

UNIVERSIDAD EVANGELICA BOLIVIANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA



MODALIDAD DE GRADUACIÓN

TESIS

TÍTULO:

**PREVALENCIA DE GENOTIPOS DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN
PACIENTES GINECOLÓGICAS DE CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE LA
MUJER DR. PERCY BOLAND RODRÍGUEZ DE ENERO A AGOSTO DEL 2024.**

PROFESIONAL GUÍA:

DR. LUIS CARLOS LUQUE GUTIERREZ

POSTULANTE:

MARIBEL JALDIN COSSIO

**PREVIA OPCIÓN DEL TÍTULO DE LICENCIATURA
EN BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**SANTA CRUZ DE LA SIERRA - BOLIVIA
GESTIÓN 2024**

**Tribunal Calificador Externo Colegio
de Bioquímica y Farmacia
Santa Cruz de la Sierra**

**Tribunal Calificador Externo
U.A.G.R.M.**

**Tribunal Calificador Externo
U.A.G.R.M.**

**Tribunal Calificador Interno
U.E.B.**

**Tribunal Calificador Interno
U.E.B.**

**Jefe de Carrera
Bioquímica y Farmacia
U.E.B.**

AGRADECIMIENTO

Quiero comenzar agradeciendo a Dios, que fué fuente de mi fortaleza, sabiduría y guía. Sin su apoyo incondicional y su presencia constante en mi vida, este logro no habría sido posible. A Él encomiendo cada paso que he dado y cada meta alcanzada.

A mi pareja que fue un gran apoyo. Gracias por creer en mí incluso en los momentos en que yo misma dudaba, por alentarme con tus palabras y tu amor, y por ser mi constante motivación para seguir adelante.

A mi familia, les expreso mi más profundo agradecimiento por su amor, apoyo, paciencia y aliento incondicional en cada momento de mi vida. Han sido mi refugio y mi mayor motivación en este camino.

A la Universidad Evangélica Boliviana, por brindarme un entorno académico enriquecedor y las herramientas necesarias para crecer tanto personal como profesionalmente.

A mi tutor de tesis, mi más sincero reconocimiento por su dedicación, guía y paciencia a lo largo de este proceso. Su apoyo ha sido clave para la culminación de este trabajo.

A todos ustedes, gracias por ser parte de este logro que hoy celebro con gratitud y humildad.

DEDICATORIA

A mi pareja y compañero Carlos Fernando Soriano, le dedico este trabajo ya que siempre me brindó su compañía, comprensión y apoyo constante durante estos años, siempre estuvo a mi lado alentándome y dándome fuerzas. Su presencia fue fundamental para superar los desafíos y seguir adelante en la carrera.

A mis padres, Nancy Wilma Cossio Gallardo y Julian Jaldin Ferrel, con todo mi amor y gratitud les dedico este trabajo, porque siempre han sido mi guía y camino a seguir. Gracias por cada sacrificio, por su cariño incondicional y por enseñarme a luchar por mis sueños. Nada de esto habría sido posible sin su apoyo y fe en mí.

A mis hermanos; gracias porque de una forma u otra me brindaron su apoyo, sus palabras de aliento y su disposición para escucharme significaron más de lo que puedo expresar. Estoy profundamente agradecida por su apoyo y compañía.

A cada uno de ustedes, les dedico este logro que no es solo mío, sino también de ustedes, porque siempre me han acompañado en el corazón y me han dado la fuerza para llegar hasta aquí. Los quiero mucho y siempre voy a estar agradecida y doy gracias dios por ponerme a todos ustedes en mi vida.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
2.1. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	5
2.1.1. Delimitación temporal	5
2.1.2. Delimitación espacial	5
2.1.3. Delimitación sustancial	5
3. PREGUNTA PROBLEMA	6
4. JUSTIFICACIÓN	7
4.1. JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA.....	7
4.2. JUSTIFICACIÓN SOCIAL	7
4.3. JUSTIFICACIÓN PROFESIONAL	7
5. OBJETIVOS.....	8
5.1. OBJETIVO GENERAL	8
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
6. MARCO TEÓRICO	9
6.1. ANTECEDENTES	9
6.2. BASES TEÓRICAS.....	14
6.2.1. Historia del virus del papiloma humano	14
6.2.2. Historia natural de la infección	14
6.2.3. Virus del papiloma humano	15
6.2.4. Clasificación del virus de papiloma humano.....	17
6.2.5. Tratamiento del Virus de Papiloma Humano	18
6.2.6. Cáncer del cuello uterino	19
6.2.7. Tipos de cáncer de cuello uterino	20

6.2.8. Cribado del cáncer de cuello uterino	21
6.2.9. Tratamiento de las lesiones precancerosas	21
6.2.10. Métodos de diagnóstico	22
6.2.11. Técnica para la detección y genotipificación del VPH	24
6.2.12. Epidemiología del cáncer de cuello uterino en Bolivia	28
6.2.13. Estrategia de la OMS 90-70-90 para la eliminación del CaCu.....	29
6.2.14. Validación y control de calidad de las técnicas de diagnóstico molecular	29
6.2.15. Garantía de calidad y control de calidad en el laboratorio de diagnóstico molecular de rutina para enfermedades infecciosas	30
6.2.16. Trabajos de validación y verificación	31
6.2.17. Componentes de la validación	32
6.2.18. Control de calidad	32
6.2.19. Vitro S.A.	33
6.2.20. CoWin BIOSCIENCES.....	35
6.2.21. Prevención de la infección por VPH	36
6.3. MARCO CONCEPTUAL.....	39
7. HIPÓTESIS	45
8. VARIABLES	46
8.2. VARIABLES INDEPENDIENTES	46
8.3. VARIABLES DEPENDIENTES	46
8.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	47
9. DISEÑO METODOLÓGICO	49
9.1. TIPO DE ESTUDIO	49
9.2. ÁREA DE ESTUDIO.....	49
9.3. UNIVERSO Y MUESTRA	50
9.3.1. Universo	50
9.3.2. Muestra	50
9.4. PROCEDIMIENTO.....	51

9.4.1. Procedimiento general del proceso de investigación	51
9.4.2. Procedimiento específico de la investigación	52
9.5. MATERIALES.....	53
9.5.1. Materiales de laboratorio	53
9.5.2. Equipos de laboratorio.....	53
9.5.3. Reactivos.....	54
9.5.4. Muestra biológica.....	54
9.6. INSTRUMENTO DE CAPTURA DE DATOS	55
10. PRESENTACIÓN DE DATOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	56
10.1. IDENTIFICACIÓN DE LA FRECUENCIA DE GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO Y BAJO RIESGO EN PACIENTES GINECOLÓGICAS ATENDIDAS EN CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL MUNICIPAL DR. PERCY BOLAND RODRÍGUEZ DURANTE EL PERÍODO ENERO-AGOSTO 2024, MEDIANTE EL ANÁLISIS DE RESULTADOS DE PRUEBAS MOLECULARES DE GENOTIPIFICACIÓN.	56
10.2. ASOCIACIÓN ENTRE LOS GENOTIPOS DE AR Y BR DE VPH IDENTIFICADOS CON LOS RANGOS ETARIOS DE LAS PACIENTES QUE ASISTIERON A CONSULTA EXTERNA EN EL HMDPBR DE ENERO A AGOSTO DEL 2024.	60
10.3. RELACIÓN ENTRE LOS GENOTIPOS DE AR Y BR DE VPH DETECTADOS Y EL LUGAR DE PROCEDENCIA (URBANA/RURAL) DE LAS PACIENTES QUE ASISTIERON A CONSULTA EXTERNA.	62
10.4. FRECUENCIA DE LAS COINFECCIONES MÚLTIPLES POR VPH SEGÚN SU CLASIFICACIÓN DE RIESGO (ALTO RIESGO, BAJO RIESGO O COMBINADO).	63
10.5. PROPORCIONAR INFORMACIÓN SOBRE LA PREVALENCIA DE LOS GENOTIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO AL HOSPITAL MEDIANTE LA ELABORACIÓN DE UN INFORME TÉCNICO Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS. (VER ANEXO 12)	65
11. CONCLUSIONES	66
12. RECOMENDACIONES	68
13. BIBLIOGRAFIA.	69

INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. FRECUENCIA DE LA DETECCIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES GINECOLÓGICAS.....	56
GRÁFICO 2. FRECUENCIA DE GENOTIPOS DE ALTO RIESGO Y BAJO RIESGO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO	57
GRÁFICO 3. FRECUENCIA DE GENOTIPOS DE ALTO RIESGO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) QUE SE PRESENTARON EN EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.....	58
GRÁFICO 4. FRECUENCIA DE GENOTIPOS DE BAJO RIESGO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO QUE SE PRESENTARON EN EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.	59
GRÁFICO 5. FRECUENCIA DEL RANGO ETARIO DE CASOS POSITIVOS DE VPH DE PACIENTES GINECOLÓGICAS QUE ASISTIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL.	60
GRÁFICO 6. ASOCIACIÓN ENTRE GENOTIPOS DE AR Y BR DE VPH Y RANGO ETARIO DE LAS PACIENTES GINECOLÓGICAS.	61
GRÁFICO 7. CORRELACIÓN ENTRE LOS GENOTIPOS DE AR Y BR DEL VPH Y PROCEDENCIA DE PACIENTES GINECOLÓGICAS QUE ASISTIERON A CONSULTA EXTERNA.	62
GRÁFICO 8. FRECUENCIA DE COINFECCIONES DE VPH EN PACIENTES GINECOLÓGICAS ATENDIDAS EN CONSULTA EXTERNA DEL HMDPBR	63
GRÁFICO 9. FRECUENCIA DE COINFECCIONES MÚLTIPLES POR DIVERSOS GENOTIPOS QUE PRESENTARON LAS PACIENTES QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HMDPBR.	64
GRÁFICO 10. ENCUESTA SOBRE LA APROBACIÓN DEL INFORME TÉCNICO AL PERSONAL DEL HOSPITAL DESIGNADO.	65

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. IMAGEN ILUSTRATIVA DE RECOLECCIÓN DE LA TOMA DE MUESTRA (CEPILLADO ENDOCERVICAL)	81
ANEXO 2. KIT DE EXTRACCIÓN DE ADN/ARN VIRAL UTILIZADO EN EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.	81
ANEXO 3. PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DEL ADN VIRAL DE LAS MUESTRAS DE CEPILLADO ENDOCERVICAL QUE LLEGAN DE CONSULTA EXTERNA.	82
ANEXO 4. EQUIPO CICLADOR MAGNÉTICO –CO- DIAGNOSTICS INC. (PCR MULTIPLEX)	82
ANEXO 5. EQUIPOS DE HIBRIDACIÓN REVERSA (KIT HPV FLOW CHIPS)	83
ANEXO 6. FORMATO DE RESULTADOS DE PACIENTES QUE SE REALIZARÓN LA PRUEBA DE VPH.....	84
ANEXO 7. CERTIFICADOS DE CALIDAD ACREDITADA DE VITRO S.A. (EMPRESA ESPAÑOLA LEADER EN INVESTIGACIÓN, FABRICACIÓN, Y COMERCIALIZACIÓN DE SOLUCIONES DIAGNOSTICAS MOLECULARES EN EL ÁREA DE PATOLOGÍAS INFECCIOSAS) ES LA MARCA DE REACTIVOS UTILIZADOS PARA LA HIBRIDACIÓN DE LAS MUESTRAS.....	85
ANEXO 8. CERTIFICADOS DE CALIDAD DE CoWin BIOSCIENCES (EMPRESA DE REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR).	86
ANEXO 9. FORMULARIO DIGITAL GOOGLE	87
ANEXO 10. HERRAMIENTA MICROSOFT EXCEL PARA LA REALIZACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICOS.	88
ANEXO 11. PROGRAMA SPSS STATISTICS VERSIÓN 26 PARA EL ANÁLISIS Y CORRELACIÓN DE DATOS.....	89
ANEXO 12. INFORME TÉCNICO.....	90

INDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

VPH: Virus de Papiloma Humano.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

CaCu: Cáncer cervicouterino.

CWBIO: CoWin Biosciences (nombre de la empresa del kit de extracción)

NIH: Instituto Nacional del Cáncer.

CIN3: La neoplasia Intraepitelial cervical (NIC) 3 es una lesión precancerosa que afecta la capa superficial del cuello uterino.

NIC: Neoplasia Intraepitelial cervical

FDA: Administración de alimentos y medicamentos.

ACIP: Comité asesor sobre prácticas de vacunación.

CDC: Centros para el control y la prevención de enfermedades.

OMS: Organización mundial de la salud.

EBA: Epitelio blanco al acético.

PAP: Papanicolau.

ITS: Infección de transmisión sexual.

INLASA: Instituto Nacional de laboratorio de salud “Dr. Morales Villazón”.

QCMD: Control de calidad para diagnósticos moleculares.

EEC/EQA: Evaluación externa de la calidad (EQA) es un proceso que compara el desempeño de un laboratorio con el de una fuente externa. Es una parte clave de la gestión de calidad del laboratorio.

CI: Control Interno.

IVD/CE: Diagnóstico in vitro/Conformidad europea. Se refiere a productos sanitarios que se utilizan para analizar muestras de origen humano. CE es un marcado que certifica que un producto sanitario cumple con los requisitos europeos de seguridad, salud y protección del medio ambiente.

ISO: son estándares internacionales que establecen requisitos para la calidad, seguridad, eficiencia, y más. Organización Internacional de Normalización (ISO), una organización no gubernamental.

Vitro S.A.: (Empresa española en investigación, fabricación, y comercialización de soluciones diagnosticas moleculares en el área de patologías infecciosa.

RESUMEN

El Virus de Papiloma Humano es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes a nivel mundial, está estrechamente asociada al desarrollo de cáncer cervicouterino, es una de las principales causas de mortalidad en mujeres; esta enfermedad conlleva una alta prevalencia en mujeres jóvenes y edad media en Bolivia y en otros países. Debido a su afinidad por distintos epitelios, este virus se clasifica en genotipos de alto y bajo riesgo según su potencial oncogénico. Por lo cual su detección y genotipificación son cruciales para la prevención y el control de la enfermedad. El diagnóstico temprano es fundamental para reducir el riesgo de progresión a cáncer en las mujeres, y la biología molecular ha facilitado el desarrollo de técnicas de detección temprana para este propósito.

El tamizaje regular mediante citología cervical, pruebas de detección y colposcopia son estrategias clave para la detección temprana. La combinación de vacunación y tamizaje ha demostrado ser la estrategia más efectiva para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino. La Organización Mundial de la Salud ha establecido como meta la eliminación del cáncer cervicouterino como problema de salud pública para el año 2030, definida como una incidencia inferior a 4 casos por cada 100.000 mujeres - año.

En países en vías de desarrollo como Bolivia, los desafíos incluyen limitaciones de acceso a servicios de salud, en la cobertura de vacunación y tamizaje, así como factores socioculturales que pueden retrasar la búsqueda de atención médica. Por tanto, es crucial el desarrollo de políticas de salud pública inclusiva y culturalmente adaptada para abordar eficazmente esta problemática.

Este estudio buscó determinar la prevalencia de genotipos del Virus del Papiloma Humano en pacientes ginecológicas de consulta externa del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez, mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa multiplex e Hibridación reversa, proporcionar evidencia sobre la frecuencia de los genotipos de Virus de Papiloma Humano en el sistema público de salud del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez en el departamento de

Santa Cruz- Bolivia en el año 2024.

Se analizaron 735 muestras de cepillado endocervical obtenidas de mujeres que acudieron a consulta externa ginecológica. La técnica que se utilizó para la extracción de ADN viral, fue el kit de extracción CoWin Biosciences que presenta una calidad acreditada, y para la identificación de los genotipos, se empleó el método de hibridación reversa mediante el HPV Direct Flow CHIP, capaz de detectar y genotipificar 35 genotipos de Virus de Papiloma Humano de manera colorimétrica, este detecta genotipos de alto y bajo riesgo que serían los siguientes: alto riesgo (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) y de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44/55, 54, 61, 62/81, 67, 69, 70, 71, 72, 84).

Los resultados mostraron una prevalencia en las pacientes ginecológicas estudiadas que presentaron Virus de Papiloma Humano positivo 33,1%, con un 75,3% de casos correspondientes a genotipos de alto riesgo y un 24,7% a genotipos de bajo riesgo. Se registraron coinfecciones en el 37% de los casos positivos, con predominio de combinaciones entre alto y bajo riesgo. Los genotipos más prevalentes fueron los de alto riesgo: 16 (12%), 18 (11,4%), 59 (11%) y 52 (10,5%), mientras que entre los de bajo riesgo destacaron los genotipos 71 (16%) y 42 (13%). La mayoría de los casos positivos se detectaron en mujeres de entre 31 y 40 años, procedentes de zonas urbanas (87,8%).

El presente trabajo permitió conocer los genotipos de Virus del Papiloma Humano más prevalentes según diferentes variables como la edad, procedencia y coinfecciones que presentó la población analizada. Los hallazgos evidencian datos que reflejan una prevalencia predominante de genotipos de alto riesgo y una alta frecuencia de coinfecciones múltiples entre 2 genotipos, estos hallazgos subrayan la importancia de implementar, estrategias de prevención, tamizaje, diagnóstico y vacunación contra el Virus de Papiloma Humano precoz con el fin de reducir el impacto de esta infección y su progresión a cáncer cervicouterino en la población femenina de Santa Cruz, Bolivia.

Además, los datos obtenidos servirán como referencia para futuras investigaciones y para la toma de decisiones en salud pública.

1. INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano forma parte de un grupo de virus que se distribuye por todo el mundo. Existen más de 200 genotipos y aproximadamente 40 de ellos pueden infectar la mucosa genital. Los genotipos 16 y 18 de alto riesgo, responsables de alrededor del 70% de los casos de cáncer del cuello uterino en todo el mundo, son los genotipos más prevalentes que se presentan en la población. (1,2)

El comienzo de la actividad sexual a una edad temprana, incrementa el riesgo de contraer el Virus del Papiloma Humano (VPH). Actualmente, se calcula que aproximadamente el 80% de las mujeres sexualmente activas contraerán este virus en algún momento de sus vidas. (3,4)

El cáncer cervicouterino (CaCu) representa un problema de salud pública a nivel mundial, Las estadísticas de cáncer cervicouterino alrededor del mundo varían; el CaCu es la segunda causa más común de cáncer entre las mujeres, afectando principalmente a países en vías de desarrollo, es considerada una enfermedad de alto impacto médico y socioeconómico en las poblaciones afectadas.

En 2020, el CaCu fue el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres con 604.127 nuevos casos y más de 341.831 muertes, lo que representa casi el 8% de todas las muertes por cáncer femenino cada año. (5)

En un estudio realizado en mujeres de entornos rurales del departamento de La Paz (n = 376), la prevalencia de VPH de alto riesgo fue del 27 %. Los tipos más frecuentes fueron 56, 39 y 31, seguidos de los oncogénicos 16 y 18. (79)

Según un informe de CIESS INSP. (2018), en Bolivia, específicamente en La Paz, Sucre y Santa Cruz, se encontró una prevalencia del 22 al 24% de casos positivos de infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH). En Santa Cruz, se reportó un 26% de prevalencia. (80)

Un estudio realizado en Santa Cruz en el año 2024 determinó una prevalencia de VPH del 6,86 %. (81)

Santa Cruz concentra el 35,5 % de los casos nuevos de cáncer cérvico uterino en Bolivia (2016–2023), reflejando la importancia epidemiológica del VPH en el departamento. ⁽⁸²⁾

Con los avances en la ciencia y particularmente en el campo de la biología molecular, se han desarrollado métodos que permiten una detección precisa e identificación específica de los genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH), diferenciándolos según su riesgo oncogénico, ya sea de alto o bajo riesgo. Esta distinción es fundamental para orientar adecuadamente el diagnóstico, el seguimiento clínico y el tratamiento de las pacientes. Una vez que el virus infecta la célula huésped, puede ser eliminado de forma natural por el sistema inmunológico del paciente. Sin embargo, en algunos casos, el virus persiste y puede progresar hacia la formación de lesiones precancerosas o incluso carcinomas invasivos del cuello uterino, especialmente cuando están implicados genotipos de alto riesgo, como el 16 y 18. ⁽⁶⁾

En la presente investigación se realizó la recopilación y análisis de datos con el objetivo de identificar y determinar los genotipos del virus de Papiloma Humano más prevalentes en la población de estudio, considerando el rango de edad y procedencia (urbana o rural).

Se buscó determinar la frecuencia y el porcentaje de genotipos de alto riesgo, bajo riesgo, y las coinfecciones (Alto Riesgo, Bajo Riesgo y combinadas Alto Riesgo + Bajo Riesgo) en la región.

Esta investigación es fundamental dado que, actualmente la región carece de datos específicos y actualizados sobre la prevalencia y distribución de estos genotipos del virus de papiloma humano.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las infecciones virales más comunes en el mundo y un problema crítico de salud pública. Está causalmente relacionado con aproximadamente el 5% de los cánceres globales, destacando el cáncer cervicouterino (CaCu), el cual es el cuarto más frecuente en mujeres a nivel mundial (7).

Los tipos de VPH de alto riesgo más prevalentes, como el VPH-16 y VPH-18, son los más asociados al desarrollo de CaCu. (8)

Según la OMS el 95% de los cánceres de cuello uterino se deben a una infección persistente por VPH en el cuello del útero. A menos que se tomen medidas para prevenir y controlar el cáncer cervicouterino, habrá unos 700,000 nuevos casos al año para 2030 (9).

En América Latina, la prevalencia del VPH alcanza el 16%. En el año 2022 se observó que América Latina y el Caribe es la segunda región del mundo con mayor incidencia y mortalidad después de África. Los genotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 causan al menos 20% de los CaCu. (8)

En Bolivia mueren de 4 a 5 mujeres cada día por cáncer uterino. Las mujeres entre las edades 34 y 65 años de La Paz, El Alto, Potosí, Oruro y Sucre son las más afectadas por el cáncer de cervicouterino, es la primera causa de muerte en mujeres jóvenes (35 a 50 años); el VPH está presente en el 99% de los casos. Los genotipos más frecuentes en Bolivia incluyen VPH-16, -18, -31, -39, -51, -52 y -59; es más frecuente entre los 15 – 25 años de edad. (9,10)

Según el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) estima que al menos la mitad de todas las personas sexualmente activas adquirirá el VPH en algún momento de sus vidas, mientras que al menos el 80% de las mujeres adquirirán una infección por VPH a los 50 años. La prevalencia va disminuyendo entre los 25 – 40 años de edad, ya que la mayoría de las infecciones son eliminadas por el sistema inmunitario.

(9)

Nuestro país presenta una de las tasas más altas de casos por CaCu a nivel mundial. Aunque la vacuna utilizada en el país (Gardasil) previene entre el 70-80% de los tipos más oncogénicos, al menos un 20% de los casos no se evita ⁽¹⁰⁾

Se prevee que el 10% de la población infectada mantendrá la infección durante varios años, lo que podría provocar la transformación celular y el desarrollo del cáncer, constituyéndose en un problema de Salud Pública, siendo la enfermedad más frecuente, por lo que existe la gran necesidad para acceder a nuevas técnicas que permitan un diagnóstico más seguro y oportuno. Por lo tanto, la detección y tipificación del VPH se vuelve importante para conocer la frecuencia de los genotipos presentes en la región.

La detección molecular, como la genotipificación del VPH por PCR e hibridación, complementa las pruebas tradicionales como el Papanicolaou y ofrece datos más precisos sobre la prevalencia de genotipos. ^{(8, 9, 11, 12).}

Las mujeres pueden ser infectadas por más de un tipo de VPH al mismo tiempo. La infección persistente por el VPH puede evolucionar a lesiones precancerosas y cáncer cervical. ⁽¹³⁾

El VPH se clasifica según su potencial cancerígeno, siendo los tipos de alto riesgo los principales agentes del CaCu. ⁽¹⁴⁾

Comprender la distribución geográfica y la epidemiología de los genotipos de VPH más prevalentes es esencial para obtener datos epidemiológicos. Este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de los genotipos de VPH de acuerdo a la edad y procedencia de mujeres con VPH positivo y que presentan coinfección de varios genotipos en Santa cruz, Bolivia.

