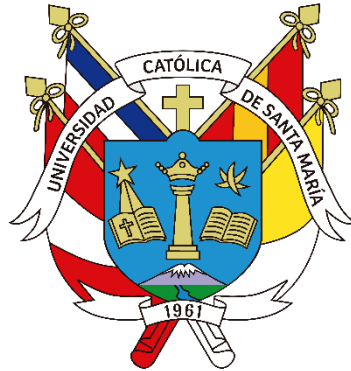


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**Prevalencia y tipificación molecular de VPH en mujeres de 20 a 60 años con
lesiones de cuello uterino en la Ciudad de Arequipa**

Tesis presentada por el Bachiller:

Cansaya Calizaya, Bryan Alvaro

ORCID: 0009-0005-1826-5765

para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Asesor (a):

Dra. Manrique Sam, María Cecilia

ORCID: 0000-0001-5229-0810

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MEDICINA HUMANA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 08 de Marzo del 2025

Dictamen: 012148-C-EPMH-2025

Visto el borrador del expediente 012148, presentado por:

2018100211 - CANSAYA CALIZAYA BRYAN ALVARO

Titulado:

**PREVALENCIA Y TIPIFICACIÓN MOLECULAR DE VPH EN MUJERES DE 20 A 60 AÑOS CON
LESIONES DE CUELLO UTERINO EN LA CIUDAD DE AREQUIPA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

MEDICO CIRUJANO

**29389055 - DEL CASTILLO SOLORZANO NOEMI
DICTAMINADOR**



**29237546 - SOTO ROMANI MARIO ALFREDO
DICTAMINADOR**



**29338064 - MONTES CACERES MIGUEL
DICTAMINADOR**



Prevalencia y tipificación molecular de VPH en mujeres de 20 a 60 años con lesiones de cuello uterino en la Ciudad de Arequipa

INFORME DE ORIGINALIDAD

22%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

9%

PUBLICACIONES

16%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Católica de Santa María	6%
	Trabajo del estudiante	
2	saber.ucv.ve	4%
	Fuente de Internet	
3	docplayer.es	3%
	Fuente de Internet	
4	es.readkong.com	2%
	Fuente de Internet	
5	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca	1%
	Trabajo del estudiante	
6	fdocuments.net	1%
	Fuente de Internet	
7	Submitted to Universidad TecMilenio	1%
	Trabajo del estudiante	
8	revgacetaestudiantil.sld.cu	1%
	Fuente de Internet	
9	zagan.unizar.es	1%
	Fuente de Internet	
10	www.glifos.biblioteca.cunoc.edu.gt	1%
	Fuente de Internet	
11	catalogoinsp.mx	1%
	Fuente de Internet	

Dedicatoria

Esta tesis es el primer paso hacia la realización de mis sueños y metas, dedico mi tesis a mi familia quienes me han demostrado el amor y el apoyo incondicional que cualquier hijo y/o hermano pueda desear.



Agradecimiento

Agradezco profundamente a mis maestros y doctores, compañeros y amigos quienes fueron y son pilar importante en mi formación, destacando a: Dra. Esther Velarde Llerena, Dr. Luis Gamero, Dr. Guido Cárdenas, Dr. Jeffrey Postigo, Dra. Patricia Rodríguez y Dr. Diego Ojeda, quienes vieron y me acompañaron en mis primeros pasos, de quienes aprendí que el sacrificio y el valor nos hace humanos y esa humanidad nos da la capacidad de sanar.



RESUMEN

Objetivos: Tipificar molecularmente al VPH en mujeres con lesiones de cuello uterino en la ciudad de Arequipa de 20 a 60 años. **Metodología:** Extracción de la muestra: El ADN se extrae utilizando columnas de sílica, comúnmente empleadas en kits comerciales. Una vez extraído, se mide la concentración mínima del ADN y su pureza, utilizando el Nanodrop y el índice 260/280 nm para proteínas. Estos parámetros deben ajustarse a las especificaciones del laboratorio de secuenciación para asegurar la calidad de la muestra antes del envío. **Diagnóstico Molecular del VPH:** La amplificación del ADN extraído se realiza mediante la técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), utilizando cebadores específicos para el gen L1 del VPH. El control interno en este proceso es el gen de la hemoglobina beta (HBB), que confirma la calidad de la extracción de ADN y garantiza que el ADN del VPH esté intacto y sea amplificable. **Tipificación de los genotipos:** Después de la extracción y amplificación, las muestras se envían para secuenciación utilizando el ensayo Allplex™ HPV28. Este ensayo permite la detección simultánea de 28 tipos de VPH, 19 de alto riesgo (como los tipos 16, 18, 31, 33) y 9 de bajo riesgo (como los tipos 6, 11, 40, 42), proporcionando un análisis detallado de los linajes presentes. **Conclusiones:** Los tipos de VPH 16 y 18 son responsables del 70% de cánceres cervicales. Los siguientes tipos más comunes son 31, 33, 35, 45, 52 y 58 y causan el 20%. La prevalencia de VPH fue del 53.64% por PCR en tiempo real. Además se identificó solo infección del genotipo 16 de 8 pacientes (7.3%) y 18 a 6 pacientes (5.5%), la mayor incidencia es del genotipo 58 con un total de 9 pacientes (8.2%) y como co-infección los genotipos 18 – 31 en 2 pacientes y se encontró 1 paciente con los genotipos 45 – 52 – 59 – 66.

Palabras claves:

Virus Papiloma Humano, Nanodrop, Genotipo

ABSTRACT

Objectives: To molecularly type HPV in women with cervical lesions in the city of Arequipa aged 20 to 60 years. **Methodology:** Sample extraction: DNA is extracted using silica columns, commonly used in commercial kits. Once extracted, the minimum concentration of DNA and its purity are measured, using the Nanodrop and the 260/280 nm index for proteins. These parameters must be adjusted to the specifications of the sequencing laboratory to ensure the quality of the sample before shipping. **Molecular Diagnosis of HPV:** Amplification of the extracted DNA is performed using the PCR (Polymerase Chain Reaction) technique, using specific primers for the HPV L1 gene. The internal control in this process is the hemoglobin beta gene (HBB), which confirms the quality of the DNA extraction and guarantees that the HPV DNA is intact and amplifiable. **Genotyping:** After extraction and amplification, samples are sent for sequencing using the Allplex™ HPV28 assay. This assay allows simultaneous detection of 28 HPV types, 19 high-risk (such as types 16, 18, 31, 33) and 9 low-risk (such as types 6, 11, 40, 42), providing a detailed analysis of the lineages present. **Conclusions:** HPV types 16 and 18 are responsible for 70% of cervical cancers. The next most common types are 31, 33, 35, 45, 52, and 58 and cause 20%. HPV prevalence was 53.64% by real-time PCR. In addition, infection of genotype 16 was identified only in 8 patients (7.3%) and 18 in 6 patients (5.5%), the highest incidence was of genotype 58 with a total of 9 patients (8.2%) and as co-infection genotypes 18 - 31 in 2 patients and 1 patient was found with genotypes 45 - 52 - 59 - 66.

Key words:

Human Papillomavirus, Nanodrop, Genotype

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO I.....	3
PLANTEAMIENTO TEÓRICO	3
1. Generalidades.....	4
1.1. Virus del Papiloma Humano	4
1.2. Microbiología del VPH: Patogénesis	5
1.2.1. Cáncer de Cuello Uterino.....	5
1.3. Análisis de antecedentes investigativos:	5
1.3.1. Análisis a nivel nacional	5
1.3.2. Análisis a nivel internacional	6
CAPITULO II.....	8
PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	8
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	9
2.1. Técnicas.....	9
2.1.1. Extracción de la muestra.....	9
2.1.2. Diagnóstico Molecular del VPH	9
2.1.3. Tipificación de los genotipos	11
2.1.4. Obtención de factores clínico-epidemiológicos.....	11
2.2. Campo de verificación	12
2.2.1. Ubicación espacial.....	12
2.2.2. Ubicación temporal.....	12
3. UNIDADES DE ESTUDIO	12
3.1. Criterios de Inclusión y Exclusión	12
3.2. Estrategia de recolección de datos	13
3.3. Recursos	13
3.3.1. Recursos humanos	13

3.4. Aspectos éticos	13
3.5. Análisis de datos.	13
CAPITULO III	14
RESULTADOS.....	14
4. REPORTE ESTADÍSTICO	18
4.1. Correlación entre edad y diagnóstico positivo de PVH de alto riesgo y la edad ...	18
4.2. Correlación entre edad y numero de genotipos de alto riesgo de VPH.....	20
4.3. Asociación de Genotipo con Ct	21
4.4. Asociación de Edad con Ct	22
4.5. Asociación de genotipos con edad	23
DISCUSION.....	25
1. Prevalencia de genotipos	25
2. Grupos etarios	25
3. Perú: Vacunación contra el VPH	26
4. Próximos estudios.....	27
CONCLUSIONES	28
RECOMENDACIONES	29
REFERENCIAS	30
ANEXOS	33
ANEXO 1	34
ANEXO 2	35
ANEXO 3	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características cuantitativas de pacientes con VPH de acuerdo a grupo etario	15
Tabla 2. Características cuantitativas de pacientes con VPH con presentación de alto riesgo de acuerdo a grupo etario.....	15
Tabla 3. Test de normalidad de Shapiro-Wilk	18
Tabla 4. Resultados test de Kruskal Wallis	18
Tabla 5. Pruebas de chi-cuadrado	19
Tabla 6. Pruebas de chi-cuadrado	20
Tabla 7. Pruebas de normalidad	21
Tabla 8. Resultados test de Kruskal Wallis	21
Tabla 9. Prueba post-hoc (Mann Whitney) para comparar Ct por genotipo.....	22
Tabla 10. Estadísticos de prueba	22
Tabla 11. Pruebas de normalidad	22
Tabla 12. Correlaciones	23
Tabla 13. Pruebas de chi-cuadrado	23

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia de linajes por grupo etario en paciente con alto riesgo de VPH 16	
Gráfico 2. Prevalencia de genotipos en pacientes con alto riesgo de VPH.....	17
Gráfico 3. Prevalencia en porcentaje de coinfección de genotipos en pacientes con alto riesgo de VPH	17
.....	17
Gráfico 4. Distribución del número de genotipos en función de edades agrupadas	20



ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Procedimiento de Seegene para procesamiento de datos.....	9
Imagen 2. Diagnóstico molecular mediante PCR en tiempo real multiplex superior.....	10
Imagen 3. Pcr de tiempo real allplex HPV 28 detection	10
Imagen 4 y 5. Sistema de extracción de ácidos nucleicos automatizado	11
Imagen 6 y 7. Detección y genotipado individual del Virus de Papiloma Humano de alto riesgo.....	12



INTRODUCCIÓN

El incremento global en la incidencia de infecciones de transmisión sexual representa un desafío significativo para la salud pública, con implicaciones económicas y sociales. El virus del papiloma humano (VPH) sigue siendo la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial desde hace más de una década (1). Entre los genotipos oncogénicos más relacionados con lesiones precancerosas y cáncer cervical destacan el VPH 16 y el VPH 18. En América del Sur, estudios limitados también identifican al VPH 58 como uno de los genotipos más comunes en la región, junto con los mencionados (2). Aproximadamente el 5% de los cánceres en humanos están asociados al VPH, el cual está presente en el 99.7% de los casos de cáncer cervical, la cuarta causa de cáncer más común en mujeres a nivel mundial. Aunque el sistema inmunológico elimina el 90% de las infecciones en menos de dos años, los tipos de alto riesgo pueden persistir y derivar en cánceres como el cervical, de vulva, vagina, pene y orofaringe (3). Si bien el VPH es un factor de riesgo clave para el desarrollo de lesiones cervicales, solo un pequeño porcentaje progresa a cáncer invasor, ya que se requieren otros factores para aumentar esta probabilidad (4).

