



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

TEMA:

**DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE VPH, EN MUESTRAS
OROFARÍNGEAS DE PACIENTES ECUATORIANOS, ATENDIDOS EN
SOLCA-GUAYAQUIL 2018-2019**

AUTOR:

MOLINEROS YAGUAL ESTEFANIA NATHALIE

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
ODONTÓLOGA**

TUTOR:

DR. GARCÍA MIENTES GUSTAVO DAVID

Guayaquil, Ecuador

20 de marzo del 2019



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Molineros Yagual Estefanía Nathalie**, como requerimiento para la obtención del título de **Odontóloga**.

TUTOR (A)

f. _____
Dr. García Muentes Gustavo David

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dra. Luzardo Jurado Geoconda María

Guayaquil, a los 20 días del mes de marzo del año 2019



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Molineros Yagual Estefanía Nathalie**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Distribución de genotipos de VPH, en muestras orofaríngeas de pacientes ecuatorianos, atendidos en Solca-Guayaquil 2018-2019** previo a la obtención del título de **Odontóloga**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 20 días del mes de marzo del año 2019

EL AUTOR (A)

f. _____
Molineros Yagual Estefanía Nathalie



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Molineros Yagual Estefanía Nathalie**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Distribución de genotipos de VPH, en muestras orofaríngeas de pacientes ecuatorianos, atendidos en Solca-Guayaquil 2018-2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 20 días del mes de marzo del año 2019

EL (LA) AUTOR(A):

f. _____
Molineros Yagual Estefanía Nathalie



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

REPORTE URKUND

The screenshot shows the URKUND interface. On the left, document details are listed: 'Documento' (tesis.docx), 'Presentado' (2019-02-26 13:54), 'Presentado por' (nattefy07@gmail.com), 'Recibido' (lindsay.garcia.ucsg@analysis.urkund.com), and 'Mensaje' (Tesis Molineros). A green box indicates '0% de estas 9 páginas, se componen de texto presente en 0 fuentes.' On the right, a 'Lista de fuentes' table is visible with columns for 'Categoría' and 'Enlace/nombre de archivo'. The table lists several sources, including a manual from vacunasaeo.org, CDC links, a RevMedTropical article, a SkepticalRaptor blog post, and two local files: 'TESIS HPV MAESTRIA.docx' and 'TESLA.docx'. A progress bar shows 100% for the local files. At the bottom, there are navigation icons and buttons for '0 Advertencias', 'Reiniciar', 'Exportar', and 'Compartir'.

**DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE VPH, EN MUESTRAS OROFARÍNGEAS DE PACIENTES
ECUATORIANOS, ATENDIDOS EN SOLCA-GUAYAQUIL.**

HPV genotypes distribution, in oropharyngeal samples of Ecuadorian patients, attended in SOLCA-GUAYAQUIL. MOLINEROS YAGUAL NATHALIE1, GARCIA MIENTES GUSTAVO2 1 Estudiante de Odontología de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. 2 Médico-Microbiólogo. Cátedras de Microbiología General y Microbiología Oral de la Carrera de Odontología de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. RESUMEN Introducción: El Papiloma Virus Humano se considera como factor causal necesario para el desarrollo de varios tipos de cáncer, entre ellos el carcinoma orofaríngeo. En el Ecuador se cuenta con escasa información disponible, respecto a su prevalencia en la cavidad oral. Determinar la distribución de sus genotipos contribuiría a mejorar las estrategias de prevención disponibles. Objetivo: Determinar la distribución de 32 genotipos de VPH, en 158 muestras oro-faríngeas sometidas a genotipificación, en el laboratorio de Biología Molecular, del Instituto Oncológico Nacional, Matriz Guayaquil, durante el periodo 2018-2019. Materiales y métodos: El presente estudio de tipo transversal incluyó datos sobre 158 muestras orales (157 papilomas escamosos y una hiperplasia epitelial fócica) incluidas en diagnóstico molecular de rutina, las mismas que fueron procesadas para la detección del ADN viral utilizando una técnica de hibridación reversa. Se estimó la prevalencia general de la infección, así como también la prevalencia de acuerdo al género. La distribución de los genotipos individuales se expresó como contribución relativa (total del genotipo, para el total de casos positivos) Resultados: La prevalencia general de la infección oral por VPH correspondió al 22.15% (35/158 casos), incluyendo a los genotipos 6, 16, 11 y 18 como los más frecuentemente identificados. Las muestras de origen masculino mostraron una mayor prevalencia (23/92 muestras versus 12/66 muestras o 0.25/0.18, PR 1,66), con una contribución mayor en el caso de los genotipos 6, 16, 11 y 51. Los genotipos 6, 71, 33 y 26 contribuyeron más entre las muestras de origen femenino. Conclusiones: La distribución de genotipos obtenida obliga a revisar las estrategias de prevención disponibles. La prevalencia mayor entre las muestras de origen masculino sugiere incluir a los varones en los programas de vacunación.

Palabras clave: VPH oral, VPH Ecuador, muestras oro-faríngeas.

ABSTRACT Introduction: Human Papilloma virus infection is considered as necessary causative factor for the development of various types of cancer, among them carcinomas oropharyngeal. Little is

TUTOR

f. _____
Dr. García Muentes Gustavo David

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por protegerme durante todo el camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi carrera también por haberme otorgado una familia maravillosa, quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio: enseñándome valorar todo lo que tengo.

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a mi madre Glenda Yagual por estar dispuesta acompañarme cada larga y agotadora noche de estudio. Gracias Padrino Arthur Olvera por siempre desear y anhelar siempre lo mejor de mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron.

A cada uno de mis docentes, a todos aquellos que me extendieron la mano cuando más lo necesitaba y brindándome no solo su conocimiento, sino su amistad.

De forma especial agradezco a mi Tutor, Dr. Gustavo García por el profesionalismo demostrado, por el tiempo dedicado, gracias por todo el apoyo, animo, tiempo, paciencia, ser ejemplo, apoyo incondicional, por su valiosa guía y asesoramiento.

Al Dr. Juan Carlos Ruiz, jefe del Laboratorio Clínico y Molecular de Solca Matriz Guayaquil por permitir que este trabajo sea posible.

Para mis amigos que con el tiempo se convirtieron en mis hermanos, Silvia Medina, Doménica Pinto y André Ugalde por todas las risas, lágrimas y momentos al largo de esta carrera. Gracias Fernando Mejía tu ayuda ha sido fundamental, has estado conmigo incluso en los momentos turbulentos, este no fue fácil, pero estuviste motivándome y ayudándome hasta donde tus alcances lo permitían.