2.1. Delimitación del problema

2.1.1. Delimitación temporal

La investigación se realizó durante los meses de enero a agosto del año 2024

2.1.2. Delimitación espacial

Se realizó en el Hospital de La Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez; en el área de Biología Molecular, que se encuentra en la Calle Rafael Peña, Av. Cañoto 1er anillo en Santa Cruz –Bolivia.

2.1.3. Delimitación sustancial

Se investigó la prevalencia de genotipos del Virus Papiloma Humano (VPH) en pacientes ginecológicas de consulta externa del Hospital de La Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez, mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) multiplex e hibridación reversa, proporcionando evidencia sobre la frecuencia de los genotipos de VPH en el sistema público de salud del Hospital en el departamento de Santa Cruz- Bolivia de enero-agosto del 2024.

3. PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de los genotipos del Virus del Papiloma Humano en pacientes ginecológicas de consulta externa del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez en el departamento de Santa cruz – Bolivia de enero a agosto del 2024?

4. JUSTIFICACIÓN

4.1. Justificación Científica

El proyecto de investigación se propone generar evidencia sobre la prevalencia de los genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) en pacientes ginecológicas atendidas en consulta externa del HMDPBR en Santa Cruz de enero a agosto del 2024. Mediante la aplicación de técnicas como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) multiplex e Hibridación reversa, utilizando reactivos y equipos que están validados por la Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD) el cual está acreditado según la norma ISO 17043, su sistema de calidad cumple con las normas ISO 17025, los materiales utilizados según la norma ISO 13485. Para su validación de los diagnósticos moleculares se rige a la norma ISO 9001:2008 e ISO 15189. Finalmente, para el análisis estadístico de los datos obtenidos, se utilizará el software SPSS Statistics versión 26, que permitirá procesar e interpretar los resultados con el fin de conocer la frecuencia de los genotipos de VPH identificados en la población de estudio.

4.2. Justificación Social

Este estudio genera evidencia sobre la frecuencia de genotipos del VPH en el sistema público de salud del departamento de Santa Cruz, la cual puede ser utilizada por las autoridades de salud, para realizar acciones enfocadas en mitigar el incremento del cáncer cervicouterino. Esta investigación es fundamental dado que, actualmente la región carece de datos específicos y actualizados sobre la prevalencia de estos genotipos.

4.3. Justificación Profesional

El profesional bioquímico farmacéutico de la Universidad Evangélica Boliviana recibe una base sólida para llevar a cabo estudios como del presente proyecto ya que recibimos una formación completa en las asignaturas como: biología celular y genética, biología molecular, bioestadística y epidemiología, inmunohematológicas y virología son fundamentales para entender y aplicar los principios del diagnóstico molecular en la presente investigación.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Determinar la prevalencia de los genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) en pacientes ginecológicas de consulta externa del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez, mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) multiplex e Hibridación reversa, con generación de evidencia sobre la frecuencia de los genotipos de VPH del Hospital en el departamento de Santa Cruz- Bolivia de enero a agosto del 2024.

5.2. Objetivos Específicos

- Identificar la frecuencia de genotipos de VPH de alto riesgo y bajo riesgo en pacientes ginecológicas atendidas en consulta externa del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez durante el período enero-agosto 2024, mediante el análisis de resultados de pruebas moleculares de genotipificación.
- Analizar la asociación entre los genotipos de alto riesgo y bajo riesgo de VPH identificados con los rangos etarios de las pacientes mediante pruebas estadísticas correlacionales.
- Establecer la relación entre los genotipos de alto riesgo y bajo riesgo de VPH detectados con el lugar de procedencia (urbana/rural) de las pacientes utilizando análisis estadístico comparativo.
- Determinar la frecuencia de las coinfecciones múltiples por VPH según su clasificación de riesgo (alto riesgo, bajo riesgo o combinado) a través del análisis descriptivo de los resultados de genotipificación.
- Proporcionar información sobre la prevalencia de los genotipos de VPH al hospital mediante la elaboración de un informe técnico y presentación de resultados.

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Antecedentes

Título: Prevención del cáncer cervicouterino: viabilidad de la autotoma y la prueba del VPH en zonas rurales y urbanas de Bolivia: un estudio observacional.

Autores: Francesca María Carozzi, Ricardo Royder Yáñez, Irene Paganini, Cristina Sani, Stefania Cannistrà, Marzia Matucci, Sandra von Borries, Silvia Traina

Año: 2024

Modalidad: Artículo

Resumen: El cáncer de cuello uterino es un importante problema de salud en América Latina. En 2019, la Agencia Italiana de Cooperación para el Desarrollo (sede regional de La Paz) realizó un estudio piloto para estimar la prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo y la viabilidad de la detección del VPH en Bolivia mediante la autotoma de muestras e instrumentos de laboratorio portátiles y transportables para la prueba del VPH en zonas urbanas y rurales.

Métodos: Mujeres de 20 a 65 años de La Paz (área urbana), Toro Toro (área rural) y Acasio (área rural) fueron inscritas en centros de salud públicos locales entre el 1 de diciembre de 2019 y el 30 de junio de 2021. El auto-muestreo se realizó con el sistema Viba-Brush (Rovers, Oss, Países Bajos) y las muestras se conservaron en contenedores ThinPrep (Hologic Corporation, San Diego, CA, EE. UU.). El sistema GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, CA, EE. UU.) para pruebas de VPH de alto riesgo detecta el ADN de E6 y E7 del VPH mediante PCR en tiempo real en un sistema móvil de fácil ejecución que requiere una mínima intervención manual. El sistema proporciona resultados en aproximadamente 1 h. Los datos de prevalencia de VPH de alto riesgo, genotipificación general y parcial, se analizaron considerando los siguientes grupos de edad: 20 a 34, 35 a 44 y 45 a 65 años

Conclusión: Se inscribieron 2168 mujeres: 614 (28,3%) en La Paz, 743 (34,3%) en Toro Toro y 811 (37,4%) en Acasio. Solo se recolectó una muestra de cada participante. 2043 (94,2%) de 2168 muestras fueron adecuadas para la prueba de VPH. 255 (12,5%) muestras fueron positivas para VPH de alto riesgo. Comparando

el área urbana (La Paz) versus las áreas rurales combinadas (Acasio+Toro Toro), utilizando un modelo logístico, la tasa total de VPH fue estadísticamente significativamente mayor en la ciudad de La Paz (15,0% vs 11,4%; OR:1,37; IC del 95%: 1,04–1,80). Además, la prevalencia de VPH disminuyó con la edad y la razón de probabilidades urbana/rural fue de 1,50; (IC del 95%: 1,13–1,9). La positividad general del VPH 16 fue del 2,7% (55/2043) y para el VPH 18/45 fue del 1,8% (37/2043). ⁽¹⁵⁾

Título: Prevalencia de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de 25 a 65 años -SOLCA. Cuenca 2017 –2018

Autores: Minchalo Muñoz, Diana Janneth, Oleas Seminario y Héctor Lincoln

Año: 2020

Modalidad: Tesis de pregrado

Resumen: La infección que ocasiona el Virus del Papiloma Humano(VPH),tiene alta incidencia y prevalencia en mujeres sexualmente activas. Generalmente es Pasajera, es decir, las mujeres infectadas eliminan el virus a los dos años, pero al existir algunos factores relacionados con la persistencia del mismo en las células pueden llegar a desarrollar cáncer cervicouterino. Dado que la enfermedad se desarrolla con lentitud la detección en etapas tempranas ha permitido poner en evidencia la presencia del virus en las células antes que puedan transformarse y volverse tumorigénicas. El objetivo general fue de establecer la prevalencia de los genotipos del Virus del Papiloma Humano en mujeres de 25 a 65 años -SOLCA. Cuenca 2017 –2018 .La metodología fue un estudio descriptivo, retrospectivo, en el cual se recopiló información de las historias clínicas y registros físicos del Laboratorio de Biología Molecular y del sistema médico de SOLCA -Cuenca, SOFTCASE, para establecer la prevalencia de VPH durante el periodo 2017 -2018.RESULTADOS:Los resultados obtenidos demuestran que la prevalencia de VPH en 2017 fue de 54,55% y la de 2018 corresponde al 16,83%. De acuerdo al grupo de riesgo, 58.1%pertenecieron a VPH de alto riesgo , VPH de bajo riesgo con e l8,72% y VPH deplorable bajo riesgo con 33,25%.Los genotipos con mayor frecuencia fueron: VPH-16 en 30,5%,VPH-58 en 15,9%;VPH-6 en 54,1%,VPH-81 en 24,3%;VPH-71 en 44,7%, VPH-40 en 11,3% respectivamente. El grupo etario con mayor prevalencia oscila en las mujeres entre 36 y 40 años con el 18,40%.CONCLUSIONES: En el estudio se evidenció que la mayoría de mujeres tenían algún tipo de VPH, siendo los más prevalentes los genotipos de alto riesgo, en las pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca. (16)

Título: Identificación molecular de los virus del papiloma humano oncogénicos en muestras genitales de población boliviana.

Autores: Diego Bonifaz Pérez

Año: 2014

Modalidad: Tesis

Resumen: Los Virus del Papiloma Humano (VPH) constituyen un diverso grupo de virus, existen aproximadamente 45 genotipos involucrados en infecciones del tracto anogenital, siendo los genotipos 16 y 18, los más prevalentes y principales objetivos de varios estudios; las técnicas de detección y genotipificación, utilizan herramientas moleculares como el ensayo de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en Tiempo Real, para identificar de manera simultánea varios genotipos oncogénicos de VPH. El presente estudio, pretende determinar la infección por VPH Alto Riesgo en muestras genitales de población boliviana, mediante la aplicación de tecnología molecular para la genotipificación de VPH16 y VPH18 por PCR en Tiempo Real. Los procedimientos utilizados para alcanzar nuestros objetivos, fueron: La extracción de ADN viral por técnicas basadas en columnas de sílice, la identificación de los VPH Alto Riesgo por PCR en Tiempo Real, y la optimización de la PCR en Tiempo Real para la genotipificación de VPH16 y 18. Los resultados obtenidos en la población total, muestran un 27,2% (IC 95% 19,72 – 34,54) de prevalencia de casos positivos para VPH Alto Riesgo, siendo su presencia en mujeres del 30,6% (IC 95% 22,42 – 38,77); la presencia de casos positivos según grupos de edad ($\chi^2 = 0,597$ $p = 0,43$) y por lugar de residencia ($\chi^2 = 3,73$ $p = 0,154$) muestra que la presencia de los VPH Alto Riesgo no varía considerablemente, obteniéndose datos estadísticamente no significativos, teniendo en cuenta, que la recolección de muestras, correspondía a un tipo de muestreo por conveniencia. En la optimización de la reacción de PCR Real Time, se realizó el diseño de sondas TaqMan® y primers por software especializado, y se determinó las concentraciones de reactivos y temperaturas de reacción ideales, obteniéndose un ensayo de tipo dúplex, útil para determinar en una misma reacción a los genotipos de VPH16 y 18. La mayor presencia de VPH16 y VPH18 se determinó en mujeres de 15 a 29 años (40% y 26,7% respectivamente). El departamento de La Paz fue el que presentó mayores

casos de VPH16 (30%), y para VPH18 no se vieron grandes diferencias, siendo su distribución semejante en los tres grupos clasificados. Estos resultados demuestran que mediante la optimización e implementación de nuevas técnicas moleculares, se puede lograr un mejor seguimiento epidemiológico sobre la presencia de los VPH Alto Riesgo, siendo importante mencionar que este estudio también podrá servir como base en el diseño de nuevos estudios poblacionales y permitirá proporcionar una mejor guía sobre la diseminación y presencia de los distintos genotipos oncogénicos de VPH en nuestra población boliviana. ⁽¹⁷⁾

6.2. Bases teóricas

6.2.1. Historia del virus del papiloma humano

La historia de infección genital por el VPH tiene más de 2000 años. Tanto griegos como romanos describieron las verrugas genitales (verrugas virales o virus papiloma humano), transmitidas por relaciones sexuales. En el siglo XX se creía erróneamente que la infección de las verrugas o condilomas genitales, formaba parte de las infecciones sifilíticas y gonorréicas. En la época del antiguo Egipto, se hicieron pinturas que describen el tratamiento de las verrugas genitales, con el uso de cauterio y en la Grecia clásica adopta su nombre "Kondyloma" que significa verruga, como también es conocida en la actualidad. En la Roma del siglo I d.C., Aulus Cornelius Celsus (25 a.C-50 d.C), considerado como el "Cicerón de la medicina", o el "Hipócrates latino", hizo la primera descripción de verrugas genitales con la diferenciación de las mismas, denominado ficus a las verrugas genitales, myrmecia a las verrugas de la planta del pie y thimión a la verruga vulgar. En Roma, ya se sospechaba su posible transmisión sexual, ya que a menudo las personas las tenían en el ano. Celsus, también describió úlceras genitales duras y suaves. (18)

6.2.2. Historia natural de la infección

El ciclo de vida del VPH comienza con la infección a la capa basal del epitelio, a través de microabrasiones que alteran la barrera epitelial. Para garantizar su persistencia, el VPH necesita infectar células basales con características de células madre que tengan la capacidad de proliferación, como ocurre en los epitelios de transición en la unión exo-endocervical. A medida que las células epiteliales se diferencian, el virus se replica para producir nuevos viriones que son liberados desde la superficie epitelial hacia el exterior. Los virus, principalmente los de alto riesgo, alteran el ciclo celular normal y promueven la división celular continua, con proliferación epitelial monoclonal de células indiferenciadas y acumulación de daño genético. (19)

El VPH de alto riesgo ha desarrollado varios mecanismos para evadir la respuesta inmune del hospedero, lo cual facilita la persistencia del virus y la progresión de la enfermedad. Entre los mecanismos se encuentran el hecho de tener un ciclo de vida Intraepitelial y no lítico, evitando así inducir una respuesta inflamatoria; además, la mayoría de las proteínas no estructurales se expresan a niveles muy bajos, en comparación con otros virus, y las proteínas tardías, que ayudan a conformar la estructura del virión, solo se expresan en las capas superiores del epitelio estratificado. En las etapas tempranas de la infección, el virus suprime la inflamación aguda y evade al sistema inmune con el fin de establecer su persistencia. Luego, en las etapas tardías de la infección, las células transformadas por el VPH inician un proceso de inflamación crónica que promueve la progresión de las lesiones precursoras del cáncer. (19)

El intervalo de tiempo largo entre la infección inicial y el desarrollo de cáncer implica que además de la infección persistente por un VPH de alto riesgo, puede haber factores ambientales y del hospedero que contribuyan con la progresión a la enfermedad maligna. Aunque el virus infecta por igual a hombres y mujeres, el mayor impacto de la enfermedad lo reciben las mujeres por la susceptibilidad de las células cervicales al VPH. (19)

6.2.3. Virus del papiloma humano

Definición

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es una familia de virus que puede afectar la piel, la zona de la boca, la zona genital o anal. Existen más de 200 tipos de virus, pero poco más de 40 afecta la zona genital y pueden dividirse en dos grandes grupos (20)

Los VPH denominados de bajo riesgo que generalmente se asocian a las lesiones benignas, como las verrugas y que no evolucionan a lesiones precancerosas o cáncer.

Los VPH denominados «de alto riesgo» pueden llegar a provocar la alteración de las células generando lesiones precancerosas, que con el tiempo pueden evolucionar y convertirse en un cáncer. El tipo de cáncer más común causado por los VPH de alto riesgo es el cáncer de cuello uterino. ⁽²¹⁾ es una de las neoplasias más frecuentes y letales. La gran mayoría de las veces, la infección por VPH se cura sola, de manera espontánea, sobre todo en las mujeres menores de 25 años sexualmente activas, sin producir ningún síntoma ni manifestación en el cuerpo ⁽²²⁾.

Estructura

Este virus es pequeño procedente de la familia papilomaviridae; posee un genoma formado por un ADN de doble cadena circular con aproximadamente 8.000 pares de bases, es un virus desnudo sin envoltura, de cápside proteica lo que lo hace menos antigénico se caracteriza por su estructura simple, icosaédrica simétrica (una estructura geométrica con 20 caras), lo que le da estabilidad. La cápside contiene dos proteínas estructurales tardías, L1 y L2, las cuales están viralmente codificadas. ⁽²³⁾

Ciclo viral

El ciclo viral del VPH está íntimamente unido al programa de diferenciación de las células del tejido epitelial, y las distintas fases del mismo son dependientes y acompañan al proceso de maduración y diferenciación del queratinocito. La infección ocurre a través de abrasiones en el tejido epitelial que exponen las células de la capa basal a la entrada de las partículas virales, los viriones de VPH infectantes parecen unirse a la célula madre basal a través de proteoglicanos de heparán sulfato específicos de tejido, y una vez en el interior, aprovechando la maquinaria celular, el virus se replica y se propaga restringiendo la producción de las proteínas y el ensamblaje viral a las capas superiores del epitelio. Se ha visto que se transcriben productos génicos específicos en cada nivel de diferenciación del queratinocito escamoso. En el nivel más superficial, los genes para las proteínas L1, L2 y E4 se transcriben para el ensamblaje de la cápside viral en la que se empaqueta el genoma del VPH. Tras la descamación de esta célula de corta duración, se liberan viriones infecciosos del VPH para la próxima ronda de infección. ⁽²⁴⁾

La infección por VPH no produce lisis celular o muerte citopática como consecuencia de la replicación, ensamblaje o la liberación viral debido a que el queratinocito es una célula destinada a la descamación. Además, para permitir la replicación viral, las proteínas virales retrasan la condensación nuclear en los queratinocitos diferenciados (coilocitos), y los queratinocitos "cargados" con el virus mueren así por causas naturales, tal y como está programado en su proceso de diferenciación. De esta forma, la infección por VPH no está acompañada de inflamación, y al no haber una señal obvia de daño (muerte celular) que active al sistema inmune de la presencia viral, permite que éste pase desapercibido durante periodos muy largos, pudiendo dar lugar a la persistencia o la cronicidad de la infección (25)

6.2.4. Clasificación del virus de papiloma humano

El VPH se agrupa en categorías de alto riesgo y bajo riesgo según su potencial oncogénico. El número asignado es correlativo al orden de descubrimiento (VPH tipo 1, VPH tipo 2, etc.) Entre los 14 genotipos de VPH de riesgo alto (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), los dos más comunes (VPH-16 y 18) son los factores causantes del 70% de los cánceres de cuello uterino. Dos genotipos de VPH de riesgo bajo (VPH-6 y 11) contribuyen a la formación de verrugas genitales, la mayoría de las cuales requieren tratamiento (26)

Los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de más de 200 virus relacionados; algunos de estos se transmiten por las relaciones sexuales vaginales, anales u orales. Los estudios epidemiológicos de prevalencia global demostraron que estos tipos de VPH pueden dividirse en dos grupos sobre la base de su potencial oncogénico. (26)

Alto Riesgo:

Se les conoce como de alto riesgo porque, frecuentemente, derivan en cáncer. Hay alrededor de 12 tipos de VPH de riesgo alto: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Dos de ellos, el VPH 16 y el VPH 18, causan la mayoría de los cánceres relacionados con el VPH. (27)

Un estudio del Instituto nacional del cáncer (NIH) encontró que alrededor del 10% de las mujeres con VPH tipo 16 ó 18 desarrollaron CIN 3 en un plazo de tres años (en comparación con sólo el 4% de las mujeres con cualquier tipo de VPH), y el 20% lo hizo en 10 años (en comparación con el 7%). (28)

Bajo Riesgo:

Los genotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 72 y 81. Los tipos 6 y 11, que están relacionados con el 90% de las verrugas genitales, son las más comunes. Por lo general, no se convierten en lesiones cancerosas. (29)

6.2.5. Tratamiento del Virus de Papiloma Humano

Actualmente, no hay ningún tratamiento para las infecciones por el VPH, pero cabe la posibilidad de tratar las verrugas genitales, las lesiones precancerosas del cuello uterino y el cáncer cervicouterino. (30)

Las verrugas genitales no cancerosas y las lesiones precancerosas del cuello del útero, la vagina y la vulva se pueden extirpar o tratar mediante ablación (congelación (crioterapia o calentamiento (laser, electrocauterización) o cirugía. Si el sistema inmunitario está sano, se puede llegar a controlar el VPH y eliminar el virus. La infección por el VPH desaparece después de 8 meses en la mitad de las personas y dura más de 2 años en menos de 10% de los casos. A veces las verrugas genitales desaparecen, incluso sin tratamiento. Si las personas con verrugas genitales tienen el sistema inmunitario debilitado, necesitan tratamiento y, a menudo, las verrugas reaparecen. (31)

Para las verrugas genitales, los medicamentos tópicos aplicados directamente a las verrugas son toxina de podofilina, imiquimod, ácido tricloroacético o sinecatequinas (una pomada compuesta de extractos de té verde). Esta modalidad requiere varias aplicaciones durante semanas o meses y puede producir quemaduras en la piel

circundante, y suele ser, pero no siempre, eficaz. Las verrugas pueden reaparecer después de administrar un tratamiento aparentemente eficaz.⁽³²⁾

Si los medicamentos tópicos no son eficaces, las verrugas se pueden eliminar con láser, mediante la utilización de una corriente eléctrica (electrocauterización), por congelación (crioterapia) o mediante cirugía. Se utiliza un anestésico local o general, dependiendo del número y tamaño de las verrugas que se van a eliminar.⁽³²⁾

Para las verrugas de la uretra, se usa un tubo de visualización (endoscopio) con accesorios quirúrgicos, que es la forma más eficaz de eliminarlas, pero este procedimiento requiere anestesia general. Fármacos tales como la tiotepa introducida en la uretra o el medicamento antineoplásico 5-fluorouracilo inyectado en la verruga suelen ser eficaces. Se ha descubierto que las inyecciones de interferón alfa en la verruga son eficaces hasta cierto punto. ⁽³³⁾ Se debe examinar a todas las parejas sexuales para detectar verrugas genitales y otras infecciones de transmisión sexual y administrar tratamiento, si fuese necesario. Las parejas sexuales deben someterse a exámenes periódicos para detectar una posible infección por el VPH.⁽³⁴⁾ Las lesiones precancerosas del cuello uterino (neoplasia intraepitelial cervical o NIC) se tratan en función de la gravedad de las alteraciones, ya sea con pruebas de Papanicolaou más frecuentes, a menudo con pruebas de detección del VPH, o con una biopsia cervical de gran tamaño (llamada biopsia de cono o procedimiento por escisión mediante electrocauterio de asa, LEEP por sus siglas en inglés). ⁽³⁵⁾

6.2.6. Cáncer del cuello uterino

El cuello uterino tiene dos partes principales:

El **ectocérvix** (también llamado exocérvix) es la parte más baja del cuello uterino que se observa durante un examen ginecológico. El ectocérvix está revestido de células delgadas y planas llamadas células escamosas.

El **endocérvix** es la parte interna del cuello uterino que forma el canal que conecta la vagina con el útero. El endocérvix está revestido de células glandulares en forma de columna que producen moco.

El **endocérvix** y el **ectocérvix** se juntan en la unión escamocolumnar (también llamada zona de transformación). La mayoría de los cánceres de cuello uterino comienzan en esta área.