Investigaciones epidemiológicas recientes confirman al VPH como la infección de transmisión sexual más extendida. Según estimaciones, el riesgo de contraer VPH es del 49.1% hasta los 44 años con una sola pareja sexual, aumentando al 99.9% con más de cinco parejas. En promedio, este riesgo es del 80.9% para mujeres y del 89.1% para hombres (5). En Perú, se reportan aproximadamente 5,000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino (CaCU) al año, con más de 2,500 muertes anuales. Registros en las principales ciudades peruanas sitúan al país entre los de mayor prevalencia mundial (6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda integrar la vacuna contra el VPH en los programas nacionales de vacunación debido a su efectividad en prevenir el cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas, su viabilidad de implementación, sostenibilidad financiera, y costo-efectividad, priorizando su aplicación en adolescentes antes de iniciar su vida sexual activa (7).

En Perú, el CaCU es la segunda causa más común de cáncer en mujeres. En enero de 2011, la vacuna contra el VPH se incorporó al esquema nacional de vacunación, según la Norma Técnica de Salud N° 080-MINSA/DGSP V.02. Este esquema incluye tres dosis intramusculares en niñas de 10 a 15 años, aplicadas en instituciones educativas y centros de salud (8).

La distribución geográfica de los genotipos de VPH aún no está completamente caracterizada y requiere estudios específicos por región.





CAPITULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Generalidades

El cáncer cervicouterino se inicia en el tejido epitelial del cuello uterino debido a la persistencia de ciertos tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH), y se manifiesta inicialmente a través de lesiones precancerosas que evolucionan lentamente. La infección por el VPH es el factor de riesgo más significativo, siendo este virus un grupo que comprende más de 150 tipos relacionados. Algunos de estos tipos provocan un tipo de crecimiento conocido como papiloma, comúnmente denominado verruga (9).

Durante años, el cáncer cervicouterino ha representado un importante desafío de salud a nivel global. Según los datos de GLOBOCAN proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, en 2018 se registraron aproximadamente 570.000 nuevos casos en todo el mundo, lo que representa el 84% del total. Además, la OPS (Organización Panamericana de la Salud) estimó que más de 72.000 mujeres recibieron diagnóstico de cáncer cervicouterino ese mismo año. Lamentablemente, en la Región de las Américas, se reportaron alrededor de 34.000 muertes a causa de esta enfermedad (10).

En América Latina y el Caribe, las tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino son tres veces más altas en comparación con otras regiones. La incidencia en esta área se sitúa en alrededor de 21,2 casos por cada 100.000 mujeres, con valores que superan los 30 casos en países como Perú, Paraguay, Guyana, Bolivia, Honduras, Venezuela, Nicaragua y Surinam (10).

Los genotipos primarios con alto riesgo oncogénico incluyen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Por otro lado, las cepas de bajo riesgo son: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81. Además, se considera que otros genotipos menos documentados, como el 26, 53 y 66, probablemente también presentan un riesgo alto (11).

1.1. Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus que contiene ADN de doble cadena y carece de una envoltura. Su tamaño oscila entre 52 y 55 nanómetros aproximadamente, y sus partículas víricas están compuestas principalmente por una cápsida proteica. El 95% de esta cápsida está formada por la proteína L1, mientras que el resto está compuesto por la proteína L2. Estas proteínas se ensamblan para formar estructuras conocidas como capsómeros icosaédricos. Es importante destacar que las capsómeros se utilizan en la fabricación de vacunas contra el VPH (12).

Los resultados de la citología cervical y biopsia se clasificaron en 5 categorías diferentes según la terminología de Bethesda: 1. Sin alteraciones: negativa para lesión intraepitelial o malignidad. 2. ASCUS: presencia de células escamosas alteradas de significado incierto. 3. SIL bajo grado (L-SIL): lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado. 4. SIL alto grado (H-SIL): lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado. 5. Carcinoma (13).

1.2. Microbiología del VPH: Patogénesis

Los virus del papiloma humano (VPH) son agentes infecciosos de tamaño diminuto, con aproximadamente 55 nanómetros de diámetro, que carecen de una envoltura externa. Poseen una estructura de simetría icosaédrica compuesta por 72 capsómeros y contienen una cadena doble de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular que consta de aproximadamente 8.000 pares de bases. Este ADN codifica ocho genes distintos, entre los que se encuentran dos genes que determinan la formación de las proteínas estructurales tardías capsulares (L), responsables de la cubierta del virus, así como una región reguladora de ADN conocida como región larga de control. Por otro lado, el genoma del VPH también codifica para seis proteínas tempranas (E), las cuales están principalmente involucradas en la regulación de genes virales y en el proceso de transformación celular (14).

1.2.1. Cáncer de Cuello Uterino

El cáncer cervicouterino (CaCU) y sus etapas precursoras representan un significativo desafío para la salud pública a nivel mundial. La infección persistente con virus del papiloma humano (VPH) de alto potencial oncogénico, especialmente el VPH 16 y el VPH 18, constituye el factor de riesgo más relevante para el desarrollo del CaCU (15).

1.3. Análisis de antecedentes investigativos:

1.3.1. Análisis a nivel nacional

Autor: Sebastian Iglesias-Osores, Luis Miguel Serquen-Lopez, Diana Saavedra-Muñoz, Mariela Luz Vásquez-Fernández, Tatiana Vidaurre.

Título: Detección de papilomavirus mediante reacción en cadena de la polimerasa en mujeres atendidas en el norte de Perú

Lugar y año de publicación: Perú, 2021

Resumen: El objetivo fue determinar la incidencia de infección por infección por virus de papiloma humano en pacientes con citología desconocida mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en un hospital del norte de Perú. **Métodos:** De las muestras de citocepillado de cérvix se extrajo el ADN por el método de extracción por sales (Salting Out). El ADN se extrajo y se amplificó mediante reacción en cadena de polimerasa usando los primers MY09 y MY11. **Resultados:** Se analizaron las muestras a 243 pacientes, el promedio de edad fue de 44 años. Mediante el uso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se encontró 13 pacientes (5,35 %) con resultado positivo para la presencia de virus papiloma humano, esto como parte de un programa de tmizaje en un hospital nivel III del norte del Perú. **Conclusión:** La incidencia de virus papiloma humano fue baja. No hubo asociación entre grado de instrucción, estado civil, edad primera relación sexual y la infección por virus papiloma humano. No se encontró asociación entre número de parejas sexuales e infección por virus papiloma humano (16).

1.3.2. Análisis a nivel internacional

Autor: Diego Bonifaz Pérez, Omar Rocabado Calizaya

Título: Identificación molecular de los VPH oncogénicos mediante PCR en tiempo real con sondas taqman

Lugar y año de publicación: Bolivia, 2020

Resumen: Los Virus del Papiloma Humano (VPH) constituyen un diverso grupo de virus, siendo los genotipos 16 y 18 los más prevalentes y, por lo tanto, principales objetivos de varios estudios en infecciones del tracto anogenital. El presente estudio pretende determinar la infección por VPH de Alto Riesgo en muestras genitales, mediante la aplicación de tecnología molecular para la genotipificación de VPH16 y VPH18 por PCR en Tiempo Real. **Materiales y Métodos:** Se trabajó con 151 muestras de hisopados genitales, las extracciones de ADN se realizaron mediante columnas de sílice y la identificación de los VPH de Alto Riesgo fue mediante la optimización de una PCR en Tiempo Real duplex para la genotipificación de VPH16 y 18, para lo cual se realizó el diseño de cebadores y sondas TaqMan® por software especializado, y se determinó las concentraciones de reactivos y temperaturas de reacción ideales. **Resultados:** En

la identificación de los VPH de Alto Riesgo se obtuvo un total de 41 casos positivos, muestras que fueron seleccionadas para realizar la genotipificación de VPH16 y VPH18 mediante la técnica de PCR en Tiempo Real. La mayor presencia de estos virus oncogénicos se determinó en mujeres de 15 a 29 años (40% y 26,7% respectivamente). Conclusión: Mediante la optimización e implementación de nuevas técnicas moleculares se pretende mejorar el seguimiento epidemiológico sobre la presencia de los VPH de Alto Riesgo y así proporcionar una mejor guía sobre la diseminación y presencia de los distintos genotipos oncogénicos de VPH en nuestra población (17).





CAPITULO II
PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

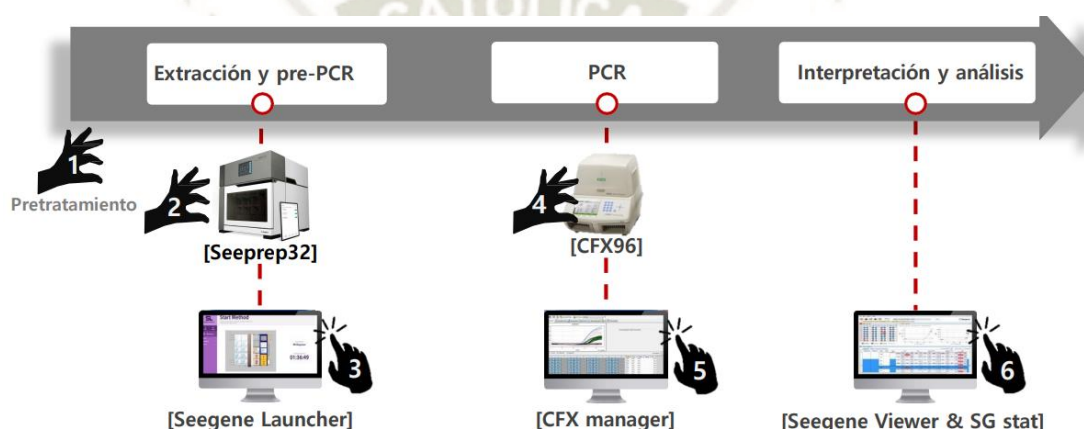
2. Población de estudio.