Molineros Yagual Estefanía Nathalie

DEDICATORIA

Este trabajo, se lo dedico a mi madre, Glenda Marisol Yagual, eres simplemente una mujer que me hace llenar de orgullo, te amo y no va haber manera de devolverte tanto que me has dado. Esta tesis es un logro más que llevo a cabo, y sin lugar a dudas ha sido en gran parte gracias a ti; no sé en donde me encontraría de no ser por tus ayudas, tu compañía, y tu amor. Gracias por tus enseñanzas, por los mensajes de aliento y tu excelente manera de instruirme para afrontar las verdades de esta vida. Este logro no es solo mío, es tuyo también.

Gracias RATR por ser la persona que me motivo para seguir esta carrera y estar conmigo apoyándome en la buenas y en las malas, durante toda la carrera.

Molineros Yagual Estefanía Nathalie



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dra. Luzardo Jurado Geoconda María
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Dr. José Fernando Pino Larrea
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

Dra. Luzardo Jurado Geoconda María
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

CALIFICACIÓN

TUTOR

f. _____
Dr. García Muentes Gustavo David

DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE VPH, EN MUESTRAS OROFARÍNGEAS DE PACIENTES ECUATORIANOS, ATENDIDOS EN SOLCA-GUAYAQUIL 2018-2019

HPV GENOTYPES DISTRIBUTION, IN OROPHARYNGEAL SAMPLES OF ECUADORIAN PATIENTS, ATTENDED IN SOLCA-GUAYAQUIL 2018-2019

MOLINEROS YAGUAL NATHALIE¹, GARCIA MUENTES GUSTAVO²

¹ Estudiante de Odontología de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

² Médico-Microbiólogo. Cátedras de Microbiología General y Microbiología Oral de la Carrera de Odontología de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

RESUMEN

Introducción: El Papiloma Virus Humano se considera como factor causal necesario para el desarrollo de varios tipos de cáncer, entre ellos el carcinoma oro-faríngeo. En el Ecuador se cuenta con escasa información disponible, respecto a su prevalencia en la cavidad oral. Determinar la distribución de sus genotipos contribuiría a mejorar las estrategias de prevención disponibles

Objetivo: Determinar la distribución de 32 genotipos de VPH, en 158 muestras oro-faríngeas sometidas a genotipificación, en el laboratorio de Biología Molecular, del Instituto Oncológico Nacional, Matriz Guayaquil, durante el período 2018-2019. **Materiales y métodos:** El presente estudio de tipo transversal incluyó datos sobre 158 muestras orales (157 papilomas escamosos y una hiperplasia epitelial focas) incluidas en diagnóstico molecular de rutina, las mismas que fueron procesadas para la detección del ADN viral utilizando una técnica de hibridación reversa. Se estimó la prevalencia general de la infección, así como también la prevalencia de acuerdo al género. La distribución de los genotipos individuales se expresó como contribución relativa (total del genotipo, para el total de casos positivos) **Resultados:** La prevalencia general de la infección oral por VPH

Palabras clave: VPH oral, VPH Ecuador, muestras oro-faríngeas.

ABSTRACT

Introduction: Human Papilloma virus infection is considered as necessary causative factor for the development of various types of cancers, among them oropharyngeal carcinoma. Little is known about the prevalence of oral HPV infection in Ecuador. Determining the distribution of its genotypes will contribute to improve the available prevention strategies. **Objective:** This study aimed to determine the distribution of 32 HPV genotypes in 158 oropharyngeal samples, tested for HPV genotyping at National Institute for Oncology, Molecular Biology Laboratory (SOLCA Hospital Headquarters, Guayaquil-Ecuador), during the period 2018-2019. **Materials and methods:** This cross sectional study included data recovered from 158 oropharyngeal samples, included in routine molecular diagnostics and genotyped using reverse dot blot as technique. The general prevalence and gender prevalence were estimated. The genotypes distribution was presented as relative contribution (genotype contribution/positive cases). **Results:** The overall prevalence of HPV oral infection was estimated in 22.15% (35/158 cases), with genotypes, 6, 16, 11 and 18 as the most frequently detected.

Key words: Oral HPV, HPV Ecuador, oropharyngeal samples

INTRODUCCIÓN

El papiloma virus humano se considera como factor causal necesario para el desarrollo de cáncer de cérvix, pene, ano-recto y oro-faringe¹.

Sus variantes genéticas o genotipos, se clasifican de acuerdo a su capacidad para causar cáncer, considerándose como carcinógenos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), probablemente carcinógenos (PVH68), así como posiblemente carcinógenos (PVH 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, y 85)²⁻³.

Evidencia publicada sugiere que genotipos dentro de las tres categorías, se vinculan con cáncer a nivel de boca y faringe⁴⁻⁵.

La prevalencia de la infección y la distribución de los genotipos virales dependen del tipo y localización de las lesiones que produce el VPH en la cavidad oral. Papilomas escamosos, hiperplasias y condilomas, se asocian más frecuentemente con la infección por genotipos de bajo riesgo oncogénico. Por otro lado, las leucoplaquias y eritroplaquias, se consideran como lesiones pre-malignas, vinculándose con la

infección por genotipos carcinógenos, como el VPH 16, solo o en combinación con otros genotipos dentro de esa categoría, u otras categorías⁶.

Información obtenida a partir del estudio de muestras genitales, sugiere una elevada prevalencia de la infección por VPH, con una distribución de genotipos peculiar, entre la población Ecuatoriana⁷. En cuanto a la cavidad oral, se cuenta con escasa información al respecto, incluyéndose un estudio piloto realizado en 53 muestras con diagnóstico de cáncer de lengua (frecuencia de detección 22%). En este último trabajo los genotipos 33, 67 y 58, resultaron los más frecuentemente identificados⁸.

Debido a la escasa información disponible, con relación al impacto de la infección oral por VPH a nivel local, fue el propósito del presente estudio de tipo transversal, determinar la distribución de 32 genotipos de VPH, en 158 muestras oro-faríngeas sometidas a genotipificación, en el laboratorio de Biología Molecular, del Instituto Oncológico Nacional, Matriz Guayaquil, durante el período 2018-2019.

Los datos obtenidos sobre la distribución de los genotipos de VPH, contribuirán a mejorar estrategias de prevención, entre ellas la vacunación.

MATERIALES Y MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS A ESTUDIARSE

El presente trabajo incluyó datos obtenidos a partir de 158 muestras orales (157 papilomas + 1 hiperplasia epitelial focal), incluidas en el diagnóstico molecular de rutina, para la detección de VPH (reacción en cadena de la polimerasa, seguido de hibridación reversa), desde enero de 2018 hasta enero de 2019, en el laboratorio de Biología Molecular de SOLCA, matriz Guayaquil.

