en los queratinocitos basales a nivel cervical donde se replica y llegan a ser infectados por el VPH. Es importante mencionar que el VPH una vez penetrado en la célula inmediatamente empieza con su replicación y transcripción diseminándose en el microambiente. Además, como se ha mencionado el VPH es un ADN circular de 8 kilo bases el cual no codifica una ADN polimerasa viral ni otras enzimas que controlen la síntesis del ADN, por lo tanto, esto ayuda a que el VPH utilice toda la maquinaria genética de la célula infectada para poder realizar su replicación. Finalmente, gracias a las proteínas tempranas logran mantener su maquinaria activa y emplearla en su replicación, ejerciendo un control sobre el ciclo celular y así poder garantizar una progresión neoplásica (Sociedad Venezolana de Oncología, 2017).

### **4.4. Ciclo replicativo del virus del papiloma humano**

El ciclo celular del virus del papiloma humano se encuentra controlado en forma secuencial activando e inactivando varios grupos de enzimas denominadas “quinasas” dependiente de ciclinas (cdk). Estas cdk son responsables del control de la replicación del ADN, la reparación y la división celular, por lo que estas forman un complejo de proteínas de síntesis y destrucción en el momento del ciclo celular. Además, existen proteínas inhibitorias de cdk que ayudan a que exista un equilibrio en el ciclo celular (Sociedad Venezolana de Oncología, 2017).

Su regulación está coordinada y vigilada por proteínas codificadas del virus, realizando una integración viral junto a genes tempranos: E1 y E2, los cuales ayudan a la regulación y replicación del genoma viral. La función de la proteína E1 es de realizar la acción de helicasa rompiendo los puentes de hidrogeno en bases nitrogenadas para así permitir que otras enzimas copien el ADN;

mientras que la proteína E2 codifica una proteína para que se una al ADN viral y se regule la transcripción (Sociedad Venezolana de Oncología, 2017).

El proceso de integración del VPH a través de estas proteínas da como resultado una alteración en la expresión de proteínas viral E6 y E7 las cuales se presentan en el cáncer cervicouterino asociado al VPH. La proteína E6 del VPH tiene aproximadamente 150 aminoácidos, dos cisteínas formando un sitio de unión del zinc, además esta proteína tiene como función relevante la inactivación de la proteína supresora p53 considerada “guardián del genoma”, esta se encarga de reparar las células mutadas e inducir la apoptosis de las mismas, por lo tanto, esta interacción entre la E6 y la P53 es crucial para el proceso de transformación del cáncer cervicouterino dando una proliferación de células mutadas. La proteína E6 logra la degradación de la p53 uniéndola a una enzima “ubiquitina ligasa” siendo esta metabolizada en el proteasoma (Sociedad Venezolana de Oncología, 2017).

La proteína E7 contiene aproximadamente 100 aminoácidos con residuos carboxilo-terminal que ayuda al sitio de unión con el zinc de la misma manera que la proteína E6. Esta proteína E7 tiene la capacidad de inhibir otra proteína que es supresora de tumores denominada “retinoblastoma” (pRB) liberando factores de transcripción como el E2F promoviendo la actividad de las proteínas para el crecimiento celular, además la E7 aumenta la actividad de las ciclinas A y 3, activador de quinasas cdk 2 y así favorecer que la célula pase de una fase G1 a la S, así mismo esta proteína inhibe proteínas supresoras como la “p21” y la “p27”(Sociedad Venezolana de Oncología, 2017).

Por lo tanto, las proteínas E6 y E7 ejercen su función en la inhibición de proteínas supresoras de tumores: p53, p21, p27 y pRB, aumentando la actividad de ciclinas dependiente de quinasas conllevando todo este proceso a un crecimiento descontrolado de células mutadas que han perdido todos los puntos de chequeo o de revisión del ciclo celular (Sociedad Venezolana de Oncología, 2017).

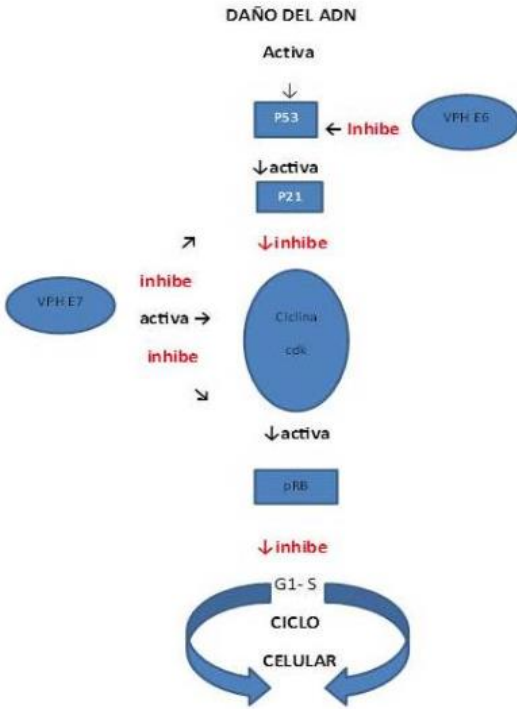


Figura 1  
Oncoproteínas del VPH y su efecto sobre el ciclo celular.

**Figura 3.** *Oncoproteínas del VPH y su efecto sobre el ciclo celular* (Sociedad Venezolana de Oncología, 2017)

#### 4.5. Clasificación de los genotipos del virus del papiloma humano

Los genotipos del virus del papiloma humano se clasifican en tres grupos:

##### 4.5.1. *VPH de alto riesgo.*

Los genes del virus del papiloma humano se consideran de alto riesgo los que se encuentran altamente asociados a lesiones precancerosas y por consiguiente el desarrollo de cáncer. Estos genotipos son responsables de la mayoría de los cánceres relacionados con el VPH especialmente el cáncer cervicouterino. Los genotipos más comunes del VPH de mayor riesgo son: (Janneth et al., 2020).

VPH-16: Este es el genotipo de VPH de alto riesgo más común y se encuentra asociado al desarrollo de distintos tipos de cáncer específicamente el de cervicouterino(Janneth et al., 2020).

VPH-18: Es otro genotipo de alto riesgo que está asociado con un mayor riesgo de cáncer cervicouterino y otros tipos de cáncer. Al igual que el VPH-16, el VPH-18 tiene una alta capacidad oncogénica (Janneth et al., 2020).

VPH-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 56, 58, 59, 68, 82: También son considerados genes de alto riesgo para cáncer cervicouterino (Janneth et al., 2020).

Por lo tanto, la genotipificación del VPH desempeña un papel crucial en la evaluación del riesgo individual y en la implementación de estrategias de prevención, detección y tratamiento adecuado para reducir la carga de enfermedades relacionadas con el VPH (Janneth et al., 2020)

#### **4.5.2. VPH de bajo riesgo**

Se ha demostrado que los genotipos del virus del papiloma humano, que se consideran de bajo riesgo, son aquellos que se encuentran menos asociados con lesiones precancerosas y en el desarrollo de cáncer. Estos genotipos se asocian a afecciones benignas como verrugas genitales, condilomas menos cancerígenos, dentro de este grupo tenemos a los más comunes que son: (Janneth et al., 2020)

VPH-6 y VPH-11: Son unos de los genotipos de bajo riesgo más común, y se asocia a verrugas genitales o condilomas. Estas lesiones son benignas y no se encuentran relacionadas con el desarrollo de cáncer (Janneth et al., 2020).

Además de los antes mencionados tenemos a los VPH-40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73 y 81 que de igual manera son considerados únicamente en lesiones benignas. Sin embargo, también entra un tercer grupo denominado “probable bajo riesgo” (VPH 26, 34, 40, 54, 55, 57, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 82, 83 y 84) los cuales según estudios permanecen al grupo de bajo riesgo, los cuales siguen en constante investigación por si alguno pueda llegar a conformar dentro de los de alto riesgo (Janneth et al., 2020).

Finalmente es importante mencionar que estos genotipos de bajo riesgo se caracterizan por un menor potencial oncogénico en comparación a los genotipos de alto riesgo, pero, aun así, pueden causar molestias y afectar la calidad de vida por la aparición de verrugas genitales, aunque su riesgo de desarrollar cáncer sea muy bajo (Janneth et al., 2020)

#### **4.6.¿Qué es el cáncer cervicouterino?**

El cáncer cervicouterino se origina en las células del cuello del útero, encontradas en la porción final, inferior y estrecha del útero que conecta al útero y a la vagina. Este tipo de cáncer puede formarse de una manera lenta o largo tiempo, su desarrollo inicia con la formación anormal de las células del útero convirtiéndose en células cancerígenas, que al no ser destruidas se diseminan a todas las áreas profundas del cuello uterino (Instituto Nacional del Cáncer, 2023).

Esta patología se cataloga multifactorial desarrollándose en el cuello uterino, a partir de lesiones intraepiteliales precursoras de alto grado juntamente con una infección de virus del papiloma humano con cofactores: biológicos y ambientales (Abrahantes Ana et al., 2019), además el cáncer de cuello uterino es una alteración celular que se caracteriza por la hiper cromasia (aumento de coloración de las células que indica cambios patológicos anormales), mitosis anormales y pleomorfismo celular que invade o no la capa basal con avance progresivo a un cáncer (Castro & Fournier Pérez, 2013).

#### **4.7.Fisiopatología del cáncer cervicouterino.**

El cáncer cervicouterino es la infección del cuello uterino por VPH de tipo oncogénico o también denominado de alto riesgo. La mayoría de las infecciones se resuelven espontáneamente, sin embargo, algunas persisten, por lo que con esta infección persistente las células epiteliales del cuello del útero progresan a una transformación maligna o mutada donde ocurre una reproducción descontrolada de estas células, inhibiendo apoptosis y promoviendo cambios en el ciclo celular dando origen a un carcinoma o invasión en la membrana basal (Venegas Gino, 2017).

El cuello del útero tiene dos partes principales: El ectocérvix que es la parte más baja del cuello uterino revestido por células delgadas y planadas denominadas células escamosas; y el endocérvix el cual es el canal que conecta a la vagina y se encuentra revestido por células glandulares que producen moco. Estas dos partes tanto el endocérvix como el ectocérvix se unen en la parte escamocolumnar o también llamada zona de transformación la cual es el área donde la mayoría de los cánceres cervicouterino comienzan (Instituto Nacional del Cáncer, 2023).



**Figura 4.** *Características anatómicas del cuello uterino* (Instituto Nacional del Cáncer, 2023).

Luego del desarrollo de células cancerígenas y lesiones precancerosas existen cambios en el epitelio y tejido cervical, como la displasia y neoplasia intraepitelial cervical (NIC), clasificándose en diferentes grados: NIC 1 (leve), NIC 2 (moderada), NIC 3 (severa), que gracias al transcurso del tiempo se origina una invasión local y metástasis diseminándose a tejidos y órganos del sistema linfático. Es importante mencionar que este tipo de cáncer desarrolla un proceso denominado angiogénesis el cual forma nuevos vasos sanguíneos y proporciona nutrientes y oxígeno al tumor ayudando a su crecimiento y propagación (Muñoz Carlos, 2018).