Las muestras fueron obtenidas del laboratorio de referencia de la Gerencia Regional de Salud Arequipa. Se recolectaron un total 110 muestras de hisopado vaginal las que fueron previamente procesadas en el laboratorio molecular de la Gerencia Regional. Todas las muestras que se analizaron fueron positivas para VPH.

Se realizaron prueba para reconfirmar la muestra positiva y se genotificaron en el laboratorio de biología molecular de la universidad Católica de Santa María.

2.1. Técnicas

Imagen 1. Procedimiento de Seegene para procesamiento de datos



2.1.1. Extracción de la muestra

El ADN extraído fue usado para hacer el diagnóstico molecular de VPH y determinar el linaje de este virus. La técnica utilizada está basada en la purificación de ADN por columnas de sílica que son usadas en kits comerciales. Finalmente, las muestras purificadas fueron evaluadas para calidad y concentración para su envío. La concentración mínima para cada muestra será determinada en el Nanodrop, y la pureza con el índice para proteínas de 260/280 nm. Estos parámetros deberán cumplir con las indicaciones de la empresa de secuenciación.

2.1.2. Diagnóstico Molecular del VPH

Reacción en cadena de la polimerasa: el ADN de las extracciones se amplificó mediante la técnica de PCR. Todas las muestras se amplificaron para las enzimas consenso de restricción de 450 pb del gen L1 del VPH, MY09: (5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3') y MY11: (5'-

GCMCAGGGWCATAAYAATGG-3') (8–11), y se usó como control interno, hemoglobina subunidad beta (HBB) GH20: (5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3') y PC04: (5'-CAACTTCATCCACGTTCCACC-3') de 268 pb (12). Si una muestra contenía ADN de betaglobina (β -globina) detectable, entonces el ADN del VPH estaba intacto y amplificable durante la PCR (13).

Imagen 2. Diagnóstico molecular mediante PCR en tiempo real multiplex superior

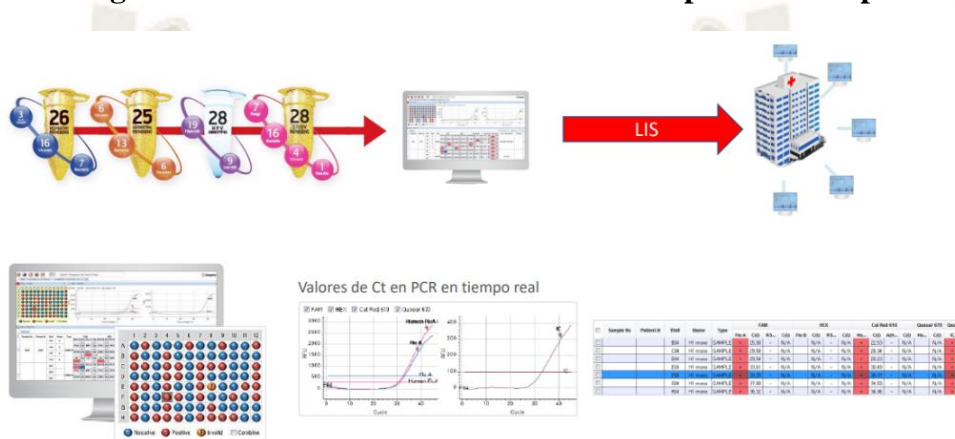


Imagen 3. PCR de tiempo real Allplex HPV 28 Detection

Allplex™ HPV28 Detection			
Simbolos	Contenido	Volumen	Descripción
PRIMER	HPV28 A MOM	500 μ L	Oligo Mix: - Reactivos de amplificación y detección
PRIMER	HPV28 B MOM	500 μ L	Oligo Mix: - Reactivos de amplificación y detección
ENZYME	EM4	500 μ L X 2	- DNA polimerasa - Uracilo-DNA glicosilasa (UDG) - Tampón que contiene dNTP
BUFFER	Buffer EM4	500 μ L X 2	Tampón para real-time PCR - Tampón que contiene BSA y glicerol
CONTROL +	Allplex HPV28 PC1	100 μ L	Control positivo (PC): - Mezcla de clones patógenos
CONTROL +	Allplex HPV28 PC2	100 μ L	Control positivo (PC): - Mezcla de clones patógenos
CONTROL +	Allplex HPV28 PC3	100 μ L	Control positivo (PC): - Mezcla de clones patógenos
WATER	RNase-free Water	1.000 μ L X 2	Calidad ultrapura, calidad para PCR
	Manual del usuario		

2.1.3. Tipificación de los genotipos

Para la tipificación, las muestras de ADN fueron enviadas para secuenciamiento con el uso de Allplex™ HPV28, el cuál es un ensayo de PCR múltiple en tiempo real que permite la amplificación y detección simultáneas de ácidos nucleicos diana de 19 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82) y 9 tipos de VPH de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70), así como Control Interno (CI), posterior a la recolección de muestras.

2.1.4. Obtención de factores clínico-epidemiológicos

Finalmente, los datos clínico-epidemiológicos de los pacientes en estudio fueron recolectados, previo consentimiento informado y de forma anónima, como parte de los factores correspondientes a cada genotipo encontrado en las muestras de los pacientes. Se anotaron las diferencias en valores en relación a genotipos diferentes, realizando una tabla de datos final con ambos criterios.

Imagen 4 y 5. Sistema de extracción de ácidos nucleicos automatizado



Imagen 6 y 7. Detección y genotipado individual del Virus de Papiloma Humano de alto riesgo



2.2. Campo de verificación

2.2.1. Ubicación espacial

La tesis se realizó tanto en el laboratorio de investigación de la facultad de Medicina Humana para muestras obtenidas de la UCSM O-403 para el tratamiento de las muestras obtenidas

2.2.2. Ubicación temporal

La siguiente investigación se realizó de forma transversal, con una sola toma de muestras para los pacientes identificados con sospecha infección de Virus de Papiloma Humano (VPH).

3. Unidades de estudio

El presente estudio está conformado por muestras de hisopado vaginal de pacientes con resultado molecular positivo cervicouterino de pacientes con sospecha diagnóstica molecular positivo para VPH

3.1. Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- Muestras de hisopado vaginal en pacientes con diagnóstico molecular positivo para VPH entre 20 y 60 años

Criterios de Exclusión

- Muestras que no cumplan los criterios de calidad.

3.2. Estrategia de recolección de datos

- Trámite para la autorización de la realización del estudio.
- Trámite para comité de ética.

3.3. Recursos

3.3.1. Recursos humanos

- Investigador
- Asesora
- Materiales
- Ficha de recolección de datos
- Financieros
- Unidad de investigación de la UCSM de la facultad de medicina humana

3.4. Aspectos éticos

El presente trabajo cuenta con la aprobación del comité de ética de la Universidad Católica de Santa María.

3.5. Análisis de datos.

Se usaron pruebas estadísticas descriptivas para correlacionar los factores epidemiológicos con el linaje de Virus de Papiloma Humano (VPH).



CAPITULO III

RESULTADOS

Prevalencia y Tipificación Molecular de VPH en Mujeres de 20 a 60 años con Lesiones de Cuello Uterino en La Ciudad de Arequipa

Tabla 1. Características cuantitativas de pacientes con VPH de acuerdo a grupo etario

CARACTERISTICAS	N°	%
EDAD		
20-24	10	9.1%
25-29	31	28.2%
30-34	40	36.4%
35-39	11	10.0%
40-44	7	6.4%
45-49	9	8.2%
>50	2	1.8%

La tabla 1 muestra que la mayor incidencia de VPH se da en pacientes de 30 a 34 años (36.4%), seguida por el grupo de 25 a 29 años (28.2%). La menor incidencia se observa en pacientes mayores de 50 años (1.8%). Más del 60% de los casos se concentran entre los 25 y 34 años, y la incidencia disminuye a partir de los 35 años, lo que podría estar relacionado con factores como la exposición, el comportamiento social o características biológicas de la población.

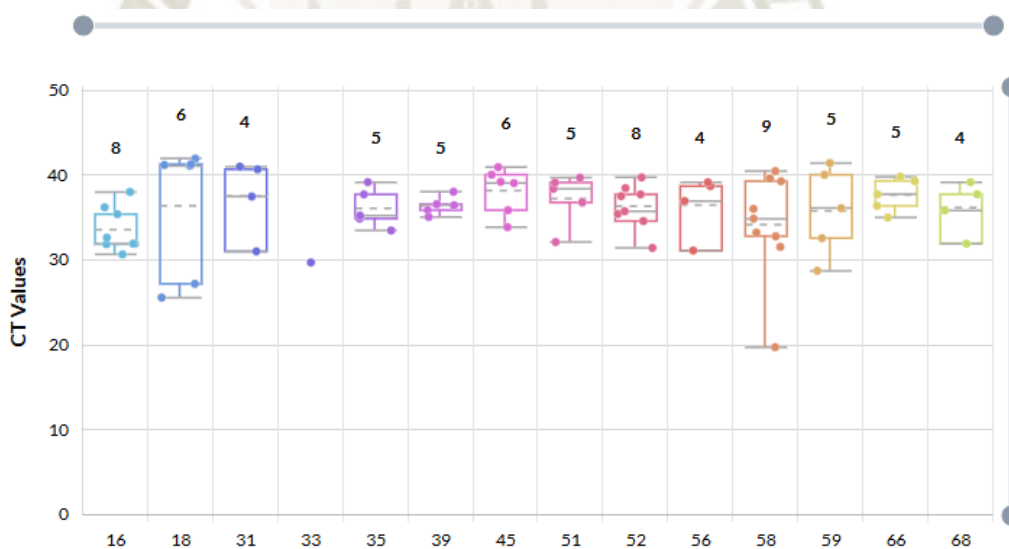
Tabla 2. Características cuantitativas de pacientes con VPH con presentación de alto riesgo de acuerdo a grupo etario

CARACTERISTICAS	% (Alto Riesgo)
EDAD	
20-24	0.0%
25-29	14.5%
30-34	18.2%
35-39	7.3%