Los resultados obtenidos fueron clasificados de acuerdo al origen anatómico de las lesiones estudiadas, siguiendo el esquema propuesto en la Topografía de la cavidad oral, según Roed Petersen y Roenstrup (OMS): borde de bermellón - superior (13), inferior (14), comisura labial - derecha (15), izquierda (16), mucosa labial - superior (17), inferior (18), mejilla (mucosa oral) - derecha (19), (20) (izquierda), surco labial - superior (21), inferior (22), surco bucal - derecho superior (23), inferior (24), surco bucal - izquierdo superior (25), inferior (26), encía superior o cresta alveolar edéntula bucal - derecha (27), izquierda (28), encía inferior o cresta alveolar edéntula bucal - derecha (29), izquierda (30), encía anterior superior y cresta edéntula labial (31), encía

anterior inferior o cresta edéntula labial (32), encía posterior superior o cresta alveolar edéntula palatalmente derecha (33), izquierda (34), encía posterior inferior o cresta alveolar edéntula lingualmente derecha (35), izquierda (36), encía anterior o cresta edéntula en el paladar (37) y lingual (38), dorso de la lengua - derecha (39), izquierda (40), base de la lengua - derecha (41), izquierda (42), punta de la lengua (43), margen de la lengua - derecha (44), izquierda (45), superficie de la lengua - derecha (46), izquierda (47), piso frontal de la boca (48), piso lateral de la boca - derecho (49), izquierdo (50), paladar duro - derecho (51), izquierdo (52), paladar blando - derecho (53), izquierdo (54), pilar amigdalino anterior - derecho (55), izquierda (56).

Se contó con la posibilidad de reportar la prevalencia de los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 26, 53, 66, 70, 73, 82, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83 y 89, los mismos que están incluidos en las pruebas de diagnóstico rutinario de VPH (INNO LIPA HPV Genotyping Extra II) y que fueron clasificados de acuerdo a la IARC y la OMS como oncogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), probablemente oncogénicos (PVH68) y posiblemente oncogénicos (VPH 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, y 85). Algunos genotipos se clasificaron como "otros genotipos", por no corresponder a ninguno de los genotipos detectables por el método de

diagnóstico utilizado, el mismo que tiene la capacidad de detectar el ADN viral de VPH de forma general.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se estimó la prevalencia general de la infección oral por VPH y la distribución de sus genotipos, de acuerdo al origen anatómico de la muestra, así como también de acuerdo al género y grupo etario.

La distribución de genotipos encontrada, se planteó como contribución relativa (total de casos positivos para ese genotipo, dividida para el total de casos positivos).

Al no incluirse datos que vinculen a los pacientes con sus muestras, el presente trabajo no requirió de un consentimiento informado y fue aprobado para su realización, por parte de la Comisión Académica, de la Carrera de Odontología, de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

RESULTADOS

De las 158 muestras estudiadas, 35 o 22.15% resultaron positivas para VPH, obteniéndose una prevalencia mayor entre las muestras de origen masculino

(23/92 muestras versus 12/66 muestras o 0.25/0.18, PR 1,66).

Los genotipos más frecuentemente detectados incluyendo muestras de origen masculino y femenino correspondieron a VPH6 (contribución relativa 20.00%), VPH16 (contribución relativa 14.29%), y VPH11 (contribución relativa 11.43%), seguido de VPH18, VPH51, VPH53 y de otros genotipos, los mismos que sumaron la misma contribución relativa, estimada en 8.57% (Figura 1).

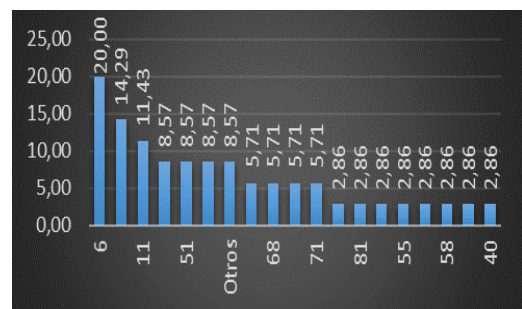


Figura 1. Distribución total de genotipos (muestras masculinas y femeninas incluidas), expresado como contribución relativa (total de cada genotipo, para total de casos positivos). La contribución expresada como porcentaje se presenta en el eje de las Y. Los genotipos identificados se presentan en el eje de las X.

Los genotipos con mayor frecuencia de detección en las muestras de origen masculino incluyeron VPH6 (contribución relativa 21.74%) y VPH16 (17.39%), seguido de VPH11 y VPH 51 (Contribución relativa de

13.04%, para ambos). Otros genotipos y VPH66 ocupan los lugares posteriores en la distribución (Figura 2).

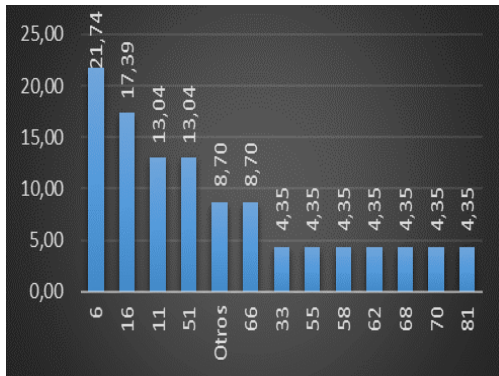


FIGURA 2. Distribución de Genotipos en muestras masculinas (expresado como contribución relativa). La contribución expresada como porcentaje se presenta en el eje de las Y. Los genotipos identificados se presentan en el eje de las X.

Los genotipos más frecuentemente detectados en las muestras femeninas correspondieron a VPH6, VPH71, VPH33 y VPH26, mostrando todos, la misma contribución relativa, estimada en 16.67%. VPH 11, 16, 18, 56, 54, 40, 68 y otros genotipos, mostraron una contribución menor (Figura 3).

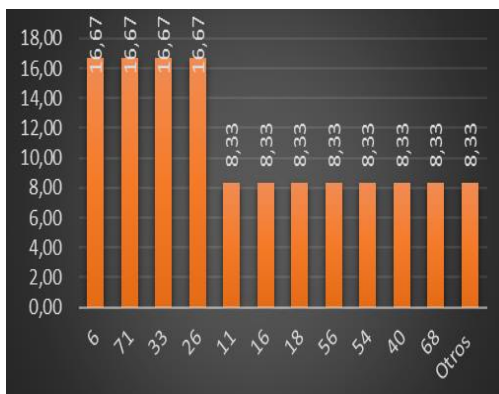


FIGURA 3. Distribución de Genotipos en muestras femeninas (expresado como contribución relativa). La contribución expresada como porcentaje se presenta en el eje de las Y. Los genotipos identificables se presentan en el eje de las X.

Amígdalas, paladar blando, lengua y mucosa labial, constituyeron las regiones más frecuentemente afectadas por lesiones asociadas con VPH (regiones 17, 18, 41, 42, 43, 45, 53, 54, 55 y 56 respectivamente) (Figura 4).