El cáncer de cuello uterino, cérvix o cervicouterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello uterino causado por algunos genotipos de VPH (Virus de Papiloma Humano). El cuello uterino es la porción final, inferior y estrecha del útero (matriz) que conecta el útero con la vagina (canal del parto). El cáncer de cuello uterino se forma, por lo general, de manera lenta y de progresiva evolución a lo largo del tiempo, desde que se produce una lesión hasta que se desarrolla un cáncer en el cuello del útero, es entre 10 y 20 años. Con el tiempo, si las células anormales no se destruyen o se extraen, es posible que se vuelvan cancerosas, se multipliquen y se diseminen a partes más profundas del cuello uterino y a las áreas que lo rodean. Por este motivo el cáncer de cuello uterino es una enfermedad altamente prevenible. (36, 37, 38, 39,40)

A diferencia de los virus que establecen enfermedades graves agudas poco después de la infección, el modelo de las infecciones por VPH es principalmente latente, subclínica y oportunista, con una reproducción y transmisión esporádica, encontrándose generalmente en un estado ecológico de equilibrio con el hospedador. En las mujeres, la infección por el VPH se ha asociado principalmente a CaCu, cáncer de vagina y de vulva. El CaCu es la etapa final poco frecuente de una infección en el cérvix no resuelta por el VPH, en la que persiste el ADN del VPH en muestras cervicales. Esta persistencia (más de dos años) en el cérvix es el evento necesario para el desarrollo de CaCu. (41)

6.2.7. Tipos de cáncer de cuello uterino

Los cánceres de cuello uterino llevan el nombre del tipo de célula donde comenzó el cáncer. Los dos tipos principales son los siguientes:

Carcinoma de células escamosas. La mayoría de los cánceres de cuello uterino (hasta el 90 %) son carcinomas de células escamosas. Estos cánceres, que también se conocen como carcinomas epidermoides, se originan en las células del ectocérvix.

Adenocarcinoma. Los adenocarcinomas de cuello uterino, que también se conocen

como adenocarcinomas cervicales, se originan en las células glandulares del endocérnix. El adenocarcinoma de células claras, también llamado carcinoma de células claras o mesonefoma, es un tipo raro de adenocarcinoma de cuello uterino. A veces, el cáncer de cuello uterino tiene características de carcinoma de células escamosas y de adenocarcinoma. A esto se le llama carcinoma mixto o carcinoma adenoescamoso. En muy pocas ocasiones, el cáncer se origina en otras células del cuello del útero. ⁽⁴²⁾

6.2.8. Cribado del cáncer de cuello uterino

Las mujeres deben someterse a pruebas de detección del VPH en relación con el cáncer de cuello uterino cada 5-10 años a partir de los 30 años de edad. Las mujeres con VIH deben someterse a pruebas de detección del VPH cada 3 años a partir de los 25 años de edad. Las lesiones precancerosas rara vez provocan síntomas, por lo que es importante someterse a un cribado periódico del cáncer de cuello uterino, aunque se haya recibido la vacuna contra el VPH. ⁽⁴³⁾

La obtención propia de muestras para la prueba del VPH, que puede ser la opción preferida por las mujeres, ha demostrado ser tan fiable como las muestras extraídas por los proveedores de atención de salud. Tras un resultado positivo en una prueba del VPH (u otro método de detección), el proveedor de atención de la salud puede examinar el cuello del útero en busca de cambios (como lesiones precancerosas) que, de no tratarse, podrían derivar en un cáncer de cuello uterino. ⁽⁴⁴⁾

6.2.9. Tratamiento de las lesiones precancerosas

El tratamiento de las lesiones precancerosas es un procedimiento sencillo y previene el cáncer de cuello uterino, es rápido y generalmente indoloro, y no suele causar complicaciones. Los pasos del tratamiento consisten en una colposcopia o inspección visual del cuello del útero para localizar y evaluar la lesión, seguida de: Ablación térmica, que consiste en utilizar una sonda caliente para quemar las células; crioterapia, que consiste en utilizar una sonda fría para congelar las células; escisión con asa grande de la zona de transformación, que consiste en extirpar los tejidos

anormales con un asa calentada eléctricamente; y/o biopsia en cono, que consiste en extirpar con un bisturí una porción de tejido en forma de cono. (45)

6.2.10. Métodos de diagnóstico

6.2.10.1. Examen citológico o prueba de Papanicolaou:

El Papanicolaou tiene la ventaja de detectar verrugas y crecimientos anormales del epitelio cervical que se presentan como machas blancas cuando se aplica ácido acético (epitelio blanco al acético =EBA). El estudio microscópico puede poner en evidencia el llamado “coilocito” que es la célula que evidencia el efecto citopático del virus. La prueba de Pap se recomienda realizarse a partir de los 18 años o a partir de inicio de actividad sexual semestral o anual. (46)

6.2.10.2. Prueba de VPH: Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Se utiliza para identificar y clasificar el tipo de VPH que infecta a los pacientes. Esto es más útil cuando la citología o la biopsia no muestran infección por VPH, es decir, cuando la citología o la biopsia cervical informan un proceso inflamatorio inespecífico o en pacientes con lesiones en cuello uterino no visibles por colposcopia (47)

La Reacción en Cadena de la Polimerasa, es una técnica de biología molecular que se utiliza para amplificar el ADN. Se utiliza para detectar la presencia del ADN del Virus del Papiloma Humano en muestras de tejido o hisopos cervicales. Esta prueba es importante para la detección temprana del VPH, ya que se asocia con el cáncer de cuello uterino en las mujeres. La PCR se puede adaptar para detectar y distinguir entre diferentes genotipos de VPH mediante el uso de cebadores o primers específicos que se dirigen a regiones conservadas en el genoma viral de interés. Esto permite la detección de VPH de alto riesgo.

Las pruebas de PCR para VPH generalmente se diseñan para detectar una variedad de tipos de VPH en una sola prueba. La elección de los genotipos específicos que se detectan puede variar según la prueba y el laboratorio que la realice. Es importante hablar con un profesional de la salud o un laboratorio clínico para obtener información detallada sobre las capacidades de detección de tipos de VPH de una prueba de PCR específica. (48)

6.2.10.3. Colposcopia

Una colposcopia es un procedimiento para examinar y visualizar de cerca el cuello uterino, vagina, vulva; se utiliza un instrumento llamado colposcopio es un microscopio de campo estereoscópico, binocular, de baja resolución, con una fuente de iluminación potente, que se emplea para el examen visual del cuello uterino y del resto del tracto genital inferior y que constituye una herramienta imprescindible en el diagnóstico de las lesiones preneoplásicas y detectar células anormales, comprobar si hay verrugas genitales, que pueden ser un signo de una infección por VPH (virus del papiloma humano) de bajo grado, Detectar crecimientos no cancerosos llamados pólipos, comprobar si hay irritación o inflamación en el cuello uterino. La infección por VPH puede aumentar el riesgo de tener cáncer cervical, de vagina o de vulva. Esta prueba se realiza cuando la prueba de papanicolau tuvo resultados anormales. El examen colposcópico con frecuencia determina la presencia de lesiones que requieren el estudio histológico como la biopsia. (49, 50)

6.2.10.4. Pruebas moleculares para la detección de infecciones

Las pruebas moleculares (métodos de biología molecular) son capaces de detectar con certeza la presencia de un agente infeccioso ya que identifican pequeñas cantidades de sustancias. El 99.8% de los casos de cáncer de cuello uterino, se deben a tipos específicos de virus ADN tumorales transmitido por vía sexual. El virus del papiloma humano (VPH) afecta del 40 al 80% de la población mundial y existen genotipos específicos del virus que son más peligrosos que otros, es necesario contar con pruebas que determinen con mayor confiabilidad su presencia. (51)

6.2.10.5. Prueba molecular para la detección del VPH

Existen pruebas moleculares para la detección del VPH, éstas son altamente recomendables, ya que utilizadas como adyuvante de la citología cervical, permiten una mayor certeza en el diagnóstico, prevención y seguimiento de la infección. La importancia de realizar, junto con la citología, una prueba molecular, queda manifiesta con los resultados de estudios recientes que han indicado que de una población de 5,000 mujeres, el 1% desarrolla una lesión intraepitelial de alto grado,

es decir, 50 mujeres (50 familias afectadas con la posibilidad del cáncer cervicouterino) ⁽⁵²⁾

Si se detectan solamente con citología, de las 50 mujeres con lesión, 13 no son detectadas, mientras que mediante una detección molecular, tres mujeres con lesión no se detectan.

Sin embargo, si el tamizaje se realiza utilizando tanto citología como prueba molecular, solamente una mujer, de las 50 con lesión de alto grado, queda sin ser detectada, por lo que las pruebas moleculares es una herramienta importante de detección, en la infección por el VPH. ⁽⁵²⁾

6.2.11. Técnica para la detección y genotipificación del VPH

6.2.11.1. Recolección de la muestra

Las muestras utilizadas en este estudio fueron obtenidas por un ginecólogo mediante el uso de un cepillo endocervical, siguiendo un procedimiento similar al utilizado para la toma de muestras en un examen de papanicolau. Para este proceso, se inserta cuidadosamente un espéculo en la vagina con el fin de abrir ligeramente las paredes vaginales y permitir una mejor visualización del cuello uterino. El siguiente paso consiste en frotar suavemente el cuello del útero con el cepillo endocervical, lo que permite la recolección de células epiteliales y colocarlo en el medio de transporte. Estas células contienen el material genético para su posterior procesamiento en el laboratorio de biología molecular. (Ver anexo 1)

6.2.11.2. Extracción del ADN viral

Kit de ADN/ARN viral (columna)- CWBIOSCIENCES- Jiangsu CoWin Biotech Co. Ltd

El kit de aislamiento y purificación de ácidos nucleicos proporciona un método simple, rápido y eficiente para extraer ADN/ARN de hisopos, suero, plasma, líquido de lavado bronco alveolar y otros líquidos corporales libres de células. El sistema de tampón único permite que el ácido nucleico en el lisado se una de manera eficiente y específica a la membrana a base de sílice. El ácido nucleico obtenido tiene alta

pureza, calidad estable y está libre de proteínas, nucleasas y otros contaminantes e inhibidores. (Ver anexo 2)

Procedimiento de extracción del ADN viral (Ver anexo 3)

Lisis celular:

Se añade 400 ul. Solución de lisis a 200ul. de la muestra que están en un eppendorf de 1,5ml. Esta solución contiene detergentes y componentes que rompen las membranas celulares, liberando el contenido celular, incluido el ADN.

Precipitación del ADN:

Se añade la solución de precipitación, que provoca la separación del ADN de otras impurezas celulares, esta etapa se lleva a cabo mediante la adición de 450 ul. De isopropanol que viene en el kit de extracción.

Separación del ADN:

En este paso se utilizan columnas de sílica, pasa la mezcla resultante a través de la columna y se centrifuga a 14.000 grados de gravedad durante 1 minuto.

El ADN se une a la columna de sílica, mientras que las impurezas y otros componentes celulares pasan a través de la columna con el flujo del líquido.

Lavado 1 (washing Buffer 1): corresponde a isopropanol: Precipita los ácidos nucleicos, ayuda a su adherencia del material genético en la columna de sílica; también ayuda a disolver y eliminar detergentes, restos celulares, impurezas, como sales, proteínas y otros contaminantes que hubieran quedado en la lisis celular.

Lavado 2 (washing Buffer 2) corresponde a etanol: ayuda a eliminar los residuos salinos que pueden llegar a quedar después del lavado con el isopropanol, ya que la presencia de estos residuos pueden llegar a inhibir enzimas como la taq polimerasa en la amplificación del ADN.

Se realizan estos lavados para eliminar las proteínas y otros contaminantes y solo quede el ADN.

Elución del ADN:

Después del proceso de lavado, se añade una pequeña cantidad de solución de elución (buffer de elución o agua libre de nucleasas) a la columna para liberar el ADN unido al filtro de la columna de sílice.

Centrifuga durante 1 minuto a 12.000 RPM para recolectar el ADN purificado en un nuevo tubo de microcentrífuga.

6.2.11.3. Amplificación del ADN viral**PCR (reacción en cadena de la polimerasa) multiplex**

La PCR multiplex es una variante de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que permite la amplificación simultánea de múltiples secuencias de ADN en una única reacción. En lugar de amplificar solo un fragmento de ADN, como ocurre en una PCR convencional, la PCR multiplex utiliza varios pares de cebadores (primers) específicos para amplificar diferentes regiones objetivo al mismo tiempo.

Se utilizó el equipo Co- Diagnostics Inc. - Magnetic induction cyclers- By bio molecular systems y reactivos de Vitro Master Diagnostics (Ver anexo 4)

6.2.11.4. Hibridación Reversa

Detección de la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH)

La detección del ADN del virus de papiloma humano fue realizado mediante la tecnología DNA flow que es un método diagnóstico in vitro para el genotipado del VPH que se basa en la amplificación del ADN de un fragmento de la región L1 del genoma del VPH mediante PCR y la detección de los productos amplificados mediante hibridación molecular en membranas que contienen sondas específicas.

Se utiliza PCR para amplificar fragmentos de ADN viral, generando amplicones biotinilados. Los amplicones biotinilados se hibridan con sondas de ADN específicas inmovilizadas en una membrana porosa tridimensional (tecnología DNA-Flow).

Además de sondas específicas para cada genotipo, la membrana incluye sondas de control para verificar la amplificación e hibridación.

La unión entre los amplicones y las sondas se detecta mediante una reacción inmunoenzimática colorimétrica, que utiliza estreptavidina-fosfatasa alcalina y un cromógeno (NBT-BCIP). Esta reacción genera un precipitado insoluble visible en las posiciones de hibridación.

Las señales obtenidas en la membrana son procesadas y analizadas mediante el software HybriSpot 12, que interpreta los resultados y determina los genotipos presentes.

Esta técnica es ideal para identificar genes, coinfecciones y clasificar los genotipos del VPH en alto y bajo riesgo con precisión, especialmente en contextos clínicos y epidemiológicos. (Ver anexo 5)

Se utilizó el equipo Semiautomático HybriSpot 12 – Viitro group, y reactivos de Vitro Master Diagnostics - HPV Direct-Flow Chip kit

6.2.12. Epidemiología del cáncer de cuello uterino en Bolivia

Está mundialmente reconocido el problema de las infecciones genitales por el virus VPH y se están realizando esfuerzos para la prevención. Es la ITS más frecuente, los reportes mundiales de estudios transversales identifican a más de un 51% de mujeres y varones en actividad sexual como portadores asintomáticos del VPH. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) estima que al menos la mitad de todas las personas sexualmente activas adquirirá el VPH en algún momento de sus vidas, mientras que al menos el 80% de las mujeres adquirirán una infección por VPH a los 50 años. El cáncer cervical es la segunda causa de muerte por cáncer femenino en todo el mundo, con alrededor de 288.000 víctimas por año. En Bolivia es la primera causa de muerte en mujeres jóvenes (35 a 50 años) tenemos la mayor incidencia mundial, este cáncer ha sido demostrado de ser el más prevenible y tratable en estadios iniciales. ⁽⁵³⁾

De los estudios reportados en Bolivia sobre la prevalencia de la infección muestran en la población estudiada un 18% de presencia de infección por VPH en mujeres entre los 21 y los 60 años; otro estudio muestra 5% de infección en mujeres entre 16 a 70 años en área rural amazónica, el estudio pre-epidemiológico realizado por los laboratorios de Patología e Inmunología de INLASA del MS en mujeres entre 30 y 50 años, como piloto muestra una prevalencia de 13% de infección en mujeres asintomáticas, manifestando similitud del resto de otros estudios internacionales. Lo que llega a concluir que el problema está en las acciones preventivas que deben ser reforzadas. La etiología del cáncer de cuello uterino está ligada a la infección persistente por VPH por lo menos de 15 tipos ⁽⁵³⁾.

En poblaciones asintomáticas los tipos más prevalentes mundialmente muestran; VPH 16, (3.2%); VPH 18, (1.4%); VPH 52, (0.9%); VPH 31, (0.8%); VPH 58, (0.7%); VPH 31, (0.8%). ⁽⁵³⁾

6.2.13. Estrategia de la OMS 90-70-90 para la eliminación del CaCu

En el 2020, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Estrategia para acelerar la eliminación del cáncer cervicouterino como problema de salud pública, con la meta de que todos los países alcancen una tasa de incidencia de cáncer cervicouterino menor de 4 casos por 100 000 mujeres.

La Estrategia establece tres objetivos para el 2030:

- 90% de cobertura de la vacunación contra el VPH en niñas a los 15 años.
- 70% de cobertura de tamizaje (el 70% de las mujeres se someten a pruebas de alto rendimiento a las edades de 35 y 45 años).
- 90% de tratamiento de lesiones precancerosas y del cáncer invasivo. ⁽⁵⁴⁾

6.2.14. Validación y control de calidad de las técnicas de diagnóstico molecular

Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD) es una organización independiente e internacional para la evaluación externa de la calidad / ensayos de aptitud, centrado principalmente en el diagnóstico molecular de enfermedades infecciosas a más de 2000 participantes en más de 120 países.

Se dedica a mejorar la calidad de los diagnósticos moleculares a través de esquemas para la evaluación externa de la calidad (EEC / EQA – evaluación externa de la calidad), ensayos de aptitud (EA / PT – Proficiency Testing).

Un laboratorio registrado recibe una serie de muestras diseñadas para parecerse a muestras clínicamente significativas y/o evaluar características analíticas específicas de un ensayo de diagnóstico. Se requiere que el laboratorio analice estas muestras utilizando su ensayo de rutina y procedimientos estándar, así como también que el laboratorio dé detalles sobre su equipamiento, el método de análisis y sus procedimientos.

Como organización internacional de EEC, la calidad es extremadamente importante el QCMD está acreditado según la norma ISO 17043. Los sistemas de calidad de QCMD garantizan además que cumple con los elementos clave de la norma ISO 17025. Por otro lado, los materiales utilizados dentro de los esquemas de EEC también se fabrican según la norma ISO 13485.

Los esquemas de EEC de QCMD respaldan los requisitos reglamentarios de laboratorio según la norma ISO 15189 o equivalente. ⁽⁵⁵⁾

6.2.15. Garantía de calidad y control de calidad en el laboratorio de diagnóstico molecular de rutina para enfermedades infecciosas

El diagnóstico molecular se ha convertido en una de las plataformas dominantes en la medicina de laboratorio clínico. Las mejoras tecnológicas, desde la preparación automatizada de muestras hasta la tecnología de amplificación en tiempo real, brindan la posibilidad de desarrollar y ejecutar ensayos para un número cada vez mayor de cuestiones clínicas. Sin embargo, los aspectos de garantía y control de calidad a menudo han permanecido subdesarrollados, pero aún son críticas. Para relacionar los resultados de los pacientes con resultados anteriores o con valores absolutos en las pautas de práctica clínica, esos resultados deben ser comparables en el tiempo y en los métodos. Esto se puede lograr ya sea produciendo el mismo valor en todos los métodos y versiones de prueba o utilizando conversiones confiables y estables. Por lo tanto, el establecimiento de estándares internacionales y materiales de referencia es de suma importancia. ⁽⁵⁵⁾

Esta revisión se centra en cuestiones generales y específicas relevantes para la garantía y el control de calidad en el laboratorio de diagnóstico molecular de rutina. Cuando los laboratorios de pruebas médicas implementan eficazmente este sistema de gestión de calidad, tienen la seguridad continua de que están satisfaciendo las necesidades y expectativas de sus clientes en cuanto a resultados de pruebas consistentes, precisos y oportunos.

Estas normas contienen determinados procedimientos de validación y verificación, ya que la idoneidad de una técnica de laboratorio no prueba necesariamente que se realice correctamente y proporcione resultados válidos. Para demostrarlo, se han implantado sistemas de gestión de la calidad en la mayoría de los laboratorios de diagnóstico rutinario. (55)

6.2.16. Trabajos de validación y verificación

Al igual que en el caso de todas las pruebas médicas, los laboratorios que realizan ensayos moleculares deben cumplir con las prácticas de validación establecidas para garantizar la confianza y fiabilidad de los resultados de las pruebas. Cabe señalar que la Directiva 98/79/CE sobre diagnóstico in vitro incluye no solo la definición de "prueba", sino también la de "sistema de prueba" si se requiere más de un componente para generar un resultado de diagnóstico. Por ejemplo, los ensayos moleculares basados en PCR suelen consistir en una combinación de diferentes reactivos e instrumentos para la extracción de ácidos nucleicos, la amplificación y la detección de productos de amplificación. En el laboratorio de diagnóstico molecular de rutina solo se pueden utilizar pruebas o sistemas de prueba con idoneidad demostrada, lo que exige un trabajo de verificación para cada prueba o sistema de prueba (56)

El trabajo de validación y verificación se define como la confirmación mediante la presentación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para un uso o aplicación específicos previstos (ISO 9001:2008). (57)

Los componentes de la validación deben aplicarse para garantizar que un procedimiento, proceso, sistema, equipo o método utilizado funcione como se espera y logre el resultado previsto de manera constante (WHO-BS/95.1793). Por el contrario, los componentes de la verificación se asignan para determinar o confirmar las características de rendimiento de una prueba molecular o un sistema de prueba antes de que se utilice para realizar pruebas a pacientes. (58)

6.2.17. Componentes de la validación

Según las normas ISO 9001:2008 e ISO 15189, los componentes de la validación de una prueba molecular incluyen la implementación de un régimen de control de calidad adecuado. Este consiste en controles de calidad internos y externos para la nueva prueba molecular o sistema de prueba implementado, el uso de estándares internacionales y materiales de referencia si están disponibles, la validación de la competencia de los empleados, los procedimientos de calibración de los instrumentos utilizados y el monitoreo de los resultados de las pruebas obtenidos en correlación con los hallazgos clínicos relacionados con la sensibilidad y especificidad diagnósticas de la prueba molecular o sistema de prueba.⁽⁵⁹⁾

6.2.18. Control de calidad

Los Controles internos (CI) son necesarios para excluir resultados falsos negativos debido a la interferencia de los inhibidores. Para asegurar un control preciso de todo el sistema de prueba molecular, el CI debe agregarse a la muestra antes del inicio del procedimiento de extracción de ácido nucleico. Se puede utilizar un CI homólogo o heterólogo. El CI homólogo es una secuencia de ADN (para dianas de amplificación de ADN) o una transcripción in vitro (para dianas de ARN) que consiste en regiones de unión de cebadores idénticas a las de la secuencia diana, una secuencia interna aleatoria con una longitud y composición de bases similares a las de la secuencia diana, y una región de unión de sonda única que diferencia el producto de amplificación del CI del producto de amplificación diana.⁽⁶⁰⁾

Una parte integral del aseguramiento de la calidad es el uso de materiales de referencia bien caracterizados y fácilmente disponibles, para mantener el aseguramiento de la calidad del laboratorio clínico para pruebas moleculares o pruebas de sistemas de prueba. Los materiales de referencia se pueden utilizar para el control de calidad, la verificación de pruebas o sistemas de prueba, la detección de errores, el seguimiento del rendimiento de las pruebas y las pruebas de competencia. Sin materiales de referencia bien caracterizados y fácilmente disponibles, es difícil realizar referencias cruzadas entre ensayos moleculares, pruebas moleculares

etiquetadas con IVD/CE o aprobadas o autorizadas por la FDA, así como las desarrolladas en laboratorio.

Recientemente se ha descrito una jerarquía de materiales de referencia que se basa en el grado de caracterización de cada material.⁽⁶¹⁾

La categoría superior está formada por Materiales de referencia ISO. Estos materiales son suficientemente homogéneos y estables con respecto a una o más propiedades específicas y se han establecido para su uso previsto en un proceso de medición). Materiales de referencia ISO han sido proporcionados por organizaciones como la OMS como organización independiente y varios distribuidores comerciales, incluido el Instituto de Materiales y Medidas de Referencia. La segunda categoría consta de Materiales de referencia certificados por la ISO, estos materiales se caracterizan por un procedimiento metrológicamente válido para una o más propiedades especificadas. ⁽⁶¹⁾

6.2.19. Vitro S.A.

Empresa española leader en investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de soluciones diagnósticas integrales en las áreas de Patología Oncológica y Patologías Infecciosas.