40-44	1.8%
45-49	4.5%
>50	0.9%

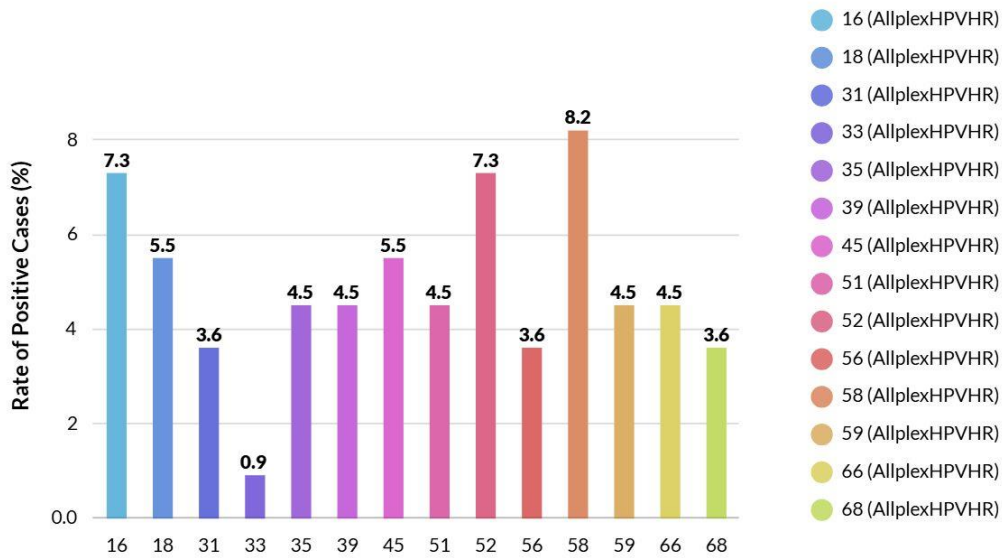
La Tabla 2 muestra que la mayor incidencia de VPH de alto riesgo ocurre en pacientes de 30 a 34 años (18.2%), seguida por 25 a 29 años (14.5%), con menor riesgo en los extremos de edad. El riesgo es mayor entre 25 y 34 años, posiblemente por mayor actividad sexual y exposición a múltiples parejas, y disminuye después de los 35 años, posiblemente por cambios en el comportamiento, inmunidad o acceso a prevención. Comparando ambas tablas, los casos positivos y de alto riesgo se concentran en 25 a 34 años, pero el riesgo de alto VPH cae más abruptamente después de los 34 años, sugiriendo que la infección ocurre a edades más tempranas, mientras que el riesgo de tipos de alto VPH es mayor en la tercera década de vida.

Gráfico 1. Prevalencia de linajes por grupo etario en paciente con alto riesgo de VPH



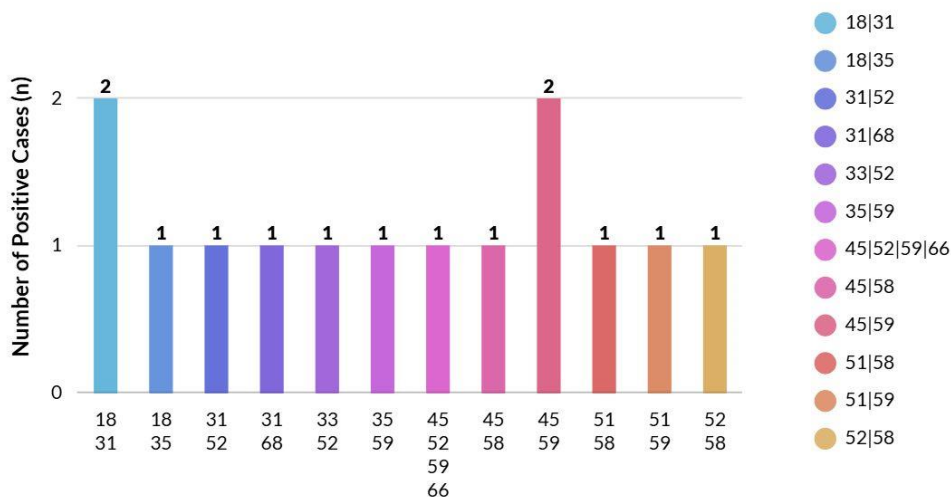
El Gráfico 1 muestra que la mayoría de los linajes de VPH de alto riesgo tienen valores de CT entre 30 y 40, indicando una carga viral moderada, aunque algunos, como el 58, presentan mayor dispersión y posible mayor replicación viral. En contraste, los linajes 31 y 68 muestran valores más consistentes, sugiriendo menor variabilidad en la carga viral. La prevalencia de ciertos linajes varía con la edad, posiblemente por factores inmunológicos, persistencia viral o coinfecciones. Identificar estos linajes en grupos etarios específicos es clave para estrategias preventivas y monitoreo de pacientes con riesgo elevado de lesiones precancerosas o cáncer cervicouterino.

Gráfico 2. Prevalencia de genotipos en pacientes con alto riesgo de VPH



El Gráfico 2 muestra que los linajes 58 (8.2%) y 56 (7.3%) tienen la mayor positividad en pacientes con alto riesgo de VPH, seguidos por el linaje 16 (7.3%), mientras que el linaje 31 (0.9%) es el menos frecuente. La distribución de la positividad varía entre los genotipos, posiblemente por edad, persistencia viral y respuesta inmunológica. Estos hallazgos destacan la importancia de la vigilancia epidemiológica para orientar estrategias de prevención y control en poblaciones de alto riesgo.

Gráfico 3. Prevalencia en porcentaje de coinfección de genotipos en pacientes con alto riesgo de VPH



El Gráfico 3 muestra que las coinfecciones más frecuentes en pacientes con VPH de alto riesgo son 18-31 y 45-58, con 2 casos cada una, mientras que otras combinaciones, como 18-35 y 52-58, presentan solo 1 caso. Esto sugiere que ciertos pares de genotipos tienden a coinfectar con mayor frecuencia, posiblemente por afinidad viral, respuesta inmunológica o dinámica de transmisión. La coinfección puede aumentar el riesgo de lesiones precancerosas, resaltando la importancia de su monitoreo para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento en poblaciones de alto riesgo.

4. Reporte estadístico

4.1. Correlación entre edad y diagnóstico positivo de PVH de alto riesgo y la edad

Correlación de Kruskal-Wallis para comparar una variable continua (edad) y una variable categórica nominal (Diagnóstico), bajo el criterio que la muestra de edad no tiene una distribución normal.

Tabla 3. Test de normalidad de Shapiro-Wilk

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Edad	,897	112	,000
DiagPV	,686	112	,000
H			

Como el p-value es menor al valor crítico 0.05, se rechaza la hipótesis nula, por lo que la población no tiene una distribución normal. Por lo que se procede a la prueba no paramétrica.

Tabla 4. Resultados Test de Kruskal wallis

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Edad
H de Kruskal-Wallis	,946
gl	2

Sig. asintótica	,623
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: DiagPVH	

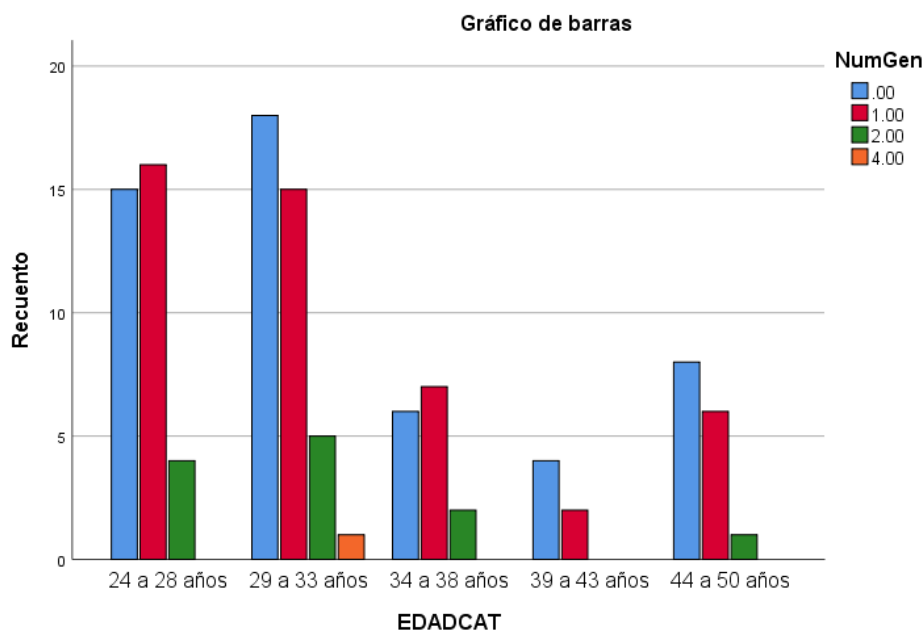
P-value es mayor a valor crítico de 0.05. No existe una asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de PVH de alto riesgo y la edad.

Es probable que estos resultados se deban a que se trata cada valor de edad como una variable continua, por lo que se junto las edades en categorías y se realizó una comparación por tablas de contingencia.

Tabla 5. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,289 ^a	12	,978
Razón de verosimilitud	5,166	12	,952
Asociación lineal por lineal	,901	1	,343
N de casos válidos	110		
a. 12 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,05.			

Gráfico 4. Distribución del número de genotipos en función de edades agrupadas



No se tiene una significancia estadística (p mayor a 0.05) por lo que se concluye que no se tiene una asociación o diferencia en la distribución del número de genotipos en función de edades agrupadas.

4.2. Correlación entre edad y número de genotipos de alto riesgo de VPH

Tabla 6. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,170 ^a	12	,980
Razón de verosimilitud	5,035	12	,957
Asociación lineal por lineal	,741	1	,389
N de casos válidos	111		

a. 12 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,05.

Debido a que el p-value para el chi cuadrado es de 0.980, este es mayor que el valor crítico de 0.05, por lo que se acepta la hipótesis nula. En consecuencia, no existe una asociación significativa entre la edad y el número de genotipos de alto riesgo de VPH

4.3. Asociación de Genotipo con Ct

Correlación de Kruskal-Wallis para comparar una variable continua (edad) y una variable categórica nominal (Diagnostico), bajo el criterio que la muestra de edad no tiene una distribución normal

Test de normalidad de Shapiro-Wilk

Tabla 7. Pruebas de normalidad

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Ct	,728	128	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Como el p-value es menor al valor crítico 0.05, se rechaza la hipótesis nula, por lo que la población no tiene una distribución normal. Por lo que se procede a la prueba no paramétrica.