#### **4.8. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino**

Algunos factores de riesgo aumentan la probabilidad de padecer cáncer cervicouterino entre estos tenemos:

**Sistema inmune debilitado:** Tener un sistema inmune debilitado disminuye la capacidad de cuerpo para combatir infecciones por VPH, ser una persona inmunodeprimida hace que la infección persista y se desarrolle un cáncer cervicouterino debido no solo a la poca respuesta del propio cuerpo sino también a la toma de medicamentos inhibitorios del sistema inmune (Instituto Nacional del cáncer, 2023).

**Fumar o exponerse al humo del tabaco:** Los productos del tabaco contienen sustancias dañinas para el ADN en las células del cuello uterino (Instituto Nacional del cáncer, 2023).



Vida sexual a temprana edad: Esto se debe a la inmadurez de las células del cuello uterino lo que al estar expuestas al virus del papiloma humano es más riesgoso y perjudicial para su salud para el desarrollo de cáncer (Instituto Nacional del cáncer, 2023).

Uso de anticonceptivos orales: Los anticonceptivos son medicamentos que contienen hormonas, los cuales al ser usados por un tiempo prolongado aumenta la posibilidad de tener cáncer cervicouterino esto debido a que estos medicamentos cambian la susceptibilidad de las células del cuello del útero a una infección persistente por los tipos de VPH de alto riesgo (Instituto Nacional de cáncer, 2018)(Instituto Nacional del cáncer, 2023).

No haberse colocado la vacuna contra el VPH: Esta vacuna es muy eficaz para algunos tipos de VPH de alto riesgo como son: 16,18,31,33,42,52 y 58 y ayuda también a la prevención de verrugas genitales, por lo que las personas que no se colocan esta vacuna corren un alto riesgo de infectarse, además es importante aclarar que esta vacuna es más eficiente colocarla antes del inicio de vida sexual para que así el riesgo y la eficacia de la vacuna sea mejor (Instituto Nacional del cáncer, 2023).

Es relevante tener en cuenta que la presencia de uno o más factores de riesgo en algunos casos no significa que se desarrollara cáncer de cuello de útero, pero si aumenta las posibilidades, por lo tanto, la prevención, vacunación y detección periódica junto con un tratamiento oportuno de lesiones precancerosas son importantes para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino.

#### **4.9. Estadísticas y epidemiología del cáncer cervicouterino**

El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias más comunes a nivel mundial, ocupando el cuarto puesto más frecuente de distintos tipos de cáncer presentes en mujeres; su incidencia y mortalidad son especialmente altas en países de ingresos bajos y medianos. Según la Organización Mundial de la salud (2022), se estima que hubo 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes por esta enfermedad a nivel global en el año 2020. En el continente europeo el cáncer de cuello uterino se mantiene como el cuarto tipo más frecuente con más de 66 000 casos y 30 .000 muertes anuales. lo que resulta en un promedio de 700 y 800 muertes anuales, equivalentes a 2 muertes diarias (Comité Asesor de Vacunas de la AEP, 2022).

En América Latina y el Caribe, ocupa el segundo lugar como el tipo de cáncer más frecuente con una incidencia de 83 000 casos y 35 000 muertes anuales (OPS/OMS, 2019). Países como Perú presentan 4102 y 1836 muertes anuales (Bendezu-Quispe et al., 2020); mientras que en Colombia se registran 2050 casos y 1591 muertes anuales (Vivas Michell, 2022).

En Ecuador, se sitúa como la segunda causa principal de muerte en mujeres en edad fértil. Durante el periodo comprendido entre 2015 y 2020, se reportaron 2375 defunciones y 10111 nuevos casos en el país, donde el mayor número de muertes se ubican en la provincia del Pichincha, seguido de Guayas, Imbabura, Manabí y Azuay; siendo la mayoría procedentes de la zona urbana (Aguilar Daniel et al., 2022) (Vega Crespo et al., 2020).

Gráfico N° 1. Muertes por cáncer de cuello uterino, porcentaje y tasa por 100 mil mujeres >19 años. Ecuador, año 2018.



Figura 5. Muertes por cancer cervicouterino en Ecuador (Vega Crespo et al., 2020)

#### 4.10. ¿Qué es y aplicaciones de la genotipificación?

La genotipificación es el proceso que ayuda a determinar la composición genética de un individuo mediante un análisis de su secuencia de ADN y comparándolo con una secuencia de referencia (Checa Alberto, 2017).

El uso de la genotipificación tiene diferentes aplicaciones novedosas e investigativas como, por ejemplo: la evaluación del genoma completo y la medición de su secuenciación para evidenciar variantes genéticas; así también el estudio de la asociación genotipo-fenotipo, estudios en la

regulación genética y condiciones de enfermedades, evaluación de marcadores en genomas completos para evidenciar variantes genéticas, detección de genes y regiones genómicas (García Ale, 2019).

Además este método nos ayuda a la investigación de enfermedades genéticas conocidas y nuevas permitiéndonos identificar variantes genéticas con enfermedades hereditarias o específicas, así también, tiene uso en la farmacogenómica para analizar las respuestas de un individuo a ciertos medicamentos, y así realizar una personalización de la farmacología minimizando efectos adversos y mejorando la eficacia del medicamento, así mismo en el diagnóstico de enfermedades infecciosas por microorganismos estudiando su diversidad genética y evolución (García Ale, 2019).

#### ***4.10.1. Ventajas de la genotificación en el virus del papiloma humano***

La genotificación como hemos podido ver tiene un sin número de aplicaciones sin embargo en el caso del virus del papiloma humano nos sirve como herramienta muy importante para el estudio de esta infección viral, ya que gracias a este método permite la identificación y el análisis de los diferentes genotipos del VPH especialmente en los de alto riesgo, permitiendo además conocer la prevalencia de estos tipos en la población, identificar tendencias, cambios, y así poder tener mayor efectividad en las estrategias de prevención y control (Padilla-España et al., 2016).

Además nos ayuda a dar un mejor enfoque en las investigaciones científicas para estudiar la biología del virus, la epidemiología molecular, las interacciones con el huésped, personalizar el tratamiento médico conociendo las variantes genéticas de un paciente se ajusta los tratamientos como la vacunación evaluando la efectividad de las mismas determinando genotipos presentes en la población y monitorear los cambios después de la introducción de la vacunación maximizando así la eficacia y minimizando los posibles efectos secundarios (Padilla-España et al., 2016).

Por lo tanto, la genotificación del VPH es una herramienta esencial para identificar y analizar genotipos específicos del virus, teniendo implicaciones importantes en la vigilancia, tratamiento y evaluación de cada mujer logrando el desarrollo de nuevos métodos para así evitar altas tasas de morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida de cada paciente (Padilla-España et al., 2016).

## **4.11. Diagnóstico de laboratorio**

### ***4.11.1. Fase preanalítica***

#### **4.11.1.1. Detección del VPH (toma de muestra).**

La toma de muestra se la realiza con personal altamente capacitado resguardando siempre la integridad de la mujer, en este tipo de pruebas se tiene que tener en cuenta indicaciones previas como son: no uso de cremas, óvulos, duchas vaginales, medicamentos por vía vaginal, tampones, etc. 2 o 3 días antes; así mismo no tener relaciones sexuales en esos mismos días (American Society of Clinical Oncology, 2018).

En el proceso de la toma de muestra la paciente debe recostarse en una camilla ginecológica y permanecer tranquila mientras el personal de salud a cargo toma la muestra donde se realizará con ayuda de un espejulo, para tener una mejor visualización, así también tomará dos muestras una del ectocérvix y otra del endocérvix donde podrá visualizar la zona del cuello uterino de manera macroscópica y poder hacer su reporte (OPS et al., 2016).

Finalmente es importante que la muestra este conservada a temperatura ambiente y no colocar ningún tipo de soluciones a excepción del suero fisiológico (OPS et al., 2016).

## **4.12. Fase Analítica**

### ***4.12.1. Métodos de diagnósticos convencionales***

#### **4.12.1.1. Citología de Papanicolau.**

La prueba del Papanicolau o citología vaginal se usa de manera frecuente para poder detectar cambios prematuros en las células que desencadenan cáncer cervicouterino, la muestra que se obtiene es del cuello uterino donde se la coloca en un portaobjeto o frasco con soluciones que conservan la muestra como suero fisiológico, para luego ser examinada por un microscopio en el área de patología (American Society of Clinical Oncology, 2018).

La interpretación de los resultados se reportaran en: normal el cual significa que no se detectó cambios celulares, sin embargo, es importante mencionar que así exista este resultado se debe seguir realizándose cada año porque pueden existir futuros cambios; otro reporte es incierto el cual significa que pueden existir células anormales en el cuello del útero pero puede estar relacionado con cambios de vida como embarazo, menopausia o alguna infección; el reporte anormal es aquel en el que se detectó cambios celulares que pueden ser clasificados en leves o

graves, sin embargo, esto no podría indicar cáncer cervicouterino sino infección por VPH, pero en este caso es importante la complementación de pruebas y en la mayoría de casos la genotipificación (Centros para el control y la prevención de enfermedades, 2022).

#### **4.12.1.2. Colposcopia.**

La colposcopia es un examen que ayuda al estudio de manera detallada de la vulva, vagina y cuello uterino, la finalidad de esta prueba es confirmar posibles lesiones que se diagnosticaron por un Papanicolau o citología cervical o tras haber tenido un resultado positivo por el virus del papiloma humano (Martín Ana, 2021).

Esta prueba se realiza mediante el uso de un colposcopio y líquidos específicos que sirven para limpiar el área y que sea más eficaz; es un examen indoloro donde con la ayuda de un espejulo permite realizar una visualización más detallada del cuello uterino, posteriormente se aplica una solución a base de ácido acético y lugol para poder distinguir cambios en el epitelio. En caso de que se evidencia resultados anormales se lleva a cabo un proceso adicional denominado biopsia (Martín Ana, 2021).

#### **4.12.1.3. Biopsia.**

Una biopsia es un procedimiento donde se realiza la extracción de tejidos del cuello uterino para poder analizar si existen condiciones anormales o precancerosas. Existen diversos tipos de biopsia como son de perforación donde una hoja circular perfora el tejido; la biopsia cónica es aquella donde se utiliza un bisturí para extraer una porción grande del tejido y el legrado endocervical el cual se utiliza un material denominado “cureta” que raspa el canal vaginal (Trevino Heather, 2019)

El proceso general de la realización de una biopsia inicia principalmente con la colocación de la paciente en la camilla ginecológica, y el uso del espejulo, además se utiliza un colposcopio el cual es un microscopio especial para ver el tejido del cuello uterino que será colocado en la abertura vaginal, luego se localizará las áreas afectadas las cuales serán limpiadas con una solución como se había mencionado acida acética que hará que los tejidos se pongan blancos para poder visualizar las células anormales, seguidamente dependerá de la forma y el tamaño de estas células para poder saber qué tipo de biopsia se va a realizar, para que finalmente sea enviado analizar (Trevino Heather, 2019).