Trabaja en la mejora del diagnóstico a través del desarrollo de soluciones integrales diseñadas bajo altos estándares de calidad, que ayudan al profesional sanitario en el diagnóstico, mejorando y optimizando los recursos del laboratorio.

Tiene más de 30 años de experiencia en el desarrollo, fabricación y comercialización de reactivos para inmunohistoquímica, diagnóstico molecular e instrumentación. ⁽⁶²⁾

Calidad acreditada

Vitro S.A dispone de un sistema de gestión que integra calidad y medioambiente, I+D+i y seguridad de la información certificado y/o acreditado conforme a diversas normativas internacionales de reconocido prestigio. ⁽⁶²⁾

Conscientes de la importancia que supone garantizar la seguridad de la información que gestionamos de nuestros clientes, en especial toda la relacionada con datos referentes a salud, hemos reforzado nuestro compromiso por garantizar la CID (confidencialidad, integridad y disponibilidad) para todas nuestras actividades. Para

ello, tenemos implantado y certificado un sistema de gestión de la seguridad de la información bajo la norma ISO 27001. (62)

Con el objetivo de cumplir con todos los requisitos y lograr la satisfacción de nuestros clientes y partes interesadas, garantizando la protección medioambiental, estamos certificados bajo las normas ISO 9001 y 14001. En cumplimiento de ambas normas Vitro, S.A. comunica a sus proveedores que su evaluación se realiza en base a un indicador basado en la detección de incidencias respecto a los requisitos y especificaciones que establecemos para los productos y/o los servicios solicitados, así como para cumplir con los requisitos del sistema de gestión ambiental de la organización. (62)

De igual forma, nuestro compromiso para fabricar y ofrecer productos de máxima calidad y garantía nos ha llevado a implantar un sistema de gestión de calidad certificado bajo la norma ISO 13485 que asegura el cumplimiento de los requisitos legales aplicables a nuestros productos sanitarios. A nivel internacional, Vitro también ha obtenido el reconocimiento de sus buenas prácticas de fabricación por parte de autoridades sanitarias, consiguiendo la certificación GMP emitida por ANVISA. (62)

El Laboratorio Clínico de Diagnóstico de Máster Diagnóstica ha obtenido la acreditación por la Entidad Nacional de Acreditación ENAC cumpliendo con los requisitos establecidos por la norma ISO 15189 Laboratorios Clínicos. Requisitos Particulares para la Calidad y la Competencia.

Su sistema de gestión medioambiental tiene el objetivo de hacer compatible el desarrollo de nuestro negocio con la preservación y el respeto al Medio Ambiente. Identificamos y medimos los aspectos ambientales de nuestra actividad para conocer y minimizar el impacto que tienen en el Medio Ambiente. Es compromiso de Vitro S.A. el comunicar la información relativa a su desempeño ambiental, la consecución de sus objetivos y la mejora de resultados de sus indicadores ambientales. (62)

Certificados

- Política de Empresa
- Informe Desempeño Ambiental
- Declaración de Verificación del Inventario de Emisiones de Gases de Efecto Invernadero (Cálculo Huella de Carbono)
- ISO 27001 Sistemas de Gestión de Seguridad de la Información.
- ISO 9001 Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos
- ISO 14001 Sistemas de Gestión Ambiental
- ISO 13485 Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios
- ISO 15189. Anexo Técnico Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia
- UNE 166002 Sistema de Gestión de I+D+i (Ver Anexo 6)

6.2.20. CoWin BIOSCIENCES

JiangSu CoWin Biotech (CWBIO) proporciona reactivos biológicos de alta calidad en el campo de la investigación en ciencias de la vida y el diagnóstico molecular, incluidos más de 1000 productos para extracción y purificación de ácidos nucleicos, PCR, PCR en tiempo real, marcadores, preparación de bibliotecas para secuenciación de próxima generación, conservante de muestras, diagnóstico molecular y ensayos de proteínas. ⁽⁶³⁾ (Ver anexo 7)

6.2.21. Prevención de la infección por VPH

Vacunas

En la actualidad se dispone de tres vacunas contra el HPV autorizadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA). La vacuna bivalente (Cervarix®), la tetravalente (Gardasil®) y la nonavalente (9 Gardasil®). ⁽⁴²⁾

La vacunación es la mejor manera de prevenir la infección por el VPH, el cáncer cervicouterino y otros cánceres relacionados con el VPH. Mediante el cribado se pueden detectar lesiones precancerosas en el cuello uterino tratables antes de que deriven en un cáncer.

La vacuna no contiene ningún virus vivo ni ADN del virus, por lo que no puede provocar cáncer ni otras enfermedades relacionadas con el VPH. La vacuna contra el VPH no se utiliza para tratar infecciones o enfermedades causadas por el VPH, sino para prevenir la aparición de un cáncer. ⁽⁶⁴⁾

Se puede elegir entre tres vacunas contra el VPH:

Bivalente: protege contra dos tipos de VPH (16 y 18) causan alrededor del 70 % de cáncer de cuello uterino).

Tetravalente: protege contra cuatro tipos de VPH (16, 18, 6 y 11) que causan más del 90% de las verrugas genitales.

Nonavalente: protege contra nueve tipos de VPH (6, 11 ,16 18, 31, 33, 45, 52 y 58) que causan alrededor del 15% de los cánceres de cuello uterino. ⁽⁴⁰⁾

Las tres vacunas protegen contra el HPV 16 y 18, los cuales causan el 66% de los cánceres cervicales y la mayoría de los cánceres vinculados al HPV.

Estas vacunas se administran en forma de inyección en un músculo, normalmente en el brazo. La vacuna se administra preferiblemente a los 11 o 12 años de edad, pero su administración puede comenzar a los 9 años de edad. Los niños menores de 15 años reciben dos dosis; las personas de 15 años o más reciben tres dosis. ⁽⁶⁴⁾

La vacuna contra el VPH Gardasil 9 protege contra la infección por nueve tipos de VPH. Esto incluye los siete tipos que causan la mayoría de los cánceres relacionados con el VPH (tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) y los dos tipos de riesgo bajo que causan la mayoría de las verrugas genitales (tipos 6 y 11). ⁽⁶⁵⁾

Se calcula que la vacuna contra el VPH previene hasta el 90 % de los cánceres que causa la infección por el VPH y las verrugas genitales.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación (ACIP) de los CDC recomienda vacunarse contra el VPH para prevenir las nuevas infecciones por el VPH, además de cánceres y otras enfermedades relacionadas con el VPH. ⁽⁶⁶⁾

La vacunación contra el VPH ofrece la mayor protección cuando se administra a los niños (niñas y varones) entre los 9 y 12 años. ⁽⁶⁴⁾

El cáncer cervicouterino puede prevenirse en gran medida mediante una combinación de dos estrategias preventivas: la vacunación contra el VPH (prevención primaria) y el tamizaje y tratamiento temprano del cáncer de cuello de útero (prevención secundaria). Para prevenir el cáncer cervicouterino, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que las mujeres sean examinadas mediante una prueba de alta precisión como mínimo una vez a los 35 años y una vez más a los 45 años. Estas pruebas pueden detectar precozmente cambios precancerosos en el cuello del útero que pueden ser tratados evitando que se desarrolle el cáncer cervical. ⁽⁶⁷⁾

Momento adecuado de la vacunación contra el VPH

La vacuna contra el VPH protege mucho más cuando se administra antes de que una persona comience a tener relaciones sexuales. Quienes comenzaron a tener relaciones sexuales quizás se beneficien menos de la vacunación porque tal vez ya estuvieron expuestos a algunos de los tipos de VPH sobre los que esta vacuna actúa. ⁽⁶⁸⁾

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la vacunación de rutina contra el VPH en las niñas y niños de 11 o 12 años; es posible administrar la primera vacuna a los 9 años de edad. Según la OMS recomienda que la vacuna sea más eficaz y segura entre los 9 a 14 años de edad antes del inicio de vida sexual. Las altas coberturas en niñas (>80%) reducen significativamente el riesgo de infección en los niños. ⁽⁶⁸⁾ Quienes no se vacunaron contra el VPH a la edad recomendada, pueden hacerlo hasta los 26 años. Algunas personas de entre

27 y 45 años que todavía no tienen la vacuna quizás decidan vacunarse después de consultar con el médico sobre los riesgos de nuevas infecciones por el VPH. ⁽⁶⁸⁾

La vacuna contra el VPH se administra en series de 2 o 3 dosis, según la edad de la persona. Los CDC recomiendan que las personas que inician la serie de vacunas antes de los 15 años reciban 2 dosis, y quienes inician la serie de vacunas cuando tienen 15 años o más, y quienes presentan inmunosupresión debido a ciertas afecciones, reciban 3 dosis. ⁽⁶⁹⁾

6.3. Marco Conceptual

Ácidos nucleicos: Polímero de nucleótidos de elevada masa molecular, constituido por bases púricas (adenina o guanina) y pirimidínicas (citosina, timina o uracilo), una pentosa (ribosa o desoxirribosa) y ácido fosfórico, agrupados como ácidos desoxirribonucleicos (ADN) o ribonucleicos (ARN) que se ocupan de la conservación, transmisión y traducción de la información genética. De origen natural, se localiza en los núcleos, mitocondrias y citoplasma de las células, bacterias y virus; cuando se combinan con proteínas, se denominan nucleoproteínas. (70)

Abrasiones: Erosión de una superficie mucocutánea por raspado o fricción. (70)

Adenocarcinoma: Cáncer que se forma en el tejido glandular que reviste ciertos órganos internos. Este tipo de tejido elabora y secreta sustancias en el cuerpo, como moco, jugos digestivos y otros líquidos. La mayoría de los tipos de cáncer de mama, pulmón, esófago, estómago, colon, recto, páncreas, próstata y útero son adenocarcinomas. También se llama adenoma maligno, carcinoma adenoide, carcinoma adenomatoso y carcinoma glandular. (71)

Agua libre de Rnasa: agua pura y de calidad comprobada adecuada para su uso en todos los experimentos que requieren agua libre de nucleasas, incluidas las aplicaciones de biología molecular. (72)

Buffer: Un buffer o solución amortiguadora es una mezcla de sustancias que se opone a los cambios de pH. Un buffer es una solución diseñada para mantener estables los niveles de pH en un entorno, incluso cuando se añaden ácidos o bases. Se compone de Un ácido débil y su sal (e.g., ácido acético y acetato de sodio) O una base débil y su sal (e.g., amoníaco y cloruro de amonio). (72)

Célula basal: Célula que se ubica en el estrato basal de un epitelio estratificado. Célula madre o troncal, redondeada o piramidal, con escaso desarrollo de los orgánulos intracitoplasmáticos, que se ubica en contacto con la membrana basal pero no alcanza la superficie libre del epitelio y que, por división y posterior diferenciación, sustituye y reemplaza a las células que se descaman en un epitelio. (73)

Células madre: Célula que, por división, da lugar a dos o más células hijas. Célula indiferenciada con capacidad para autorrenovarse de forma ilimitada o prolongada y para dar origen a células diferenciadas de uno o varios linajes. El resultado final es una división asimétrica que origina una célula hija idéntica a la célula madre y otra célula hija que inicia un programa de diferenciación celular. Las células madre se clasifican, atendiendo a su potencialidad para diferenciarse en distintos linajes, como células totipotentes, pluripotentes, multipotentes y unipotentes; o bien atendiendo a la etapa de la vida, como células madre embrionarias, células madre adultas y células madre fetales, que incluyen las del cordón umbilical. Las células madre son responsables del desarrollo y mantenimiento de las poblaciones y tejidos corporales, y se utilizan en medicina regenerativa para la terapia celular y para construir tejidos artificiales por ingeniería tisular. (73)

Condilomas: Lesión clínica papulosa, queratinocítica, no dolorosa, de forma y tamaño diverso, de consistencia firme y elástica, de superficie lisa o verrucosa, que se localiza en los genitales masculinos o femeninos o en la región anal. Se distingue entre condiloma plano y condiloma acuminado, que incluye el condiloma gigante. (73)

Cauterio: Aparato para la destrucción de los tejidos, con formación de la consiguiente escara, por la acción del calor (termocauterio de Paquelin), del frío, de la corriente eléctrica (galvanocauterio) o de sustancias cáusticas. (73)

Cáncer: Término que describe las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control e invaden los tejidos cercanos. Es posible que las células cancerosas también se diseminen a otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático. (74)

Cápside: Cubierta proteínica que envuelve y protege el ácido nucleico viral. Está compuesta por múltiples subunidades de proteínas o capsómeros codificados por el ácido nucleico y suele adoptar una simetría icosaédrica o helicoidal. cápside viral, cubierta, cubierta proteínica, cubierta viral. (73)

Cuello uterino: Extremo final y estrecho del útero (matriz) que conecta el útero y la vagina (canal del parto). El cuello uterino permite que los fluidos, como la sangre menstrual, pasen del útero a la vagina, y se ensancha durante el parto. El cuello uterino consta de dos partes principales: el ectocérvix y el endocérvix. El ectocérvix

es la parte externa del cuello uterino que se ve durante un examen pélvico. El endocérvix es la parte interna del cuello uterino que forma un canal que conecta la vagina con el útero. El área donde se unen el endocérvix y el ectocérvix se llama unión escamocolumnar (también recibe el nombre de zona de transformación). La mayoría de los cambios celulares anormales y cánceres de cuello uterino comienzan en las células escamosas (células delgadas y de aspecto plano al microscopio) de la unión escamocolumnar. También se llama cérvix uterino y cuello del útero. (75)

Carcinoma: Cáncer que empieza en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos. (76)

Condilomas acuminados: vegetaciones color blanco grisáceo, rosado o rojo (cresta de gallo), condiloma acuminado gigante. (73)

Cribado: Aplicación de un método diagnóstico al máximo número posible de sujetos aparentemente sanos de una población para el reconocimiento temprano y selectivo de enfermedades o de trastornos extendidos o evitables, con el fin de adoptar medidas profilácticas y terapéuticas, una vez completado el estudio de los casos detectados. Detección sistemática, examen colectivo, identificación sistemática, screening, tamizaje. Se usa con frecuencia de manera laxa como si fuera sinónimo de → diagnóstico precoz. (73)

Citología: Disciplina científica que se ocupa de la investigación y del conocimiento de las células. Material o muestra extraídos para estudio citológico o citodiagnóstico. (73)

Detergentes: Que limpia o purifica. Que disminuye la tensión superficial del agua y tiene acción humectante, dispersante y emulsionante con formación de espuma, lo que determina propiedades limpiadoras. (73)

Epitelio: Población o tejido constituidos por células epiteliales. (73)

Epitelio estratificado: Epitelio constituido por dos o más capas de células. (73)

Genotipificación o genotipado: Proceso de laboratorio para analizar el ADN de la línea germinal de un individuo con el fin de identificar nucleótidos o bases específicas que permiten determinar la presencia de ciertas variantes. El genotipado es diferente de la secuenciación, en la que se analizan todos los nucleótidos de un segmento de ADN con una longitud específica (por ejemplo, en un gen). (74)

Genoma: Dotación total de los genes presentes en una célula, tanto nucleares como extranucleares, codificantes o no, que constituye el material genético hereditario. La mayoría de los organismos tienen un genoma constituido por ADN, pero algunos virus tienen un genoma de ARN. (73)

Genotipos: Constitución genética propia de una célula o un organismo; conjunto de los genes heredados por un individuo. (73)

Génicos: Perteneciente o relativo a los genes. (73)

Heparan sulfato: Glucosaminoglucano, polímero de unidades repetitivas de disacáridos, cada una compuesta de un residuo de glucosamina unida a un ácido urónico, que puede ser ácido glucurónico o L-idurónico y puede estar sulfatado. Los residuos de glucosamina con frecuencia tienen sustituyentes de grupos de aceto o sulfato. Posee propiedades estructurales que se manifiestan en las membranas celulares y en el tejido conjuntivo. Frecuentemente se unen a las proteínas para formar proteoglucanos. Patológicamente se acumula en diferentes mucopolisacaridos, como los síndromes de Hunter, Hurler o de Sanfilippo. (73)

Hibridación: Proceso por el que se asocian dos cadenas de ácidos nucleicos complementarias para formar moléculas de doble cadena con dos hebras de ADN o una hebra de ADN y otra de ARN. Esta técnica se utiliza experimentalmente para detectar secuencias específicas de ADN o de ARN. (73)

Intraepitelial: Situado entre las células que forman un epitelio. Que ocurre o tiene lugar entre las células que forman un epitelio. (73)

Inflamación: Reacción de respuesta del organismo ante una agresión física, química o biológica que asienta en tejidos vascularizados y que se caracteriza por la exaltación de los mecanismos fisiológicos de eliminación, con objeto de trasladar materiales de defensa al lugar de la agresión, destruir, eliminar o encapsular los agentes lesivos o los tejidos alterados por ellos y reparar o reconstruir los defectos producidos. La inflamación puede ser aguda o crónica; en la primera, de comienzo rápido y corta duración, predominan los fenómenos exudativos, mientras que en la segunda, de mayor duración, lo hacen los linfocitos y macrófagos y se observan proliferación vascular y fibrosis. (75)

Infección: Acción o efecto de infectar o de infectarse. Entrada, implantación y multiplicación de un microbio patógeno en el organismo, con estimulación posterior del sistema inmunitario, aunque no siempre produzca enfermedad. (75)

Lesión: Alteración morfoestructural que los agentes patógenos, sean físicos, químicos o biológicos, causan en el organismo en cualquiera de sus niveles de organización: molecular, celular, tisular, anatómico, corporal o social. (75)

Lisis: Destrucción o disolución de una célula originada por la acción de enzimas o de diversos agentes, tóxicos, físicos o químicos. (75)

Micro abrasiones: Las micro abrasiones en la piel o mucosas son pequeñas heridas que pueden permitir la entrada del virus del papiloma humano. (78)

Monoclonal: Procedente de una sola célula o de un solo clon celular. (75)

Muerte citopático: daño celular causado por un agente externo, como un virus o una sustancia química tóxica. (75)

Nucleasas: Cada una de las enzimas que degradan los ácidos nucleicos a oligonucleótidos y nucleótidos por ataque de los enlaces fosfodiéster. Pueden ser tanto endonucleasas como exonucleasas y pueden tener cierta especificidad para ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos. Se encuentran en los jugos digestivos. (34)

Prevalencia: Proporción entre el número de casos de una enfermedad, nuevos y antiguos, y el número total de sujetos en riesgo. (75)

Proteína: Macromolécula constituida por una o varias cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos ($-\text{CO}-\text{HN}-$). Las proteínas naturales contienen solamente 21 aminoácidos diferentes, contienen mayores cantidades de nitrógeno comparadas con los otros principios inmediatos, azúcares y grasas, y coagulan y precipitan a temperaturas altas o pH ácido. Las proteínas tienen funciones estructurales, pero sus propiedades más distintivas son las catalíticas, creando un entorno adecuado para favorecer interacciones específicas con otras moléculas, lo que les permite actuar como enzimas, transportadores, hormonas, receptores, anticuerpos, etc. (75)

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa. Es una técnica confiable y precisa de diagnosticar ciertas enfermedades infecciosas, algunos tipos de cáncer y ciertos cambios genéticos. Las pruebas buscan pequeñas cantidades de material genético

de un patógeno (el organismo que causa una enfermedad) o células anormales en una muestra de sangre, saliva, mucosidad o tejido. (77)

Precipitación: Acción o efecto de precipitar o de precipitarse. (75)

Precipitar: Hacer que una sustancia disuelta o en suspensión se deposite en forma sólida en el fondo de un recipiente. Depositarse en el fondo de un recipiente una sustancia disuelta o en suspensión. (75)

Queratinocito: Célula propia o intrínseca del tejido epitelial plano estratificado caracterizada por tener una forma y una estructura variables en el curso de su diferenciación y por estar destinada a queratinizarse. El queratinocito activado segrega sustancias (interleucinas, factores de crecimiento, etc.) que actúan sobre las células del propio epitelio y del tejido conjuntivo subyacente. La población queratinocítica se renueva de forma permanente, de modo que existe un equilibrio entre las que se descaman y las que se forman en el estrato basal del epitelio. (75)

Úlceras: Excavación o solución de continuidad creada en piel o mucosas, revestida en su fondo por un tejido de granulación, y sin tendencia a la cicatrización. No debe confundirse con "herida" (→ herido, -da [3]) ni con → erosión; la tendencia nula a la cicatrización constituye una diferencia importante entre la úlcera y la herida. (75)

Virus: Partícula infecciosa de pequeño tamaño, de 18 a 300 nm, invisible al microscopio óptico. Contienen ADN o ARN. El ácido nucleico vírico y las proteínas necesarias para la replicación y la patogenia están envueltos en una cápside proteínica, con o sin una envoltura lipídica, los virus necesitan células hospedadoras para su replicación. (34)

Virion: Partícula vírica compuesta por un genoma de ARN o ADN capaz de codificar las enzimas necesarias para su replicación y los componentes estructurales. Los virus son parásitos celulares estrictos. (75)

7. HIPÓTESIS

La prevalencia de genotipos del virus del Papiloma Humano (VPH) en pacientes ginecológicas se presenta en mujeres entre 35 a 50 años que residen en áreas urbanas. Predominan los genotipos de alto riesgo, con una frecuencia inferior al 35%. Asimismo, las coinfecciones por genotipos de alto riesgo presentan una prevalencia menor al 25%.

8. VARIABLES

8.2. Variables Independientes

Edad: Rango etario de las pacientes ginecológicas atendidas en consulta externa.

Procedencia: Lugar de residencia habitual del paciente. Se clasifica en zona urbana o zona rural, con el objetivo de identificar posibles diferencias en la frecuencia de genotipos según el entorno geográfico.

8.3. Variables Dependientes

Genotipos del virus de papiloma humano: Identificación y clasificación de los tipos de VPH presentes en la muestra, agrupados según su nivel de riesgo oncogénico:

- Alto riesgo: 16, 18, 31, 33, etc.
- Bajo riesgo: 6, 11, etc.

Esta variable permite establecer la prevalencia de cada genotipo dentro de la población estudiada.

Coinfección entre genotipos:

Presencia simultánea de dos o más genotipos del VPH en una misma paciente. Se clasifica en:

- Coinfección de alto riesgo
- Coinfección de bajo riesgo
- Coinfección combinada (alto y bajo riesgo)

Su análisis permite conocer la frecuencia de infecciones múltiples y su posible asociación con factores como edad o procedencia.

8.4. Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental	
			Dimensión	Indicadores
Edad	Es el lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Variable Numérica Los datos se obtuvieron al sacar del cuaderno de registro del laboratorio Biología Molecular.	15-20 años 21-30 años 31-40 años 41-50 años >61 años	Frecuencia porcentual y relativa
Procedencia	Es el sitio, lugar del que procede una persona, nace o deriva de algún lugar.	Los datos se obtuvieron del sistema SICE del laboratorio de Biología Molecular	Urbano Rural	Frecuencia porcentual y relativa.
Genotipos de VPH	Los genotipos del virus del Papiloma Humano (VPH) son las versiones de la secuencia de ADN de este virus. Los	Los datos se obtuvieron al sacar del cuaderno de registro del laboratorio Biología Molecular.	Alto riesgo: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68,73 y 82. Bajo riesgo: 6,11,40,42,43,44,55,61,62/81,67,69,70,71,72. No determinado	Frecuencia porcentual y relativa

	genotipos de VPH se clasifican en de alto y bajo riesgo, y se asocian con diferentes tipos de cáncer y verrugas			
Coinfección	Se refiere a la presencia de más de un tipo de virus del Papiloma Humano (VPH) en una persona	Los datos se obtuvieron al sacar del cuaderno de registro del laboratorio de Biología Molecular.	Alto riesgo, Bajo riesgo, Combinado de AR+BR	Frecuencia porcentual y relativa.