Tabla 8. Resultados Test de Kruskal Wallis

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Ct
H de Kruskal-Wallis	103,029
gl	14
Sig. asintótica	,000
a. Prueba de Kruskal Wallis	
b. Variable de agrupación: CatCt	

P-value es menor al valor crítico de 0.05. Existe una diferencia significativa entre el valor de Ct y el genotipo de PVH.

En este caso la prueba evalúa todas las agrupaciones en conjunto, por lo que con esta prueba únicamente no se puede asegurar que genotipos son los diferentes a los demás. Para ello se usó la prueba Mann Whitney como prueba post-hoc.

Tabla 9. Prueba post-hoc (mann Whitney) para comparar Ct por genotipo

Rangos				
	CatCt	N	Rango promedio	Suma de rangos
Ct	NA	51	26,00	1326,00
	Genotipo 35	5	54,00	270,00
	Total	56		

Tabla 10. Estadísticos de prueba

Estadísticos de prueba^a	
	Ct
U de Mann-Whitney	,000
W de Wilcoxon	1326,000
Z	-7,406
Sig. asintótica(bilateral)	,000
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,000 ^b
a. Variable de agrupación: CatCt	
b. No corregido para empates.	

Estos resultados muestran que la diferencia se encuentra en las muestras sin genotipos de alto riesgo. Por este motivo se intentó el mismo ensayo contando solo con un universo de pacientes con genotipos de alto riesgo.

4.4. Asociación de Edad con Ct

Tabla 11. Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Ct	,318	110	,000	,724	110	,000
Edad	,158	110	,000	,900	110	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Sin embargo, al ser el p-value menor al valor crítico de 0.05, es que se considera que las variables no tienen una distribución normal. Por este motivo para correlacionar dos variables numéricas continuas se usará el test no paramétrico de Spearman.

Tabla 12. Correlaciones

			Edad	Ct
Rho de Spearman	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	-,055
		Sig. (bilateral)	.	,568
		N	110	110
Ct	Edad	Coefficiente de correlación	-,055	1,000
		Sig. (bilateral)	,568	.
		N	110	126

De acuerdo a los resultados, se observa un valor P superior al valor crítico de 0.05, por lo que no existe una relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y el Ct.

4.5. Asociación de genotipos con edad

Se hicieron comparaciones en función de las frecuencias. La prueba estadística es una tabla de contingencia donde se evaluaron 5 escalas de edad en comparación con la frecuencia separada para cada Genotipo.

Tabla 13. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36,127 ^a	56	,982
Razón de verosimilitud	42,091	56	,916
Asociación lineal por lineal	1,933	1	,164
N de casos válidos	110		
a. 71 casillas (94,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,05.			

De acuerdo a los resultados, se observa un valor P superior al valor crítico de 0.05, por lo que no existe una relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y los diferentes genotipos.



DISCUSION

El presente trabajo se enfocó en la incidencia de la infección por VPH en muestras de cuello uterino de mujeres de la ciudad de Arequipa, Perú.

1. Prevalencia de genotipos

Este trabajo confirmó una incidencia alta de casos en una población de 110 mujeres con una positividad en exámenes previos presentando una positividad en análisis de alto riesgo de 59 pacientes en total PH fue del 53.64%, determinada mediante el método de PCR en tiempo real, lo que refleja una alta carga de esta infección en la población estudiada con un total de 110 pacientes. Dentro de los genotipos específicos identificados, se encontró que 8 pacientes (7.3%) presentaban infección exclusiva del genotipo 16, mientras que 6 pacientes (5.5%) estaban infectados únicamente con el genotipo 18. Por otro lado, el genotipo con mayor incidencia fue el 58, identificado en 9 pacientes (8.2%), subrayando su relevancia como un tipo prioritario en la población.

Se estima que la prevalencia de infección por VPH es de 10.4%, de las cuales se estima que el 32% están infectadas por el tipo 16, 18 o por ambos. Globalmente, la infección por VPH es más frecuente en mujeres menores de 35 años, con un segundo pico después de los 45 años sólo en Europa, América y África (18).

Un metanálisis estimó que la infección por VPH 16 ó 18 en el Perú está presente en el 6.6% de mujeres con citología normal, en el 27.3% de mujeres con lesiones cervicales de bajo grado, en el 53.1% de lesiones de alto grado y en el 65.9% de cáncer de cuello uterino. En pacientes referidas al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN entre el 2012-2014, los genotipos más frecuentes fueron 16 (23,8%) y 6 (11,9%) (19). Un estudio de casos y controles en 198 mujeres con cáncer de cuello uterino en dos hospitales de Lima, encontró que los tipos más comunes de VPH fueron 16, 18, 31, 52, y 35 (20).

Comparándose los resultados con estudios en la región de Lambayeque, estudio realizado en el 2021, debido a que ese estudio presento una incidencia de 5.5%, además de diferir de un estudio chileno en el que se encontró 84,8%, y otro estudio en Argentina se encontró un 40 %. Este resultado también difiere de un estudio realizado en la misma región en la que se encontró un 23%

2. Grupos etarios

La mayor incidencia en personas de 30 a 34 años podría indicar que, aunque la infección por VPH generalmente ocurre en edades más jóvenes debido a la actividad sexual, el virus podría persistir en el organismo sin causar síntomas o alteraciones graves hasta más tarde. En otros estudios, se ha sugerido que el VPH puede mantenerse en estado latente durante años y luego manifestarse en mujeres de mayor edad debido a factores como cambios hormonales o la inmunidad.

La edad de la primera relación sexual y la infección de VPH se encuentran muy asociadas, a más temprano inicio de la vida sexual, mayor probabilidad habrá de iniciar una infección por VPH, siendo este un factor de riesgo, seguido de los comportamientos sexuales.

Según un estudio publicado en *The Lancet Infectious Diseases* (21) 2018, la prevalencia del VPH en mujeres jóvenes puede ser alta, pero tiende a disminuir después de los 25 años, mientras que la incidencia de lesiones precoces (como CIN) aumenta en mujeres de 30 a 35 años debido a la persistencia del virus en esas edades. El incremento de la incidencia en el tercer y cuarto decil de vida (aproximadamente entre 20 y 40 años) podría estar relacionado con un mayor comportamiento sexual de riesgo acumulado, lo que implica una mayor exposición al VPH a lo largo del tiempo. Los estudios han identificado que las mujeres que han tenido múltiples parejas sexuales o que inician su vida sexual a una edad temprana tienen mayor riesgo de infectarse por VPH a medida que envejecen. Patrones de diagnóstico y acceso a la salud, la mayor incidencia en los deciles más altos de vida también podría reflejar un mayor acceso a pruebas de detección como el Papanicolau o la prueba de VPH en esas edades, dado que los programas de salud dirigidos a detectar el cáncer cervical suelen concentrarse en mujeres de 30 a 40 años. Esto podría hacer que las lesiones intraepiteliales que son silenciosas en edades tempranas se detecten a medida que las personas alcanzan la adultez media.

3. Perú: Vacunación contra el VPH

La vacuna Gardasil 9 representa un avance significativo en la prevención del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas con el Virus del Papiloma Humano (VPH). Introducida en Perú en 2020, esta vacuna amplía la cobertura frente a 9 genotipos del VPH, entre ellos los más oncogénicos (16 y 18) y aquellos que causan verrugas genitales (6 y 11). Su adopción en el esquema nacional de vacunación, especialmente en niñas, niños y adolescentes de 9 a 18 años, responde a la necesidad de proteger a la población más vulnerable antes de su posible exposición al virus.

La transición de la vacuna Gardasil 4 a la Gardasil 9 no solo responde a un avance en la tecnología de vacunas, sino también a un cambio en la estrategia de salud pública para abordar de manera más completa las infecciones por VPH. La Gardasil 9, al cubrir 5 genotipos adicionales (31, 33, 45, 52 y 58), proporciona una protección más amplia frente a las lesiones intraepiteliales, que son precursoras de cáncer cervical, vulvar y anal. La evidencia reciente muestra que la mayor parte de las infecciones persistentes por VPH están relacionadas con estos genotipos adicionales, los cuales, aunque menos comunes que los tipos 16 y 18, también están asociados a una alta carga de morbilidad.

Este enfoque preventivo es crucial para reducir la incidencia de cáncer cervical, uno de los cánceres más prevalentes en mujeres a nivel mundial y en Perú. La introducción de esta vacuna en el esquema nacional de vacunación no solo está alineada con las mejores prácticas internacionales, sino que también resalta la importancia de la vacunación temprana, idealmente antes del inicio de la actividad sexual, para maximizar su eficacia.

El apoyo al uso de Gardasil 9 se ve reforzado por estudios recientes que destacan su efectividad en la reducción de la carga de enfermedades relacionadas con el VPH, así como su capacidad para generar una inmunidad duradera. La vacunación universal y la cobertura amplia en la población joven es clave para disminuir la carga de enfermedades asociadas al VPH, especialmente cuando se considera que la mayoría de las infecciones por este virus no causan síntomas y se resuelven por sí solas, pero pueden dar lugar a complicaciones graves si persisten a lo largo del tiempo.

Este cambio hacia una vacunación más completa refuerza la lucha contra el VPH y sus consecuencias, no solo desde una perspectiva clínica, sino también desde una estrategia de salud pública integral. En conjunto con las campañas de concienciación y el fortalecimiento de los programas de detección temprana, la implementación de Gardasil 9 marca un hito importante en la protección de la salud reproductiva y la prevención del cáncer.