Es importante señalar que este tipo de procedimientos puede presentar algunas complicaciones tales como infecciones o hemorragias por lo que es importante que exista un personal capacitado en este tipo de procesos (Trevino Heather, 2019).

#### **4.12.1.4. Inmunohistoquímica.**

Los estudios inmunohistoquímicos son un procedimiento histopatológico que se realiza en base a anticuerpos para detectar antígeno en un corte o en alguna sección del tejido. Este estudio se realiza con reacciones antígeno/anticuerpo ayuda a visualizar esta unión mediante fluoróforos y enzimas para ser observadas por un microscopio óptico. La finalidad de esta prueba es ayudar al diagnóstico de células anormales presentes; existen dos métodos inmunohistoquímicos los directos: donde el anticuerpo específico se une con la sustancia que se quiere detectar y se visualiza en el microscopio e indirectos los cuales muestran una señal del anticuerpo ampliando capas de anticuerpos marcados (Savia, 2019).

Es importante que cada tejido sea recogido de manera adecuado para poder realizar su método de fijación de parafinas manteniendo sus características morfológicas, luego se desparafina e hidrata las secciones del tejido y se realiza una recuperación de antígenos, se realizan incubaciones para visualizar la unión antígeno-anticuerpo; es decir el anticuerpo se mezcla con componentes celulares de un tumor (Savia, 2019). En el cáncer cervicouterino se determinan dos parámetros importantes de inmunohistoquímica el p16 y el Ki-67 los cuales son biomarcadores con una alta precisión en diagnosticar a mujeres con VPH que pueden presentar cáncer cervicouterino en los siguientes 5 años y poder identificar y estratificar el grado de la enfermedad (Instituto Nacional del cáncer, 2018).

### **4.13. Métodos moleculares**

#### ***4.13.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)***

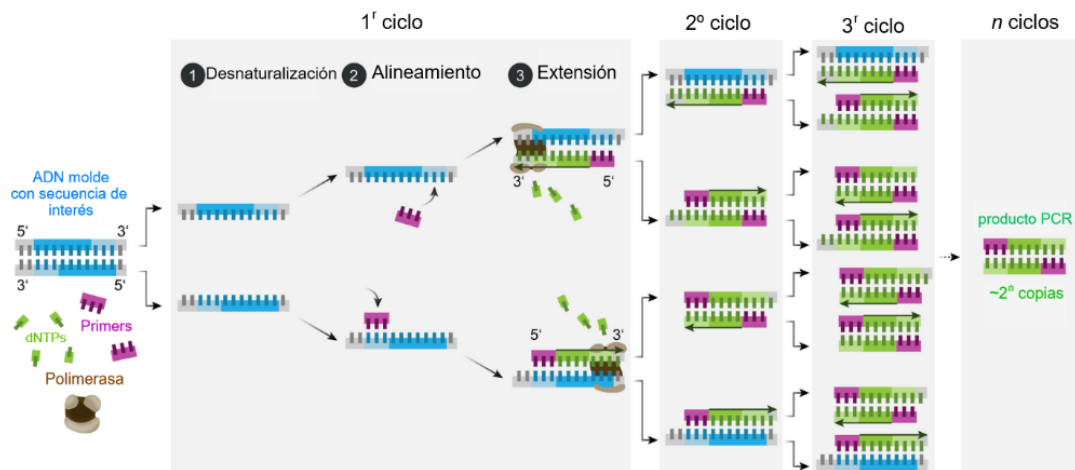
La reacción en cadena de la polimerasa es una técnica de biología molecular que permite amplificar de manera rápida millones de copias de una región específica del ADN, es decir, tiene como propósito hacer muchas copias de un fragmento de ADN desde un segmento molde obtenido varias amplificaciones resultantes. Los materiales que usa una PCR son los dinucleótidos trifosfatos (dntp) que están compuestos por las 4 bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y timina, también se utilizan cebadores los cuales son oligonucleótidos que se unen al ADN molde y sirven como punto de inicio para iniciar la síntesis del ADN, estos sirven para determinar la

región que se desea amplificar, de igual manera se utilizan ADN polimerasa por lo que la que ayuda a la amplificación es la denominada, entre otros equipos para su lectura (Megía Rubén, 2020).

Este método o reacción se divide en tres pasos indispensables: desnaturalización, anillamiento y elongación cada uno a un grado de temperatura correspondiente:

La PCR se compone con varios ciclos que se repiten 30 veces, cada ciclo comprende el paso de la desnaturalización donde la doble hebra de ADN se separa dando dos hebras de ADN monocatenario, este paso se logra con el aumento de la temperatura a 95 grados, el siguiente paso es el anillamiento donde se hace la utilización de cebadores o primers, aquí se disminuye la temperatura de 55 a 65 grados para favorecer esta unión al ADN monocatenario, es importante mencionar que los cebadores o primers solo se unen al ADN de forma específica por lo que la amplificación ocurrirá solo de la región de interés, luego se vuelve ajustar la temperatura a 72 grados para que la ADN polimerasa actúe con los cebadores, y para que esta utilice como molde el ADN monocatenario y añada los cebadores y los dinucleótidos trifosfatos (dntps) complementarios a la cadena molde, finalmente una vez que se ha realizado un ciclo se repite todos los pasos de nuevo (Megía Rubén, 2020).

Por lo tanto, la PCR obtiene múltiples copias de la región objetivo de ADN los cuales se pueden analizar mediante una variedad de métodos como son la electroforesis en gel, genotipado y secuenciación por lo que este método tiene una gama de aplicaciones especialmente en el virus del papiloma humano (Megía Rubén, 2020).



**Figura 6.** Esquema de mecanismo de la PCR (Ramirez Alejandro, 2022).

#### **4.13.2. Tipos de PCR**

Existen distintos tipos de PCR que son los siguientes:

PCR aninada: Este tipo de PCR es una variante básica que utiliza dos pares de cebadores, primeramente, se realiza la amplificación de una región del genoma para que luego se concrete la región mediante una segunda amplificación más específica. Este tipo de PCR se utiliza únicamente para amplificar fragmentos muy específicos del genoma (Megía Rubén, 2020).

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR): Convierte el ARN de una muestra en ADN, utilizando una transcriptasa inversa la cual es una enzima que se utiliza por los retrovirus, sus aplicaciones son específicamente para conocer si un gen se encuentra expresando en una muestra biológica o para poder genotipar diferentes virus de ARN (Megía Rubén, 2020).

PCR cuantitativa o qPCR en tiempo real: Permite medir en tiempo real la cantidad de fragmentos que se producen, se utiliza especialmente para analizar la expresión de genes (Megía Rubén, 2020).

PCR múltiplex: Se utilizan amplificaciones simultaneas de más de un fragmento de ADN, aquí se usan varios cebadores diferentes (Megía Rubén, 2020).

PCR digital: Es considerada como una de las últimas generaciones, y se basa en separar cada muestra en múltiples participaciones por lo que la reacción de amplificación se produce de manera independiente (Megía Rubén, 2020).

#### **4.13.3. Sistema de híbrido de captura (SHC)**

La captura de híbridos es la prueba más antigua que es utilizada en una diversidad de estudios, la finalidad de este método es detectar el VPH-AR con los 13 genotipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) con el uso de sondas, es decir permite la identificación de híbridos de ADN con sondas de ARN, las células tomadas en la muestra se someten a una solución alcalina desnaturizante, seguidamente se utilizan sondas de ARN que corresponden a los 13 produciendo la formación de un híbrido ADN viral-ARN. Esta hibridación se llega a identificar con anticuerpos específicos junto una solución quimio-luminiscente produciendo una emisión de luz directamente



proporcional a la presencia de híbridos por lo que para la lectura de este método se necesita un iluminómetro (OPS et al., 2016).

La lectura final se realiza con la emisión de señal de quimio-luminiscencia reportando la prueba como positiva o negativa, la interpretación de sus resultados son que si existe un resultado positivo la mujer presenta una infección por alguno de los 13 tipos de VPH-AR, sin embargo la limitante de esta prueba es que no se puede saber con certeza que tipo de genotipo es o si tiene varios de los mismos, así mismo este método no está diseñado para obtener un resultado cuantitativo (OPS et al., 2016).

#### ***4.13.4. Southern blotting***

El Southern Blot es un método molecular utilizado para el estudio del ADN purificado extraído de una muestra biológica (lesiones, tejido, sangre, etc.), permite detectar la secuencia de ADN con la técnica de electroforesis en gel de agarosa con el fin de separar fragmentos de acuerdo a su longitud y transfiriéndolos a una membrana donde se efectúa la hibridación en sonda (National Human Genome, 2023).

El proceso de este método molecular inicia con la extracción del ADN, de cualquier tejido o líquido corporal; el material genético extraído de la muestra se trata con una endonucleasa de restricción la cual es una enzima que corta el ADN bicatenario en la secuencia 5'-GGCC-3' donde se encuentre una secuencia característica; luego tras la digestión del ADN, los fragmentos resultantes se separan según su tamaño mediante la electroforesis en geles de agarosa, en este paso las moléculas del materia genético que poseen carga negativa migran hacia el electrodo positivo, donde las moléculas menores se mueven más rápido a través de los poros del gel y las molécula de mayor tamaño más lento dando como resultado una separación continua de fragmentos de acuerdo a su tamaño (National Human Genome, 2023).

Luego de la electroforesis, las moléculas de ADN se desnaturalizan en el gel de agarosa, impregnándose a su vez una disolución alcalina, por lo que tras la neutralización el ADN monocatenario se transfiere a la superficie de una membrana de nailon, realizándose una copia. (National Human Genome, 2023)

#### ***4.13.5. Hibridación in situ (HIS)***

La hibridación in situ es un método que detecta y visualiza la presencia o ubicación de secuencias específicas de ácidos nucleicos (ADN o ARN), por lo tanto, su principio se basa en la complementariedad de bases nucleotídicas. En esta técnica se utiliza una sonda de ácido nucleico marcado ya sea con un etiquetado fluorescente o radioactivo que se hibrida con la secuencia del ácido nucleico objetivo de la muestra, por lo tanto, la sonda se diseña de forma que se complementa a la secuencia de interés (Megias Molist, 2023)

Existen diferentes variantes de hibridación in situ como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), que utiliza sondas marcadas con fluoróforos para visualizar las secuencia objetivo. Además, se puede utilizar la hibridación in situ radioactiva (RISH). Por lo tanto, la hibridación in situ se utiliza ampliamente en la investigación especialmente en la expresión génica, alteraciones cromosómicas, detección de patógenos y análisis de distribución de moléculas específicas (Megias Molist, 2023).