9. DISEÑO METODOLÓGICO

9.1. Tipo de Estudio

Este estudio se llevó a cabo como una investigación epidemiológica descriptiva, analítica, retro-prospectiva y transversal.

Descriptivo: A través de este enfoque descriptivo, se busca identificar, cuantificar y clasificar la frecuencia de cada genotipo detectado en pacientes ginecológicas.

Analítico: Este enfoque permite entender si variables como la edad o procedencia están asociadas con un mayor riesgo de infección por VPH, contribuyendo a la formulación de políticas de salud pública basadas en evidencia.

Retro-prospectivo: es una investigación que combina elementos de los enfoques retrospectivos y prospectivos. Se refiere a la revisión de datos pasados y su análisis con el fin de generar hipótesis o predicciones sobre el futuro.

Transversal: en la presente investigación se recolectaron datos en un tiempo determinado y en una sola ocasión.

9.2. Área de estudio

La investigación se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez, el área de Biología Molecular, un hospital público de tercer nivel en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia; donde la población de estudio incluyó un total de 3.483 pacientes que asisten a consulta externa, de las cuales se analizaron 735 muestras de cepillado endocervical durante los meses de enero a agosto del 2024 para determinar la presencia de genotipos del virus del Papiloma Humano (VPH).

9.3. Universo y Muestra

9.3.1. Universo

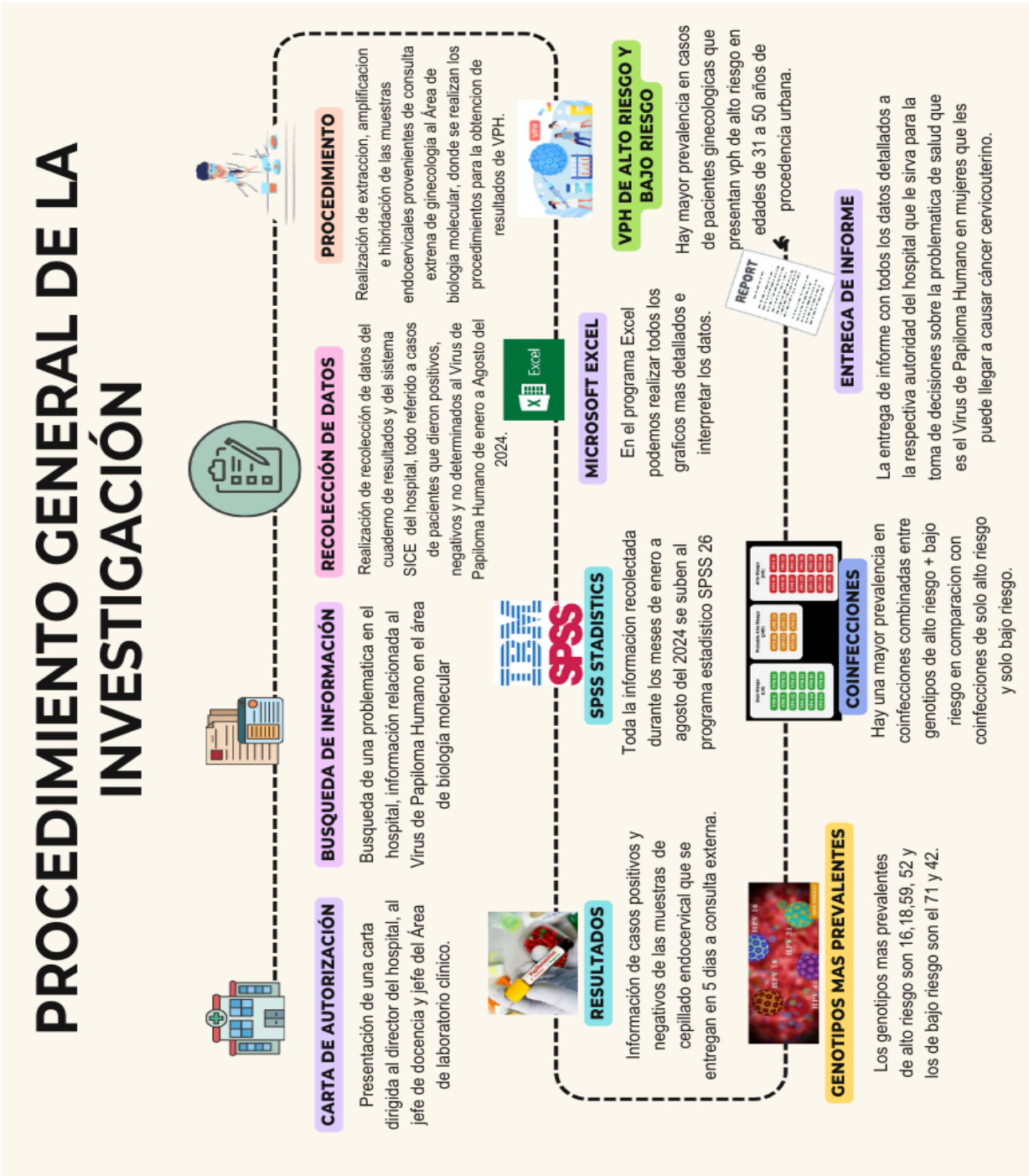
El universo comprende a 3.483 mujeres que asistieron a consulta externa del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez durante los meses de enero a agosto del 2024.

9.3.2. Muestra

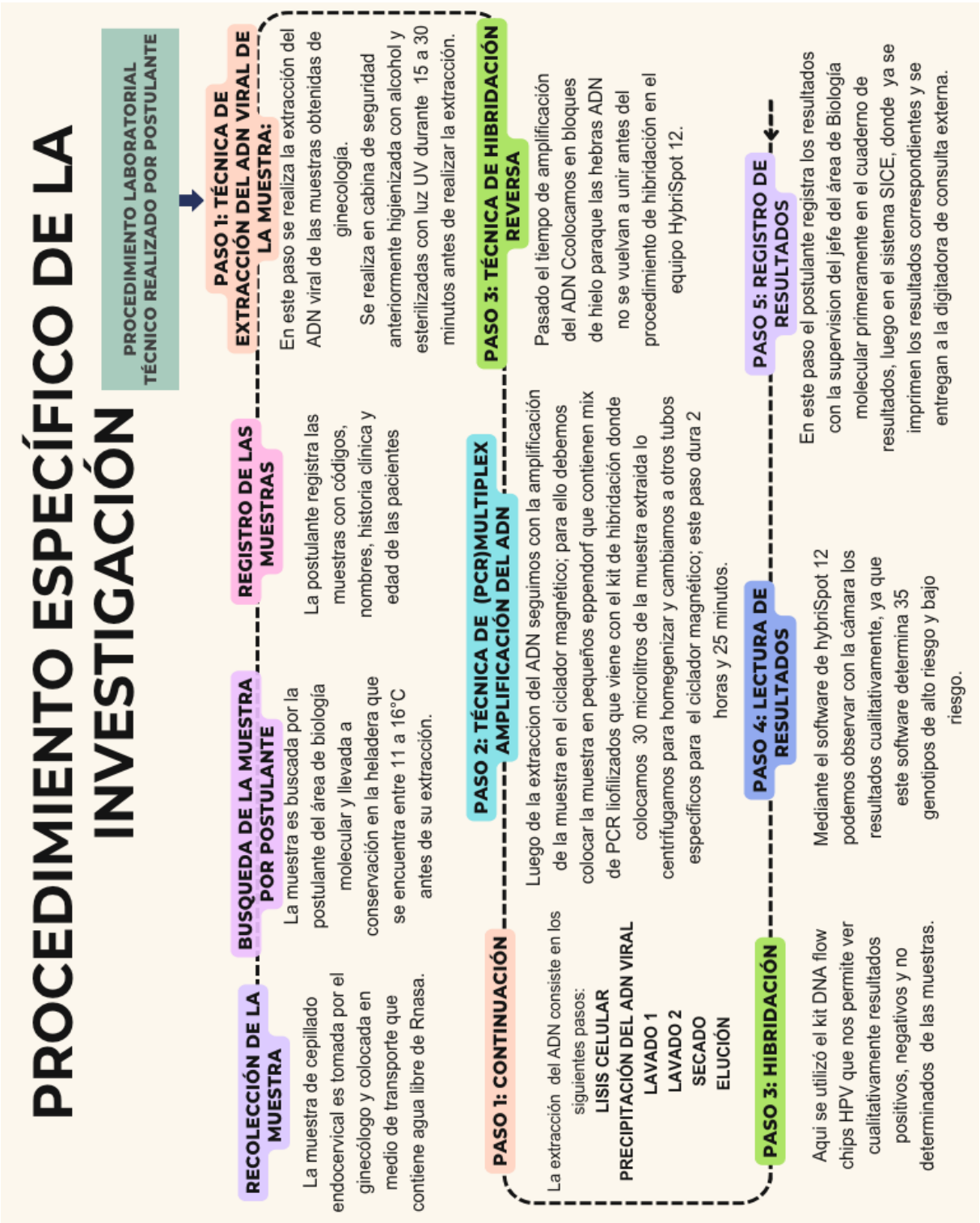
La muestra que se tomó fué de 735 pacientes ginecológicas que asistieron a consulta externa del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra. (Muestreo probabilístico por conveniencia).

9.4. Procedimiento

9.4.1. Procedimiento general del proceso de investigación



9.4.2. Procedimiento específico de la investigación



9.5. Materiales

9.5.1. Materiales de laboratorio

- ✓ Medio de transporte
- ✓ Punteras
- ✓ Alcohol
- ✓ Hipoclorito de sodio
- ✓ Micropipetas de 100, 50, 10, 5 microlitros.
- ✓ Tubos colectores
- ✓ Eppendorf de 1,5ml.
- ✓ Gradillas
- ✓ Guantes de nitrilo
- ✓ Barbijo
- ✓ Gorro descartable
- ✓ Bata descartable
- ✓ Cuaderno de resultados
- ✓ Cuaderno de registro de pacientes
- ✓ Agua libre de Rnasa

9.5.2. Equipos de laboratorio

- ✓ Termoblock
- ✓ Termociclador
- ✓ HybriSpot 12
- ✓ Vortex
- ✓ Cabina de seguridad biológica clase 2
- ✓ Microcentrífuga
- ✓ Computadoras
- ✓ Cámara para leer los resultados de la hibridación
- ✓ Heladeras

9.5.3. Reactivos

Reactivos de extracción:

- Buffer Lisis
- Isopropanol
- Washing Buffer 1
- Washing Buffer 2
- Agua Free Rnasa

Reactivos de Hibridación:

- Chips de VPH
- Reactivo A
- Reactivo B
- Reactivo C
- Reactivo D
- Reactivo E
- Reactivo F

9.5.4. Muestra biológica

Muestra biológica de cepillado endocervical en medio de transporte. (DISPOSABLE SAMPLING KIT .-GUANGDONG ARDENT BIOMED CO.,LTD.

9.6. Instrumento de Captura de Datos

- **Formularios digitales Google**

En esta investigación se utilizó Formularios de Google para recolectar y organizar los datos sobre resultados positivos, negativos y no determinados que estaban registrados en los cuadernos de resultados del área de Biología Molecular. Permitió recopilar la información de los meses de enero a agosto del 2024 de manera rápida, ordenada. (Ver anexo 9)

- **Microsoft Excel 10 para la realización de tablas y gráficos.**

Para esta investigación, se utilizó Excel como herramienta principal para la creación de gráficos, los cuales se generaron a partir de los datos analizados previamente con el programa SPSS 26. Excel fue clave porque permitió transformar los resultados estadísticos obtenidos en representaciones gráficas fáciles de interpretar. Esta combinación de herramientas aseguró un análisis óptimo.

(Ver anexo 10)

- **Programa SPSS STATISTICS versión 26 para el análisis y correlación de datos.**

Se utilizó el programa SPSS 26 para analizar los datos y relacionar las variables estudiadas, (chi cuadrado), permitió procesar la información de manera precisa y realizar análisis estadísticos detallados, se puede identificar cómo se relacionan las variables independientes con las dependientes. El programa facilitó la generación de tablas confiables.

(Ver anexo 11)

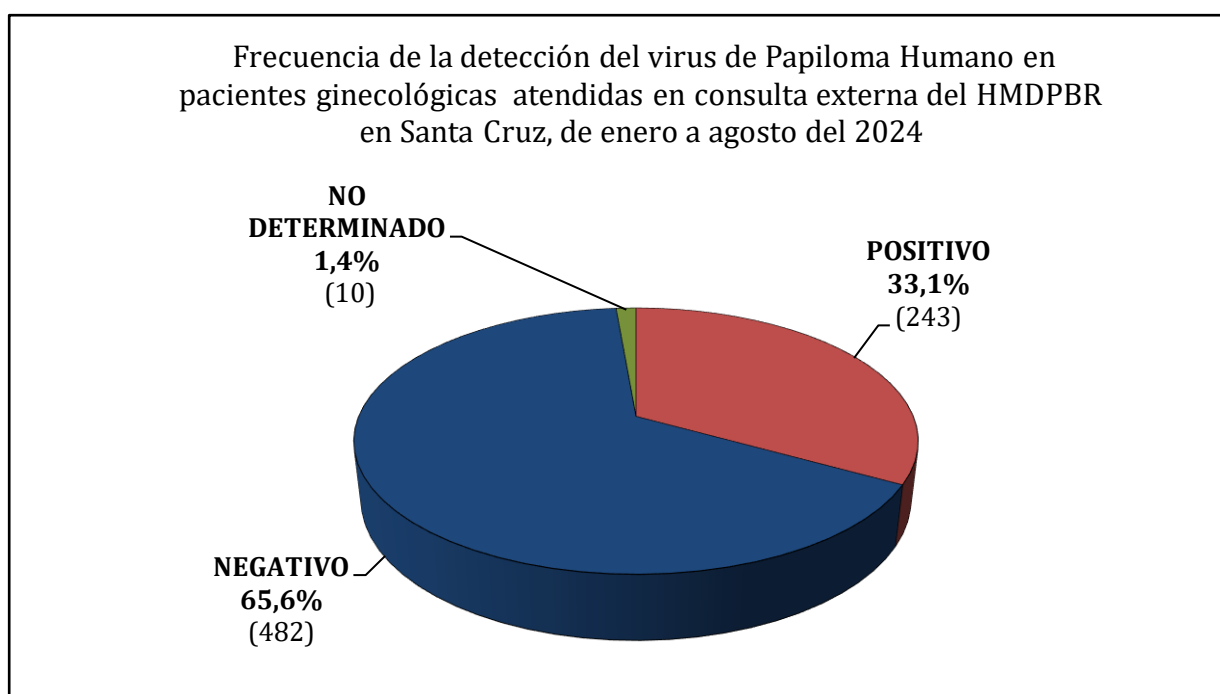
- **Servicio de estadística y epidemiología.**

El servicio de Estadística y Epidemiología fue una fuente fundamental para obtener información sobre los pacientes que asisten a consulta externa de ginecología en la Maternidad Percy Boland. Se accedió a datos detallados sobre el número de pacientes que acudieron durante los meses de enero a agosto. Esta información sirvió para analizar la población estudiada, tener un panorama claro sobre la cantidad de pacientes atendidos en este período.

10. PRESENTACIÓN DE DATOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

10.1. Identificación de la frecuencia de genotipos de VPH de alto riesgo y bajo riesgo en pacientes ginecológicas atendidas en consulta externa del Hospital Municipal Dr. Percy Boland Rodríguez durante el período enero-agosto 2024, mediante el análisis de resultados de pruebas moleculares de genotipificación.

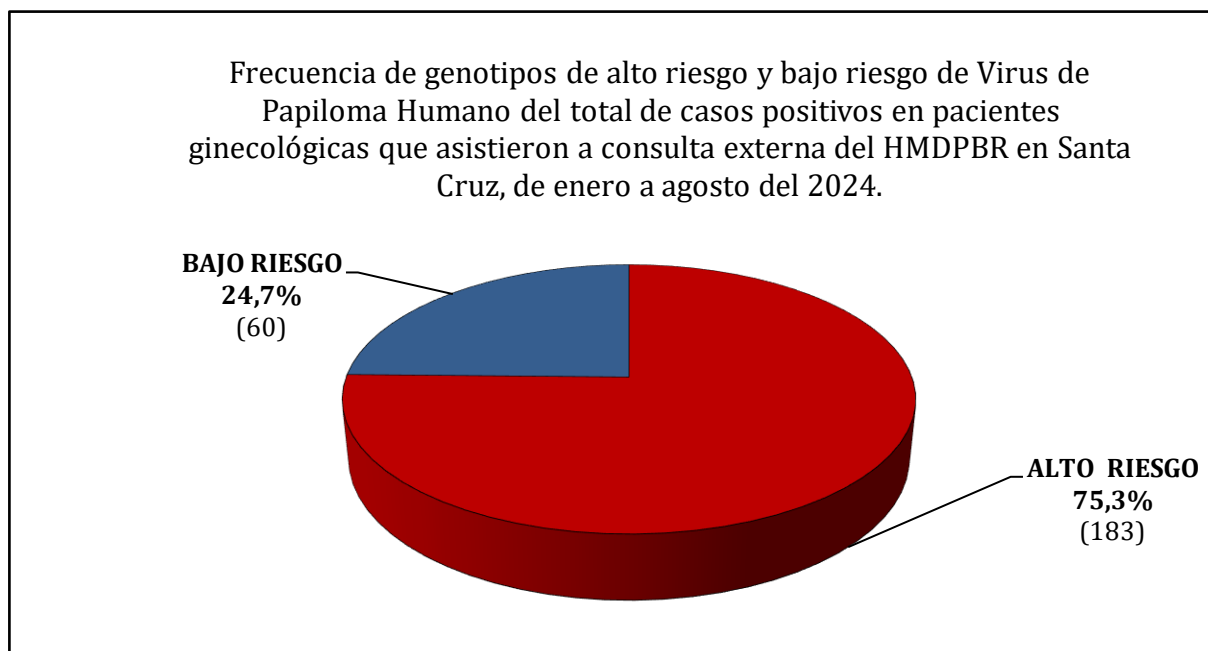
Gráfico 1. Frecuencia de la detección del virus de Papiloma Humano en pacientes ginecológicas.



Interpretación: Detección de casos positivos, negativos y no determinados del VPH en pacientes ginecológicas que asistieron a consulta externa; de acuerdo al total de muestras incluidas en el trabajo de investigación (735) se identificaron 243 (33.1%) como positivas para algunos de los genotipos del virus papiloma humano, al igual que 482 (65.6 %) se reportaron negativas para los genotipos del virus de papiloma humano, de igual forma se obtuvieron 10 (1.4%) resultados para genotipos no determinados.

Fuente: Elaboración propia.

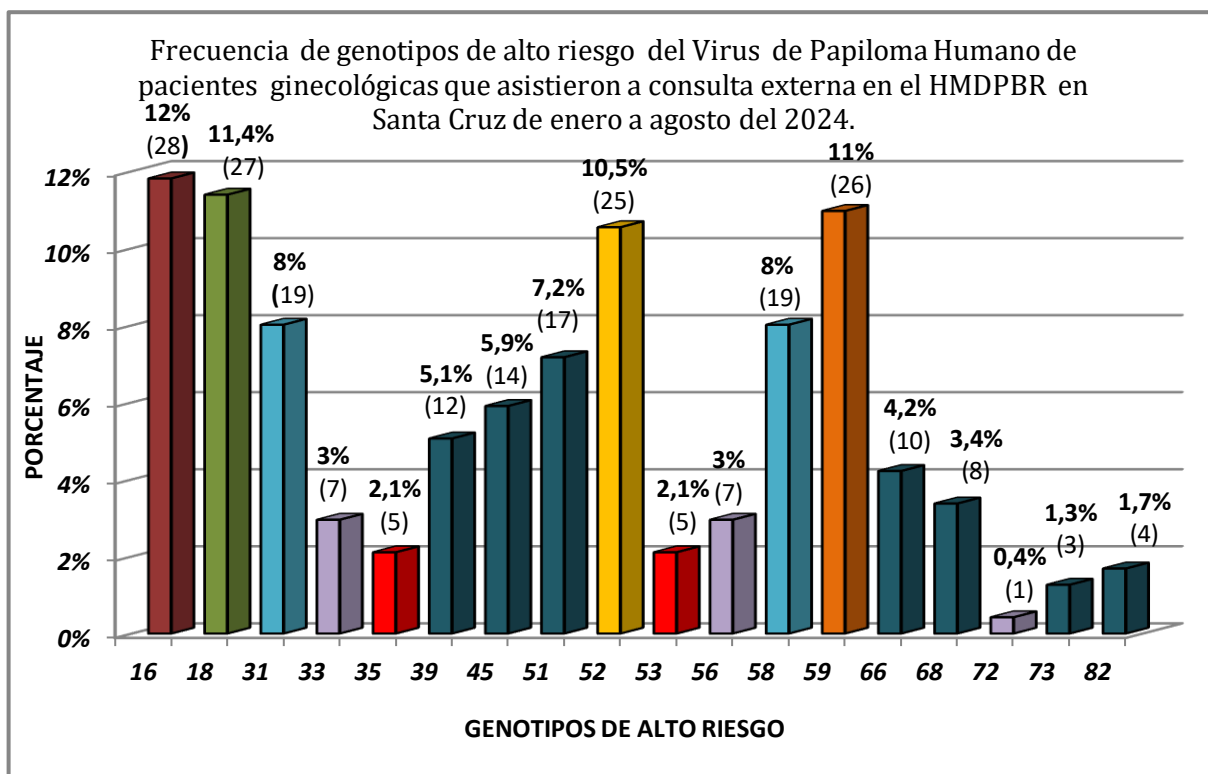
Gráfico 2. Frecuencia de genotipos de alto riesgo y bajo riesgo de Virus de Papiloma Humano.



Interpretación: En el presente gráfico podemos observar Frecuencia y distribución porcentual de acuerdo a la clasificación del virus del papiloma humano del total de casos positivos de pacientes ginecológicas que asistieron a consulta externa del HMDPBR. Se diferenció de acuerdo a la clasificación de genotipos del Virus de Papiloma Humano de AR y BR; los casos de pacientes que presentaron genotipos de AR son 183 casos (75,3%) y genotipos de BR con 60 casos (24,7%).

Fuente: Elaboración propia.

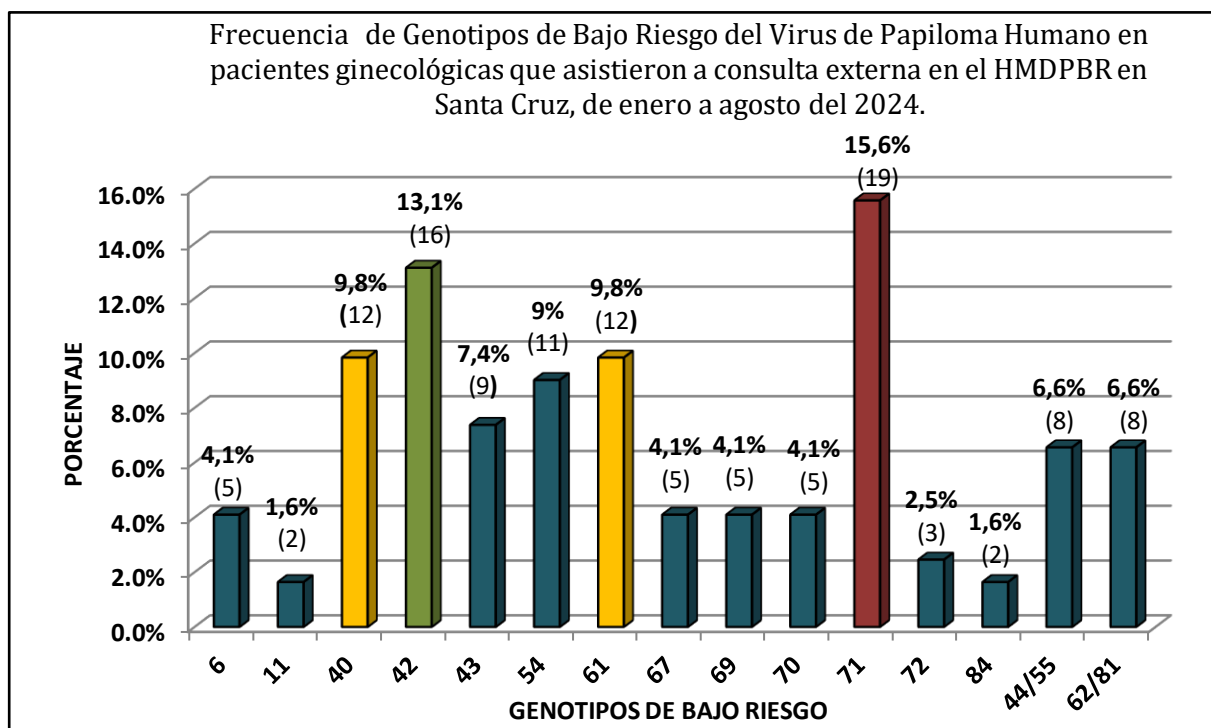
Gráfico 3. Frecuencia de Genotipos de alto riesgo del virus del Papiloma Humano (VPH) que se presentaron en el trabajo de investigación.