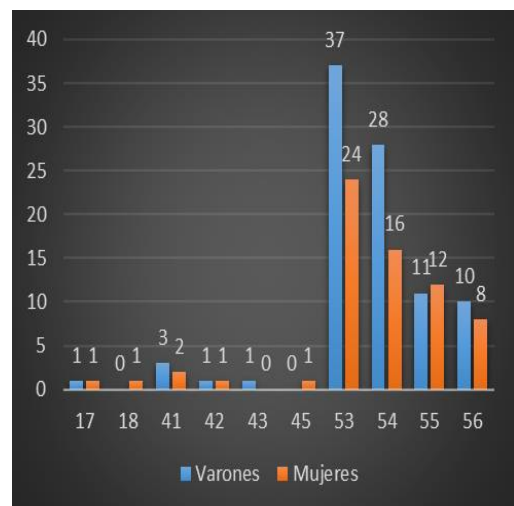
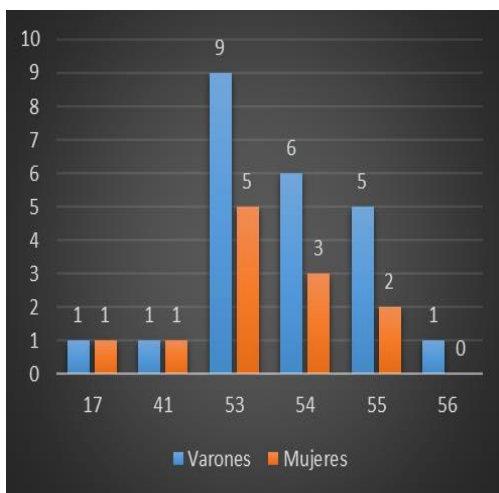


FIGURA 4. Frecuencia de las lesiones estudiadas por región anatómica, de acuerdo al esquema propuesto en la Topografía de la cavidad oral, según Roed Petersen y Roenstrup (OMS). Las regiones correspondientes se presentan en el eje de las X. La frecuencia de las lesiones se presenta en el eje de las Y.

La detección de los genotipos identificables, resultó también mayor en las zonas citadas, con una distribución confinada a paladar

blando, amígdalas y mucosa labial (regiones 17, 41, 53, 54, 55 y 56) (Figura 5).

FIGURA 5. Frecuencia de los casos positivos para PVH, de acuerdo al esquema propuesto en la Topografía de la cavidad oral, según Roed Petersen y Roenstrup (OMS). Las regiones correspondientes se presentan en el eje de las X. La frecuencia de los casos positivos se presenta en el eje de las Y.



No se detectó genotipos en las lesiones de origen lingual (áreas, 41, 42, 43 y 45).

La detección del ADN de VPH resultó más frecuente en los grupos etarios de 18 a 29 y de 40 a 49 años de edad, en el caso de las muestras de origen masculino, mostrando valores similares para los tres primeros grupos etarios, en el caso de las muestras de origen femenino (figura 6).

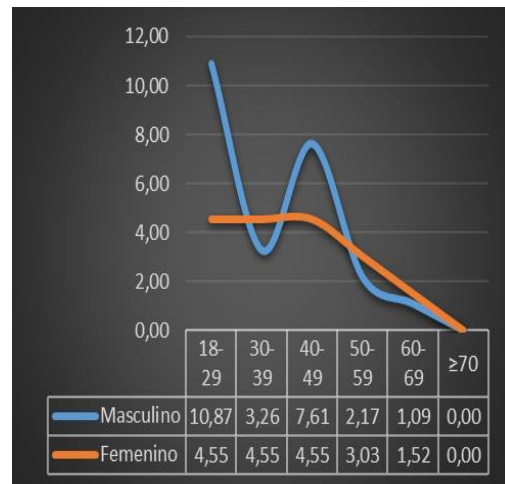


FIGURA 6. Prevalencia de la infección oral por PVH, pacientes masculinos vs pacientes femeninos, de acuerdo al grupo etario, expresado como porcentaje. Los datos derivados de las muestras de origen masculino se presentan con puntos azules. Los datos derivados de las muestras de origen femenino, se presentan con puntos naranja.

DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación buscó determinar la distribución de la infección por PVH en 158 muestras orales de pacientes atendidos en el Hospital de SOLCA (Sociedad de Lucha Contra el Cáncer) Matriz, localizado en la ciudad de Guayaquil-Ecuador, el mismo que cuenta con la infraestructura necesaria para hacer diagnóstico, de enfermedades infecciosas, mediante técnicas Biología Molecular.

Mucha de la información recolectada, derivó de nuestras provenientes de otras instituciones, por lo que se contó

con escasa información clínica y epidemiológica recuperables, situación que constituye la principal limitación de esta investigación.

Excepto por un caso de hiperplasia epitelial focal, el resto de las lesiones testadas correspondieron a papilomas escamosos.

En adición al estudio de Delgado Ramos *et al*, realizado en muestras de cánceres de lengua, poca o ninguna evidencia adicional sobre la infección oral por VPH, ha sido reportada en el Ecuador. Respecto a otro tipo de lesiones asociadas con VPH, no se encontró información local disponible.

Son pocos los estudios regionales, que incluyen entre sus muestras, a papilomas escamosos. Algunos reportan la detección de genotipos de alto riesgo, situación que no es frecuente en este tipo de lesiones. Otros reportan genotipos carcinogénicos, pero solo minoritariamente⁹⁻¹⁰.

Este último hecho se contrapone con los resultados obtenidos en el presente trabajo, el mismo que indica una contribución relativa general de 14.29% para VPH16 (17.39% en muestras masculinas y 8.33% en las muestras femeninas).

Respecto a la prevención primaria, existen tres vacunas profilácticas disponibles, una vacuna bivalente (Cervarix, cobertura de genotipos 16 y 18), una vacuna tetravalente (Gardasil, cobertura de genotipos 6, 11, 16 y 18) y una vacuna nonavalente (Gardasil 9, cobertura de genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58)¹¹⁻¹⁴.

A pesar de que su desarrollo fue concebido con la finalidad de reducir el impacto del cáncer de cérvix, existe evidencia significativa de que su aplicación contribuye a disminuir la prevalencia del cáncer oro-faríngeo hasta en un 88.2%, así como también la prevalencia de los genotipos 6, 11, 16 y 18¹⁵.

No fue posible acceder a información sobre el status de inmunización, de los pacientes estudiados, en tanto que la prevalencia de la infección resultó mayor en las muestras de origen masculino.

La información recopilada al respecto, se suma a lo reportado por otros autores justificando que la vacunación sea de tipo neutral, incluyendo a ambos géneros¹⁶⁻²⁰.

Los esquemas de vacunación oficiales del Ecuador, cubren solo a pacientes de sexo femenino, utilizando

principalmente a la vacuna bivalente²¹⁻²².

Los datos obtenidos del presente trabajo indican la circulación de múltiples genotipos de VPH, algunos diferentes de 16 y 18, situación que justificaría una cobertura mayor de genotipos.

