

Acceso abierto

Artículo de revisión

Citación
Rivera A, et al. (2018) Trabajos varios sobre papiloma virus humano en el sur de Ecuador. Revista científica **INSPIP** V. (2), Número 3, Guayaquil, Ecuador.

Trabajos varios sobre papiloma virus humano en el sur de Ecuador
Several works on Human Papilloma Virus in south of Ecuador

Editor

Patricio Vega Luzuriaga Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI)

Rivera Angélica¹, De la Plata Janice², Montiel Marynes², Romero Christian², Piedrahíta Paolo², Sánchez Eduardo², Moreno Arturo³, Espinosa Maylen^{3, 13}, Bedoya César^{2, 3}, Arreaga Carlos⁵, España Karool³, Parrales Eduardo⁶, Zhingre Alicia⁶, Sánchez Sunny⁷, Campoverde Alfredo⁸, Dalgo Paola⁹, Arévalo Paulina⁹, García Gustavo¹⁰, Mendoza Marcia¹⁰, Ruíz Juan¹⁰, Sánchez Martha¹¹, Medina Lex², Párraga Karla¹², Ibarra Alejandra³, Quimís María³, Parrales Johanna¹¹, Molina Denisse¹¹, Badano Inés^{16, 17}, Orlando Alberto^{3, 14}, Vega Patricio¹, Ortiz Angel¹³, Muñoz Marcelo⁴, Chusan Jhon¹⁵

Recibido: 17/11/2017
Aceptado: 29/03/2018
Publicado: 30/03/2018

¹Dirección Técnica de Transferencia del Conocimiento, INSPI. ²Facultad de Ciencias de la Vida, Escuela Superior Politécnica del Litoral, ESPOL. ³Dirección Técnica de Investigación, Desarrollo e Innovación, INSPI. ⁴Facultad de Ingeniería Marítima, Ciencias Biológicas, Oceánicas y Recursos Naturales, Escuela Superior Politécnica del Litoral, ESPOL. ⁵Universidad Técnica de Machala, (UTMACH). Hospital de Solca Machala-Ecuador, ⁶ Programa de Maestría en Biotecnología Molecular, Universidad de Guayaquil, UG. ⁷Universidad de Especialidades Espíritu Santo, UEES. ⁸Universidad de Cuenca. ⁹Departamento de Ciencias de la Salud, Sección Genética Humana, Microbiología, y Bioquímica Clínica, UTPL. ¹⁰Instituto Oncológico Nacional, Solca. ¹¹Centro de Referencia Nacional de Virus Exantemáticos y Gastroentéricos, INSPI. ¹²Plataforma de Genómica, INSPI, ¹³Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, UG. ¹⁴Universidad Agraria del Ecuador. ¹⁵Centro de Referencia Nacional de Micología, INSPI. ¹⁶Investigador Asistente CONICET, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Av. Rivadavia 1917, (C1033AAJ), Caba, Argentina. ¹⁷Laboratorio de Biología Molecular Aplicada, FCEQyN, Universidad Nacional de Misiones, Av. Mariano Moreno 1375, 3300 Posadas, Misiones, Argentina.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Resumen

Aprovechando la realización de las XL Jornadas Nacionales de Biología Espol en la ciudad de Guayaquil, se realizó una sesión dedicada a la epidemiología del virus de papiloma humano (VPH) y del cáncer cervical. Esta sesión tuvo la participación de varios investigadores provenientes de diferentes zonas del Ecuador. El presente artículo tiene como objeto presentar un resumen de estas charlas, junto a un análisis de la información mostrada además de una reflexión sobre las preguntas que quedan aún por responder en cuanto al perfil epidemiológico de esta patología en el país.

Palabras claves: Virus, papiloma humano, lesiones anogenitales, cáncer cervical

Abstract

Taking advantage of the realization of the XL National Conference on Espol Biology in the city of Guayaquil, a session was held dedicated to the epidemiology of Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer. This session was attended by several researchers from different areas of Ecuador. The object of this article is to present a summary of these talks, together with an analysis of the information shown in addition to a reflection on the questions still to be answered regarding the epidemiological profile of this pathology in the country.

Key words: *Virus, Human papilloma, anogenital lesions, infection, cervical cancer*

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es la causa principal de cáncer cervical y, en general, de las neoplasias de la zona anogenital ⁽¹⁻⁵⁾. El cáncer de cuello uterino se ubica en el tercer lugar entre los cánceres de mayor incidencia a escala mundial ⁽⁶⁾. Cerca de 200 genotipos de VPH han sido descritos hasta la fecha y aproximadamente de 15 a 19 son considerados de “alto riesgo” de acuerdo con su potencial oncogénico ^(7,8). El VPH tipo 16 y el VPH 18 son los genotipos de alto riesgo oncogénico más frecuentemente asociado a lesiones precancerosas y cáncer cervical ^(9,10).

De acuerdo con los pocos estudios realizados en América del Sur, además del VPH 16 y el VPH 18, el VPH 58 es otro de los genotipos de alto riesgo encontrados con mayor frecuencia en la región. Este último tipo de VPH ha sido detectado en el centro y norte de Brasil, Argentina, Colombia y Ecuador (González-Andrade & Sánchez, 2009) ⁽¹²⁻¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

La situación del cáncer cervical y de la epidemiología del VPH en el Ecuador es compleja e inconclusa. No hay datos oficiales homogéneos sobre la morbimortalidad de esta enfermedad. El Instituto Catalán de Oncología (ICO), en el reporte del 2016 refiere que en Ecuador se notificaron 2.094 muertes de mujeres por cáncer cervicouterino, y 1.026 nuevos casos ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, el Anuario de Nacimientos y Defunciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) del Ecuador para el 2015 reporta 445 muertes por cáncer de cuello de útero ⁽²⁰⁾.