## 5. Metodología:

### 5.1. Diseño de estudio:

Revisión sistemática de la literatura

### 5.2. Criterios de elegibilidad (PICO)

Para el desarrollo del presente estudio se consideraron las pautas del sistema Cochrane (Sgarbossa et al., 2022). Los criterios de elegibilidad se realizaron a través del formato PICO (**P.** Population, **I.** Intervention, **C.** Comparison, **O.** Outcome) sobre la pregunta de investigación planteada, quedando de la siguiente manera:

**Población:** Mujeres con virus de papiloma humano

**Intervención:** Genotipado del virus del papiloma humano para identificar los genes oncogénicos predictores de cáncer cervicouterino

**Comparación:** No aplica

**Resultados:** Determinar si la realización de un genotipado de alto riesgo de VPH ayuda a predecir cáncer cervicouterino

**Pregunta de investigación:** ¿El genotipado del virus del papiloma ayuda a la predicción de cáncer cervicouterino?

✓ **Criterios de inclusión:**

- Estudios que se encuentren en inglés y español
- Estudios desde el año 2013 hasta el 2023
- Estudios que contribuyan al cumplimiento de los objetivos planteados.
- Estudios que sean de libre acceso.
- Estudios cualitativos, transversales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, casos y controles, y de precisión diagnóstica.

✓ **Criterios de exclusión:**

- Artículos que estén incompletos o en otros idiomas que no puedan tener una traducción precisa.
- Estudios donde no se obtenga información importante y por lo tanto los objetivos no llegan a cumplirse
- Estudios que se encuentren fuera de los años establecidos es decir publicaciones anteriores al año 2013.

- Literatura gris
- Estudios que no tengan información sobre los métodos moleculares utilizados para la genotipificación del VPH.

### **5.3.Fuentes de información:**

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos: Scielo, ELSEVIER, artículos científicos, página de la OMS/OPS, PubMed, Redalyc. La búsqueda se ejecutó a partir del año 2013. No se consideró literatura gris para esta revisión.

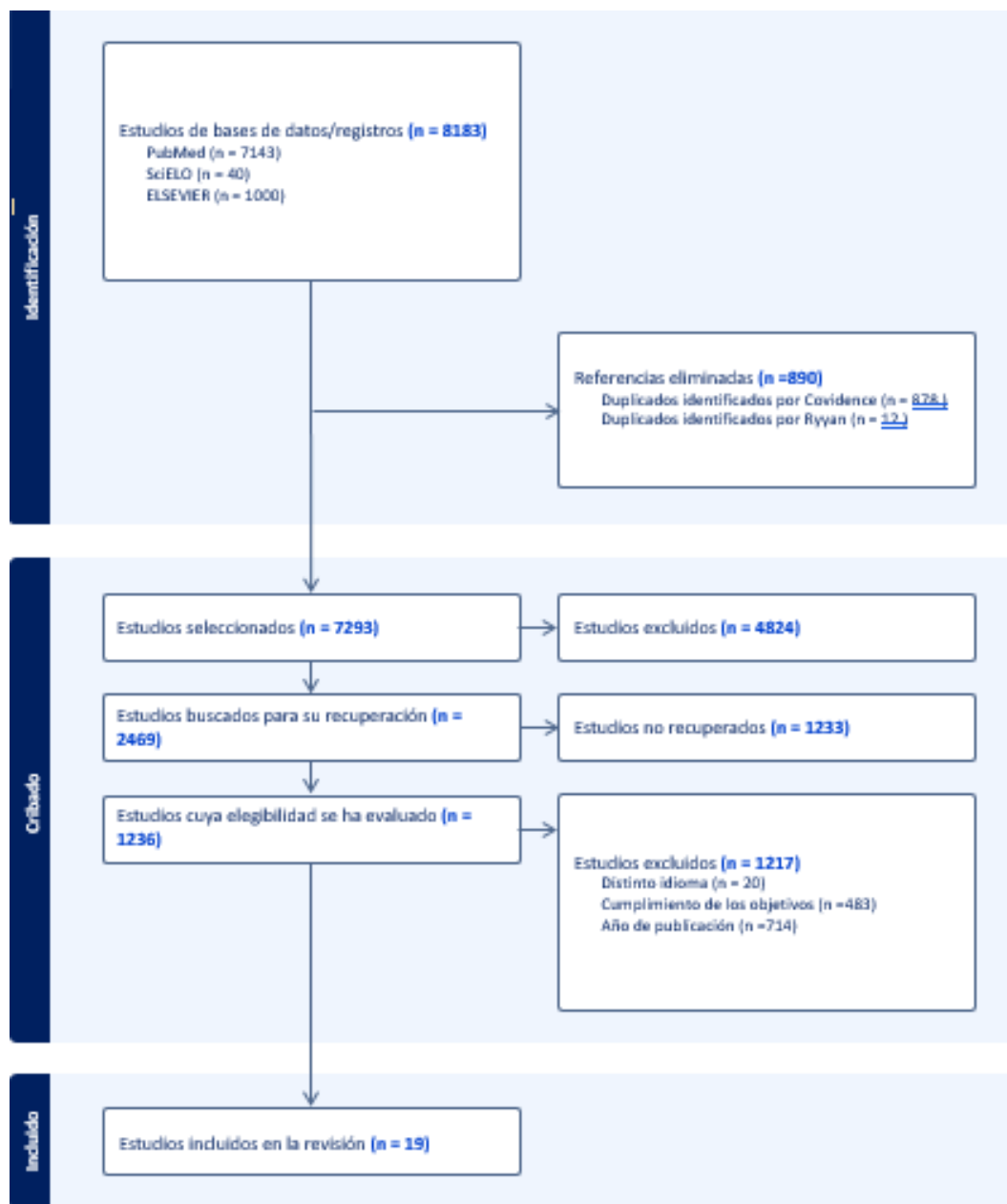
### **5.4.Estrategias de búsqueda y selección de estudio:**

Para la identificación y búsqueda de las publicaciones se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (Page et al., 2021). Para la búsqueda de la información se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings): “Genotipado”, “virus del papiloma humano”, “cáncer cervicouterino”, “técnicas moleculares”, “PCR”; estos fueron asociados a través de los operadores booleanos AND/OR, Las combinaciones de búsqueda serán:

- ((papillomavirus) AND (genotyping)) AND (cervical cancer)
- ((molecular techniques) and (HPV)) and (diagnostic)
- ((papilloma virus) and (PCR)) and (cervical cancer)

Para esta revisión sistemática, se seleccionaron los textos en inglés y español publicados en los últimos 13 años.

Se obtuvo un total de 8183 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed= 7143, SciELO= 40, ELSEVIER=1000). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence (van der Mierden et al., 2019) para la eliminación de duplicados y Ryyan (Rethlefsen et al., 2021) para verificar que no hubiera quedado ningún duplicado, además de realizar las demás etapas de cribado. Después de depurar y eliminar los duplicados, se determinaron 7293 estudios. Posteriormente, se recuperó un total de 2469 artículos relevantes que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o resumen; después, se obtuvo un total de 1236 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Después de examinar los artículos completos, 1217 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión; finalmente, los artículos restantes (n = 19) fueron seleccionados para esta revisión (Figura 7).



**Figura 7.** *Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma.*

### 5.5. Proceso de recopilación y extracción de datos.

Con el listado final de los artículos seleccionados, se procedió a recopilar la información más relevante, elaborando una tabla de características (Anexo 1), en donde se colocaron los datos principales de cada artículo, como: título, autor, año de publicación y

población de estudio, lo que permitió obtener de manera sintetizada la información para su posterior análisis.

## **5.6.Lista de Datos**

Se establecieron variables en cada estudio para poder dar respuesta a los objetivos planteados en la presente revisión sistemática tales como: genotipado, cáncer cervicouterino, métodos moleculares y neoplasia intraepitelial cervical.

## **5.7.Evaluación de la calidad**

### **5.7.1. Riesgo de sesgo entre los estudios**

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta JBI para estudios de precisión diagnóstica, transversales, casos y controles y revisión sistemática (Santos et al., 2018). Las revisiones sistemáticas de JBI están dirigidas a proporcionar una síntesis completa y objetiva de un gran número de estudios. Dicha revisión sistemática busca sintetizar y resumir los conocimientos existentes, es por ende que lo realiza mediante una serie de preguntas dependiendo el tipo de estudio, para así calificar mediante un porcentaje su riesgo de sesgo el cual se desarrolla de la siguiente manera: mayor a 70 % se designa como un riesgo de sesgo bajo, entre 50-69% riesgo moderado, y menor de 50% indica un riesgo de sesgo alto. Es así que se evaluaron 19 estudios donde 17 fueron calificados como sesgo bajo y 2 con sesgo moderado, lo que indica fiabilidad en sus resultados. De la misma forma la presente evaluación individual de la calidad de los estudios se detalla en el Anexo 2

### **5.8.Evaluación de la calidad de la revisión sistemática.**

En la presente revisión sistemática se evaluó el riesgo de sesgo en la declaración PRISMA, la cual es una guía de presentación de informes diseñadas para abordar los problemas en la publicación de una revisión sistemática la cual proporciona orientación en cada ítem para la publicación (Page et al., 2021).

Es así que se dio cumplimiento mediante una lista de verificación que asigna un valor de sesgo: bajo, moderado o alto. La presente revisión fue evaluada rigurosamente en la cual se pudo evidenciar un sesgo bajo en cada punto de la tabla la cual se detalla en el Anexo 3.

## **5.9.Síntesis de resultados**

La información interpretada se presente de forma sistemática en tablas según las variables que den respuesta a los objetivos planteados. Se redactó la importancia de la genotipificación y se comparó la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos moleculares utilizados.

## 6. Resultados

A continuación, se presentan los resultados obtenidos a partir del análisis de los artículos incluidos en esta revisión sistemática. Los hallazgos se han organizado y detallado en función de cada uno de los objetivos planteados en este estudio, con el fin de proporcionar una visión clara y completa de las conclusiones alcanzadas. Se han extraído datos relevantes y se ha realizado un análisis exhaustivo para responder a las preguntas de investigación planteadas. A través de esta estructuración, se facilitará la comprensión y la interpretación de los resultados, permitiendo una evaluación más precisa de la temática abordada en esta revisión sistemática. Por ende, en el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica usando diferentes bases de datos tales como: Pubmed, Scielo y ELSEVIER, donde se recopilaron 19 artículos finales que darán respuesta a los objetivos planteados en el presente trabajo.

De esta manera para dar respuesta al primer objetivo específico basado en describir la importancia de la genotipificación del HPV se encontraron 8 artículos que comprenden los años 2013-2023. Para ello todos los autores como Yamasaki et al., (2019), Bonde et al., (2020), Gage et al., (2013), Huh et al., (2015), Broquet et al., (2022), Pairoj Junyangdikul et al., (2013) Silva-Caso et al., (2014) y Khunamornpong et al., (2016) mencionan que la relevancia de este método molecular se basa en ayudar a la estratificación de riesgo en las mujeres, evaluando el papel de los genotipos de alto grado conociendo su patogénesis, clasificación y su potencial oncogénico, además, según Bonde et al., (2020) y Broquet et al., (2022) señalan que también contribuye a evitar tratamientos innecesarios en mujeres debido a su alta sensibilidad, igualmente Pairoj Junyangdikul et al., (2013) indica que la genotipificación sirve de manera eficiente para reducir costos al obviar la necesidad de realizar una confirmación por colposcopia y prevenir falsos negativos asociados a una citología tradicional permitiendo la optimización de recursos sanitarios a largo plazo.