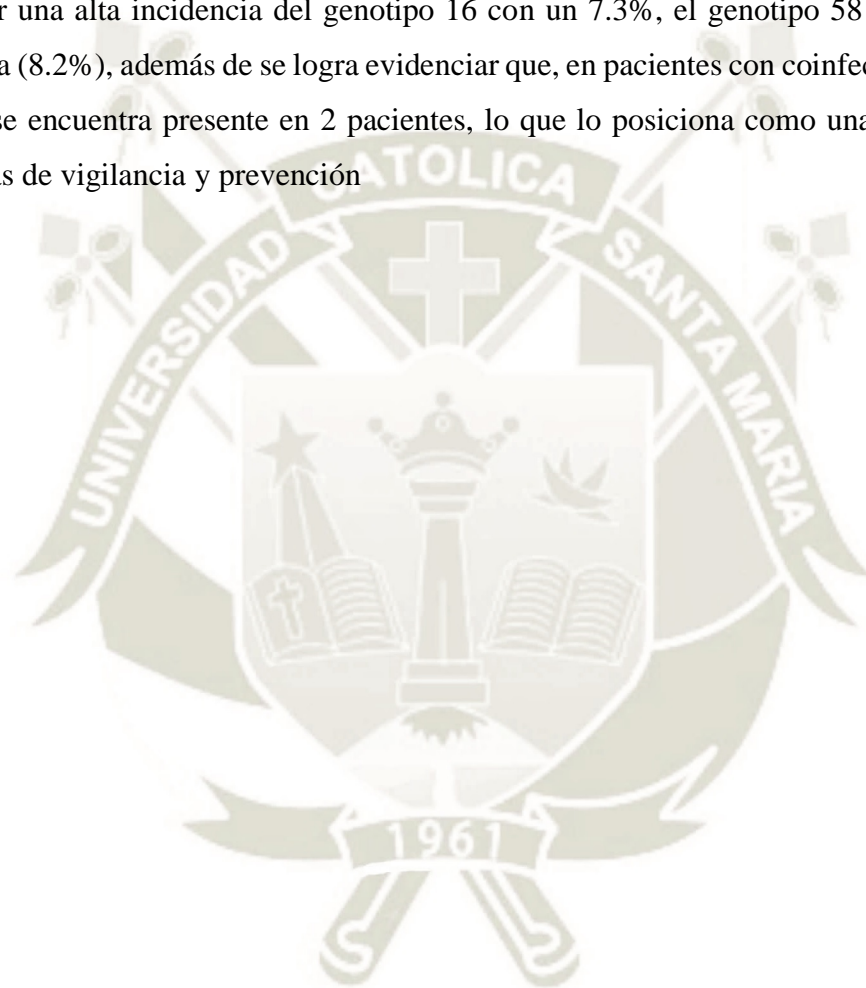
4. Próximos estudios

El estudio propone además realizar un análisis con una mayor muestra debido a la facilidad del instrumental de procesar una amplia cantidad de esta, permitiendo no solo identificar a tiempo los genotipos de alto riesgo, sino aquellos que predisponen la enfermedad, lograndose la prevención y manejo oportuno de la enfermedad.

CONCLUSIONES

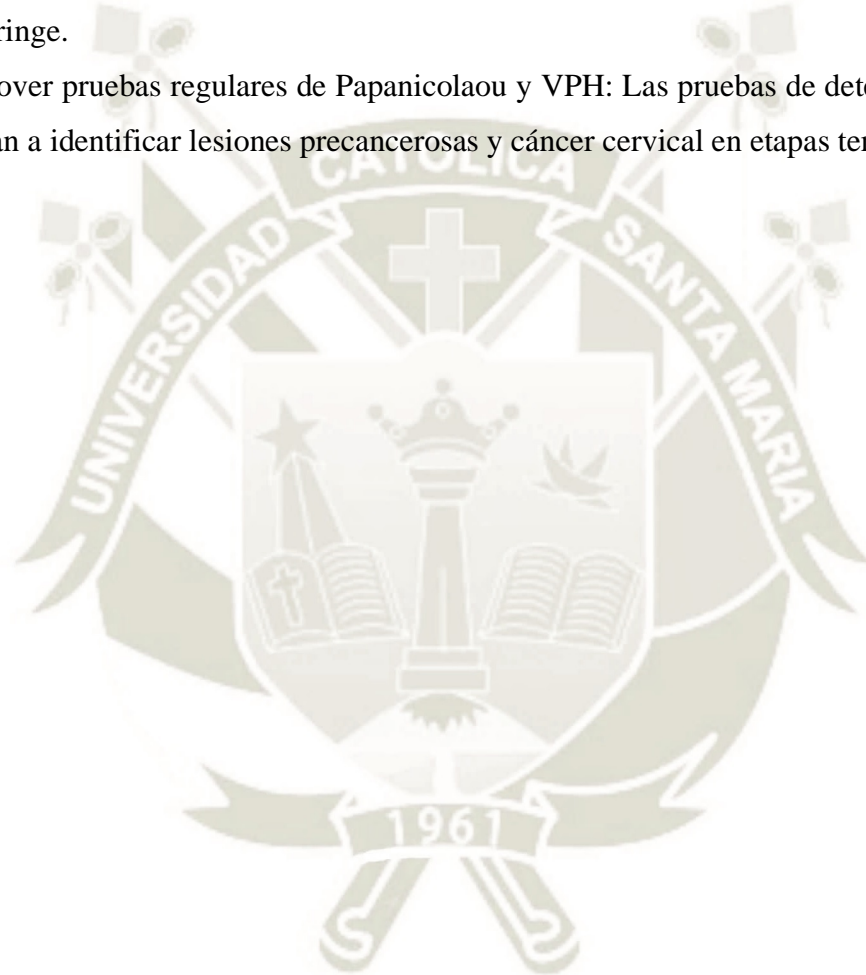
PRIMERA: Se demuestra la alta prevalencia de los genotipos de alto riesgo de VPH con un 53.64% de la población estudiada previamente positiva en mujeres de la región Arequipa, lo que refleja una carga significativa de esta infección en la región y la necesidad de medidas de control efectivas.

SEGUNDA: El genotipo 16 y 18 son conocidos por su alta oncogenicidad, el estudio logra demostrar una alta incidencia del genotipo 16 con un 7.3%, el genotipo 58 mostró la mayor incidencia (8.2%), además de se logra evidenciar que, en pacientes con coinfección, el genotipo 18 y 31 se encuentra presente en 2 pacientes, lo que lo posiciona como una prioridad en las estrategias de vigilancia y prevención



RECOMENDACIONES

1. Ampliar la cobertura de vacunación: Promover y participar en programas de vacunación contra el VPH, especialmente en adolescentes antes de iniciar su vida sexual activa. Según la OMS, las vacunas bivalentes, tetravalentes y monovalentes son eficaces para prevenir infecciones por genotipos de alto riesgo como el 16, 18 y otros oncogénicos.
2. Vacunación universal: Considerar la inclusión de varones en los programas de vacunación para reducir la transmisión y prevenir enfermedades relacionadas como cáncer de pene y orofaringe.
3. Promover pruebas regulares de Papanicolaou y VPH: Las pruebas de detección periódicas ayudan a identificar lesiones precancerosas y cáncer cervical en etapas tempranas.



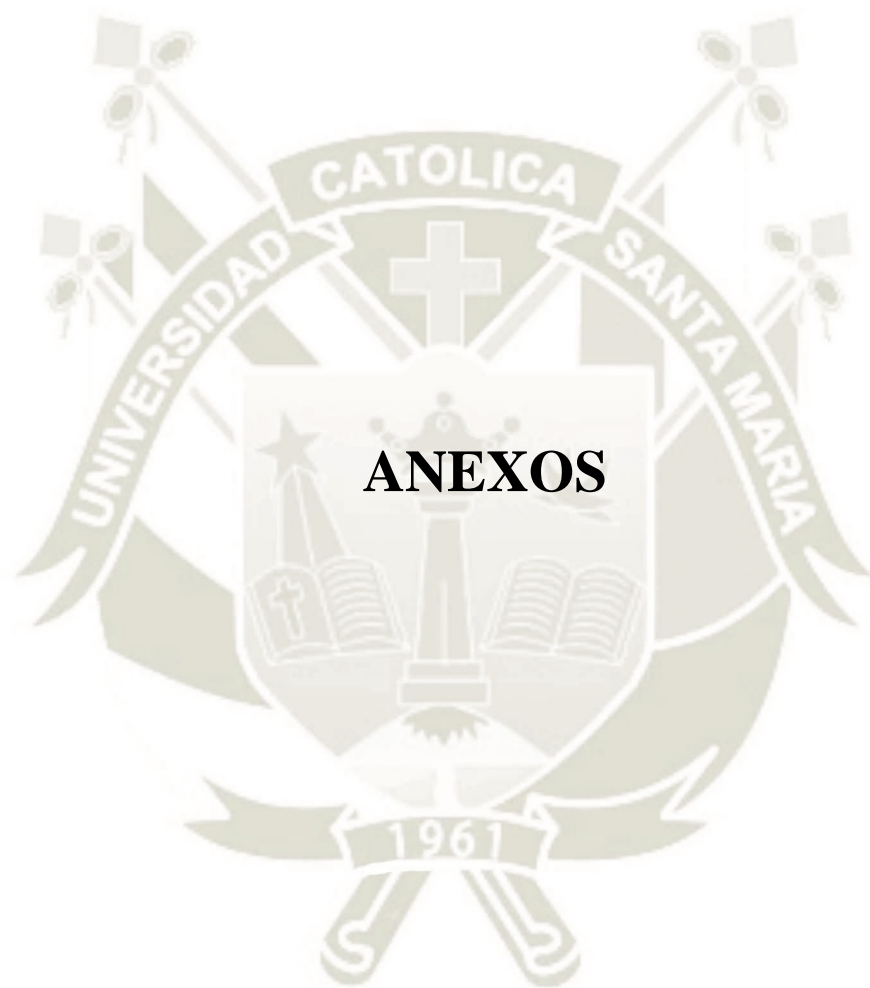
REFERENCIAS

1. de Aguinaga IAE, Ruiz LP, Ramírez PM. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. *Dermatol Cosm Med Quir*. 2020;18(3):215-28.
2. Carrión OJI, Soto BY, Pupo AM. Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador. *Rev Cubana Med Trop*. 2020;72(1):1-20.
3. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJ. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Med Lab*. 2021;25(2):467-83.
4. Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, Ruvalcaba-Ledezma JC, Ceruelos-Hernández MCA. VPH: generalidades, prevención y vacunación. *JONNPR [Internet]*. 2021 [citado 2024 Mar 14];6(2):283-92. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3767>
5. Núñez-Troconis J. Epidemiología del virus del papiloma humano. *Invest Clin [Internet]*. 2022 Jun [citado 2024 Mar 12];63(2):170-84. Disponible en: <https://doi.org/10.54817/ic.v63n2a07>
6. Chaupis-Zevallos J, Ramirez-Angel F, Dámaso-Mata B, Panduro-Correa V, Rodríguez-Morales AJ, Arteaga-Livias K. Factores asociados a la aceptabilidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano, Huánuco, Perú. *Rev Chil Infectol [Internet]*. 2020 Dic [citado 2024 Mar 12];37(6):694-700. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000600694>
7. Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, Ruvalcaba-Ledezma JC, Ceruelos-Hernández MCA. VPH: generalidades, prevención y vacunación. *JONNPR [Internet]*. 2021 [citado 2024 Mar 13];6(2):283-92. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3767>
8. Venegas-Rodríguez G, Jorges-Nimer A, Galdos-Kajatt O. Vacuna del papilomavirus en el Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]*. 2020 Oct [citado 2024 Mar 12];66(4):00006. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2286>
9. Bravo-Polanco E, Águila-Rodríguez N, Guerra-Villarpanda D, Blanco-Vázquez Y, Rodríguez-González O, Oliva-Santana M. Cáncer cérvico-uterino: prevención y tratamiento. *Medisur [Internet]*. 2020 Ago [citado 2024 Mar 13];18(4):685-93. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000400685
10. Minchado D, 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.
11. Falcón-Córdova D, Carrero Y. Situación actual de la infección por virus del papiloma humano (VPH) asociado a lesiones cervicales en mujeres del Ecuador: revisión