En los últimos veinte años se han realizado pocos estudios sobre la epidemiología del VPH en Ecuador. La mayor parte de los estudios efectuados se basan en variados métodos de detección y tipificación de VPH, existiendo múltiples discrepancias en cuanto a la prevalencia de los genotipos de VPH de mayor circulación ^(11,21-25). Investigaciones recientes muestran que el VPH 16 presenta una alta frecuencia en la población femenina, seguido por el VPH 58, lo cual constituye una novedad para Ecuador ^(15,26-32).

A finales del 2016 (...) Durante este evento se realizó de una sesión de charlas que reunió a investigadores afines a la investigación epidemiológica y clínica del VPH. Se contó con investigadores de la Costa y región austral del Ecuador, quienes presentaron datos actualizados sobre la realidad del perfil epidemiológico en zonas de transmisión activa, especialmente en mujeres y, en ciertos casos, en hombres. Entonces, con la intención de tener un panorama actual de la situación del VPH en el Ecuador a continuación se expone información de las conferencias presentadas.

Factores de riesgo principales del tumor maligno de cuello uterino y su impacto económico en el Ecuador

La epidemiología del cáncer se dedica a investigar los factores de riesgo de padecer cualquier tipo de neoplasia maligna, identificando los eventos a potencializar en salud pública, tiene como aliada a la demografía y la estadística. El aumento en las expectativas o esperanza de vida en las poblaciones viene relacionado con la aparición de cáncer, se considera que alrededor del 70 % del total de los cánceres en el mundo suceden en África, Asia, América Central y del Sur, y que estas regiones registran aproximadamente el 70 % de las defunciones por cáncer en el mundo, estos países se ven afectados en sus presupuestos y el costo social es alto. Cuando se trata del cáncer del cuello uterino se estudia el inicio de la actividad sexual, que es cuando comienza potencialmente la exposición del virus del papiloma humano (VPH); de igual manera los factores de edad, etnia, factores genéticos, dieta y tabaquismo en la actualidad se los considera factores claves en la persistencia de la infección por este agente viral. El alto costo de atención del cáncer de cuello uterino hace que las autoridades sanitarias propongan la vacunación contra el VPH. Técnicas diagnósticas se utilizan como la inmunohistoquímica y biología molecular en un cáncer como el

de cuello uterino que cada vez se reporta con mayor frecuencia.

Aún se encuentran casos en estadios avanzados de la enfermedad ocasionando el alto costo en su tratamiento. Aportando así a las discapacidades que se encuentran en nuestro país.

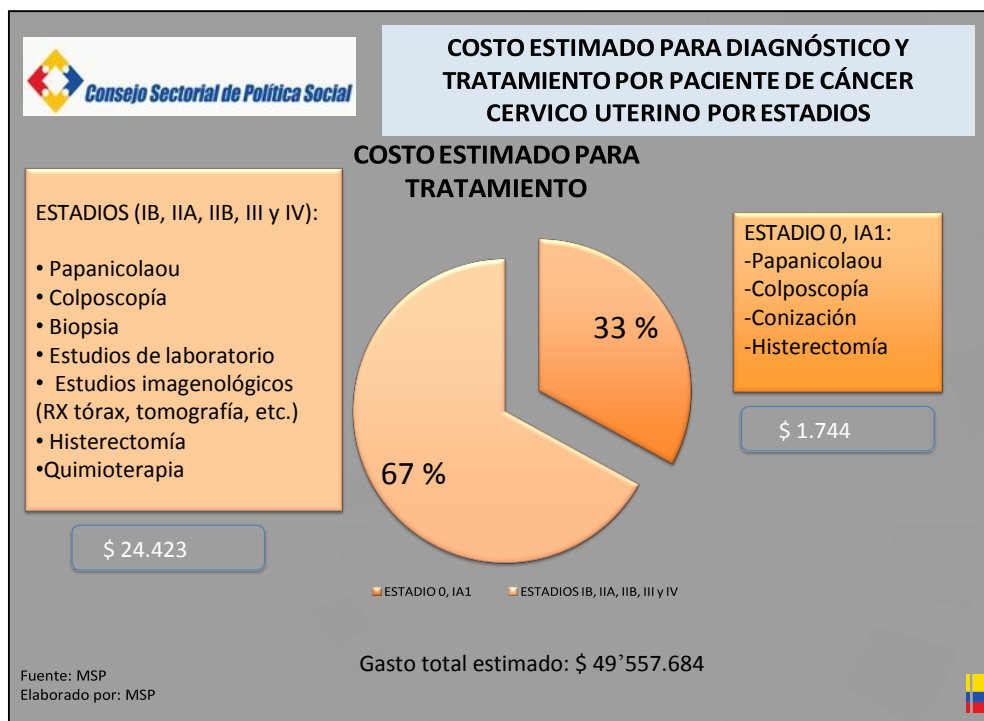


Gráfico # 1. Estimación del costo por estadio del diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino- Fuente MSP.