**Tabla 1.** *Importancia de la genotipificación del VPH*

NRO	AUTOR	AÑO	RESULTADOS
1	Pairoj Junyangdikul et al.	2013	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduce falsos negativos de una citología convencional</li><li>• Previene el CCU añadiendo conocimiento de la distribución del</li></ul>



			genotipo del VPH necesaria para la vacunación profiláctica
2	Gage et al.,	2013	• Ayuda a la estratificación del riesgo
3	Silva-Caso et al.,	2014	• Determina los genotipos de la infección por VPH • Permite implementar medidas profilácticas que tienen impacto en la enfermedad y en el desarrollo de malignidad cervical.
4	Huh et al.,	2015	• Detecta antes una NIC de alto grado y facilita el uso eficiente de los recursos sanitarios a largo plazo. • Optimiza y mejora la estratificación y protección contra el cáncer de cuello uterino.
5	Khunamornpong et al.,	2016	• Reconoce la distribución de los genotipos del VPH y el potencial oncogénico • Sirve como estrategia de clasificación del genotipo para mujeres con VPH positivo • Reducir el uso de la citología.
6	Yamasaki et al.,	2019	• Ayuda a conocer la patogénesis del VPH y los VPH-LR que causan condilomas y adenocarcinomas. • Evalúa el papel del VPH en los adenocarcinomas
7	Bonde et al.,	2020	• Estratificación de riesgo de genotipos de alto riesgo • Reduce el costo de la confirmación basada en colposcopia

---

			• Ayuda a que no exista un tratamiento excesivo.
--	--	--	--

---

8	Broquet et al.,	2022	• Ofrece una alta sensibilidad reduciendo un tratamiento excesivo en un entorno con recursos limitados.
---	-----------------	------	---

---

*Nota:* CCU: Cáncer cervicouterino, VPH-LR: VPH de alto riesgo, NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

Por otra parte, para dar respuesta al segundo objetivo, se realizó un análisis comparativo en base a los métodos moleculares, por lo que se obtuvieron 12 artículos que comprendían los años 2013-2023; dentro de los diferentes métodos se encontraron: Captura de híbridos, APTIMA en detección de ARN viral, PCR multiplex y PCR en tiempo real, en los cuales se compara su sensibilidad y especificidad correlacionando con el grado de neoplasia intraepitelial cervical.

Es por eso que de todos los artículos que realizan PCR, destaca principalmente la PCR multiplex, ya que Yamasaki et al., (2019) obtuvo una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 94,60 % para NIC 3, sin embargo, dentro de los tipos de PCR; también la técnica de tiempo real sobresale por determinar una sensibilidad del 98,3 % con una especificidad del 93.6 % para NIC 3 (Hesselink et al., 2016).

Así mismo, se identificaron seis estudios que emplearon la técnica de captura de híbridos, de los cuales destaca principalmente el de Aboul-Fotouh & Hana (2013) demostrando una sensibilidad del 98,7 % y una especificidad del 87.9 % para una neoplasia intraepitelial de grado 2 y una sensibilidad del 100 % y especificidad del 85.3 % para un NIC 3.

Finalmente tenemos el método de transcriptasa inversa que determina el ARN viral el cual según Iftner et al., (2015), demuestra una sensibilidad del 87.8 % y una especificidad del 96.1 % siendo también un método eficaz para la genotipificación, aunque con una sensibilidad más baja a comparación de los demás.

**Tabla 2.** *Comparación de los diferentes métodos utilizados en la genotipificación del virus del papiloma humano en base a la sensibilidad y especificidad.*

<b>NRO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>AÑO</b>	<b>RESULTADOS</b>
1	Aboul-Fotouh & Hana,	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad HC2: 98,7 % NIC 2 y 100 % NIC 3</li> <li>• Especificidad HC2: 87,9 % NIC 2 y 85,3 % NIC 3</li> </ul>
2	White et al.,	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad HC2: 90,5 % NIC 2 y 98,0 % NIC 3</li> <li>• Especificidad HC2: 80,2 % NIC 2 y 83,0 % NIC 3</li> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 90 % NIC 2 y 100 % NIC 3</li> <li>• Especificidad RT-PCR: 55,5 % NIC 2 y 84,5 % NIC 3</li> </ul>
3	Cuzick et al.,	2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 94,0 % NIC 2</li> <li>• Especificidad RT-PCR: 58,5 % NIC 2</li> </ul>
4	Iftner et al.,	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad HC2: 93,2 % NIC 3</li> <li>• Especificidad HC2: 79,9 % NIC 3</li> <li>• Sensibilidad TI: 87,8 % NIC 3</li> <li>• Especificidad TI: 96,1 % NIC 3</li> </ul>
5	Diaz De Vivar et al.,	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad HC2: 71,4 % NIC 3</li> <li>• Especificidad HC2: 65,7 % NIC 3</li> </ul>
6	Hesselink et al.,	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 98,3 % NIC 2</li> <li>• Especificidad RT-PCR: 93,6 % NIC 2</li> </ul>
7	Tewari et al.,	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad HC2: 78,5 % NIC 2 y 85,3 % NIC 3</li> <li>• Especificidad HC2: 56,2 % NIC 2 y 54,7 % NIC 3</li> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 82,7 % NIC 2 y 87,5 % NIC 3</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especificidad RT-PCR: 57,5 % NIC 2 y 55,5 % NIC 3</li> </ul>
<b>8</b>	Yamasaki et al.,	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad PCR MTX: 100 % NIC 2</li> <li>• Especificidad PCR MTX: 94,60 % NIC 2</li> </ul>
<b>9</b>	Wright et al.,	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad HC2: 82,9 % NIC 2 y 85,7 % NIC 3</li> <li>• Especificidad HC2: 61,4 % NIC 2 y 59,5 % NIC 3</li> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 85,7 % NIC 2 y 91,4 % NIC 3</li> <li>• Especificidad RT-PCR: 64.1 % NIC 2 y 82,0 % NIC 3</li> </ul>
<b>10</b>	Ejegod et al.,	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 90 % NIC 2</li> <li>• Especificidad RT-PCR: 91 % NIC 2</li> </ul>
<b>11</b>	Strickler et al.,	2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 91 % NIC 2</li> <li>• Especificidad RT-PCR: 73 % NIC 2</li> </ul>
<b>12</b>	Latsuzbaia et al.,	2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad RT-PCR: 91 % NIC 2</li> <li>• Especificidad RT-PCR: 93 % NIC 2</li> </ul>

*Nota: HC2: Captura híbrida, TI: transcriptasa inversa, NIC 2: Displasia moderada, NIC 3: Displasia severa y carcinoma, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, PCR MTX: Reacción en cadena de la polimerasa de tipo multiplex.*

## 7. Discusión

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública, el cual se ubica como la segunda causa de muerte más frecuente en nuestro país, por lo que resalta la importancia y la necesidad de implementar estrategias efectivas de prevención, detección temprana y tratamiento adecuado para reducir su impacto en la salud de las mujeres, es así que considerando dichos hallazgos resulta fundamental contar con métodos de detección y predicción eficientes como la genotipificación del virus del papiloma humano, puesto que en nuestro país este es un método de uso reducido por la población debido a la escases de recursos económicos y la falta de políticas de salud públicas, lo que resulta en la realización principal de una citología convencional o Papanicolau, sin embargo, no se toma en cuenta que la sensibilidad de este método oscila entre el 32,4 al 90% imposibilitando la detección de una neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (Calderón & Campos, 2019), a diferencia de una técnica molecular que su sensibilidad es mayor al 90% para una detección de NIC 3, es así, que mejorar e implementar los métodos diagnósticos para VPH ayudará a la prevención y control especialmente de mujeres vulnerables expuestas a distintos factores de riesgo.

En este estudio ocho autores concuerdan con varios puntos clave sobre la importancia de la genotipificación tales como: la estratificación de riesgo, la implementación de medidas profilácticas adecuadas, conocimiento de la patogénesis del VPH y los VPH-LR (alto riesgo) que desarrollan malignidad cervical, aun así, dos autores Bonde et al., (2020) y Huh et al., (2015) añaden que este método molecular ayuda a una prevención temprana de cáncer cervicouterino debido a su alta sensibilidad y especificidad, disminuyendo así tratamientos extensos e invasivos, como aquellos que se desencadenan a raíz de resultados incorrectos en una citología convencional tales como: cirugías invasivas como la conización y ablación laser (Sendagorta-Cudós et al., 2019). Además, la genotipificación contribuye a evitar situaciones molestas para la paciente como son la realización de exámenes adicionales o repetitivos tales como: biopsias y pruebas inmunohistoquímicas y en algunos casos evitar llegar a situaciones graves y delicadas como es una histerectomía, lo que no solo implica una pérdida de tiempo sino también de recursos económicos, optimizando el uso eficiente de los recursos sanitarios a largo plazo.

En base a los diferentes métodos moleculares, en el presente trabajo se comparó la sensibilidad y especificidad correlacionando con el grado de neoplasia intraepitelial cervical, clasificado por técnicas: PCR, HC2 y transcriptasa inversa, esto con el fin de no solo analizar de

una manera general sino unificando los métodos con los estadios, debido a que al analizar específicamente la sensibilidad y especificidad para NIC 2 y 3, reconocemos su importancia clínica y se evalúa la capacidad de las técnicas moleculares para detectar estas lesiones de manera precisa y temprana para de esta manera obtener una combinación que nos permita ofrecer información más detallada y tener un mejor impacto en la prevención del cáncer cervicouterino.

Es así que al comparar las PCR en NIC 2 se encontró la PCR multiplex en el estudio de Yamasaki et al., (2019) realizado en África Sahariana en 109 mujeres con una muestra obtenida de una citología cervical, demostrando una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94,60%, seguido del estudio de Hesselink et al., (2016) el cual utilizó una RT-PCR en 819 pacientes con muestra de citología cervical con una sensibilidad del 98,3% con una especificidad del 93.6%, sin embargo en la misma técnica molecular para NIC 3, tenemos a los estudios de White et al., (2013) y Wright et al., (2019) los cuales presentan sensibilidades de 100% y 91,4% y especificidades de 84,4% y 82%. No obstante, el estudio que obtuvo una sensibilidad y especificidad más baja fue el de Tewari et al., (2017) realizadas en biopsias de 952 mujeres y analizadas en el equipo COBAS 4800, determinando una sensibilidad de 87,5% y una especificidad de 55,5% para un NIC 3, indicando que existieron muestras inadecuadas por ser tomados en tres distintos laboratorios de California lo que afectó su sensibilidad y especificidad, a su vez se recalca que este estudio únicamente compara valores obtenido para NIC 3 esto debido al diseño de estudio era identificar que tan sensible y específica era su prueba para determinar un grado de neoplasia 3.