Interpretación: En el presente gráfico se analizó sobre los 243 casos positivos de pacientes que asistieron a consulta externa donde se observó que algunas pacientes presentaron más de un genotipo de alto riesgo, lo que refleja un aumento en el total de genotipos de alto riesgo observados. Los genotipos de alto riesgo más frecuentes son el 16 (12%), el 18 (11,4%), el 59 (11%) y el 52 (10,5%). Les siguen el 31 y el 58 (8% cada uno), el 51 (7,2%), el 45 (5,9%), el 39 (5,1%) y el 66 (4, 2%). Con menor prevalencia están el 68 (3,4%), el 33 y el 56 (3%), el 35 y el 53 (2,1%), el 82 (1,7%), el 73 (1,3 %) y, finalmente, el 72 (0,4%), siendo este último el menos frecuente. Esta distribución resalta que los genotipos 16, 18, 59 y 52 son los más predominantes.

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 4. Frecuencia de Genotipos de Bajo Riesgo del virus del Papiloma Humano que se presentaron en el trabajo de investigación.

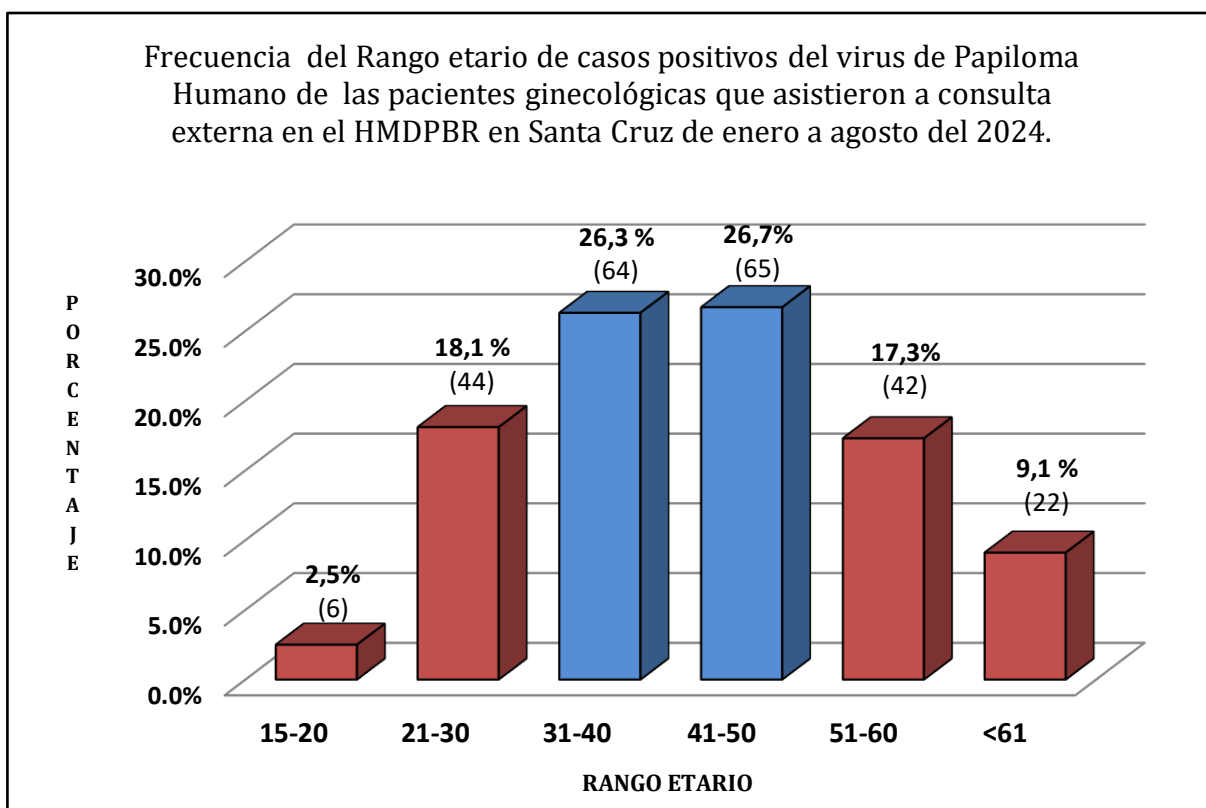


Interpretación: En el presente grafico se analizó sobre los 243 casos positivos de pacientes que asistieron a consulta externa donde se observó que algunas pacientes presentaron más de un genotipo de bajo Riesgo, lo que refleja un aumento en el total de genotipos de bajo riesgo observados. Según los datos presentados se observa que el genotipo con mayor frecuencia es el 71, con 19 casos (15,6%), seguido por el genotipo 42 (13,1%). Los genotipos 40 y 61 presentan una frecuencia de 12 cada uno representando el (9,8%), mientras que el genotipo 54 representa el 9%. Luego el genotipo 43 se presenta con un 7,4%, y los genotipos 44/55 y 62/81 tienen un 6,6% cada uno. Por otro lado, los genotipos 6, 67, 69 y 70 presentan una frecuencia de 5 cada genotipo representando un porcentaje del 4,1%, seguido por el genotipo 72, que alcanza el 2,5%. Finalmente, los genotipos con menor frecuencia son el 11 y el 84, ambos con el 1,6%.

Fuente: Elaboración propia.

10.2. Asociación entre los genotipos de AR y BR de VPH identificados con los rangos etarios de las pacientes que asistieron a consulta externa en el HMDPBR de enero a agosto del 2024.

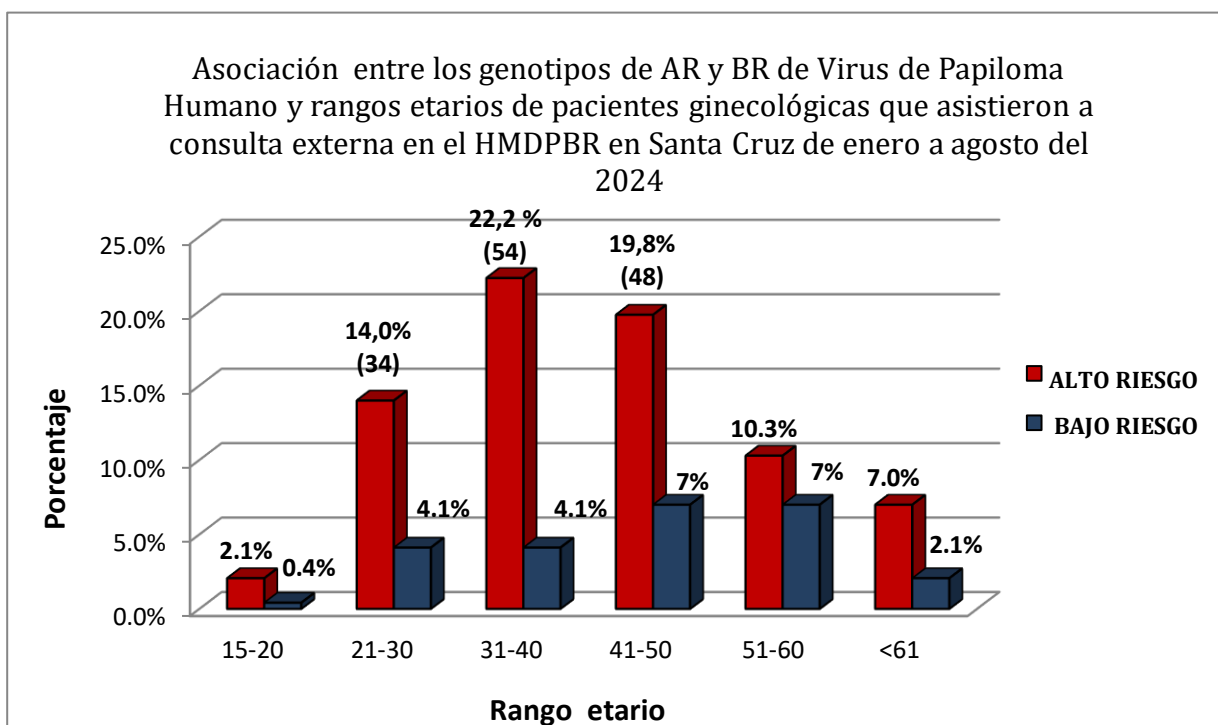
Gráfico 5. Frecuencia del rango etario de casos positivos de VPH de pacientes ginecológicas que asistieron a consulta externa del hospital.



Interpretación: En el presente gráfico podemos observar la Frecuencia del Rango etario de casos positivos de VPH, indica que el grupo de 41-50 años es el más prevalente, con 65 casos (26,7%), seguido de 31-40 años., con 64 casos (26,3%). En tercer lugar, de 21-30 años, con 44 casos (18,1%), y en cuarto, el de 51-60 años, con 42 casos (17, 3%). Los mayores de 61 años representan 22 casos (9,1%), mientras que el rango con menor porcentaje es el de 15-20 años, con 6 casos (2,5%). Esto evidencia una alta frecuencia en edades medias y una disminución hacia los extremos etario.

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 6. Asociación entre genotipos de AR y BR de VPH y rango etario de las pacientes ginecológicas.

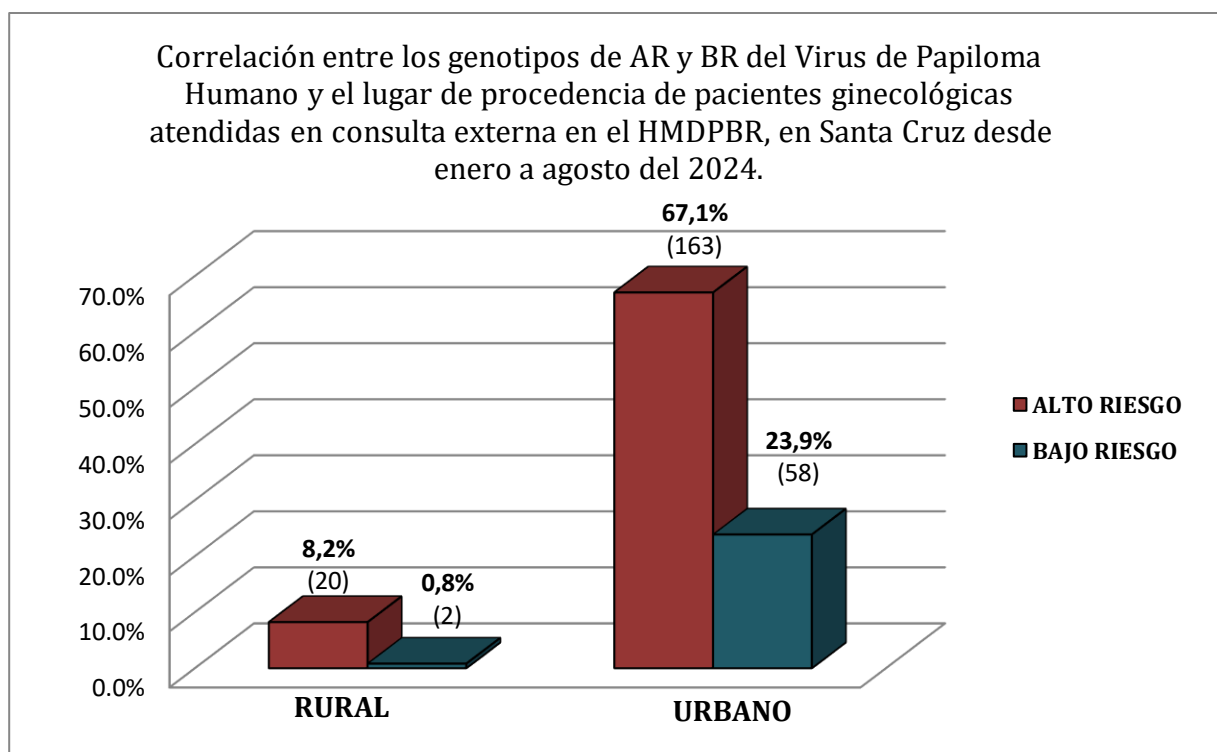


Interpretación: Según el presente gráfico de casos positivos de VPH en pacientes ginecológicas atendidas en consulta externa del HMDPBR desde enero a agosto de 2024 muestra que, en los casos de alto riesgo (AR), el rango etario más frecuente es de 31-40 años con 54 casos (22,2%), seguido del grupo de 41-50 años con 48 casos (19,8%), 21-30 años con 34 casos (14%), 51-60 (10,3%), mayores de 61 años (7%), finalmente los que tienen menor frecuencia son los de 15-20 años con el (2,1%). En cuanto a los casos de bajo riesgo (BR), el rango más frecuente es el de 41-60 años con 17 casos (7%), seguido de los grupos de 21-40 años con 10 casos cada uno (4%). Las mujeres mayores de 61 años registran 5 casos (2,1%), mientras que el rango de 15-20 años presenta el menor porcentaje con solo 1 caso (0,4%).

Fuente: Elaboración propia.

10.3. Relación entre los genotipos de AR y BR de VPH detectados y el lugar de procedencia (urbana/rural) de las pacientes que asistieron a consulta externa.

Gráfico 7. Correlación entre los genotipos de AR y BR del VPH y procedencia de pacientes ginecológicas que asistieron a consulta externa.



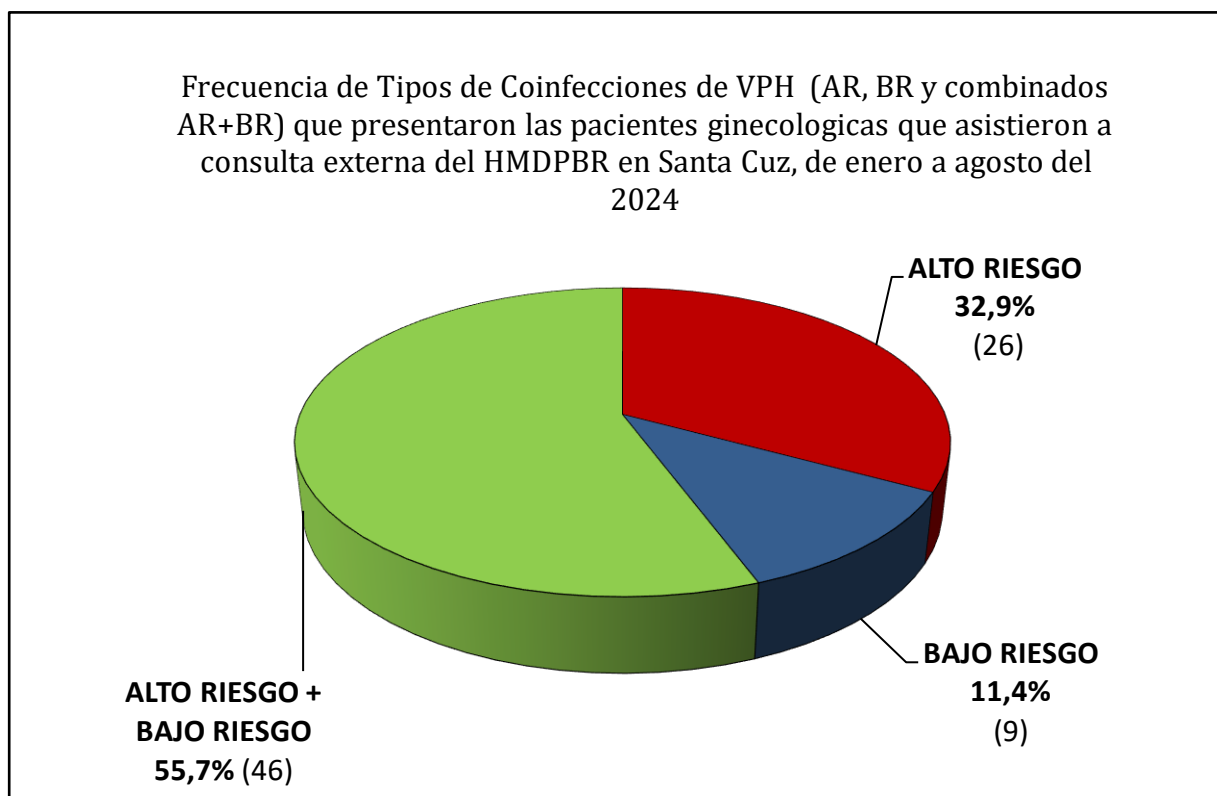
Interpretación: Según el presente gráfico indica la frecuencia de casos positivos de VPH en pacientes ginecológicas atendidas en consulta externa del HMDPBR desde enero a agosto de 2024 muestra que, en los casos de alto riesgo (AR) la procedencia es mayormente urbana con 163 pacientes (67,1%) y los tipos de bajo riesgo (BR) son 58 pacientes (23,9%); por otra parte en el área rural tenemos menor frecuencia en cuanto al tipo de VPH de alto riesgo 10 (8,2%) y de bajo riesgo con solo 2 pacientes(0,8%).

Podemos interpretar que los casos positivos de AR y BR son de procedencia urbana con 221 casos (91 %) y de procedencia rural 20 casos (9%).

Fuente: Elaboración propia.

10.4. Frecuencia de las coinfecciones múltiples por VPH según su clasificación de riesgo (alto riesgo, bajo riesgo o combinado).

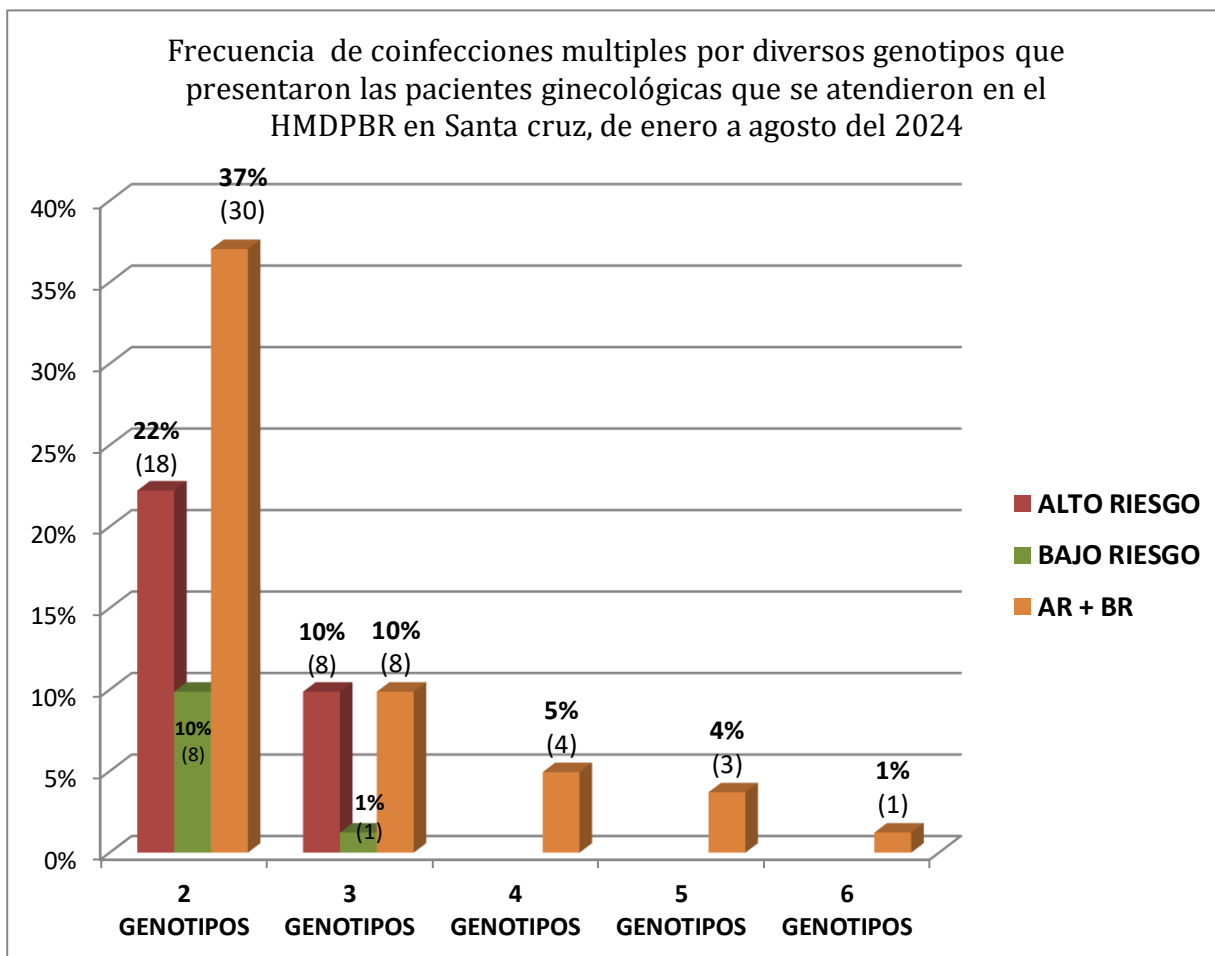
Gráfico 8. Frecuencia de coinfecciones de VPH en pacientes ginecológicas atendidas en consulta externa del HMDPBR.



Interpretación: En este gráfico podemos observar que en la clasificación de genotipos de Alto Riesgo y Bajo riesgo se presentaron coinfecciones de AR, BR y combinados entre AR + BR que son un total de 81 casos de pacientes ginecológicas que presentaron más de un genotipo de VPH. Podemos observar que hay mayor prevalencia de coinfecciones combinadas con genotipos entre AR+BR con 46 casos (55,7%); seguido de coinfecciones de AR con 26 casos (32,9%); finalmente con menor frecuencia fueron las coinfecciones de BR con 9 casos (11,4%)

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 9. Frecuencia de coinfecciones múltiples por diversos genotipos que presentaron las pacientes que acudieron a consulta externa del HMDPBR.