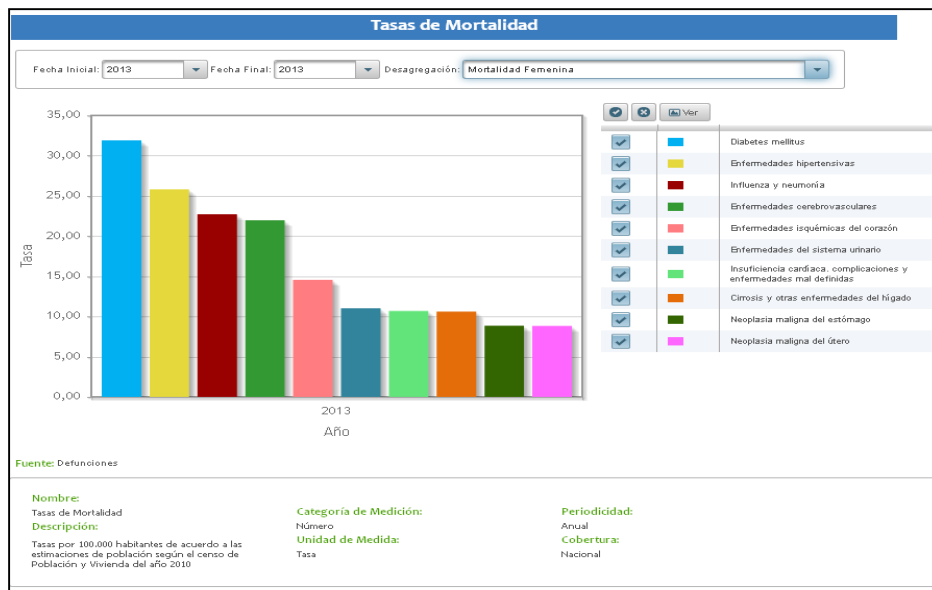


Gráfico # 2. Tasas de mortalidad femenina a nivel nacional año 2013- Descripción según Censo de Población y Vivienda del año 2010.

Variabilidad genética del virus de papiloma tipo 16 detectado en mujeres con lesiones cervicales y cáncer provenientes de la región Litoral del Ecuador

Se realizó un estudio exploratorio experimental con 64 muestras de ADN total de cepillado endocervical provenientes de mujeres con lesiones cervicouterinas precancerosas y cancerosas de diferentes zonas del Litoral del Ecuador. Las muestras de ADN fueron evaluadas previamente por un kit comercial de Reacción en Cadena a la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), tiempo real para detectar la presencia del HPV16. Se evaluaron 19 juegos de iniciadores mediante pruebas in situ e in vitro. Luego con los iniciadores escogidos se estandarizaron protocolos de PCR- secuenciamiento para analizar las secuencias de estudio en las muestras escogidas.

Los cromatogramas obtenidos fueron editados mediante el programa GENEIOUS. Para determinar las mutaciones puntuales e indels se empleó la secuencia prototipo para HPV16 (K02718). Los análisis filogenéticos fueron realizados con los programas MEGA 6.0 y BEAST 1.8.1. Para la selección del modelo de sustitución de nucleótidos se empleó JMODEL TEST. Se escogieron 8 juegos de iniciadores. Todas las regiones presentaron mutaciones, aunque L1 y LCR presentaron el mayor número de cambios.

Las mutaciones detectadas estuvieron asociadas a lesiones de alto grado con excepción de la región E7, que mostró mayor número de cambios en lesiones de bajo grado. La mayor parte de las mutaciones identificadas estuvieron presentes en HPV16 de linaje asiático. La mayoría de las variantes encontradas posee un linaje europeo ($\approx 70\%$) y menor grado, asiático ($\approx 30\%$). Se detectaron 49 mutaciones, siendo la mayoría reportadas en otros estudios previos. Sin embargo, hay siete mutaciones detectadas en este estudio que aparentemente son nuevas y que están asociadas a lesiones de alto grado y cancerosas.

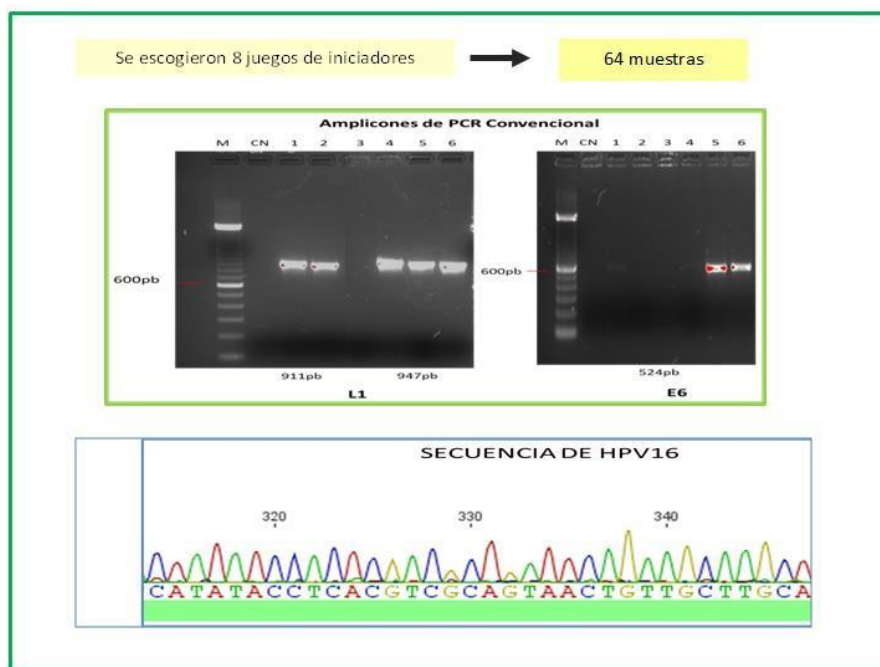


Gráfico # 3. Resultado de muestras de cepillados endocervicales provenientes de mujeres de diferentes zonas del Litoral del Ecuador, con lesiones cervicouterinas precancerosas y cancerosas.

PCR en tiempo real para el diagnóstico y genotipado del VPH y ETS en mujeres indígenas del Ecuador 2016

Las enfermedades de transmisión sexual o también conocidas como enfermedades venéreas afectan tanto a hombres como a mujeres; según la OMS dicta que diariamente 1 millón de personas contrae una infección de transmisión sexual, más de 290 millones de mujeres están infectadas por el virus del papiloma humano, en la mayoría de los casos, las ETS son asintomáticas o solo van acompañadas de síntomas leves que no permiten un diagnóstico certero.