En los métodos por captura híbrida comparando NIC 2 y NIC 3 destaca en ambos estadios el estudio de Aboul-Fotouh & Hana, (2013) realizado en 1923 muestras cervicales, obteniendo una sensibilidad del 98,7 % y una especificidad en 87,8 % para un NIC 2 y una sensibilidad del 100% y especificidad del 85,3 % para un NIC 3, seguido del estudio de White et al., (2013) con una sensibilidad de 90,5 % y una especificidad del 80,2 % para NIC 2 y 98% -83%, respectivamente para NIC 3. No obstante, el estudio de Diaz De Vivar et al., (2015) realizada en 100 muestras cervicales indica una sensibilidad del 71,40% y una especificidad de 65,70% para un NIC 3, mencionando que su sensibilidad y especificidad reducida se debe a la escases de células displásicas o a una muestra insuficiente, lo que lleva a una carga viral baja que es subóptima para las pruebas de HC2, así mismo el diseño de estudio únicamente se basa en la comparación de NIC 3.

Además, se encontró un solo método molecular que determina ARN viral denominado transcriptasa inversa, según Iftner et al., (2015) realizado en el equipo APTIMA en muestras cervicales donde se obtuvo una sensibilidad del 87,8 % y una especificidad del 91 % para un NIC 3, siendo también un método factible para la prevención del cáncer cervicouterino, sin embargo en este estudio existe una sensibilidad baja lo que se puede deber a que el ARN es una molécula inestable que se degrada de manera rápida, por lo que un análisis lento afecta el resultado (Alba Chofre & Rubén Megía González, 2022).

Finalmente en el análisis comparativo de los métodos para la genotipificación del VPH destaca principalmente la PCR multiplex debido a su notable sensibilidad y especificidad para una neoplasia intraepitelial de alto grado, no obstante, la técnica de captura de híbrido y transcriptasa inversa no se quedan atrás, sin embargo es importante mencionar que el método de HC2 necesita de una muestra que contenga células displásicas para garantizar una carga viral adecuada y por ende un buen resultado, en cambio el método de transcriptasa inversa, basado en la detección de ARN, destaca por su sensibilidad y especificidad, aunque es importante considerar los costos asociados y la necesidad de procesar rápidamente debido a la inestabilidad del ARN con el tiempo.

### **Limitaciones**

En esta revisión sistemática se encontraron algunas limitaciones una de ellas es respecto a la metodología para la realización del prisma debido a que existieron estudios relevantes que requerían suscripción y pago previo para su acceso, por lo que se optó por investigar trabajos en otras bases de datos trascendentales, como PubMed, Scielo y la editorial ELSEVIER; otra limitante encontrada fue que varios estudios se encontraban en distintos idiomas los cuales fueron excluidos por los criterios. Finalmente, también conocer un poco del tipo de estudio de cada artículo para realizar la evaluación de calidad, sin embargo, a pesar de lo mencionado, se ha recopilado información importante para la realización de esta revisión sistemática que nos ha permitido conocer la realidad de nuestra región.

## **8. Conclusiones**

La implementación del genotipado del VPH se ha convertido en una estrategia esencial en la estratificación del riesgo para una precisión del cáncer de cuello uterino. La identificación de los diferentes genotipos de alto riesgo permite una evaluación precisa del riesgo potencial y contribuye a la toma de decisiones clínicas; además es importante mencionar que no solo se reduce la necesidad de una colposcopia, sino que evita resultados falsos negativos, permitiendo un tratamiento específico y eficiente al personalizar la atención según la necesidad del paciente minimizando gastos y recursos médicos.

Finalmente existen diversos métodos moleculares para la genotipificación del VPH, sin embargo, el método que destaca es la PCR multiplex la cual se mantiene con una sensibilidad y especificidad alta en comparación a las otras técnicas, es así que su implementación ayuda de manera eficiente a una predicción alta para el cáncer cervicouterino.



## **9. Recomendaciones**

De acuerdo con la investigación realizada y sus resultados, sería importante que las autoridades de cada país centren sus esfuerzos en reformar las políticas de salud para que se integre el proceso de la genotipificación del VPH en programas de detección y prevención temprana y de esta manera identificar los genotipos de alto riesgo asociados a neoplasias intraepiteliales de grado 2 y 3.

Finalmente se propone continuar con la investigación ya no solo en tema de revisión sistemática, sino de manera practica para así poder obtener estadísticas de este tema especialmente en nuestro país.

## 10. Bibliografía

- Aboul-Fotouh, M. E. M., & Hana, I. T. (2013). Clinical validation of high risk HPV DNA testing versus ThinPrep cytology for primary cervical cancer screening. *Middle East Fertility Society Journal*, 18(2), 102–109. <https://doi.org/10.1016/J.MEFS.2012.12.001>
- Abrahantes Ana, Gonzalez Miryam, Rodriguez Katia, Muñoz Oscar, & Castro Adys. (2019, November 6). *Cáncer cérvicouterino. Algo para reflexionar*. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2019000600857](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000600857)
- Aguilar Daniel, Viteri Andres, Henriquez Aquiles, & Davila Pablo. (2022, June 30). *Vista de Carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador, periodo 2015-2020*. <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/328/454>
- Alba Chofre, & Rubén Megía González. (2022). *¿Qué es el ARN? Estructuras, tipos y funciones en la célula*. <https://genotipia.com/que-es-el-arn/>
- American Society of Clinical Oncology. (2018). *Prueba de Papanicolaou | Cancer.Net*. <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/diagnostico-de-cancer/pruebas-y-procedimientos/prueba-de-papanicolaou>
- Bendezu-Quispe, G., Soriano-Moreno, A. N., Urrunaga-Pastor, D., Venegas-Rodríguez, G., Benites-Zapata, V. A., Bendezu-Quispe, G., Soriano-Moreno, A. N., Urrunaga-Pastor, D., Venegas-Rodríguez, G., & Benites-Zapata, V. A. (2020). Asociación entre conocimientos acerca del cáncer de cuello uterino y realizarse una prueba de Papanicolaou en mujeres peruanas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(1), 17–24. <https://doi.org/10.17843/RPMESP.2020.371.4730>
- Bonde, J. H., Sandri, M. T., Gary, D. S., & Andrews, J. C. (2020). Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(1), 1. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>
- Broquet, C., Vassilakos, P., Ndam Nsangou, F. M., Kenfack, B., Noubom, M., Tincho, E., Jeannot, E., Wisniak, A., & Petignat, P. (2022). Original research: Utility of extended HPV genotyping for the triage of self-sampled HPV-positive women in a screen-and-

- treat strategy for cervical cancer prevention in Cameroon: a prospective study of diagnostic accuracy. *BMJ Open*, 12(12), 57234. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2021-057234>
- Calderón, J. E. S., & Campos, A. S. (2019). *Eficacia de las pruebas diagnósticas del Cáncer Cervicouterino y Virus del Papiloma Humano Effectiveness of diagnostic testing for Cervical Cancer and Human Papilloma Virus*. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2953>
- Castro, A. A., & Fournier Pérez, M. (2013a). *VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO G I N E C O L O G Í A REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX (606) 211-217, 2013 \* Médico General \*\* Médico General*.
- Castro, A. A., & Fournier Pérez, M. (2013b). *VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO G I N E C O L O G Í A REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX (606) 211-217, 2013 \* Médico General \*\* Médico General*.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2022, October 3). *Estadísticas sobre el cáncer asociado al VPH | CDC*. <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/statistics/index.htm>
- Centros para el control y la prevencion de enfermedades. (2022, December 15). *¿Qué significa los resultados de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino? | CDC*. [https://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic\\_info/test-results.htm](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic_info/test-results.htm)
- Cercenado Mansilla Rafael Cantón Moreno María Luisa Mateos Lindemann María Luisa Mateos Lindemann Sonia Pérez-Castro María Teresa Pérez-Gracia Manuel Rodríguez-Iglesias, E. (2016). *Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano Editores Coordinador Autores*. [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
- Checa Alberto. (2017a, May 25). *Genotipificación – Conogasi*. <https://conogasi.org/diccionario/genotipificacion/>
- Checa Alberto. (2017b, May 25). *Genotipificación – Conogasi*. <https://conogasi.org/diccionario/genotipificacion/>

- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. (2022, March). *Virus del Papiloma Humano | Comité Asesor de Vacunas de la AEP*.  
<https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>
- Diaz De Vivar, A., Dawlett, M., Wang, J. P., Jack, A., Gong, Y., Staerkel, G., & Guo, M. (2015). Clinical Performance of Hybrid Capture 2 Human Papillomavirus Testing for Recurrent High-Grade Cervical/Vaginal Intraepithelial Neoplasm in Patients With an ASC-US Papanicolaou Test Result During Long-Term Posttherapy Follow-up Monitoring. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 139(2), 219–224.  
<https://doi.org/10.5858/ARPA.2013-0291-OA>
- Gage, J. C., Schiffman, M., Solomon, D., Wheeler, C. M., Gravitt, P. E., Castle, P. E., & Wentzensen, N. (2013). Risk of precancer determined by HPV genotype combinations in women with minor cytologic abnormalities. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 22(6), 1095.  
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1455>
- Garcia Ale. (2019, September 18). *Genotipificar: aplicaciones con microarreglos*.  
<https://blog.analitek.com/genotipificar-aplicaciones-con-microarreglos-0-1>
- Hesselink, A. T., Sahli, R., Berkhof, J., Snijders, P. J. F., van der Salm, M. L., Agard, D., Bleeker, M. C. G., & Heideman, D. A. M. (2016). Clinical validation of Anyplex™ II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology*, 76, 36–39.  
<https://doi.org/10.1016/J.JCV.2016.01.009>
- Huh, W. K., Williams, E., Huang, J., Bramley, T., & Poulos, N. (2015). Cost Effectiveness of Human Papillomavirus-16/18 Genotyping in Cervical Cancer Screening. *Applied Health Economics and Health Policy*, 13(1), 95. <https://doi.org/10.1007/S40258-014-0135-4>
- Iftner, T., Becker, S., Neis, K. J., Castanon, A., Iftner, A., Holz, A., Staebler, A., Henes, M., Rall, K., Haedicke, J., Von Weyhern, C. H., Clad, A., Brucker, S., & Sasieni, P. (2015). Head-to-Head Comparison of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (HPV)

- Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(8), 2509. <https://doi.org/10.1128/JCM.01013-15>
- Instituto Nacional de Cancer. (2018, February 22). *Píldoras anticonceptivas y el riesgo de cáncer* - NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-pildoras-anticonceptivas>
- Instituto Nacional del Cancer. (2018, November 8). *Para mujeres con infección por VPH, una prueba puede guiar los exámenes de detección de seguimiento* - NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/doble-tincion-prueba-cuello-uterino-con-vph>
- Instituto Nacional del Cancer. (2022, September 12). *El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer* - NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
- Instituto Nacional del Cancer. (2023a). *¿Qué es el cáncer de cuello uterino?* - NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino>
- Instituto Nacional del Cancer. (2023b, March 3). *Causas, riesgos y prevención del cáncer de cuello uterino* - NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/causas-factores-riesgos-prevencion>
- Janneth, D., Muñoz, M., Seminario, L. O., Davide, G., & Ordóñez, B. (2020). *Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in women aged 25 to 65 years*. <https://doi.org/10.33821/471>
- Khunamornpong, S., Settakorn, J., Sukpan, K., Suprasert, P., Srisomboon, J., Intaraphet, S., & Siriaunkgul, S. (2016). Genotyping for Human Papillomavirus (HPV) 16/18/52/58 Has a Higher Performance than HPV16/18 Genotyping in Triaging Women with Positive High-risk HPV Test in Northern Thailand. *PLoS ONE*, 11(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0158184>
- Martín Ana. (2021, September 27). *Colposcopia: qué es, para qué sirve y cómo prepararse*. <https://canalsalud.imq.es/blog/colposcopia-que-es>

- Megía Rubén. (2020, April). *PCR: qué es y qué aplicaciones tiene - El blog de Genotipia*.  
<https://genotipia.com/pcr/>
- Megias Molist. (2023). *Técnicas Histológicas. 5. Tinción. Hibridación in situ. Atlas de Histología Vegetal y Animal*. <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/5-hibridacion.php>
- Michell Andrea Vivas. (2022, April 8). *Situación del cáncer de cuello uterino en Colombia según la CAC - CONSULTORSALUD*. <https://consultorsalud.com/situacion-cancer-de-cuello-uterino-cac/>
- Muñoz Carlos. (2018, August 28). *Neoplasia intraepitelial cervical NIC-1, NIC-2, NIC-3*.  
<https://www.geosalud.com/vph/neoplasia-intraepitelial-cervical.html>
- National Human Genome. (2023, July 13). *Southern blot*.  
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Southern-Blot>
- OMS. (2022, January 20). *Cáncer cervicouterino*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
- OPS, OMS, & CDC. (2016). *manual-VPH-gerentes-programs-salud-Espanol*.
- OPS/OMS. (2019, September 28). *OPS/OMS | Avances en la prevención y el control del cáncer de cuello uterino*.  
[https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13746:countries-report-progress-on-preventing-controlling-cervical-cancer&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13746:countries-report-progress-on-preventing-controlling-cervical-cancer&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0)
- OPS/OMS. (2023). *¿Qué es y qué consecuencias trae el Virus del Papiloma Humano? - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*.  
<https://www.paho.org/es/campanas/chile-tu-vida-importa-hazte-pap/que-es-que-consecuencias-trae-virus-papiloma-humano>
- Padilla-España, L., Repiso-Jiménez, J. B., Fernández-Sánchez, F., Pereda, T., Rivas-Ruiz, F., Fernández-Morano, T., de la Torre-Lima, J., Palma, F., Redondo, M., & de Troya-Martín, M. (2016). Efectividad del genotipado del virus del papiloma humano frente a la citología anal en la identificación de neoplasia intraepitelial de alto grado.

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(7), 400–405.  
<https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2016.02.003>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2021.06.016>
- Pairoj Junyangdikul, Watcharaporn Tanchotsrinon, Jira Chansaenroj, Pornjarim Nilyaimit, Chidchanok Lursinsap, & Yong Poovorawan. (2013). *Revista Asia Pacífico de Prevención del Cáncer*.  
<https://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:23621259&key=2013.14.2.903>
- Pérez Maria. (2022). *Tesis\_María Lourdes Perez Madrid\_05 oct 2022*.
- Ramirez Alejandro. (2022, June 17). *Test PCR como herramienta de diagnóstico (1/2): Principios básicos - Artículos - 3tres3, la página del Cerdo*.  
[https://www.3tres3.com/articulos/test-pcr-como-herramienta-de-diagnostico-1-2-principios-basicos\\_48139/](https://www.3tres3.com/articulos/test-pcr-como-herramienta-de-diagnostico-1-2-principios-basicos_48139/)
- Rethlefsen, M. L., Kirtley, S., Waffenschmidt, S., Ayala, A. P., Moher, D., Page, M. J., Koffel, J. B., Blunt, H., Brigham, T., Chang, S., Clark, J., Conway, A., Couban, R., de Kock, S., Farrah, K., Fehrman, P., Foster, M., Fowler, S. A., Glanville, J., ... Young, S. (2021). PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Systematic Reviews*, 10(1).  
<https://doi.org/10.1186/S13643-020-01542-Z>
- Santos, W. M. Dos, Secoli, S. R., & Püschel, V. A. de A. (2018). The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26, e3074.  
<https://doi.org/10.1590/1518-8345.2885.3074>

- Savia. (2019, July 1). *Inmunohistoquímica - Salud Savia*.  
<https://www.saludsavia.com/contenidos-salud/otros-contenidos/inmunohistoquimica>
- Sendagorta-Cudós, E., Burgos-Cibrián, J., & Rodríguez-Iglesias, M. (2019). Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(5), 324–334. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2019.01.010>
- Sgarbossa, N., Cobaisse, M. I., Cianciulli, G. G., Bracchiglione, J., & Franco, J. V. A. (2022). Systematic reviews: Key concepts for health professionals. *Medwave*, 22(9). <https://doi.org/10.5867/MEDWAVE.2022.09.2622>
- Silva-Caso, W., Olivera-Irazábal, M., León-Álvarez, P., del Valle, L. J., Díaz-Estacio, S., Vargas, M., Ruiz, J., Bermúdez-García, A., & del Valle Mendoza, J. (2014). Identification of human papillomavirus as a preventive strategy for cervical cancer in asymptomatic women in the Peruvian Andes. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(S1), S121–S126. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60217-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60217-0)
- Sociedad Venezolana de Oncología. (2017, August 22). *Biología del Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer*.  
<https://www.redalyc.org/journal/3756/375652706012/html/>
- Soto Yudira. (2021, August 23). *Evaluación de estuches de PCR-tiempo real para detección de virus del papiloma humano de alto riesgo*. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602022000100013&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602022000100013&script=sci_arttext&tlng=en)
- Tewari, D., Novak-Weekley, S., Hong, C., Aslam, S., & Behrens, C. M. (2017). Performance of the cobas HPV Test for the Triage of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytology in Cervical Specimens Collected in SurePath. *American Journal of Clinical Pathology*, 148(5), 450–457. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQX091>
- Toro Ana, & Tapia Laura. (2021). *Artículo de revisión Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer Human papillomavirus (HPV) and cancer*. 25, 2021.  
<https://doi.org/10.36384/01232576.431>
- Trevino Heather. (2019, January 2). *Biopsia de cuello uterino*.  
<https://myhealth.ucsd.edu/Spanish/TestsProcedures/Gynecology/92,P09281>



- van der Mierden, S., Tsaïoun, K., Bleich, A., & Leenaars, C. H. C. (2019). BiblioGuías: Revisiones sistemáticas: Covidence. *Altex*, 36(3), 508–517. <https://doi.org/10.14573/ALTEX.1902131>
- Vega Crespo, B. J., Neira Molina, V. A., Flores Salinas, M. A., Guerra Astudillo, G. M., Mora Bravo, L. V., & Ortiz Segarra, J. I. (2020). Minireview: Situación actual del cáncer de cuello uterino en Ecuador, 2019. *Revista Médica Del Hospital José Carrasco Arteaga*, 12(3), 205–211. <https://doi.org/10.14410/2020.12.3.rb.30>
- Venegas Gino. (2017). *GUÍA TÉCNICA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN Y MANEJO DEL*.
- White, C., Keegan, H., Pilkington, L., Ruttle, C., Kerr, P., Sharp, L., O’Toole, S., Turner, M., Prendiville, W., D’Arcy, T., Fitzpatrick, M., Lenehan, P., Flannelly, G., O’Leary, J. J., & Martin, C. M. (2013). Evaluation of the Clinical Performance of the cobas 4800 HPV Test in Patients Referred for Colposcopy. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(10), 3415. <https://doi.org/10.1128/JCM.01949-13>
- Wright, T. C., Stoler, M. H., Parvu, V., Yanson, K., Eckert, K., Kodsí, S., & Cooper, C. K. (2019). Detection of Cervical Neoplasia by Human Papillomavirus Testing in an Atypical Squamous Cells-Undetermined Significance Population: Results of the Becton Dickinson Onclarity Trial. *American Journal of Clinical Pathology*, 151(1), 53–62. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQY084>
- Yamasaki, K., Tanaka, J., Kurisu, A., Akita, T., Ohisa, M., Sakamune, K., Ko, K., Sugiyama, A., Yasaka, T., & Shirahama, S. (2019). Analytical performance of a low-cost multiplex polymerase chain reaction human papillomavirus genotyping assay for use in Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology*, 91(2), 308. <https://doi.org/10.1002/JMV.25329>
- Yuxi Bustos, J. R., Gallegos Vintimilla, S. H., Yuxi Bustos, J. R., & Gallegos Vintimilla, S. H. (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>



## 11. Anexos

**Anexo 1.** *Tabla de características de los estudios*

<b>Nro.</b>	<b>Título</b>	<b>Autor/es</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población de estudio</b>
<b>1</b>	Detección individual de 14 genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo mediante la prueba PapType para la predicción de lesiones cervicales de alto grado	(Cuzick et al., 2014)	2014	Estudios de precisión de pruebas diagnosticas	Mujeres
<b>2</b>	Identificación del virus del papiloma humano como estrategia preventiva del cáncer de cuello uterino en mujeres asintomáticas de los Andes peruanos.	(Silva-Caso et al., 2014)	2014	Estudio prospectivo de precisión diagnostica	Mujeres que asistían a exámenes ginecológicos de rutina

3	Validación clínica de las pruebas de ADN del VPH de alto riesgo versus la citología ThinPrep para la detección primaria del cáncer de cuello uterino	(Aboul-Fotouh & Hana, 2013)	Estudio piloto transversal	Mujeres casadas aparentemente sanas que asistieron al departamento ambulatorio de Ginecología del Hospital Taiba, Sabah Al-Salem, Kuwait
4	Rendimiento analítico de un ensayo de genotipificación del virus del papiloma humano con reacción en cadena de la polimerasa múltiple de bajo costo para su uso en África subsahariana	(Yamasaki et al., 2019)	Estudios de precisión de pruebas diagnósticas	Mujeres tanzanas