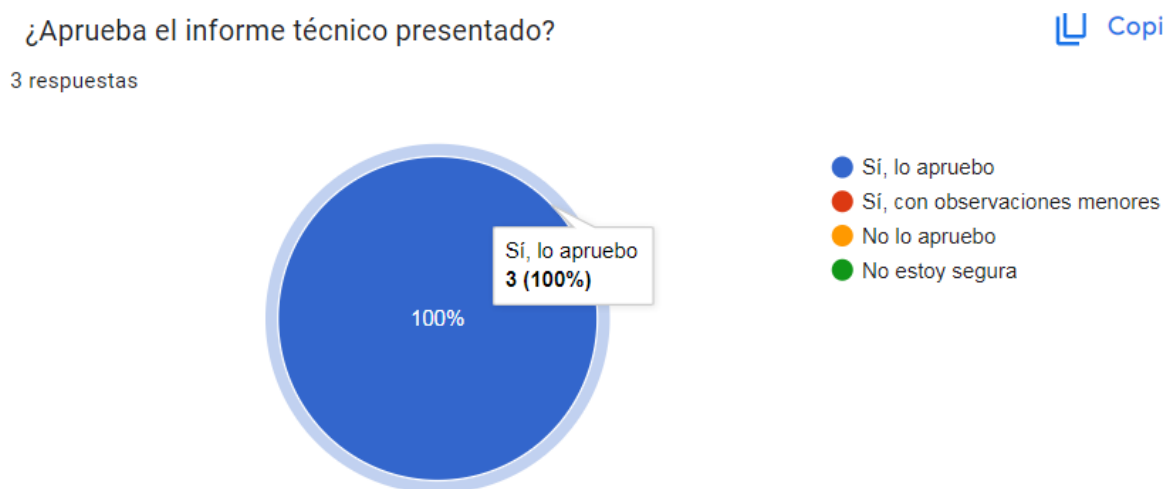
Interpretación: En el presente gráfico podemos observar que las coinfecciones con 2 genotipos fueron del 37% (AR+BR). En alto riesgo (AR), estas constituyeron el 22%, y en bajo riesgo (BR), el 10%. Las coinfecciones con 3 genotipos representaron un 10% en AR y AR+BR, pero solo el 1% en BR.

Coinfecciones con 4 o más genotipos fueron exclusivas de AR+BR, con frecuencias decrecientes: 4 genotipos (5%), 5 genotipos (4%) y 6 genotipos (1%). En total, AR el 32,1%, BR el 11,1% y AR+BR el 56,8% de los casos.

Fuente: Elaboración propia.

10.5. Aprobación del informe técnico y presentación de resultados mediante una encuesta sobre la prevalencia de Virus de Papiloma Humano en pacientes ginecológicas de consulta externa, presentado al personal del hospital designado. (Ver Anexo 12)

Gráfico 10. Encuesta sobre la aprobación del informe técnico al personal del hospital designado.



Interpretación: En la presente captura de imagen podemos observar que el 100% de las personas encuestadas aprueban el informe técnico presentado al personal del hospital designado.

Fuente: Elaboración propia.

11. CONCLUSIONES

La investigación realizada en el Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez en Santa Cruz de la Sierra durante los meses de enero a agosto de 2024 analizó 735 muestras de mujeres de diferentes edades y procedencias. Este trabajo fue enfocado en la genotipificación del Virus del Papiloma Humano (VPH), que aportó información para comprender la prevalencia de los genotipos en la región.

Se determinó una prevalencia del 33,1% de virus de papiloma humano en pacientes ginecológicas que asistieron a consulta externa del hospital de la mujer Dr. Percy Boland Rodríguez de enero a agosto del 2024.

Los genotipos de alto riesgo representaron el 75,3 % de los casos positivos, lo que confirma su relevancia como agentes asociados al desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino. Los genotipos de alto riesgo más prevalentes fueron el VPH 16 (12%), VPH 18 (11,4%), VPH 59 (11%) y VPH 52 (10,5%).

Por otro lado, los genotipos de bajo riesgo abarcaron el 24,7%, siendo los más frecuentes el VPH 71 (15,6%) y el VPH 42 (13,1%), relacionados principalmente con lesiones benignas.

De acuerdo al rango de edad y genotipos de virus de Papiloma Humano con mayor frecuencia fué en mujeres entre 31-40 años (22,2%) y 41-50 años (18,8 %) presentaron genotipos de alto riesgo.

Entre la procedencia y tipo de virus de papiloma humano se determinó que en este trabajo llegaron a presentar mayor prevalencia genotipos de alto riesgo con un 67,1% en zonas urbanas de santa cruz.

Se determinó que los tipos de coinfecciones más prevalente ocurrieron con la presencia de 2 genotipos combinados de alto y bajo riesgo, con un 37%. Es decir que hay una mayor prevalencia con la presencia de 2 genotipos, uno de alto riesgo y 1 genotipo de bajo riesgo en las pacientes ginecológicas que asistieron a consulta externa del hospital.

En cuanto al informe técnico, dicho documento fue presentado, evaluado y aprobado por el personal designado del Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez, reconociendo su validez técnica y claridad en la presentación de resultados.

En la hipótesis planteada se esperaba que la mayor prevalencia de VPH se dé en mujeres de 35 a 50 años de procedencia urbana, predominando los genotipos de alto riesgo, con coinfecciones de alto riesgo menores al 25%.

Podemos decir que la hipótesis se cumple parcialmente ya que los genotipos de alto riesgo fueron los más prevalente en paciente de procedencia urbana; en cuanto al rango de edad fue inferior a la esperada, concentrándose en el grupo de 31 a 40 años. Asimismo, se observó una mayor proporción de coinfecciones combinadas (alto y bajo riesgo), y no exclusivamente de alto riesgo, superando el porcentaje estimado (<25%) al alcanzar un 37%.

Estos hallazgos destacan la importancia de implementar estrategias de detección temprana y programas de vacunación dirigidos a los genotipos de alto riesgo y bajo riesgo más prevalentes, como medida para reducir el riesgo de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino. Además, subrayan la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica en la región, enfocándose en la caracterización genotípica del VPH para orientar políticas de salud pública más efectivas en Santa Cruz.

12. RECOMENDACIONES

Dirigidas al Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez:

- ✓ Promover campañas de educación a los pacientes sobre los factores de riesgo y la importancia de los controles ginecológicos regulares.
- ✓ Capacitación al personal de salud para brindar orientación adecuada sobre el VPH durante las consultas, enfatizando la relación entre la persistencia de la infección y el desarrollo de cáncer cervicouterino.
- ✓ Realizar capacitaciones periódicas al personal de laboratorio sobre nuevas técnicas de detección del VPH.
- ✓ Implementar campañas de concientización sobre la importancia de la vacunación contra el VPH, especialmente en niñas y adolescentes antes del inicio de la vida sexual en zonas rurales y urbanas de Santa Cruz.

Dirigidas a la Universidad Evangélica Boliviana:

- ✓ Realización de conferencias de actualizaciones sobre la problemática del VPH en las mujeres de Bolivia a los estudiantes de la facultad de salud.
- ✓ Realización de conferencia sobre actualización de técnicas moleculares para la detección del virus de Papiloma Humano y lo que puede llegar a causar en las mujeres.
- ✓ Establecer alianzas entre universidades, hospitales para fortalecer estrategias de prevención y tratamiento del VPH.

Dirigidas a la Carrera de Bioquímica y Farmacia:

- ✓ Fomentar la realización de investigación a los estudiantes de la carrera de bioquímica y farmacia.
- ✓ Promover las prácticas de pruebas de biología molecular como PCR e hibridación reversa en laboratorios de la facultad y/o prácticas pre-profesionales.
- ✓ Fomentar estudios adicionales sobre la prevalencia y distribución de los genotipos de VPH en diferentes regiones de Bolivia, permitiendo generar datos más precisos para la toma de decisiones en salud pública.

13. BIBLIOGRAFIA.

1. World Health Organization. Cáncer de cuello uterino [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 2025 mayo 15]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518–27. doi:10.1056/NEJMoa021641
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV Infection - Fact Sheet [Internet]. Atlanta: CDC; 2022 [citado 2025 mayo 15]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
4. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. Lancet Glob Health. 2016 Jul;4(7):e453–63. doi:10.1016/S2214-109X(16)30099-7
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–49.
6. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890–907. doi:10.1016/S0140-6736(07)61416-0
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Disponible en: <https://www.who.int>
8. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). (2021). *Cancer Today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020*. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
9. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de cuello uterino [Internet]. Ginebra: OMS; 2023 [citado 2025 Ene 13]. Disponible en:

https://www.who.int/en/index.php?option=com_content&task=ts&view=article&id=10....quien.int/es/noticias-roo/fa-ella/detalle/c%C3%A1ncer-de-cuello-uterino

10. Ministerio de Salud de Bolivia. (2020). Informe sobre la incidencia y mortalidad de cáncer en Bolivia. La Paz, Bolivia.
11. Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA). Laboratorio de Diagnóstico e Investigación de Cáncer [Internet]. La Paz: INLASA; [fecha desconocida] [citado 2025 Ene 13]. Disponible en: <https://www.inlasa.gob.bo/divisiones/diagnostico/diagnostico-cancer/>.
12. Respuestas a preguntas frecuentes respecto a la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano, VPH. Comité Nacional de Inmunización La Paz - Bolivia 2017. Pag.9. disponible en: http://www.minsalud.gob.bo/images/Noticias17/preguntas-VPH-MS_opt.pdf
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). *HPV and Cancer*. Recuperado de <https://www.cdc.gov>
14. Pan American Health Organization (PAHO). (2021). *Cervical Cancer Prevention and Control in the Americas*. Recuperado de <https://www.paho.org>
15. Instituto nacional del cáncer. Causas, factores de riesgo y prevención del cáncer de cuello uterino. Actualización: 22 de septiembre de 2023. Disponible en: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/causas-factores-riesgos-prevencion#:~:text=La%20infecci%C3%B3n%20por%20el%20VPH,\(VPH\)%20y%20el%20c%C3%A1ncer.](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/causas-factores-riesgos-prevencion#:~:text=La%20infecci%C3%B3n%20por%20el%20VPH,(VPH)%20y%20el%20c%C3%A1ncer.)
16. Minchalo Muñoz DJ, Oleas Seminario HL, Bigoni Ordoñez GD. Prevalencia de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de 25 a 65 años. Oncología [Internet]. 2020 [cited 27 July 2025]. Available from: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/35709> doi: <https://doi.org/10.33821/471>.
17. Instituto Nacional del Cáncer. El VPH y el cáncer [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [fecha desconocida] [citado 2025 mar 2]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>

18. Francesca María Carozzi, Ricardo Royder Yáñez, Irene Paganini, Cristina Sani, Stefania Cannistral, Marzia Matucci, Sandra von Borries, Silvia Traina. Prevención del cáncer cervicouterino: viabilidad de la autotoma y la prueba del VPH en zonas rurales y urbanas de Bolivia: un estudio observacional. . PLoS ONE 19(3): e0292605.(07 de marzo del 2024)
19. Minchado DJ, Oleas L, Bigoni G. Prevalencia de los genotipos del Virus del Papiloma Humano en mujeres de 25 a 65 años. Rev Oncol Ecu. 2020;30(1):39-52. DOI: 10.33821/471.
20. Organización Panamericana de la Salud. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. Washington, DC: OPS; 2023 [citado 2025 Ene 13]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacuna-contraviruspapilomahumano-vph>
21. Carolina C. Jurado, “Nivel de Información de madres, padres y/o cuidadores sobre la vacuna de Virus de Papiloma Humano (VPH) y su influencia en la cobertura Barrio San Roque y alrededores, 2017”, Córdoba Argentina. página 20.
22. Ana Isabel Toro-Montoya¹, Laura Joanna Tapia, Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. -Vela.Medicina & Laboratorio 2021.Editora Médica Colombiana S.A., 2021©Volumen 25, Número 2 páginas: 470-471.
23. MedlinePlus. Virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. Bethesda: Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. UU.; 2023 [citado 2025 Ene 16]. Disponible en: <https://medl.gov/espa%C3%A9ol/hpv.htm#:~:texto=%C2%BFQu%C3%A9%20s%20el%20VPH%C3%A9del%20pene>
24. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. J Virol. 2001 Feb;75(3):1565-70. doi: 10.1128/JVI.75.3.1565-1570. PMID: 11152531; PMCID: PMC114064.
25. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond). 2006 Jul;110(5):525-41. doi: 10.1042/CS20050369. PMID: 16634827.
26. National Cancer Institute. El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer [Internet]. [citado 2025 May 20]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>

27. Instituto Nacional del Cáncer. El VPH y el cáncer [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [fecha desconocida] [citado 2025 mar 2]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
28. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus (HPV) genotyping and cervical cancer screening. EClinicalMedicine. 2020;22:100293. doi:10.1016/j.eclim.2020.100293.
29. Carolina C. Jurado, “Nivel de Información de madres, padres y/o cuidadores sobre la vacuna de Virus de Papiloma Humano (VPH) y su influencia en la cobertura Barrio San Roque y alrededores, 2017”, Córdoba Argentina. página 20.
30. Manuales MSD. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) – Prevención [Internet]. Kenilworth (NJ): Merck Sharp & Dohme Corp.; 2023 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-de-transmisi%C3%B3n-sexual-its/infecci%C3%B3n-por-el-virus-del-papiloma-humano-vph#Prevenci%C3%B3n_v790182_es
31. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de la OMS para el uso de la ablación térmica en lesiones precancerosas del cuello uterino [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2019 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/66357>
32. Mayo Clinic. Verrugas genitales - Diagnóstico y tratamiento [Internet]. Rochester (MN): Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2023 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/genital-warts/diagnosis-treatment/drc-20355240>
33. Rodríguez R, Pérez L, González A, et al. Aplicación intralesional del interferón alfa 2bHr cubano (Heberon Alfa R) en el tratamiento de las verrugas genitales. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2012;38(2):1-9. Disponible en:

https://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2012000200010&script=sci_arttext

34. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) [Internet]. Madrid: MSCBS; 2018 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/hojaInformativaVPH_22Feb18.pdf
35. Organización Mundial de la Salud. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para el aprendizaje y la enseñanza de la colposcopia [Internet]. Lyon: IARC; 2003 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>
36. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cáncer de cérvix [Internet]. Madrid: SEOM; [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://www.seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix>
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cervical Cancer [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2023 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/cancer/es/features/cervical-cancer.html>
38. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Cáncer cervicouterino [Internet]. Washington (DC): ACOG; 2022 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/cancer-cervicouterino>
39. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Virus del Papiloma Humano (VPH) [Internet]. Madrid: AECC; [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cuello-uterino-cervix/vph>
40. Medicina y Salud Pública. ¿Por qué la evolución del VPH hasta convertirse en cáncer puede ocurrir en un período de casi 10 años? [Internet]. San Juan (PR): MSP; 2024 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/ginecologia-obstetricia/por-que-la-evolucion-del-vph-hasta-convertirse-en-cancer-puede-ocurrir-en-un-periodo-de-casi-10-anos/17824>

41. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) [Internet]. Madrid: MSCBS; 2018 [citado 2025 feb 25]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/hojaInformativaVPH_22Feb18.pdf
42. Instituto mexicano del virus del papiloma humano. Que tipos de VPH detecta la PCR. (actualizado 31 de octubre del 2023, citado 2025 ene 23) Disponible en: <https://imvph.com.mx/vph-por-pcr/>
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cervical Cancer Screening [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2023 [citado 2025 may 20]. Disponible en: https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/screening.htm
44. Organización Mundial de la Salud. Guía de la OMS para la detección del cáncer del cuello uterino. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
45. Fabainforma. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90 (2003). Disponible en: <http://www.faba.org.ar/fabainforma/491/Actualidad02.htm>.
46. Instituto Nacional de Cancerología. Prevención, detección y diagnóstico del cáncer cervicouterino. México: Secretaría de Salud; 2019. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/incan/documentos/prevencion-del-cancer-cervicouterino>
47. Fundación Aliados. Programas y proyectos de Fundación Aliados [Internet]. México: Fundación Aliados; [citado 2025 ene 22]. Disponible en: http://fundacionaliados.org.mx/?page_id=224
48. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). Revista de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia: colposcopia. [Internet]. 2019 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf
49. Anita Murillo Zavala, Melissa Mabel Morales-Pinargote, María Belén Quimiz-Lino. Virus del papiloma humano: una actualización al diagnóstico y la

- prevención. Dom. Cien., ISSN: 2477-8818, Vol. 8, núm. 2. Abril-Junio, 2022, pp. 407. Disponible en: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
50. MedlinePlus. Colposcopia [Internet]. Bethesda (MD): MedlinePlus; c2023 [actualizado 2023; citado 2025 ene 23]. Disponible en : <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/colposcopia/>
51. Fundación Aliados en la Salud. Prueba molecular para VPH [Internet]. México: Fundación Aliados en la Salud; [fecha de publicación no especificada] [citado 2025 may 20]. Disponible en: https://fundacionaliados.org.mx/?page_id=224
52. Fecha de consulta del artículo: 16/01/25. fabainforma. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90 (2003). Disponible en: <http://www.faba.org.ar/fabainforma/491/Actualidad02.htm>.
53. Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA). Laboratorio de Diagnóstico e Investigación de Cáncer [Internet]. La Paz: INLASA; [fecha desconocida] [citado 2025 Ene 13]. Disponible en: <https://www.inlasa.gob.bo/divisiones/diagnostico/diagnostico-cancer/>.
54. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de cuello uterino: causas, factores de riesgo y prevención [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [22 de septiembre del 2023] [citado 2025 feb 28]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/causas-factores-riesgos-prevencion>
55. Murillo Zavala A, Morales-Pinargote MM, Quimiz-Lino MB. Virus del papiloma humano: una actualización al diagnóstico y la prevención. *Dominio de las Ciencias*. 2022 abr-jun;8(2):407. Disponible en: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
56. Unión Europea. Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de octubre de 1998, sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 1998; L331:1-37. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX%3A31998L0079>

57. International Organization for Standardization. ISO 9001:2008 – Sistemas de gestión de la calidad – Requisitos. Ginebra: ISO; 2008. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/46486.html>
58. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization – ECBS Documents. Ginebra: OMS; 1995. Disponible en: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-biological-standardization/ecbs-2010---1948---documents>
59. Organización Internacional de Normalización. ISO 15189:2022. Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia. Ginebra: ISO; 2022. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/76677.html>
60. Burggraf S, Olgemöller B. Simple technique for internal control of real-time amplification assays. *Clin Chem*. 2004;50(5):819–825. Disponible en: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.027961>
61. International Organization for Standardization. ISO Guide 33:2015. Reference materials—Good practice in using reference materials. Ginebra: ISO; 2015. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/46261.html>
62. Vitro.bio. Innovación en diagnóstico molecular [Internet]. [Citado el 23 de enero del 2024] Disponible en: <https://vitro.bio/>
63. CWBioCiencias. Sobre nosotros [Internet]. [citado el 27 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.cwbiosciences.com/noticias/sobrenosotros>
64. Manuales MSD. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. Kenilworth (Nueva Jersey): Merck Sharp & Dohme Corp.; [fecha desconocida] [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-de-transmisi%C3%B3n-sexual-its/infecci%C3%B3n-por-el-virus-del-papiloma-humano-vph#Tratamiento_v790187_es
65. Merck Sharp & Dohme Corp. Gardasil 9: prospecto. [Internet]. Whitehouse Station, NJ: MSD; 2021 [citado 2025 mayo 20]. Disponible en: <https://www.msd.es/wp-content/uploads/sites/47/2021/12/Prospecto-Gardasil9.pdf>

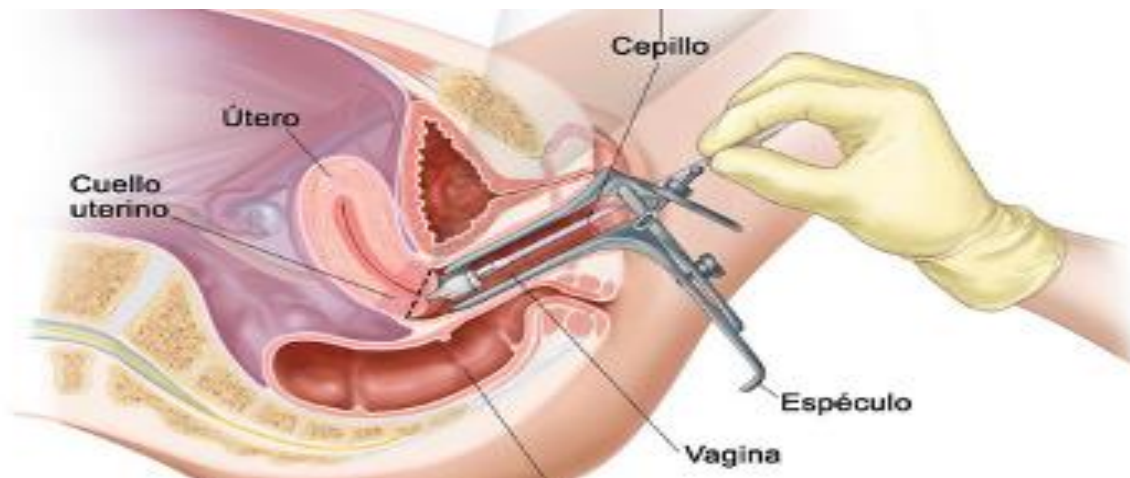
66. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccination Recommendations [Internet]. Atlanta, GA: CDC; 2024 [citado 2025 mayo 29]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
67. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de cuello uterino: causas, factores de riesgo y prevención [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [22 de septiembre del 2023] [citado 2025 feb 28]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/causas-factores-riesgos-prevencion>
68. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de cuello uterino: causas, factores de riesgo y prevención [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [22 de septiembre del 2023] [citado 2025 feb 28]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/causas-factores-riesgos-prevencion>
69. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre VPH y VHS [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología; 2020 [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Consenso-sobre-HPV-HSV-FINAL.pdf>
70. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre VPH y VHS [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología; 2020 [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Consenso-sobre-HPV-HSV-FINAL.pdf>
71. Un laboratorio. ¿Para qué sirven las soluciones buffer? Importancia en experimentos [Internet]. OneLab; [16 de julio del 2024] [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.onelab.com.ar/para-que-sirven-las-soluciones-buffer-importancia-en-experimentos>
72. MedlinePlus. Pruebas de PCR [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. UU.; [fecha desconocida] [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/pruebas-de-pcr/>

73. Mi sistema inmune; Microinmunoterapia. ¿Cómo aborda el virus del papiloma humano el Dr. Diego Jacques Grauwet? [Internet]. España: Microinmunoterapia; 2023 [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.misistemainmune.es/enfermedades-sistema-inmunitario/infeciosas/virus-del-papiloma-humano-y-sus-implicaciones-con-el-dr-diego-jacques-grauwet>
74. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de Genética del NCI [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [citado 24 de febrero de 2025]. Definición de: genotipado. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/genotipado>
75. Real Academia Nacional de Medicina de España. Diccionario de términos médicos [Internet]. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012 [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://dtme.ranm.es/buscador.aspx>
76. Instituto Nacional del Cáncer. Resultados de búsqueda para "cáncer" [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [citado 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=cancer>
77. Instituto Nacional del Cáncer. Cuello uterino [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [fecha desconocida] [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cuello-uterino>
78. Instituto Nacional del Cáncer. Resultados de búsqueda para "carcinoma" [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer; [citado 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=carcinoma>
79. Patzi-Churqui M, Terrazas-Aranda K, Liljeqvist JÅ, Lindh M, Eriksson K. Prevalence of viral sexually transmitted infections and HPV high-risk genotypes in women in rural communities in the Department of La Paz,

- Bolivia. BMC Infect Dis. 2020 Mar 6;20(1):204. doi:10.1186/s12879-020-4931-1. PMID:32143643.
80. CIESS. Prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en Bolivia. Informe CIESS-INSP. 2018.
81. Valdez Mariscal M, Alvarado-Arnez LE. Identificación de subtipos del Virus de Papiloma Humano de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino en mujeres que acuden a la Caja Petrolera de Salud en Santa Cruz de la Sierra [tesis]. Santa Cruz de la Sierra (Bolivia): Universidad Católica Boliviana “San Pablo”; 2024.
82. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. Por la vida de las mujeres: fortalecimiento de la prevención y atención del cáncer cérvico uterino (2016–2023). La Paz; 2025 Mar 8.