Las ETS tienen efectos profundos en la salud sexual y reproductiva en todo el mundo y figuran entre las cinco categorías principales por las que los adultos buscan atención médica. La

implementación de técnicas de Biología Molecular en los laboratorios de microbiología clínica da un gran apoyo a la hora de obtener diagnósticos sensibles y específicos en el menor tiempo posible.

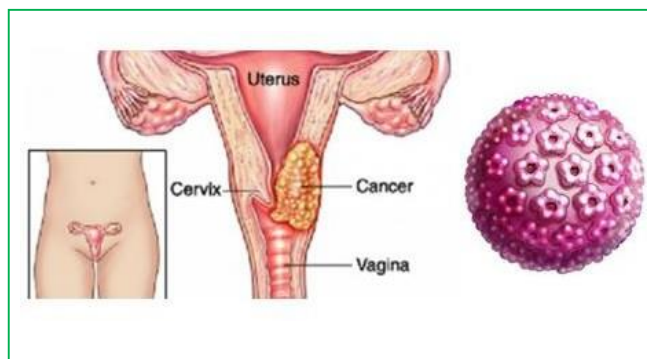
En el estudio cualitativo y cuantitativo de este trabajo se evidenciaron las formas de comportamiento sexual de las mujeres de las comunidades indígenas del Ecuador y la incidencia del virus del papiloma humano y otras enfermedades de transmisión sexual como comitentemente en estas comunidades. El tamaño de la muestra fue de 398 mujeres, obtenidas de manera aleatoria, estratificada y ponderada de acuerdo con la población haciendo el cálculo de la muestra se obtuvieron en Cañar 131, en Saraguro 121 y Macas 146 mujeres. El estudio se hace concomitantemente con las enfermedades de transmisión sexual, debido a que en la literatura expresa que algunos patógenos están relacionados o producen coinfecciones con el virus del papiloma humano como la *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum*, *trichomonas*, facilitando el ingreso del virus del papiloma humano.

Mediante la reacción en cadena de polimerasa utilizando la tecnología top se hizo una valoración cuali-cuantitativa detectando genotipos de alto riesgo 19 y de bajo riesgo 9. La prevalencia de los genotipos de VPH de interés en las poblaciones indígenas se encontró que los casos de VPH negativos fueron 278 casos de los 398 muestras con el 60 % y VPH positivos 120, que representan el 30 % de los casos, la incidencia de los genotipos VPH en mujeres Kichwas y Shuar fueron el genotipo 39, 58, 59, 31, 42.

El genotipo de papiloma 58 incide en las mujeres indígenas, y se observó que enfermedades de transmisión sexual producidas por *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum*, *Trichomonas* realmente tiene relación directa con el virus del papiloma de los 398 casos el 77 %; 302 casos de 391 muestras el 77 % tiene positivos para algún tipo de estos microorganismos relacionados con enfermedades de transmisión sexual y apenas el 23 % son negativos, es decir, el 89 % de las mujeres no lo tenía, el patógeno de transmisión sexual en estas

mujeres indígenas el más importante *Ureaplasma parvum* con el 50 %, luego *Ureaplasma urealyticum*, el *Mycoplasma hominis*, las *trichomonas* vaginales y la *Neisseria gonorrhea*, por esta evidencia consideramos que es importante concomitantemente al análisis del virus del papiloma humano hacer estudios de las ETS.

Gráfico # 4. Virus del papiloma humano, VPH, agente causal del cáncer cervical (CC)



El virus del papiloma humano en la región sur del Ecuador

El virus del papiloma humano o HPV (por sus siglas en inglés human papillomavirus) es el agente infeccioso causante de las patologías precursoras del cáncer de cuello de útero. En nuestro país el cáncer de cérvix es la segunda causa de muerte de mujeres por enfermedades oncológicas.

40 genotipos de HPV que son transmitidos por vía sexual presentan afinidad con otras regiones que presentan características anatómicas como mucosas y epitelios, como la región orofaríngea y anogenital. Este trabajo busca dar a conocer el estado actual de la infección de HPV en la ciudad de Loja, en distintas localizaciones anatómicas. Los genotipos de alto riesgo 16 y 18 son considerados como potencialmente oncogénicos, responsables en conjunto del 70 % de los casos de cáncer cervical y lesiones intraepiteliales de alto grado, los mismos que estarían causalmente asociados a las regiones orofaríngea y anogenital. El screening primario para la detección del

HPV es el examen de papanicolaou, sin embargo, su sensibilidad está limitada a los cambios morfológicos celulares. Mediante PCR tiempo real se genotipificaron 431 muestras con diagnóstico de cáncer y/o citología alterada de cuello de útero provenientes de Solca Loja, de zonas anogenitales y orofaríngeas, la detección y genotipificado de los genotipos 16 y 18 como los principales tipos de HPV presentes en las muestras analizadas de citología premaligna y maligna.

Los genotipos 58 y 51 se presentaron como el tercero y cuarto tipo de virus más frecuente, considerando simple y múltiple infección respectivamente, datos muy similares a los obtenidos a nivel mundial.

Todo esto sugiere que la estrategia común de educación sexual y la aplicación de las vacunas como la prevención primaria puede disminuir de forma importante la incidencia y mortalidad por el cáncer de cérvix uterino en la región sur del Ecuador.

La detección molecular sería una alternativa eficiente para determinar tempranamente el riesgo de desarrollar la enfermedad, por lo que practicarlo de manera rutinaria de acuerdo con las recomendaciones internacionales podría ser una política de salud aceptable.