5	Comparación directa del ensayo Aptima para el virus del papiloma humano (VPH) basado en ARN y la prueba de VPH de captura híbrida 2 basada en ADN en una población de detección de rutina de mujeres de 30 a 60 años en Alemania	(Iftner et al., 2015)	2015	Estudios de precisión de pruebas diagnósticas	Mujeres de 30 a 60 años de edad que se sometían a exámenes de detección cervical de rutina en tres centros alemanes, en Tübingen, Saarbrücken y Friburgo
6	Validación clínica del ensayo de genotipado completo CLART® HPV4S en muestras de detección recolectadas en SurePath y ThinPrep de acuerdo con las pautas internacionales para los requisitos de prueba del virus del	(Ejegod et al., 2020)	2020	Estudios de precisión de pruebas diagnósticas	Mujeres danesas $\geq 30$ años sometidas a exámenes de detección de cáncer de cuello uterino de rutina en el Hospital Hvidovre, Dinamarca.

	papiloma humano para la detección cervical				
<b>7</b>	Evaluación del rendimiento clínico de la prueba cobas 4800 HPV en pacientes remitidos para colposcopia	(White et al., 2013)	2013	Estudios de precisión de pruebas diagnosticas	Mujeres que asistieron a clínicas de colposcopia en el Hospital Nacional de Maternidad y el Hospital Universitario de Mujeres e Infantes de Coombe, Dublín, Irlanda,
<b>8</b>	Utilidad clínica del genotipado del virus del papiloma humano en la detección del cáncer de cuello uterino: una revisión sistemática	(Bonde et al., 2020)	2020	Revisión sistemática	Mujeres
<b>9</b>	Validación del ensayo BD Onclarity HPV en automuestras vaginales versus muestras cervicales mediante el protocolo VALHUDES	(Latsuzbaia et al., 2022)	2022	Estudios de precisión de pruebas diagnosticas	Mujeres reclutadas en cinco clínicas de colposcopia

<b>10</b>	El genotipado del virus del papiloma humano (VPH) 16/18/52/58 tiene un rendimiento mayor que el genotipado del VPH 16/18 en la clasificación de mujeres con prueba positiva de VPH de alto riesgo en el norte de Tailandia	(Khunamornpong et al., 2016)	2016	Estudio transversal	Mujeres de 25 años o más que residían en 3 prefecturas (Sankumpang, Mae-on, Sarapee) de Chiang Mai, en el norte de Tailandia.
<b>11</b>	Rendimiento de la prueba cobas HPV para la clasificación de citología de células escamosas atípicas de significado indeterminado en muestras cervicales recolectadas en SurePath	(Tewari et al., 2017)	2017	Estudios de precisión de pruebas diagnósticas	Mujeres que se presentaron para un examen de rutina

<b>12</b>	Predicción clínica basada en pruebas de ADN del VPH mediante Captura Híbrida 2 (HC2) en combinación con citología de base líquida (LBC)	(Pairoj Junyangdikul et al., 2013)	2013	Estudios de precisión de pruebas diagnósticas	Mujeres
<b>13</b>	Utilidad de la genotipificación ampliada del VPH para la clasificación de mujeres con VPH positivo en una estrategia de detección y tratamiento para la prevención del cáncer de cuello uterino en Camerún: un estudio prospectivo de precisión diagnóstica	(Broquet et al., 2022)	2022	Estudio prospectivo de la precisión diagnóstica.	Mujeres



<b>14</b>	Detección primaria de VPH y cáncer de cuello uterino molecular en mujeres estadounidenses que viven con el virus del papiloma humano	(Strickler et al., 2021)	2021	Estudio de casos y controles	Mujeres con VH
<b>15</b>	Detección de neoplasia cervical mediante pruebas del virus del papiloma humano en una población de células escamosas atípicas de importancia indeterminada: resultados del ensayo Onclarity de Becton Dickinson	(Wright et al., 2019)	2019	Estudio de precisión de pruebas diagnósticas	Mujeres

<b>16</b>	Riesgo de precáncer determinado por combinaciones de genotipos del VPH en mujeres con anomalías citológicas menores	(Gage et al., 2013)	2013	Estudios de precisión de pruebas diagnosticas	Mujeres inscritas en el estudio de triaje ASCUS-LSIL (ALTS)
<b>17</b>	Validación clínica de Anyplex™ II HPV HR Detección de acuerdo con las directrices para los requisitos de la prueba de VPH para la detección del cáncer de cuello uterino	(Hesselink et al., 2016)	2016	Estudios de precisión de pruebas diagnosticas	Mujeres
<b>18</b>	Rentabilidad del genotipado del virus del papiloma humano-16/18 en la detección del cáncer de cuello uterino	(Huh et al., 2015)	2015	Estudios de precisión de pruebas diagnosticas	Mujeres

---

19	Rendimiento clínico de la prueba del virus del papiloma humano de captura híbrida 2 para neoplasia intraepitelial cervical/vaginal recurrente de alto grado en pacientes con un resultado de la prueba de Papanicolaou ASC-US durante la monitorización de seguimiento a largo plazo después del tratamiento	(Diaz De Vivar et al., 2015)	2015	Estudio retrospectivo/ casos y controles	Mujeres a quienes se les realizó una prueba de Papanicolaou ASC-US revisada por el Departamento de Patología
----	--	------------------------------	------	--	--

---

**Anexo 2. Evaluación la calidad de los estudios incluidos**

<b>.Nro</b>	<b>Autor/es</b>	<b>%</b>	<b>Riesgo</b>
1	Cuzick et al., 2014	80%	Bajo
2	Silva-Caso et al., 2014	80%	Bajo
3	Aboul-Fotouh & Hana, 2013	75%	Bajo
4	Yamasaki et al., 2019	80%	Bajo
5	Iftner et al., 2015	60%	Moderado
6	Ejegod et al., 2020	80%	Bajo
7	White et al., 2013	80%	Bajo
8	Bonde et al., 2020	100%	Bajo
9	Latsuzbaia et al., 2022	60%	Moderado
10	Khunamornpong et al., 2016	75%	Bajo
11	Tewari et al., 2017	80%	Bajo
12	Pairoj Junyangdikul et al., 2013	80%	Bajo
13	Broquet et al., 2022	80%	Bajo
14	Strickler et al., 2021	80%	Bajo
15	Wright et al., 2019	80%	Bajo
16	Gage et al., 2013	80%	Bajo
17	Hesselink et al., 2016	80%	Bajo
18	Huh et al., 2015	80%	Bajo
19	Diaz De Vivar et al., 2015	80%	Bajo

Riesgo de sesgo bajo

**Anexo 3. Evaluación de calidad de la revisión sistemática**

		<b>SI</b>	<b>PARCIAL</b>	<b>NO</b>
<b>TITULO</b>	1 Título	X		
<b>RESUMEN</b>	2 Resumen estructurado		X	
<b>INTRODUCCION</b>	3 Justificación	X		
<b>METODOS</b>	4 Objetivos	X		
	5 Protocolo y registro	X		
	6 Criterios de elegibilidad	X		
	7 Fuentes de información	X		
	8 Búsqueda	X		
	9 Selección de estudios	X		
	10 Proceso de recopilación de datos	X		
	11 Elementos de datos	X		
	12 Riesgo de sesgo en estudios individuales	X		
	13 Medidas de resumen		X	
	14 Síntesis de resultados	X		
	15 Riesgo de estudios entre estudios	X		
	16 Análisis adicionales	X		
<b>RESULTADOS</b>	17 Selección de estudios	X		
	18 Características de los estudios	X		
	19 Riesgo de sesgo dentro de los estudios	X		

	20 Resultados de estudios individuales	X		
	21 Síntesis de los resultados			X
	22 Riesgo de sesgo entre estudios			X
	23 Análisis adicionales	X		
<b>DISCUSION</b>	24 Resumen de las pruebas		X	
	25 Limitaciones	X		
	26 Conclusiones			X
<b>FINACIACIÓN</b>	27 Financiación	X		
	<b>TOTAL</b>	20	4	3
		<b>74,07%</b>	14,81%	11,11%

%PRISMA: 74,07% Riesgo de sesgo bajo.

#### Anexo 4. Informe de pertinencia del Proyecto de Integración Curricular



unl

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando Nro. UNL-FSH-DCLC-2023-0431-M  
Loja, 02 de agosto de 2023

**PARA:** Señorita:  
Loly Anabel Roblez Torres.  
**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA.**

**ASUNTO:** Envió de pertinencia

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Lic. Ivanova Zúñiga Román, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respecto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: "**GENOTIPADO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO COMO PREDICTORES DE CÁNCER CERVICOUTERINO**"; de autoría **LOLY ANABEL ROBLEZ TORRES**, de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art.225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes



Atentamente,



Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Referencia: Correo electrónico  
Anexo Archivo Secretaría de la Carrera  
Elaborado por: Sandra Freire, DIRECTORA DE CARRERA

## Anexo 5. Solicitud de asesor para el Trabajo de Investigación Curricular

		Universidad Nacional de Loja	Facultad de la Salud Humana
---	---	------------------------------------	-----------------------------------

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2023-0608-M  
Loja, 25 de octubre de 2023


**PARA:** Licenciada  
Ivanova del Cisne Zúñiga Román.  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO:** Designación de Director del Trabajo de Investigación Curricular

Por el presente y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 7 de julio de 2009 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora del trabajo de Investigación curricular, titulado: **"GENOTIPADO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO COMO PREDICTORES DE CÁNCER CERVICOUTERINO"**, de autoría de la Srta. **LOLY ANABEL ROBLES TORRES**, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes.

Atentamente,


  
SANDRA ELIZABETH  
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Referencia: Correo electrónico  
Anexo Archivo Secretaría de la Carrera  
Elaborado por: María del C. Salazar L. ANALISTA DE APOYO A LA GESTIÓN ACADÉMICA-FSH



**Anexo 6. Certificado de traducción.**



**Juan Pablo Ordóñez Salazar**  
**CELTA-Certified English Teacher,**  
**traductor e intérprete.**

---

Certificación de traducción al idioma inglés.


JUAN PABLO ORDÓÑEZ SALAZAR.  
CELTA-certified English teacher, traductor e intérprete.

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés, del resumen de tesis titulado: "Genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo como predictores de cáncer cervicouterino: Revisión sistemática", de autoría de la estudiante Loly Anabel Roblez Torres, con número de cédula 1106073818, egresada de la Carrera de laboratorio clínico de la Facultad Facultad de la salud humana de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifico en honor a la verdad, y autorizo a la interesada hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 28 de febrero del 2024



1103601090  
JUAN PABLO  
ORDÓÑEZ  
SALAZAR

El presente documento  
se emite en virtud de la  
matrícula profesional  
Nº 1103601090  
del suscrito  
Juan Pablo Ordóñez Salazar

Juan Pablo Ordóñez Salazar  
DNI: 110360109-0  
Código de Perito de la Judicatura: 12298374  
Celular: +593 994290147  
CELTA – CERTIFIED ENGLISH TEACHER, TRADUCTOR E INTÉRPRETE

juanpabloorsal@gmail.com | 099-429-0147 | 717-53 Miguel Morelos St., Loja- EC 110111