- sistemática. Kamera [Internet]. 2021 Mar 22 [citado 2024 Mar 14];49(1):e49133050. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kamera/article/view/33050>
12. Jordán-Fiallos DL, Analuiza-Rea EN, Barragán-Tapia AJ. Virus del papiloma humano de alto grado como factor de riesgo para desarrollar cáncer cérvico-uterino. Gac Med Estud [Internet]. 2023 Nov 26 [citado 2024 Mar 14];4(2S):e184. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/184>
 13. Chacón J, Sanz I, Rubio MD, de la Morena ML, Díaz E, Mateos ML, et al. Detección y genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras de lesiones cervicales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(1):10-8.
 14. Rengifo-Rodríguez JE, Osorio JC, García-Perdomo HA. Virus del papiloma humano (VPH): microbiología, relación con el cáncer de pene y características de la vacuna. Rev Mex Urol [Internet]. 2020 Ago [citado 2024 Mar 13];80(4):e07. Disponible en: <https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologia.v80i4.536>
 15. González-Yebra B, Mojica-Larrea M, Alonso R, González AL, Romero-Morelos P, Taniguchi-Ponciano K, et al. Perfil de infecciones por VPH en lesiones cervicales. Gac Med Mex [Internet]. 2022 Ago [citado 2024 Mar 13];158(4):231-7. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/gmm.21000781>
 16. Iglesias-Osores S, Serquén-López LM, Saavedra-Muñoz D, Vásquez-Fernández ML, Vidaurre T. Detección de papilomavirus mediante reacción en cadena de la polimerasa en mujeres atendidas en el norte de Perú. Rev Obstet Ginecol Venez. 2021;81(1):33-8.
 17. Bonifaz Pérez Diego, Rocabado Calizaya Omar. IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS VPH ONCOGÉNICOS MEDIANTE PCR EN TIEMPO REAL CON SONDAS TAQMAN. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2020 [citado 2025 Mar 18]; 23(2): 122-128. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332020000200002&lng=es.
 18. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human papillomavirus and related diseases in Peru. Summary report. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) [Internet]. 2016 Feb 26 [citado 2024 Mar 14]. Disponible en: <https://www.hpvcentre.net>
 19. Solidoro A, Olivares L, Castellano C, Barriga O, Galdós R, Cáceres-Graziani E. Cáncer de cuello uterino en el Perú: impacto económico del cáncer invasor. Diagnóstico. 2004;43(1):29-33.

20. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-9.
21. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-e203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6.





ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. EDAD: _____

2. SEXO: _____

3. DIAGNÓSTICO

1. DIAGNÓSTICO MOLECULAR: _____

2. DIAGNÓSTICO ANATOMÍA PATOLÓGICA:

4. TIEMPO DE ENFERMEDAD:

5. ANTECEDENTE DE

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1.

7. NÚMERO DE LESIONES

1.

8. ACTIVIDAD

1. Presente

2. Ausente

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

		VERSIÓN
Título del estudio	Prevalencia en la tipificación molecular de VPH en mujeres de 20 a 60 años con lesiones de cuello uterino	01
Investigador	María Cecilia Manrique Sam	FECHA
Institución	Universidad Católica de Santa María	

Propósito del estudio:

Estamos invitándolo a participar en un estudio donde se realizarán estudios moleculares para conocer los diferentes genotipos de VPH identificados molecularmente en nuestra región en muestra de pacientes con cáncer de cuello uterino esto nos ayudará a conocer los linajes más frecuentes que predominan en pacientes con cáncer de cuello uterino y su identificación temprana antes del desarrollo de la lesión cancerígena lo que aportaría a un diagnóstico oportuno y temprano para la prevención de esta enfermedad.

Procedimientos: Si usted acepta participar en el estudio se le realizará lo siguiente:

1. En caso de someterse a una endoscopia indicada por su médico tratante, se le tomará una biopsia adicional la que será llevada al laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Católica de Santa María para la extracción de ADN humano para determinar los diferentes genotipo de VPH a partir de

muestras de mucosa gástrica de pacientes con cáncer de cuello uterino y sin cáncer de cuello uterino asociados a VPH.

2. Se solicitará su historia clínica para obtener datos de filiación (edad, sexo, procedencia, antecedentes familiares de cáncer), otros exámenes de laboratorio y evolución de su enfermedad.

3. Los resultados obtenidos serán remitidos al médico tratante del área de ginecología del Hospital.

Riesgos:

No tendrá ningún riesgo adicional al ya explicado por su médico tratante del procedimiento que se le va a realizar.

Beneficios:

El beneficio que obtiene es información detallada de los genes activados asociados a la enfermedad y que en muchos casos son determinantes de la severidad de la misma, así como información respecto a la población de su flora intestinal, la cual es indispensable para una mejor respuesta a ingesta de medicamentos y generalmente para una mejor calidad de vida. Cabe resaltar que usted no se verá comprometido a realizar ningún tipo de remuneración económica por el estudio.

Costos y compensación

La investigación no presenta ningún costo que deba ser cubierto por usted, ni para la entrega de resultados, el estudio es financiado por el fondo del proyecto del Vicerrectorado de Investigación UCSM: el investigador principal no brindará ningún pago por las muestras.

Confidencialidad:

El equipo de investigación se compromete a guardar la información con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son

publicados, no se mostrará ninguna información de carácter personal que permita su identificación o la de otros participantes del estudio.

Uso futuro de la información obtenida (sección aplicable también para almacenamiento de muestras biológicas)

Doy autorización para que las muestras: biopsia permanezcan almacenadas y puedan ser utilizadas posteriormente para estudios de investigación en esta misma línea de análisis molecular.

SI ()

NO ()

Derecho del participante

Si usted decide participar en este estudio, podrá retirarse de este en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio o llame a:

- Cecilia Sánchez Guillén: 959227023
- Cecilia Manrique Sam: 989687151

El presente estudio ha sido evaluado por el Comité de Investigación de Ética Internacional de la Asociación Benéfica Prisma

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Dr. Salomón Zavala Sarrio, Presidente del Comité de Ética de PRISMA-ONG. Teléfono de contacto: 01 2090400 Anexo 246 y 258, el comité de ética prisma está conformado por personas independientes de los investigadores, cuya función es vigilar que se respeten la dignidad y los derechos de los participantes en el diseño y desarrollo de los proyectos de investigación.

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

ANEXO 3
MATRIZ DE DATOS

Sample No	Patient Id	Resultado previo	Edad	Procedencia	Well	Name	Type	Auto Interpretation	Remark	Quasar 670	
										IC	C(t)
1	ARE000013650	POSITIVO	45	Arequipa	A01	M1	SAMPLE	-		+	"37,92"
2	ARE000013658	POSITIVO	29	Arequipa	B01	M2	SAMPLE	Invalid		-	N/A
3	ARE000013667	POSITIVO	30	Arequipa	C01	M3	SAMPLE	-		+	"29,89"
4	ARE000013671	POSITIVO	34	Arequipa	D01	M4	SAMPLE	High-risk HPV	18	+	"35,08"
5	ARE000013591	POSITIVO	25	Arequipa	E01	M5	SAMPLE	High-risk HPV	39	+	"29,66"
6	ARE000014783	POSITIVO	24	Arequipa	F01	M6	SAMPLE	High-risk HPV	68	+	"33,74"
7	ARE000014784	POSITIVO	28	Arequipa	G01	M7	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"28,53"
8	ARE000015171	POSITIVO	36	Arequipa	H01	M8	SAMPLE	High-risk HPV	52	+	"31,61"
9	ARE000015490	POSITIVO	24	Arequipa	A02	M9	SAMPLE	High-risk HPV	"45,58"	+	"30,69"
10	ARE0000015184	POSITIVO	46	Arequipa	B02	M10	SAMPLE	-		+	"33,02"
11	ARE000010375	POSITIVO	25	Arequipa	C02	M11	SAMPLE	-		+	"28,75"
12	ARE000013663	POSITIVO	24	Arequipa	D02	M12	SAMPLE	High-risk HPV	45	+	"28,13"
13	ARE000013664	POSITIVO	33	Arequipa	E02	M13	SAMPLE	-		+	"29,92"
14	ARE000010370	POSITIVO	28	Arequipa	F02	M14	SAMPLE	-		+	"34,01"
15	ARE000013945	POSITIVO	27	Arequipa	G02	M15	SAMPLE	-		+	"29,61"
16	ARE000010363	POSITIVO	32	Arequipa	H02	M16	SAMPLE	High-risk HPV	66	+	"30,21"
17	ARE000015447	POSITIVO	29	Arequipa	A03	M17	SAMPLE	-		+	"35,42"
18	ARE000013595	POSITIVO	48	Arequipa	B03	M18	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"32,60"
19	ARE000014841	POSITIVO	25	Arequipa	C03	M19	SAMPLE	High-risk HPV	58	+	"30,30"
20	ARE000014839	POSITIVO	28	Arequipa	D03	M20	SAMPLE	-		+	"30,69"
21	ARE000014144	POSITIVO	31	Arequipa	E03	M21	SAMPLE	-		+	"33,88"
22	ARE000014147	POSITIVO	24	Arequipa	F03	M22	SAMPLE	High-risk HPV	"33,52"	+	"28,99"
23	ARE000014148	POSITIVO	31	Arequipa	G03	M23	SAMPLE	-		+	"33,69"