Genotipo	Simple infección		Multiple infección	
	n	% ^a	n	% ^a
HPV-16	52	47.27	96	57,14
HPV-18	17	15.45	91	54,17
HPV-31	3	2.73	41	24,40
HPV-33	1	0.91	11	6,55
HPV-35	0	0.00	11	6,55
HPV-39	2	1.82	23	13,69
HPV-45	0	0.00	7	4,17
HPV-51	9	8.18	72	42,86
HPV-52	1	0.91	27	16,07
HPV-56	5	4.55	27	16,07
HPV-58	11	10.00	63	37,50
HPV-59	9	8.18	42	25,00

Gráfico # 5. Resultado de análisis de 431 muestras con diagnóstico citológico patológico. El 64,5 % (278) de las muestras dio positivo para HPV, con la

prevalencia de genotipos 16 y 18 en 110 muestras (25,5 %) involucraron un solo tipo viral, mientras que 168 muestras (38,9 %) presentaron infección múltiple, encontrándose muestras con hasta 7 genotipos diferentes.

Región anatómica	Género	Casos	
		positivos para HPV	%
Orofaringea	Masculino	3	37,5
	Femenino	5	62,5
Anogenital	Masculino	3	75
	Femenino	1	25

Gráfico# 6.- Resultado de la frecuencia de HPV del 21 % en hombres y del 33 % en mujeres considerando la región anatómica, fue ligeramente mayor en la región orofaríngea (26,7 %) frente a la anogenital (24 %).

Distribución de genotipos de VPH en muestras anorrectales de pacientes ecuatorianos

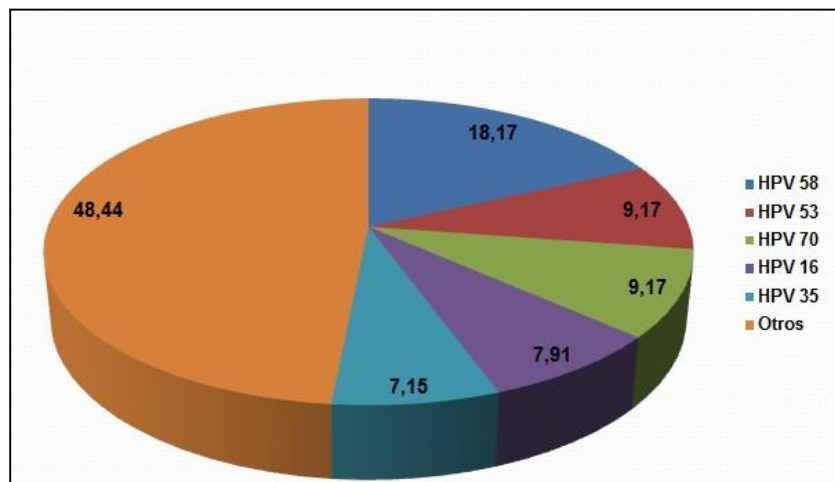
La infección por VPH constituye una de las ETS de mayor prevalencia a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los genotipos de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 como carcinógenos biológicos, involucrándose los genotipos 16 y 18 en más del 70 % de los cánceres de cérvix, a nivel mundial. En adición al carcinoma de cérvix, la infección por VPH se vincula también con el desarrollo de cáncer orofaríngeo, de pene y anorrectal. La información recolectada a partir del tamizaje de la infección cervical por VPH en nuestro país, sugiere que la distribución de genotipos resulta diversa incluyendo no solo a VPH 16 y VPH 18, sino también a otros genotipos como el 33 y 66. Respecto a la infección anorrectal,

existe poca evidencia publicada. El presente trabajo tiene por objeto estimar la prevalencia y determinar la distribución de 37 genotipos de VPH en muestras anorrectales de pacientes ecuatorianos de ambos sexos. Un total de 91 muestras anorrectales recolectadas entre enero de 2015 y noviembre de 2016 fueron incluidas en este estudio transversal, las mismas que fueron sometidas a extracción y purificación de ácidos nucleicos mediante el uso de columnas. La identificación de los diferentes genotipos de VPH se logró mediante PCR más hibridación siguiendo los parámetros del 37 HPV GenoArray de HybriBio®. De las 91 muestras incluidas 41 (45,05 %) resultaron positivas para VPH, constituyendo los genotipos 6, 11, 51 y 69 los de mayor contribución individual. Se concluye, por lo tanto, que la infección por VPH en las muestras anorrectales estudiadas se aproxima al 50 %, en tanto que los genotipos con mayor contribución difieren de VPH16 y VPH18.

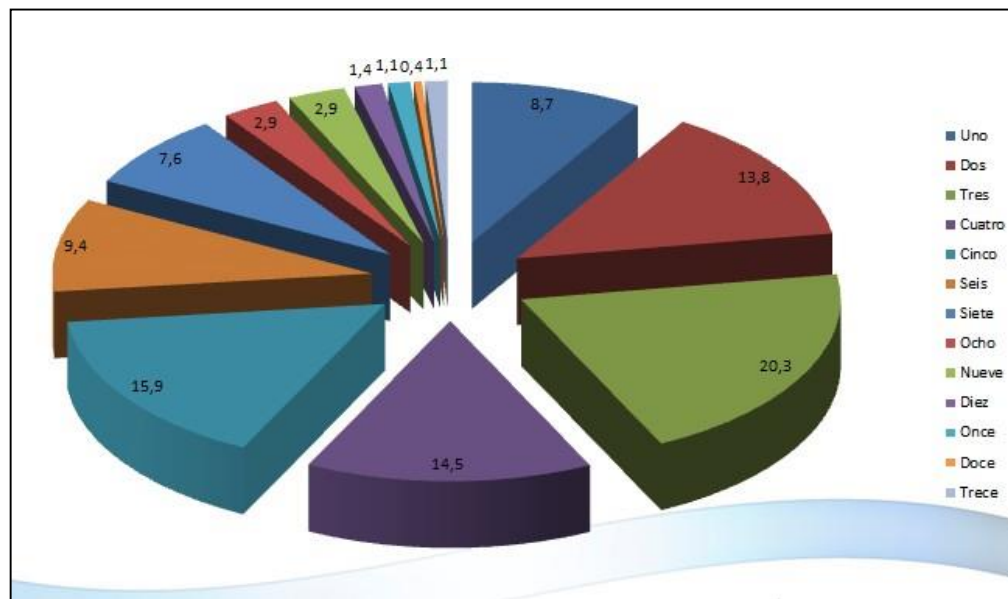
Epidemiología molecular del VPH en las mujeres de la región Litoral del Ecuador