En cuanto la contribución relativa de la infección, los genotipos 6 y 16 resultaron predominantes, situación que coincide por lo reportado por otros autores a nivel global.²³ En el caso del VPH 16 principalmente en casos de carcinomas oro-faríngeos²⁴⁻³⁰

CONCLUSIONES

Aun cuando el presente trabajo reúne una cantidad pequeña de lesiones asociadas con VPH, la distribución de genotipos obtenida sugiere la presencia de variantes de VPH incluidas en las vacunas disponibles, así como otras que no lo están. Ante tal circunstancia debería optarse por opciones de vacunación, con una mayor cobertura de genotipos. Por otra parte, la elevada prevalencia de la infección por VPH en las muestras de origen masculino, debería justificar la inclusión de los individuos de sexo masculino, en los esquemas de vacunación. Futuros estudios de mayor

tamaño y complejidad, resultarán necesarios para sumar evidencia al respecto

REFERENCIAS /

BIBLIOGRAFIA:

1. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus related-cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012;12:30.
2. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 2;103(5):368-83.
3. Franceschi S, Howell Jones R, Snijders PJF and Clifford GM. Human Papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927-35.
4. Fakhry C, Sugar E, D'Souza G, et al. Two-Week versus Six Month Sampling Interval in a Short Term Natural History Study of Oral HPV Infection in an HIV positive Cohort. *Plos One* 2010; 5 (7):e11918.
5. Panonne G, Santoro A, Papagerakis S, et al. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer* 2011;6:4.
6. Barroso H, de Oliveira P, Resende D, Bittencourt J, Azevedo A, Romero M, et al. Oral HPV Related Diseases: A Review and an Update, In trends in Infectious Diseases. In tech. 2014.
7. García GD, García Rodríguez LK, Burgos Galarraga RI, Almeida Carpio F, Ruiz Cabezas JC. Genotypes Distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. *Rev Bras Epidemiol*. 2016 Mar;19(1):160-6.
8. Ramos GM, Cotter TG, Ramos LF, Torres Floril V, Martinez GA, Ruiz-Cabezas JC. A pilot study on the identification of human papillomavirus genotypes in tongue cancer samples from a single institution in Ecuador. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(11).
9. Ribeiro MGM, Marcolino LD, Ramos BR de A, Miranda EA, Trento CL, Jain S, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions of patients at the Ambulatory of Oral Diagnosis of the Federal University of Sergipe, Northeastern Brazil. *Journal of Applied Oral Science*. febrero de 2017;25(1):69.
10. Mravak-Stipetić M, Sabol I, Kranjčić J, Knežević M, Gree M. Human papillomavirus in the lesions of the oral mucosa

- according to topography. *PloS one*. 2013;8(7):e69736.
11. Petrosky E, Bocchini Jr JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015;64(11):300.
 12. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;
 13. Pinto LA, Dillner J, Beddows S, Unger ER. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development. *Vaccine*. 2018;
 14. Cheung T, Lau JT, Wang JZ, Mo PKH, Ho YS. Acceptability of HPV vaccines and associations with perceptions related to HPV and HPV vaccines among male baccalaureate students in Hong Kong. *PloS one*. 2018;13(6):e0198615.
 15. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RK, Tong Z-Y, Xiao W, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(3):262.
 16. Hintze JM, O'Neill JP. Strengthening the case for gender-neutral and the nonavalent HPV vaccine. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;1–9.
 17. Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, Söderlund-Strand A, Eriksson T, Natunen K, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomised trial (III). *International journal of cancer*. 2018;
 18. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Who Will Benefit From Expanding HPV Vaccination Programs to Boys? *JNCI Cancer Spectrum*. 2018;2(4):pky076.
 19. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*. 2018;
 20. Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, Söderlund-Strand A, Eriksson T, Natunen K, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomised trial (III). *International journal of cancer*. 2018;

21. Restrepo FD la H, Guzman NA, Gomez AD la H, Ruiz C. Policies and processes for human papillomavirus vaccination in Latin America and the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2018;41:e124.
22. Altamirano GSF, Montenegro W, Silva R. Prevalence and Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus in Ecuadorian Women with Cervical Cytological Abnormalities. *Journal of Data Mining in Genomics & Proteomics*. 2015;06(02).
23. Lupato V, Holzinger D, Höfler D, Menegaldo A, Rossi PG, Del Mistro A, et al. Prevalence and determinants of oral human papillomavirus infection in 500 young adults from Italy. *PloS one*. 2017;12(1):e0170091.
24. St Guily JL, Jacquard A-C, Prétet J-L, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France—the EDiTH VI study. *Journal of Clinical Virology*. 2011;51(2):100–104.
25. Auguste A, Gaëte S, Herrmann-Storck C, Michineau L, Joachim C, Deloumeaux J, et al. Prevalence of oral HPV infection among healthy individuals and head and neck cancer cases in the French West Indies. *Cancer Causes & Control*. 2017;28(11):1333–1340.
26. Campbell CMP, Kreimer AR, Lin H-Y, Fulp W, O’Keefe MT, Ingles DJ, et al. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: the HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer prevention research*. 2015;
27. Carlander A-LF, Larsen CG, Jensen DH, Garnæs E, Kiss K, Andersen L, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: a Danish population-based study from 2011 to 2014. *European Journal of Cancer*. 2017;70:75–82.
28. Abramowitz L, Saint Guily JL, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, et al. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PloS one*. 2018;13(9):e0202564.
29. Rettig EM, Wentz A, Posner MR, Gross ND, Haddad RI, Gillison ML, et al. Prognostic implication of persistent human papillomavirus type 16 DNA detection in oral rinses for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *JAMA oncology*. 2015;1(7):907–915.
30. Lerman MA, Almazrooa S, Lindeman N, Hall D, Villa A, Woo S-B. HPV-16 in a distinct subset of oral epithelial dysplasia. *Modern Pathology*. 2017;30(12):1646.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Genero

- Femenino
- Masculino

2. Edad

- 15 a 30 años
- 30 a 45 años
- 45 a 60 años



3. Virus del Papiloma Humano







- Presente
- Ausente

4. Genotipos de VPH

Grupo I A	<input type="radio"/> 16	Grupo II A	<input type="radio"/> 68	Grupo III B	<input type="radio"/> 26
	<input type="radio"/> 18				<input type="radio"/> 30
	<input type="radio"/> 31				<input type="radio"/> 34
	<input type="radio"/> 33				<input type="radio"/> 53
	<input type="radio"/> 35				<input type="radio"/> 66
	<input type="radio"/> 39				<input type="radio"/> 67
	<input type="radio"/> 45				<input type="radio"/> 69
	<input type="radio"/> 51				<input type="radio"/> 70
	<input type="radio"/> 52				<input type="radio"/> 73
	<input type="radio"/> 56				<input type="radio"/> 82
	<input type="radio"/> 58				<input type="radio"/> 85
<input type="radio"/> 59					