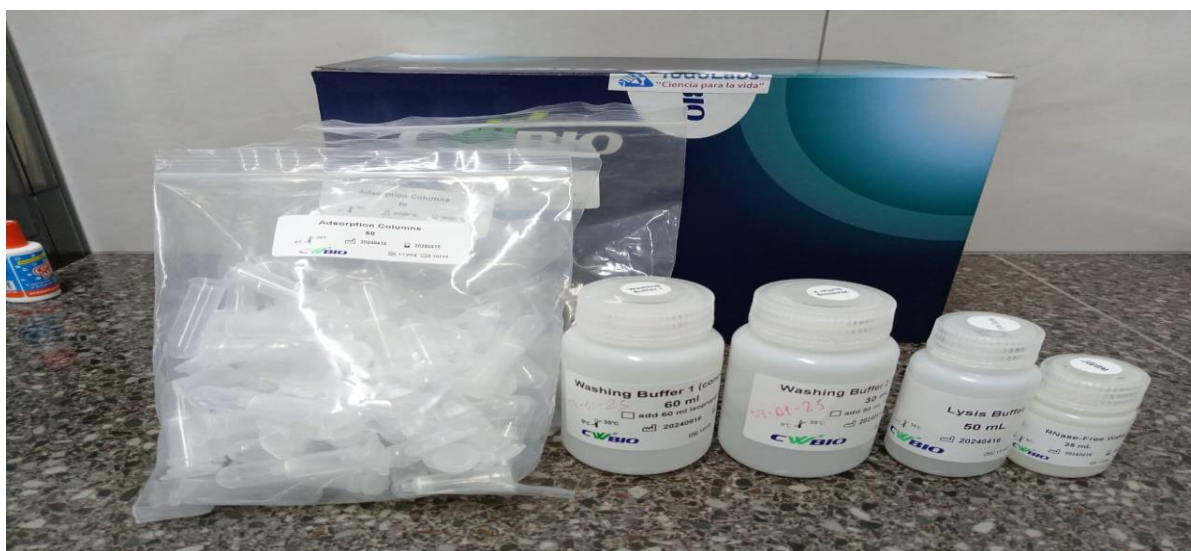
ANEXO

Anexo 1. Imagen ilustrativa de recolección de la toma de muestra (cepillado endocervical)



Fuente: Artículo- autora Dra. Alejandra Herrera-Especialista en ginecología y Obstetricia.

Anexo 1. Kit de Extracción de ADN/ARN viral utilizado en el presente trabajo de investigación.



Fuente: Fotografía del kit completo de extracción del ADN viral de la marca CWBIO

Anexo 2. Procedimiento de extracción del ADN viral de las muestras de cepillado endocervical que llegan de consulta externa.



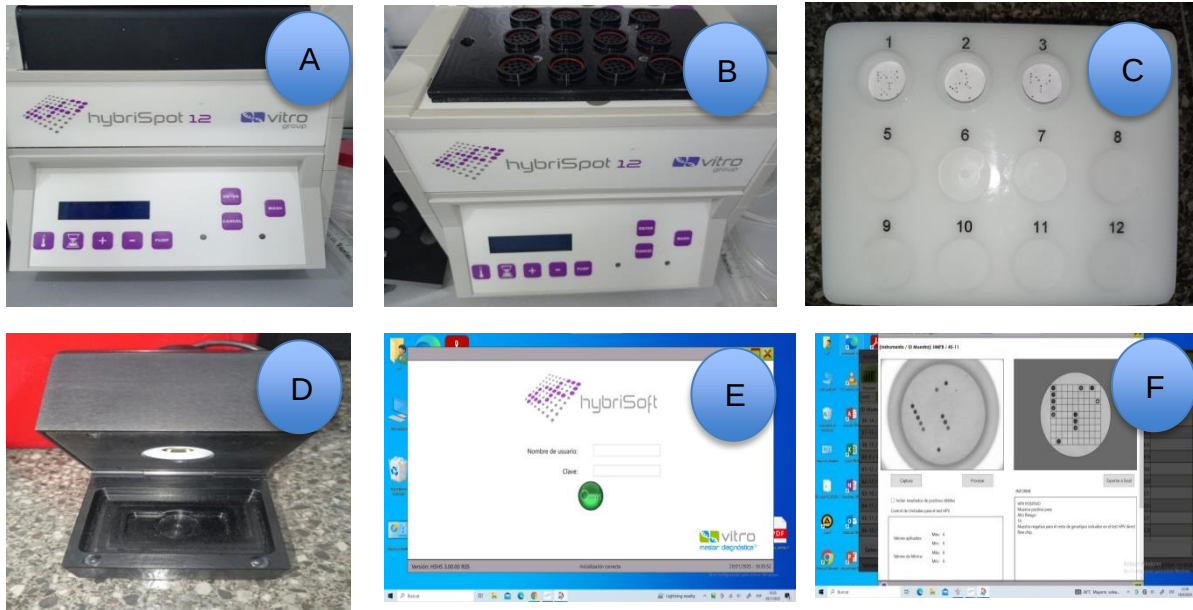
Fuente: Fotografía del procedimiento de extracción de ADN viral de las muestras de cepillado endocervical de consulta externa en el área de extracción del Área de Biología Molecular.

Anexo 3. Equipo Ciclador magnético –Co- Diagnostics Inc. (PCR Multiplex)



Fuente: Fotografía de Ciclador magnético –Co-Diagnostics Inc. Que se utiliza para la amplificación del ADN viral mediante PCR multiplex.

Anexo 4. Equipos de Hibridación Reversa (kit HPV Flow chips)



Fuente: **A y B)** Fotografías del equipo HybriSpot 12 (donde ocurre la hibridación de los enlaces de ADN específicos para cada genotipo **C)** chips donde visualizamos colorimétricamente puntos que nos indican que tipo de genotipo está presente en la muestra. **D)** Cámara donde colocamos los chips específicos para vph. **E)** captura del software utilizado para la lectura de los chips. **F)** aquí podemos observar la lectura que hace el software del chip.

Anexo 5. Formato de resultados de pacientes que se realizaron la prueba de VPH.

HOPITAL DE LA MUJER DR. PERCY BOLAND RODRIGUEZ		REPORT DE RESULTADOS DE LABORATORIO, IMAGENOLOGIA/GABINETE Y SERVICIO DE SANGRE SEGURA D-9		SUS Sistema Único de Salud	
Tipo de paciente: Convenio		BIOLOGIA MOLECULAR		Femenino	
Paciente: [REDACTED]					
HC: [REDACTED]					
Edad: [REDACTED]					
Médico Solicitante: [REDACTED]					
Fecha de Ingreso: [REDACTED]					
Referido de: [REDACTED]					
Reg. de Laboratorio: 112					
DATOS GENERALES					
Fecha de emisión de Resultados: 21/01/2025					
CAMA:					
Procedencia: REFERIDAS (SUS)					
SALA:					
TIPO DE PRUEBA: GENOTIPIFICACION DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (HPV)					
GENOTIPOS DE ALTO RIESGO: 16,18,26,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73,82					
GENOTIPOS DE BAJO RIESGO: 6,11,40,42,43, 44/55, 54, 61, 62/81, 67,69,70,71,72,84					
PATOGENOS:					
METODO: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA E HIBRIDACION REVERSA					
TIPO DE MUESTRA: AUTOTOMA					
VIRUS:					
RESULTADOS:					
MUESTRA NEGATIVO GENOTIPOS DE ALTO RIESGO					
MUESTRA NEGATIVO GENOTIPOS DE BAJO RIESGO:					
MUESTRA POSITIVA PARA GENOTIPOS NO DETERMINADO					
Observaciones: Dr. Alcides Vitron V. BIOQUIMICO H.M.P.B.R. Mat. Prof. V-592 Mat. Biotec. SC-644 VVA					
DR. ALCIDES VITRON V. BIOQUIMICA RESPONSABLE					
Dra. Jeanette Cortez Severiche. JEFE DE LABORATORIO					

Fuente: Fotografía de resultados aprobados por la institución para plasmar en el presente trabajo. Se resguarda confidencialidad del nombre y edad del paciente.

Anexo 6. Certificados de calidad acreditada de Vitro S.A. (Empresa española leader en investigación, fabricación, y comercialización de soluciones diagnosticas moleculares en el área de patologías infecciosas) es la marca de reactivos utilizados para la hibridación de las muestras.

Certificados



Fuente: Imágenes de los certificados de calidad de la Empresa de Reactivos Vitro Master Diagnostica que se utilizaron en la investigación.

Anexo 7. Certificados de calidad de CoWin Biosciences (Empresa de reactivos de diagnóstico molecular).

Certificaciones



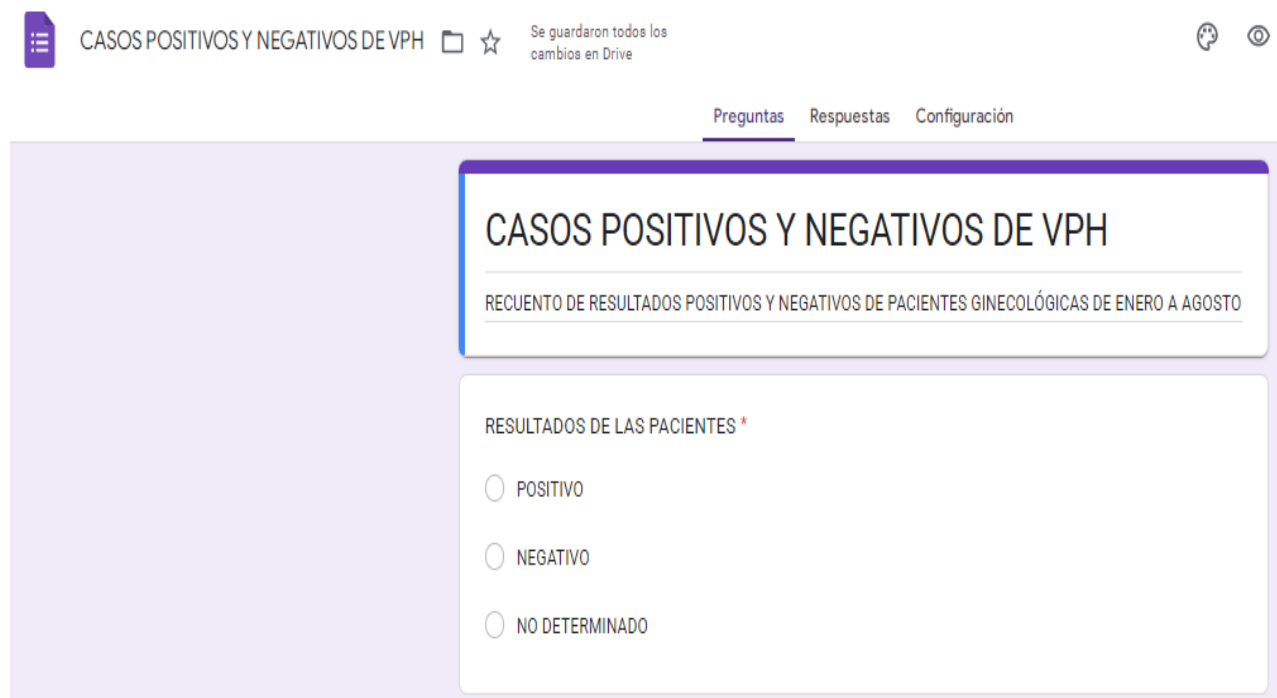
CERTIFICADO DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD



CERTIFICADO DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS

Fuente: Imágenes de certificados de calidad de los reactivos CoWin Biosciences que se utilizaron en la extracción de ADN viral del presente trabajo.

Anexo 8. Formulario digital Google



The image shows a Google Forms interface. At the top, the title 'CASOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE VPH' is displayed next to a folder icon and a star icon. Below the title, a message states 'Se guardaron todos los cambios en Drive'. On the right side, there are icons for a palette and a circular arrow. The form is divided into three tabs: 'Preguntas', 'Respuestas', and 'Configuración'. The 'Preguntas' tab is active. The main content area of the form has a light purple background. A white box with a purple border contains the title 'CASOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE VPH' and a subtitle 'RECuento DE RESULTADOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE PACIENTES GINECOLÓGICAS DE ENERO A AGOSTO'. Below this, another white box with a light purple border contains the text 'RESULTADOS DE LAS PACIENTES *'. Underneath, there are three radio button options: 'POSITIVO', 'NEGATIVO', and 'NO DETERMINADO'.

CASOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE VPH

RECuento DE RESULTADOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE PACIENTES GINECOLÓGICAS DE ENERO A AGOSTO

RESULTADOS DE LAS PACIENTES *

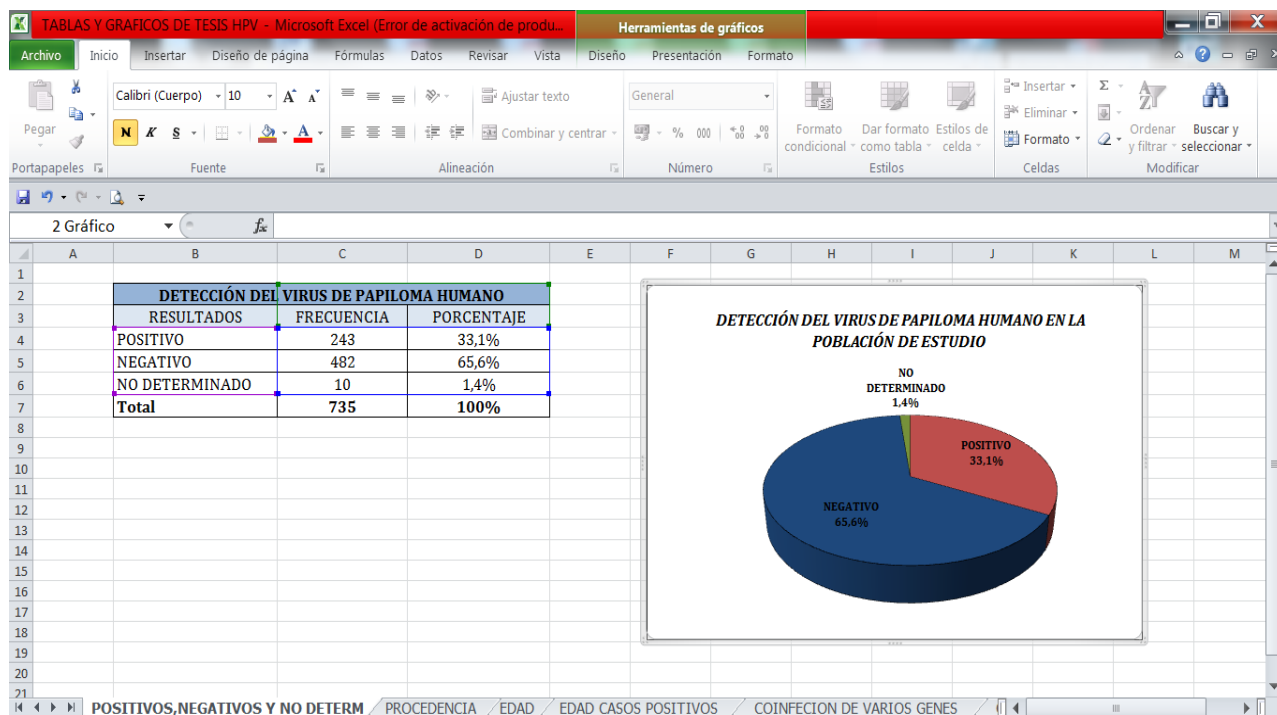
☐ POSITIVO

☐ NEGATIVO

☐ NO DETERMINADO

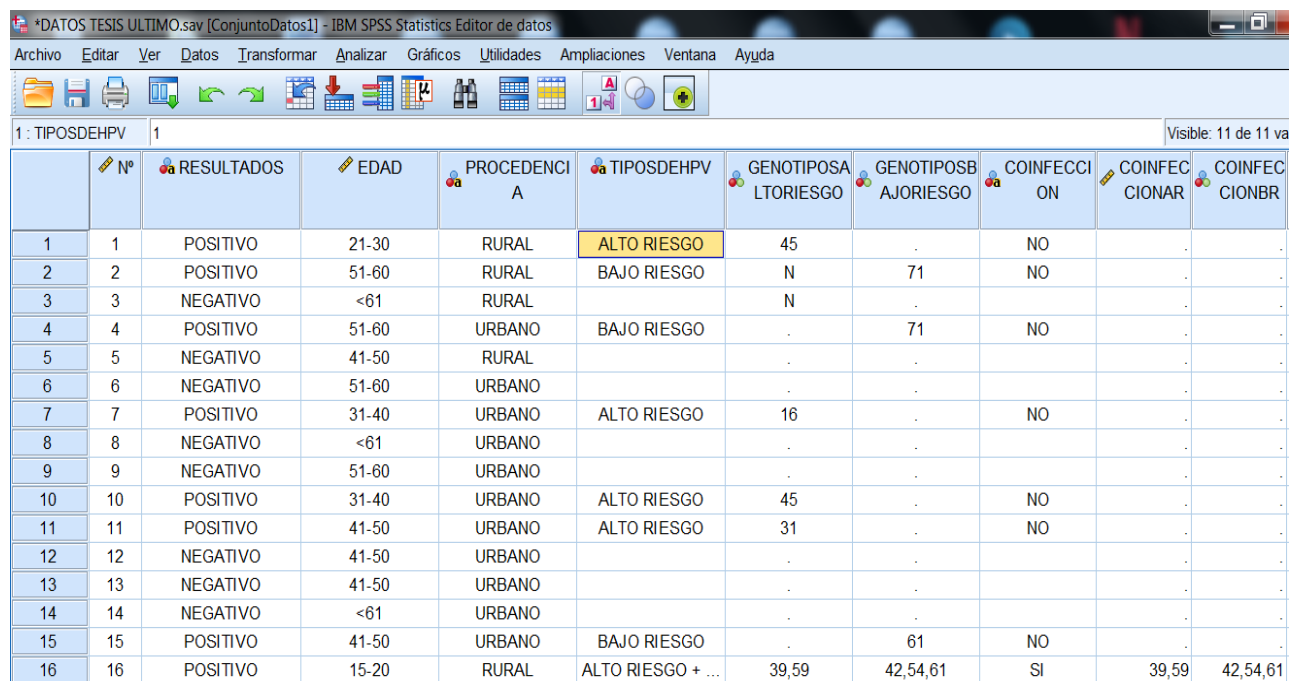
Fuente: Captura de imagen del formulario digital google que se utilizó para el conteo de casos positivos, negativos y no determinados del presente trabajo de investigación

Anexo 9. Herramienta Microsoft Excel para la realización de tablas y gráficos.



Fuente: Captura de imagen de la herramienta Microsoft Excel que se utilizó para la elaboración de tablas y gráficos del presente trabajo de investigación.

Anexo 10. Programa Spss Statistics Versión 26 para el análisis y correlación de datos.



1 : TIPOSDEHPV 1 Visible: 11 de 11 va

	Nº	RESULTADOS	EDAD	PROCEDENCIA	TIPOSDEHPV	GENOTIPOS A L TORIESGO	GENOTIPOS B A JORIESGO	COINFECCION	COINFECCIONAR	COINFECCIONBR
1	1	POSITIVO	21-30	RURAL	ALTO RIESGO	45	.	NO	.	.
2	2	POSITIVO	51-60	RURAL	BAJO RIESGO	N	71	NO	.	.
3	3	NEGATIVO	<61	RURAL		N	.		.	.
4	4	POSITIVO	51-60	URBANO	BAJO RIESGO	.	71	NO	.	.
5	5	NEGATIVO	41-50	RURAL		.	.		.	.
6	6	NEGATIVO	51-60	URBANO		.	.		.	.
7	7	POSITIVO	31-40	URBANO	ALTO RIESGO	16	.	NO	.	.
8	8	NEGATIVO	<61	URBANO		.	.		.	.
9	9	NEGATIVO	51-60	URBANO		.	.		.	.
10	10	POSITIVO	31-40	URBANO	ALTO RIESGO	45	.	NO	.	.
11	11	POSITIVO	41-50	URBANO	ALTO RIESGO	31	.	NO	.	.
12	12	NEGATIVO	41-50	URBANO		.	.		.	.
13	13	NEGATIVO	41-50	URBANO		.	.		.	.
14	14	NEGATIVO	<61	URBANO		.	.		.	.
15	15	POSITIVO	41-50	URBANO	BAJO RIESGO	.	61	NO	.	.
16	16	POSITIVO	15-20	RURAL	ALTO RIESGO + ...	39,59	42,54,61	SI	39,59	42,54,61

Fuente: Captura de imagen del programa SPSS Statistics versión 26 que se utilizó para el análisis y correlación de datos del presente trabajo de investigación.

Anexo 12. Informe Técnico

INFORME TECNICO: Prevalencia del Virus del Papiloma Humano en pacientes ginecológicas de consulta externa -Hospital de la mujer Dr. Percy Boland Rodríguez– enero a agosto 2024		Pág.1 de 2
INTRODUCCION		
El Virus del Papiloma Humano es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes y un factor de riesgo clave para el desarrollo de cáncer cervicouterino. Su diagnóstico oportuno y la identificación de los genotipos de alto riesgo son esenciales para implementar estrategias de prevención y control efectivas. Este informe presenta los resultados de un estudio realizado en el Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez, en el área de Biología Molecular, con el objetivo de determinar la prevalencia de los genotipos de VPH en pacientes ginecológicas de consulta externa.		
OBJETIVO DEL ESTUDIO		
Determinar la prevalencia de los genotipos del VPH en mujeres atendidas en consulta externa, evaluando su relación con variables como la edad, la procedencia y la presencia de coinfecciones, para aportar evidencia útil en la planificación de intervenciones sanitarias.		
DATOS GENERALES DEL ESTUDIO		
Periodo de estudio	Enero a Agosto de 2024	
Lugar	Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland Rodríguez– Area de Biología Molecular	
Población de estudio	Pacientes ginecológicas de consulta externa	
Tamaño de muestra	735	
RESULTADOS PRINCIPALES		
Prevalencia general de VPH	33,1%	
Genotipos de alto riesgo	75,3% de casos positivos	
Genotipos de bajo riesgo	24,7% de casos positivos	
Coinfecciones múltiples	37% de los casos positivos	
Grupo etario más afectado	31 a 40 años	
Procedencia predominante	87,8% urbana	

INFORME TECNICO: Prevalencia del Virus del Papiloma Humano en pacientes ginecológicas de consulta externa -Hospital de la mujer		Pág.2 de 2
Dr. Percy Boland Rodríguez – enero a agosto 2024		
GENOTIPOS MAS FRECUENTES		
<i>Clasificación</i>	<i>Genotipo</i>	<i>Frecuencia</i>
Alto Riesgo	16	12%
Alto Riesgo	18	11,4%
Alto Riesgo	59	11%
Alto Riesgo	52	10,5%
Bajo Riesgo	71	16%
Bajo Riesgo	42	13%
INTERPRETACION Y RELEVANCIA CLINICA		
<i>Aspecto</i>	<i>Descripción</i>	
Riesgo oncológico	Predominio de genotipos de alto riesgo, aumentando probabilidad de lesiones precancerosas	
Coinfecciones	Alta frecuencia de combinaciones AR+BR, con mayor complejidad clínica	
Impacto en salud pública	Necesidad de reforzar tamizaje, vacunación y seguimiento	
ESTADO DEL INFORME		
Elaborado por	Maribel Jaldin Cossio – Tesista	
Revisado por	Dr. Alcides Vitron – Encargado del Area de Biología Molecular	
Aprobado por	Jeanethe Cortez – Jefa de Laboratorio	
Aprobación institucional	Validado académicamente por la Universidad Evangélica Boliviana	
Aplicabilidad	Util como evidencia local para planificación sanitaria en Santa Cruz	

Fuente: Captura de imagen del informe técnico de resultados sobre la prevalencia del Virus de Papiloma Humano en pacientes ginecológicas de consulta externa del Hospital Percy Boland Rodríguez, de enero a Agosto del 2024.