Se han identificado 200 genotipos de VPH. De estos, de 15 a 19 se consideran de alto riesgo oncogénico para el desarrollo de cáncer cervicouterino y otros. El cáncer de cuello de útero es el segundo tipo de neoplasia en mujeres a nivel mundial. Sin embargo, en Ecuador existen discrepancias sobre el impacto de esta patología y se reportan escasos estudios realizados en zonas geográficas circunscritas y con una muestra pequeña. Debido a esta situación, se realizó el presente estudio en el que se describe la epidemiología molecular del VPH como agente causal de lesiones intraepiteliales cervicales en mujeres de la región Litoral. Se estudiaron 299 muestras de cepillados endocervicales recogidas en diferentes centros de salud de la región costera del Ecuador. El material genético extraído fue sometido a una PCR punto final empleando cebadores que amplifican un segmento conservado del gen L1. Las muestras positivas se genotipificaron

tanto por el método de PCR Tiempo Real denominado Anyplex II HPV28 (Seegene) y, por secuenciamiento, usando el método de SANGER y la química BigDye Terminator. Los resultados mostraron que el 91 % de las pacientes fue positivo para VPH, predominando el genotipo 58 tanto por PCR como por secuenciamiento. Los datos obtenidos por secuenciamiento y Seegene se correlacionaron en un 90 %. Prevalcieron las infecciones múltiples sobre las monoinfecciones y se observó un predominio de genotipos de alto riesgo oncogénico tanto en lesiones de bajo grado como en lesiones de alto grado de malignidad. La mayoría de las muestras analizadas tanto de VPH 16 y 58 pertenece al linaje europeo.



Gráfico# 7.- Distribución de genotipos infecciones utilizando el Kit Anyplex™ II HPV28 (Metodología que detecta y genotipifica individualmente hasta 28 genotipos del VPH en dos reacciones). Se evidencia el predominio del genotipo 58 del 91% de muestras positivas VPH.



Gráfico# 8.- Evidencia de los números de genotipos por infecciones múltiples sobre mono infecciones, utilizando el Kit Anyplex™ II HPV28.

Discusión y conclusiones

El cáncer cervical en el Ecuador se constituye como segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres. Esta patología posee una carga económica considerable sobre los recursos del Estado y la población afectada. Como lo establece la conferencia del Dr. Carlos Arreaga, de Solca, Machala (33), el costo aproximado de tratar un paciente que evoluciona de una displasia severa hacia una lesión cancerosa, puede alcanzar los \$ 50.000. Además, si calculamos los años de vida útiles perdidos (AVAD) por la morbilidad, esta cifra aumenta drásticamente. Henríquez-Trujillo en un trabajo del 2016 (34), reporta que el costo por paciente por año de vida útil perdido es de \$ 597. El mismo autor menciona que en el Ecuador se pierden anualmente 11.433 años de vidas útiles debido a la mortalidad producida por el cáncer cervical (34). Estos AVAD representan una pérdida económica el país de cerca de \$ 6'825.501. Esto significa que, a más de la pérdida de vidas humanas, el cáncer cervical representa una pérdida continua de recursos económicos al país.

Hay que recordar que la infección persistente del VPH puede provocar lesiones cervicales, que si

son recurrentes pueden conducir finalmente al desarrollo del cáncer cervical. Esta persistencia se debe a múltiples factores (multiparidad, tabaquismo, uso de contraceptivos oral por largos períodos, promiscuidad, bajo nivel socioeconómico), que han sido identificados por la literatura científica⁽³⁵⁻⁴¹⁾. Sin embargo, en el Ecuador aún no está claro qué factores de riesgo son los que tienen más peso en el desarrollo de las lesiones cervicales precancerosas y/o cancerosas. Considerando este contexto, podemos afirmar que la situación epidemiológica del VPH en el Ecuador aún tiene grandes preguntas por resolver. Hay que destacar que en los últimos años se han desarrollado nuevos estudios encaminados a establecer qué genotipos de VPH son los más prevalentes y cuáles son los factores de riesgo que caracterizan a nuestra población. Sin embargo, la información resultante sigue siendo heterogénea, parcial y solo refleja realidades locales, sin considerar todo el contexto nacional.

En la región Litoral, en un estudio realizado por Silva y colaboradores del 2015⁽³¹⁾ menciona que el HPV 16 y HPV 52 son los genotipos de VPH de alto riesgo más frecuentes en la población femenina de la ciudad de Guayaquil. En un reporte reciente, se menciona que en las provincias de la región Litoral, el VPH 58 seguido del VPH 16 son los genotipos circulantes más frecuentes en mujeres con lesiones cervicales^(28,29). Estos datos son más contundentes si los resultados son estratificados por tipo de lesión cervical, sobresaliendo su asociación a lesiones precancerosas y cancerosas. En este punto, hay que resaltar que la presencia de ambos genotipos se da muchas veces en forma de coinfección, convirtiéndose *per se* su presencia en un factor de riesgo para el desarrollo de displasias severas y cáncer cervical⁽²⁸⁾. Hay que destacar, que estos datos coinciden con los reportado por Mejía en el 2016 en un estudio realizado con mujeres que presentaban lesiones cervicales precancerosas y cancerosas provenientes de la ciudad de Quito, zona norte de la región Sierra del Ecuador⁽¹⁵⁾. Al sur del Ecuador, en investigaciones realizadas por la Universidad Técnica de Loja (conferencia de la Dra. Paola Dalgo) y la Universidad de Cuenca (conferencia del Dr. Alfredo Campoverde) en estas regiones determinan que el VPH 18 tiene una

presencia significativa en esta zona. Estos datos determinan que Ecuador muestre un panorama poco común en cuanto a la frecuencia de genotipos. Este perfil epidemiológico particular no es fácilmente comparable ni con los reportados en nuestra región y peor aún con lo publicado a nivel mundial.