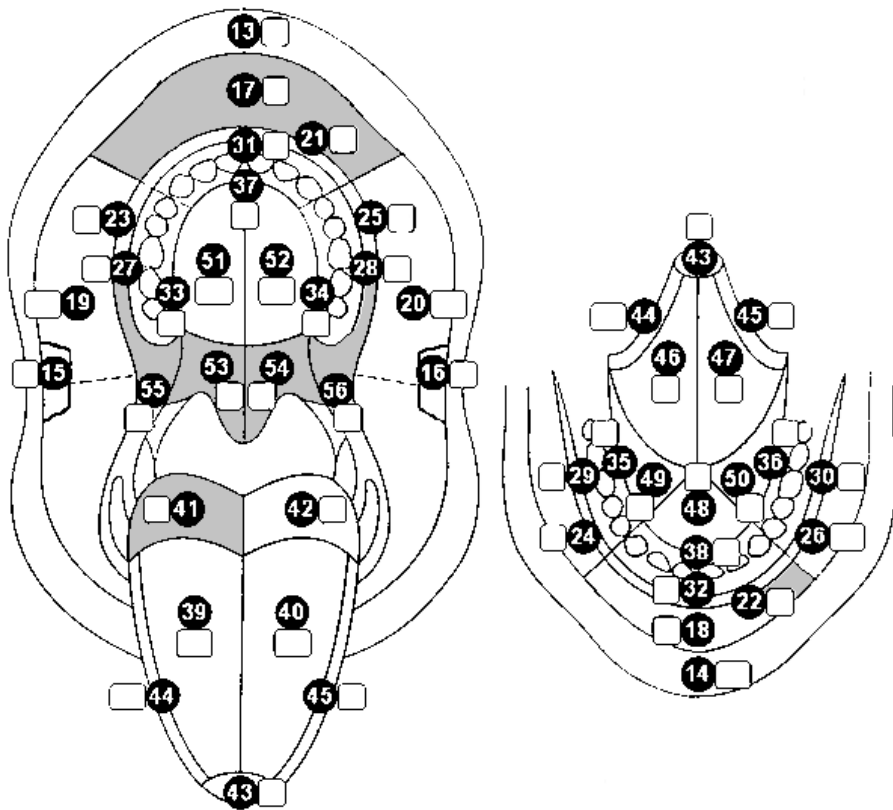
5. Lesiones de la cavidad oral

	<input type="radio"/> Condyloma acuminatum
	<input type="radio"/> Verruca vulgaris (Common wart)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Oral squamous papiloma
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Focal epithelial hyperplasia (Heck disease)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Oral lichen planus
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Oral leukoplakia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Oral verrucous carcinoma
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Oral Squamous Cell Carcinoma

6. Distribución de genotipos de acuerdo al sitio anatómico

1	9	17	25	33	41	49
2	10	18	26	34	42	50
3	11	19	27	35	43	51
4	12	20	28	36	44	52
5	13	21	29	37	45	53
6	14	22	30	38	46	54
7	15	23	31	39	47	55
8	16	24	32	40	48	56





**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL**

Guayaquil, 13 de Marzo del 2019

CERTIFICADO

La suscrita Dra. Tannia Rivera Rivera, Jefe del Departamento de Docencia e Investigación de SOLCA certifica que:

La estudiante de Pre Grado de la carrera de Odontología de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil utilizó datos de los pacientes de nuestra Institución para la realización de su tema de Tesis "DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE HPV, EN MUESTRAS ORO-FARINGEAS DE PACIENTES ECUATORIANOS, atendidos en SOLCA Guayaquil 2018-2019", cuyo autor es la estudiante Nathalie Estefania Molineros Yagual con C.I. 0918284738, previa la obtención del título de Odontóloga; son del Sistema Médico Informático de SOLCA Guayaquil.

Atentamente,

Dra. Tannia Rivera Rivera
Jefe. Dpto. Docencia e Investigación
Hospital SOLCA - Guayaquil

Dra. Tannia Rivera Rivera
**JEFE, DPTO. DOCENCIA
E INVESTIGACIÓN
SOLCA**

Cc.: Archivo
E/ Sofía M.

1.-TEMA

DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE PVH, EN MUESTRAS OROFARÍNGEAS DE PACIENTES ECUATORIANOS, ATENDIDOS EN SOLCA-GUAYAQUIL.

2.- INTRODUCCIÓN

El papiloma virus humano se considera como factor causal necesario para el desarrollo de cáncer de cérvix, pene, ano-recto y oro-faringe¹.

Sus variantes genéticas o genotipos, se clasifican de acuerdo a su capacidad para causar cáncer, considerándose como carcinógenos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), probablemente carcinógenos (VPH68), así como posiblemente carcinógenos (PVH 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, y 85) ²⁻³.

Evidencia publicada sugiere que genotipos dentro de las tres categorías, se vinculan con cáncer a nivel de boca y faringe ⁴⁻⁵.

La prevalencia de la infección y la distribución de los genotipos virales dependen del tipo y localización de las lesiones que produce el VPH en la cavidad oral. Papilomas escamosos, hiperplasias y condilomas, se asocian más frecuentemente con la infección por genotipos de bajo riesgo oncogénico, en tanto que las leucoplaquias y eritroplaquias se consideran como lesiones pre-malignas, vinculándose con la infección por genotipos carcinógenos, como el VPH 16, solo o en combinación con otros genotipos dentro de esa categoría, u otras categorías ⁶.

Información obtenida a partir del estudio de muestras genitales, sugiere una elevada prevalencia de la infección por VPH, con una distribución de genotipos peculiar, entre la población Ecuatoriana⁷. En cuanto a la cavidad oral, se cuenta con escasa información al respecto, incluyéndose un estudio piloto realizado en 53 muestras con diagnóstico de cáncer de lengua, de los cuáles 22 (42%) resultaron positivos para VPH, con una distribución que

incluyó a los genotipos 33, 67 y 58, como los más frecuentemente identificados ⁸.

Debido a la poca información disponible, con relación al impacto de la infección por VPH a nivel local, fue el propósito del presente estudio de tipo transversal, determinar la distribución de 32 genotipos orales de VPH, en 200 muestras oro-faríngeas sometidas a genotipificación, en el laboratorio de Biología Molecular, del Instituto Oncológico Nacional, Matriz Guayaquil, durante el período 2018-2019.

3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cómo se distribuye y cuan prevalente resulta, la infección oral por VPH y sus genotipos en la muestra poblacional de estudio?

4.- PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Qué genotipos de VPH se asocian con manifestaciones orales con mayor frecuencia?
2. ¿Cuán prevalente resulta la infección por VPH en la muestra poblacional de estudio?
3. ¿Qué tipos de lesión oral muestran una mayor distribución de genotipos de VPH?
4. ¿Qué áreas anatómicas de la cavidad oral muestran una mayor distribución de genotipos de VPH? (topografía)
5. ¿Cuál es la distribución de los genotipos de VPH en relación al género y grupo etario?