24	ARE000014149	POSITIVO	32	Arequipa	H03	M24	SAMPLE	High-risk HPV	56	+	"38,87"
25	ARE000014151	POSITIVO	33	Arequipa	A04	M25	SAMPLE	High-risk HPV	"52,31"	+	"33,46"
26	ARE000014152	POSITIVO	24	Arequipa	B04	M26	SAMPLE	High-risk HPV	68	+	"29,85"
27	ARE000014153	POSITIVO	35	Arequipa	C04	M27	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"33,58"
28	ARE000013980	POSITIVO	47	Arequipa	D04	M28	SAMPLE	High-risk HPV	39	+	"33,80"
29	ARE000014228	POSITIVO	24	Arequipa	E04	M29	SAMPLE	High-risk HPV	"58,52"	+	"33,38"
30	ARE000013807	POSITIVO	34	Arequipa	F04	M30	SAMPLE	-		+	"27,72"
31	ARE000013812	POSITIVO	33	Arequipa	G04	M31	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"30,59"
32	ARE000014321	POSITIVO	49	Arequipa	H04	M32	SAMPLE	High-risk HPV	"18,31"	+	"32,31"
33	ARE000014627	POSITIVO	28	Arequipa	A05	M33	SAMPLE	Invalid		-	N/A
34	ARE000014872	POSITIVO	26	Arequipa	B05	M34	SAMPLE	High-risk HPV	58	+	"33,80"
35	ARE000014952	POSITIVO	28	Arequipa	C05	M35	SAMPLE	High-risk HPV	66	+	"33,08"
36	ARE000014957	POSITIVO	29	Arequipa	D05	M36	SAMPLE	High-risk HPV	56	+	"34,51"
37	ARE000013774	POSITIVO	34	Arequipa	E05	M37	SAMPLE	-		+	"37,88"
38	ARE000015505	POSITIVO	35	Arequipa	F05	M38	SAMPLE	High-risk HPV	"58,51"	+	"31,81"
39	ARE000013402	POSITIVO	30	Arequipa	G05	M39	SAMPLE	-		+	"33,03"
40	ARE000013406	POSITIVO	34	Arequipa	H05	M40	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"32,77"
41	ARE000015454	POSITIVO	30	Arequipa	A06	M41	SAMPLE	-		+	"33,70"
42	ARE000015332	POSITIVO	35	Arequipa	B06	M42	SAMPLE	High-risk HPV	"59,35"	+	"32,58"
43	ARE000015324	POSITIVO	30	Arequipa	C06	M43	SAMPLE	-		+	"35,13"
44	ARE000015343	POSITIVO	39	Arequipa	D06	M44	SAMPLE	High-risk HPV	68	+	"31,30"
45	ARE000015533	POSITIVO	50	Arequipa	E06	M45	SAMPLE	-		+	"30,90"
46	ARE000009779	POSITIVO	25	Arequipa	F06	M46	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"31,77"
47	ARE000009780	POSITIVO	26	Arequipa	G06	M47	SAMPLE	High-risk HPV	56	+	"31,82"
48	ARE000009782	POSITIVO	33	Arequipa	H06	M48	SAMPLE	High-risk HPV	35	+	"37,24"
49	ARE000013997	POSITIVO	24	Arequipa	A07	M49	SAMPLE	-		+	"41,19"
50	ARE000014006	POSITIVO	27	Arequipa	B07	M50	SAMPLE	-		+	"34,37"
51	ARE000014270	POSITIVO	33	Arequipa	C07	M51	SAMPLE	High-risk HPV	"45,59"	+	"32,93"
52	ARE000015634	POSITIVO	26	Arequipa	D07	M52	SAMPLE	-		+	"33,48"

53	ARE000014798	POSITIVO	33	Arequipa	E07	M53	SAMPLE	High-risk HPV	39	+	"36,01"
54	ARE000013834	POSITIVO	44	Arequipa	F07	M54	SAMPLE	-		+	"34,68"
55	ARE000013474	POSITIVO	35	Arequipa	G07	M55	SAMPLE	High-risk HPV	56	+	"34,11"
56	ARE000015208	POSITIVO	28	Arequipa	H07	M56	SAMPLE	High-risk HPV	51	+	"31,62"
57	ARE000015217	POSITIVO	29	Arequipa	A08	M57	SAMPLE	High-risk HPV	"45,59"	+	"37,73"
58	ARE000014421	POSITIVO	30	Arequipa	B08	M58	SAMPLE	High-risk HPV	35	+	"30,44"
59	ARE000014122	POSITIVO	33	Arequipa	C08	M59	SAMPLE	-		+	"34,49"
60	ARE000014567	POSITIVO	32	Arequipa	D08	M60	SAMPLE	High-risk HPV	18	+	"34,87"
61	ARE000014790	POSITIVO	46	Arequipa	E08	M61	SAMPLE	High-risk HPV	35	+	"33,38"
62	ARE000014419	POSITIVO	49	Arequipa	F08	M62	SAMPLE	High-risk HPV	51	+	"27,85"
63	ARE000014522	POSITIVO	29	Arequipa	G08	M63	SAMPLE	-		+	"31,68"
64	ARE000014523	POSITIVO	28	Arequipa	H08	M64	SAMPLE	-		+	"32,22"
65	ARE000014520	POSITIVO	41	Arequipa	A09	M65	SAMPLE	-		+	"35,56"
66	ARE000014166	POSITIVO	32	Arequipa	B09	M66	SAMPLE	-		+	"31,98"
67	ARE000014167	POSITIVO	41	Arequipa	C09	M67	SAMPLE	High-risk HPV	58	+	"32,34"
68	ARE000013189	POSITIVO	39	Arequipa	D09	M68	SAMPLE	-		+	"33,80"
69	ARE000014666	POSITIVO	30	Arequipa	E09	M69	SAMPLE	-		+	"30,94"
70	ARE000015047	POSITIVO	29	Arequipa	F09	M70	SAMPLE	-		+	"34,27"
71	ARE000013873	POSITIVO	33	Arequipa	G09	M71	SAMPLE	High-risk HPV	66	+	"35,08"
72	ARE000015172	POSITIVO	30	Arequipa	H09	M72	SAMPLE	High-risk HPV	58	+	"36,10"
73	ARE000014466	POSITIVO	28	Arequipa	A10	M73	SAMPLE	-		+	"32,56"
74	ARE000014467	POSITIVO	45	Arequipa	B10	M74	SAMPLE	-		+	"32,03"
75	ARE000015613	POSITIVO	34	Arequipa	C10	M75	SAMPLE	-		+	"36,03"
76	ARE000015622	POSITIVO	34	Arequipa	D10	M76	SAMPLE	-		+	"38,57"
77	ARE000015463	POSITIVO	32	Arequipa	E10	M77	SAMPLE	-		+	"32,66"
78	ARE000014881	POSITIVO	32	Arequipa	F10	M78	SAMPLE	High-risk HPV	"35,18"	+	"35,61"
79	ARE000014882	POSITIVO	31	Arequipa	G10	M79	SAMPLE	-		+	"32,62"
80	ARE000014887	POSITIVO	33	Arequipa	H10	M80	SAMPLE	High-risk HPV	52	+	"32,38"
81	ARE000015615	POSITIVO	26	Arequipa	A11	M81	SAMPLE	-		+	"41,44"

82	ARE000015336	POSITIVO	32	Arequipa	B11	M82	SAMPLE	High-risk HPV	"18,31"	+	"34,67"
83	ARE000014901	POSITIVO	33	Arequipa	C11	M83	SAMPLE	High-risk HPV	39	+	"30,00"
84	ARE000014908	POSITIVO	44	Arequipa	D11	M84	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"32,52"
85	ARE000014632	POSITIVO	44	Arequipa	E11	M85	SAMPLE	-		+	"34,79"
86	ARE000014877	POSITIVO	33	Arequipa	F11	M86	SAMPLE	High-risk HPV	"51,59"	+	"33,02"
87	ARE000014235	POSITIVO	42	Arequipa	G11	M87	SAMPLE	-		+	"35,97"
88	ARE000015548	POSITIVO	29	Arequipa	H11	M88	SAMPLE	High-risk HPV	16	+	"34,10"
89	ARE000015555	POSITIVO	31	Arequipa	A12	M89	SAMPLE	High-risk HPV	58	+	"32,95"
90	ARE000015560	POSITIVO	28	Arequipa	B12	M90	SAMPLE	-		+	"33,94"
91	ARE000015561	POSITIVO	26	Arequipa	C12	M91	SAMPLE	High-risk HPV	58	-	N/A
92	ARE000014094	POSITIVO	30	Arequipa	D12	M92	SAMPLE	-		+	"24,26"
95	ARE000015278	POSITIVO	39	Arequipa		M95	SAMPLE	-		+	"34,43"
96	ARE000015273	POSITIVO	50	Arequipa		M96	SAMPLE	High-risk HPV	52	+	"31,86"
97	ARE000015271	POSITIVO	25	Arequipa		M97	SAMPLE	-		+	"31,05"
98	ARE000013784	POSITIVO	26	Arequipa		M98	SAMPLE	High-risk HPV	"68,31"	+	"31,99"
99	ARE000014806	POSITIVO	33	Arequipa		M99	SAMPLE	High-risk HPV	"66,45,59,52"	+	"36,31"
100	ARE000013963	POSITIVO	24	Arequipa		M100	SAMPLE	-		+	"35,60"
101	ARE000015567	POSITIVO	27	Arequipa		M101	SAMPLE	High-risk HPV	39	+	"32,46"
102	ARE000013885	POSITIVO	33	Arequipa		M102	SAMPLE	-		+	"36,83"
103	ARE000013887	POSITIVO	26	Arequipa		M103	SAMPLE	High-risk HPV	45	+	"34,89"
104	ARE000013889	POSITIVO	33	Arequipa		M104	SAMPLE	-		+	"36,18"
105	ARE000014975	POSITIVO	44	Arequipa		M105	SAMPLE	-		+	"32,62"
106	ARE000015193	POSITIVO	35	Arequipa		M106	SAMPLE	High-risk HPV	52	+	"27,83"
107	ARE000015195	POSITIVO	28	Arequipa		M107	SAMPLE	High-risk HPV	51	+	"35,81"
108	ARE000009034	POSITIVO	24	Arequipa		M108	SAMPLE	-		+	"35,42"
109	ARE000009035	POSITIVO	35	Arequipa		M109	SAMPLE	-		+	"35,20"
110	ARE000015050	POSITIVO	47	Arequipa		M110	SAMPLE	-		+	"39,81"
111	ARE000014427	POSITIVO	24	Arequipa		M111	SAMPLE	High-risk HPV	18	+	"32,30"
112	ARE000013780	POSITIVO	34	Arequipa		M112	SAMPLE	-		+	"35,51"

113	ARE000014426	POSITIVO	37	Arequipa		M113	SAMPLE	High-risk HPV	66	+	"35,23"
114	ARE000015637	POSITIVO	25	Arequipa		M114	SAMPLE	-		+	"40,02"
					E12	PC1	PC	Positive Control(+)		+	"22,39"
					F12	PC2	PC	Positive Control(+)		-	N/A
					G12	PC3	PC	Positive Control(+)		-	N/A
					H12	NC	NC	Negative Control(-)		-	N/A