En este contexto, en un estudio presentado por Bedoya y colaboradores ⁽⁴³⁾, el VPH 16 presenta dos linajes genéticos que cocirculan en nuestra población, los linajes europeos y asiáticos. De acuerdo con la literatura científica, los VPH 16 asiáticos (D1, D2 y D3) suelen ser mucho más agresivos que sus contrapartes europeas (A1, A2, A3), propiciando la aparición de lesiones cervicales precancerosas en mucho menor tiempo ⁽⁴⁴⁾. Esta información obligaría seriamente a considerar el linaje del VPH 16 en el momento del triaje y de la toma de decisiones para el tratamiento preventivo de pacientes con riesgo aumentado.

Considerando la información obtenida en los últimos años, requerimos definir cuál es el real perfil epidemiológico del país en cuanto a la infección por VPH asociados a lesiones anogenitales y sus factores de riesgo. Es necesaria la realización de un gran estudio que involucre muestras más amplias provenientes de regiones geográficas más extensas. Asimismo, es fundamental analizar el impacto de los movimientos migratorios tanto de las comunidades ecuatorianas existentes en el exterior, como de las comunidades de países vecinos que residen en el Ecuador. Por último, habrá que analizar el impacto del historial genético de nuestra población, evaluar si existe algún o algunos polimorfismos que propician el desarrollo de las lesiones endocervicales o del cáncer cervical, o, por el contrario, estos cambios genéticos podrían tener el efecto contrario.

Bibliografía

1. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* [Internet]. 1976 Feb [cited 2016 Aug 2];36(2 pt 2):794. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/175942>
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* [Internet]. 2009;384(2):260–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
3. Zur Hausen H. Papillomaviruses in Anogenital Cancer as a Model to Understand the Role of Viruses in Human Cancers. *Cancer Res* [Internet]. 1989 Sep 1;49(17):4677–81. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/49/17/4677.abstract>
4. Zur Hausen, Harald; de Villiers E-M, Zur Hausen HZ, De Villiers E-M. Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 1994;48(108):427–47. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0027985695&partnerID=40&md5=40e2e94d823bae66b79da21a0e636772>
5. Gissmann L, Boshart M, Dürst M, Ikenberg H, Wagner D, zur Hausen H. Presence of human papillomavirus in genital tumors. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1984;83(1 Suppl):26s–28s. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6330218>
6. ICO HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report - World. HPV Information Centre. 2015.
7. Munoz N, Bosch X, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *NEngl J Med* [Internet]. 2003;348:518–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa021641>
8. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17–27.
9. Ouhoumane N, Steben M, Coutlée F, Vuong T, Forest P, Rodier C, et al. Squamous anal cancer: Patient characteristics and HPV type distribution. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(6):807–12.
10. Correnti M, Medina F, Cavazza ME, Rennola A, Ávila M, Fernández A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high- grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011;121(3):527–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.003>
11. González-Andrade F, Sánchez D. HPV genotyping in anogenital abnormal samples of Ecuadorian women. *Cancer Biomarkers*. 2009;5(4–5):225–32.

12. Raiol T, Wyant PS, de Amorim RMS, Cerqueira DM, Milanezi N von G, Brigido M de M, et al. Genetic variability and phylogeny of the high-risk HPV-31, -33, -35, -52, and -58 in central Brazil. *J Med Virol*. 2009 Apr;81(4):685–92.
13. Marreco Cerqueira D, De Lima Camar GN, Da Cruz MR, Oliveira Silva E, De Macedo Brígido M, De Souza Carvalho LG, et al. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. *Virus Genes*. 2003;26(1):83–7.
14. Basto DL, Vidal JP, Pontes VB, Felix SP, Pinto LC, Soares BM, et al. Genetic diversity of human papillomavirus types 35, 45 and 58 in cervical cancer in Brazil. *Arch Virol* [Internet]. 2017;3:14–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00705-017-3439-5><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28597068>
15. Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women. *J Med Virol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Jun 24];88(1):144–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26113443>
16. Sánchez GI, Bravo LE, Hernández-Suárez G, Tous S, Alemany L, de Sanjose S, et al. Secular trends of HPV genotypes in invasive cervical cancer in Cali, Colombia 1950-1999. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016;40:173–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.12.008>
17. Marín HM, Torres C, Deluca GD, Mbayed VA. Human papillomavirus detection in Corrientes, Argentina: High prevalence of type 58 and its phylodynamics. *Rev Argentina Microbiol* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 26];47(4):302–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643811>
18. Tonon SA, Basiletti J, Badano I, Alonio LV, Villa LL, Teyssie AR, et al. Human papillomavirus type 16 molecular variants in Guaraní Indian women from Misiones, Argentina. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):76–81.
19. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Albero G, Mena M, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report - Ecuador. HPV Information Centre. 2016.
20. INEC. Nacimientos y Defunciones | Instituto Nacional de Estadística y Censos [Internet]. Nacimiento y defunciones. 2015 [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-defunciones/>
21. García L, Burgos R, Ruiz J, Valle J, Egas D, Valle É. Detección molecular y genotipificación del virus del papiloma humano en el Instituto Oncológico Nacional ION-Solca del Ecuador. *Rev Med*. 2005;11(2):114–7.
22. Paez C, Konno R, Yaegashi N, Matsunaga G, Araujo I, Corral F, et al. Prevalence of HPV DNA in Cervical Lesions in Patients from Ecuador and Japan. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 1996 [cited 2016 Jul 7];180(3):261–72. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/tjem/180.261?from=CrossRef>