5.- JUSTIFICACION

El presente trabajo se ve justificado por la escasa información local publicada al respecto y porque los datos a obtenerse, contribuirían a mejorar las políticas de prevención, entre ellas la vacunación.

6.- VIABILIDAD

Este proyecto es viable, porque cuenta con el apoyo del Departamento de Biología Molecular, del Instituto Oncológico Nacional (SOLCA Matriz Guayaquil).

También se tiene a disposición la Biblioteca general de la UCSG, si como también acceso a una biblioteca virtual de donde se obtuvo información

mediante buscadores de literatura biomédica como: PUBMED, COCHRANE LIBRARY Y SCIENCE DIRECT.

7.- OBJETIVO GENERAL

Determinar la distribución de genotipos de VPH y su prevalencia, en la población a estudiarse.

8.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Calcular cual es prevalencia de la infección oral por VPH en la muestra poblacional de estudio.
2. Determinar que genotipos de VPH se asocian con manifestaciones orales.
3. Identificar los tipos de lesión oral que muestran una mayor distribución de genotipos de VPH.
4. Indicar las áreas anatómicas que muestran una mayor distribución de genotipos de VPH.
5. Especificar qué grupo etario y género de pacientes tienen relación con la distribución de genotipos de VPH.

9.- OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

1. Cómo se distribuyen los genotipos de VPH identificados.

Base de datos, genotipificación

2. ¿Cuán prevalente resulta la infección por VPH en la muestra poblacional en estudio?

Base de datos, genotipificación

3. ¿Qué genotipos de VPH se asocian con manifestaciones orales con mayor frecuencia?

Genotipos de VPH –Amplificación de ácidos nucleicos y genotipificación

4. ¿Qué tipos de lesión oral muestran una mayor distribución de genotipos de VPH?

Tipos de lesión oral – base de datos / Amplificación y genotipificación

5. ¿Qué áreas anatómicas de la cavidad oral muestran una mayor distribución de genotipos de VPH? (topografía)

Áreas Anatómicas de Cav. Oral / Genotipos de VPH – Genotipificación

6. ¿Cuál es la distribución de los genotipos en relación al género y grupo etario?

Lesión identificada, grupo etario y género – Genotipos, genotipificación

DENOMINACIÓN DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	DIMENSIÓN DE LA VARIABLE	INDICADORES
<i>Variable Dependiente</i>			
Infección oral por VPH	<p>El virus del papiloma humano (VPH), frecuentemente vinculado con verrugas genitales y el cáncer de cuello uterino, se reconoce cada vez más como una causa de infecciones que comprometen la mucosa oral. Puede estar asociado con diferentes enfermedades de la cavidad oral. Cuando la mucosa bucal se considera normal, el epitelio puede servir como un contenedor de HPV que se activarían en algún momento e inducen lesiones (Sánchez et al 2010) [2]. Un gran número de diferentes enfermedades orales puede estar asociado con VPH oral, pero rara vez causan lesiones (Pereira et al 2010) [3]. Las lesiones pueden variar desde verrugas benignas, que son mucho más comunes, a lesiones malignas (Syrjänen, 2010) [1].</p>		
<i>Variables Independientes</i>			
Virus del papiloma humano	<p>El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de un grupo de virus ADN heterogéneo llamados papillomaviridae; este virus, es causante de múltiples lesiones hiperplasias, verrugosas y papilomatosas</p>	<p>Esta variable va a ser medible por medio de pruebas moleculares basadas en sondas de ADN y se aplicara cuando esté ausente y presente.</p> <p>PRC tiempo real es una amplificación de ácidos nucleicos cuantitativa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ presente ○ ausente

de

Las células
epiteliales de
piel y
mucosas.

Tiene un
tamaño
aproximado de
50 nm de
diámetro. Su
única

molécula de
ADN de doble
cadena,
presenta
aproximadame
nte

8,000 pares de
bases.

**(CHAIRESZ et
al 2015) [5].**

Genotipos de VPH

Existen más de 120 tipos de VPH, de solo 100 se conoce su secuencia genómica completa (García-Cuellar et al., 2004). Los dos

Esta variable va a ser medible por medio de Métodos moleculares que permiten tipificar los genotipos mediante hibridación reversa.

Hibridación reversa es hibridar el material amplificado con sondas específicas para cada

Grupo I	o 16	Grupo II
A	o 18	A
	o 31	
	o 33	
	o 35	
	o 39	
	o 45	
	o 51	
	o 52	
	o 56	
	o 58	
	o 59	

géneros de genotipo estudiado, los VPH más importantes son los papiloma virus alpha (α) y los beta (β), la mayoría de los virus infectan el área genital pertenecen al género alpha (Lizano et al., 2009), según sus características clínicas, los VPH pueden subdividirse en mucosa (Castillo, 2011).

CLASIFICACION POR RIESGO IARC

Grupo I A incluye los genotipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59

Grupo II A incluye al genotipo 68, considerado como probablemente carcinógeno

Grupo III B incluye los genotipos 26,30,34,53,66,67,69,70,73,82 y 85 clasificados como posiblemente carcinogénicos.

○ 68	Grupo III B	○ 26 ○ 30 ○ 34 ○ 53 ○ 66 ○ 67 ○ 69 ○ 70 ○ 73 ○ 82 ○ 85
------	----------------	--

Lesiones de la cavidad oral

La infección oral por VPH Se medirá con un examen bucal.

puede estar asociada con diferentes enfermedades de las cavidades A través del examen bucal, se podrán identificar cambios (patológicos y no patológicos) en la mucosa oral. El examen

- Condyloma acuminatum
- Verruca vulgaris (Common wart)
- Oral squamous papiloma
- Focal epithelial

orales. La bucal debe realizarse infección oral considerando las medidas por VPH universales para el puede control de infecciones, y considerarse siguiendo siempre la una molestia misma rutina, con más que una adecuada iluminación y enfermedad usando el espejo plano o grave, excepto abre lenguas desechables, en algunas gasas para la retracción circunstancias de la lengua, cubre bocas en las que se y guantes.

que cree que los virus son la causa del carcinoma oral

La infección por VPH de células varía desde lesiones escamosas. asintomáticas a visibles, Las lesiones que pueden ser benignas orales por o malignas (**Syrjänen** et VPH pueden al, 2010) [1]. Las dar lugar a manifestaciones orales diferentes más comunes se describen a continuación:

Apariencia, desde lesiones benignas, hiperplásicas, papilomatosas o verrugosas hasta cambios carcinomatosos. (**Kumaraswa**

hyperplasia (Heck disease)

- Oral lichen planus
- Oral leukoplakia
- Oral verrucous carcinoma
- Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

Lesiones orales asociadas con el VPH

La infección por VPH de células varía desde lesiones escamosas. asintomáticas a visibles, Las lesiones que pueden ser benignas orales por o malignas (**Syrjänen** et VPH pueden al, 2010) [1]. Las dar lugar a manifestaciones orales diferentes más comunes se describen a continuación:

1. Condiloma acuminado

Nódulos pequeños rosáceos o blanquecinos que proliferan en proyecciones papilares que pueden ser pediculares o sésiles. Las

my et al, superficies del contorno
2011) [13]

presentan formas de coliflor
aún más evidentes que el
papiloma, principalmente
cuando convergen.