23. Aguirre LA, Aroca CQ. Virus del papiloma humano y *Chlamydia trachomatis* en trabajadoras sexuales en Guayaquil, Ecuador. [Guayaquil]: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2011.
24. Cecchini G, Paganini G, D'Amico M, Cannone M, Bertuletti C, Barberis MCP. Cervical cancer screening programs in low-income communities. Experiences from Ecuador. Low cost detection of HPV infection in a developing country. *Pathologica*. 2009;101(2):76–9.
25. Brown CR, Leon ML, Muñoz K, Fagioni A, Amador LG, Frain B, et al. Human papillomavirus infection and its association with cervical dysplasia in Ecuadorian women attending a private cancer screening clinic. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2009 Jul [cited 2016 Jul 7];42(7):629–36. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2009000700007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
26. Caguana Mayancela JP, Carreño Calle CS, Campoverde Cisneros MA. Diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual mediante PCR Tiempo Real en mujeres indígenas del Ecuador 2016 [Internet]. Universidad de Cuenca Facultad de Ciencias Médicas; 2017. Available from: http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/27407/1/PROYECTO_DE_INVESTIGACION.pdf
27. Aguilar PD, González CL, Rodríguez AC, Páez KA, Arévalo AP, Bobokova J, et al. Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2017;2017:8572065.
28. Bedoya C, Medina L, Espinosa M, Sánchez M, Parrales J, Molina D, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of Human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. *Rev Argentina Microbiol*.
29. García Muentes GD, García Rodríguez LK, Burgos Galarraga RI, Almeida Carpio F, Ruiz Cabezas JC. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2016;19(1):160–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167657>
30. Cabrera J, Oswaldo C, Manuel C, Ortiz J. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil en Ecuador. *Maskana*. 2015;1(1):1–32.
31. Altamirano GSF, Montenegro W, Silva R. Prevalence and Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus in Ecuadorian Women with Cervical Cytological Abnormalities. *J Data Mining Genomics Proteomics* [Internet]. 2015;6(2). Available from: <http://www.omicsonline.org/open-access/prevalence-and-molecular-epidemiology-of-human-papillomavirus-inecuadorian-women-with-cervical-cytological-abnormalities-2153-0602-1000174.php?aid=56763>

32. Campoverde Cisneros A, Arcentales Cayamcela M, Caguana Mayancela J. Caracterización de los genotipos frecuentes del virus del papiloma humano en mujeres atendidas en los hospitales Monte Sinaí y del Seguro Social Cuenca- Ecuador. 2008- 2014. Rev la Fac Ciencias Médicas la Univ Cuenca. 2017;35(1):7–19.
33. Marynes M, Romero C, Bedoya C, Piedrahíta P, Sánchez E. Libro de resúmenes de las XL Jornadas Nacionales de Biología 2016, 16 al 18 noviembre 2016 [Internet]. 1st ed. Marynes M, Romero C, Bedoya C, Piedrahíta P, Sánchez E, editors. Espol, Guayaquil: Espol; 2016. 246 p. Available from: <http://www.fcv.espol.edu.ec>
34. Henríquez-Trujillo R. Estimación de la carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador. Rev Médica Vozandes. 2016;27(1):53–5.
35. Ragin CCR, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. J Dent Res. 2007;86:104–14.
36. Camargo M, Soto-De León SC, Sánchez R, Pérez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Frequency of Human Papillomavirus Infection, Coinfection, and Association with Different Risk Factors in Colombia. Ann Epidemiol. 2011;21(3):204–13.
37. Cañadas M-P, Darwich L, Sirera G, Bofill M, Piñol M, Garcia-Cuyas F, et al. Human papillomavirus 16 integration and risk factors associated in anal samples of HIV-1 infected men. Sex Transm Dis. 2010;37(5):311–5.
38. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, Villa LL, Saddi VA, Carneiro MA dos S, et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. Infect Agent Cancer [Internet]. 2015;10(1):16. Available from: <http://www.infectagentscancer.com/content/10/1/16>
39. Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. Obstet Gynecol. 2007;110(1):87–95.
40. Santos Filho MVC., Gurgel APAD., Lobo CDP., Freitas ACF., Silva-Neto JC., Silva LAF. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women. Genet Mol Res [Internet]. 2016;15(2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84978517073&partnerID=40&md5=5c88dd92ecc3c698fd65770c0aeb6156>
41. McKay J, Tenet V, Franceschi S, Chabrier A, Gheit T, Gaborieau V, et al. Immuno- related polymorphisms and cervical cancer risk: The IARC multicentric case-control study. PLoS One. 2017;12(5):1–13.
42. Cárdenas O, Cabrera J, Campoverde A. Prevalencia de genotipos del papiloma virus en mujeres de Cuenca. Rev la Fac Ciencias Médicas la Univ Cuenca. 2014;32(1):16–28.
43. Cavallaro L. Libro de resúmenes del XII Congreso Argentino de Virología V Simposio de Virología Clínica III



Simposio de Virología Veterinaria. 1st ed. Cavallaro L, editor. Buenos Aires: Asociación Argentina de Microbiología; 2017. 135 p.

44. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology* [Internet]. 2013;445(1–2):232–

43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.018>