2. Verruca vulgaris (verruca común)

Esta verruga es un
crecimiento bien
circunscrito del epitelio
escamoso con
hiperqueratosis prominente,
dándole una superficie
blanca de guijarros o
papilar

3. Papiloma escamoso oral

Única lesión pequeña de
menos de 1 cm, con
crecimiento exofítico y una
base ancha o pedículo.

4. Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck)

Clínicamente se presenta
como múltiples pápulas
(3 - 10 mm) que tienden
a converger. Son
característicamente
nodulares, sésiles,
circunscritas, indoloras y
blandas en la mucosa
oral. El color puede
variar de rosa pálido a



mucosa normal



5. Liquen plano oral

Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y pueden presentarse en una amplia gama de formas: coliflor

Como, estriado o anular. La evolución a largo plazo de una lesión suele ser atrófica, y cuando la lesión se localiza en la lengua puede causar pérdida de papilas y modificar el gusto.

6. Leucoplasia oral

Estas lesiones pueden ser homogéneamente blanco, o asociado con las úlceras. Otro lugar común es la encía, piso de boca y de la cresta alveolar y una causa traumática o asociada a la candidiasis.

7. Carcinoma verrucoso oral

Aparece con crecimiento exofítico lento, dando como resultado lesiones verrucosas de coliflor, con placas blancas, normalmente extensas y con lesiones hiperqueratósicas bien delimitadas [16,17]. Está bien circunscrito, es invasivo solo en la superficie, con baja probabilidad de metástasis.

8. Carcinoma de células escamosas oral (OSCC)

Lesiones nodulares o ulcerativas, con

características exofíticas o ulceroproliferativas [14]. En etapas más avanzadas, las lesiones presentan un centro ulcerado, no bien definido con bordes duros. En este punto, pueden aparecer síntomas como pérdida de dientes, hemorragia, disartria, disfagia, odinofagia y otalgia.

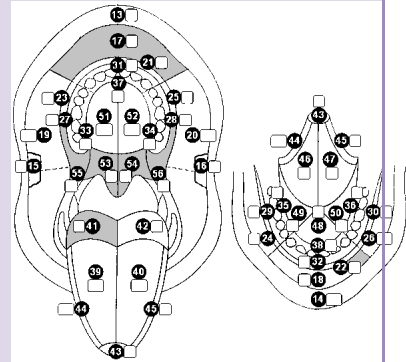
Distribución de genotipos de acuerdo al sitio anatómico

Frecuencia de detección de HPV en diferentes regiones de la mucosa oral. La topografía de la mucosa oral está codificada según los códigos de topografía oral modificados de la OMS por Roed-Petersen y Roenstrup. (Mrsvsk et al, 2013) [7]

Los genotipos se determinan por amplificación de ácidos nucleicos y genotificación en tanto que las lesiones se van a valora de acuerdo a la topografía de la cavidad oral. Pero se marcara en la Área Anatómica que observamos en el gráfico. Tenemos el borde bermellón - superior (13), inferior (14), comisuras labiales - derecha (15), izquierda (16), mucosa labial - superior (17), inferior (18), surcos labiales - superior (21), inferior (22), mejilla (mucosa bucal) - derecha (19), izquierda (20), surco

1	9	17	25	33	41	49
2	10	18	26	34	42	50
3	11	19	27	35	43	51
4	12	20	28	36	44	52
5	13	21	29	37	45	53
6	14	22	30	38	46	54
7	15	23	31	39	47	55
8	16	24	32	40	48	56

bucal -superior derecho (23) inferior (24), surco bucal - superior izquierdo (25) inferior (26), encía superior o borde alveolar edéntulo bucalmente - derecho (27), izquierdo (28), inferior



gingiva o cresta alveolar edéntula - derecha (29), izquierda (30), encía anterior superior y borde edéntulo labialmente (31), encía anterior inferior o borde edéntulo labialmente (32), encía posterior superior o borde alveolar edéntulo palatalmente - derecho (33), izquierdo (34), encía posterior inferior o borde alveolar edéntulo lingual - derecho (35), izquierdo (36), encía anterior o borde edéntulo palatalmente (37), y lingual (38), dorso de la lengua - derecha (39), izquierda (40), base de la lengua - derecha (41), izquierda (42), punta de la lengua (43), lengua de la lengua - derecha (44), izquierda (45), superficie

de la lengua la lengua - derecha (46), izquierda (47), piso frontal de la boca (48), piso lateral de la boca - derecha (49), izquierda (50), paladar duro - derecha (51), izquierda (52), paladar blando - derecha (53), izquierda (54), pilar tonsilar anterior - derecho (55), izquierdo (56); la escala de colores indica la frecuencia de positividad de HPV en las ubicaciones respectivas; para regiones con menos de 3 muestras analizadas la frecuencia no fue calculada; las regiones simétricas se contaron como una para el análisis. (Mrsvsk et al, 2013) [7]

Variable Interviniente

Genero	Sexo biológico al que una persona pertenece. (Organización Mundial de la Salud)	Se dimensionara de acuerdo al género del paciente. Características somáticas propias de su genero	Sexo: ○ Masculin o ○ Femenin o
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. (Real Academia	Se dimensionara según la edad que tenga el	Pacientes de: ○ 15 a 30 años

Española, Asociación de paciente.
Academias de la Lengua.
Diccionario de la lengua
española, 23. Ed., Edición
del Tricentenario. Madrid:
España, 2014)

- 30 a 45 años
- 45 a 60 años

10.- VARIABLES

DIVISIÓN DE LAS VARIABLES

Dependientes

- Infección oral por VPH

Independientes

- Virus del papiloma humano
- Genotipos de VPH
- Muestras recolectadas
- Lesiones de la cavidad oral
- Sitios anatómicos

Intervinientes

- Género
- Edad

11. MATERIALES Y METODOS

MATERIALES:

- Base de datos
- Hojas de recolección de datos

MATERIALES TECNOLOGICOS

- Computadora
- Impresora

RECURSOS DEL LABORATORIO

- Medios de PCR
- Reactivos de PCR
- Termocicladores

LUGAR DE ESTUDIO

- El estudio se realizará en el departamento de Biología Molecular del Hospital de SOLCA de donde se obtendrá información a partir de las muestras estudiadas

• CRONOGRAMA DE EJECUCION DE LA INVESTIGACION

ACTIVIDAD	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4
Revisión bibliográfica	X	X	X	X
Prueba piloto				
Recolección y tabulación de datos			X	
Resultados				X
Entrega del trabajo				X

RECURSOS EMPLEADOS.-

RECURSOS HUMANOS:

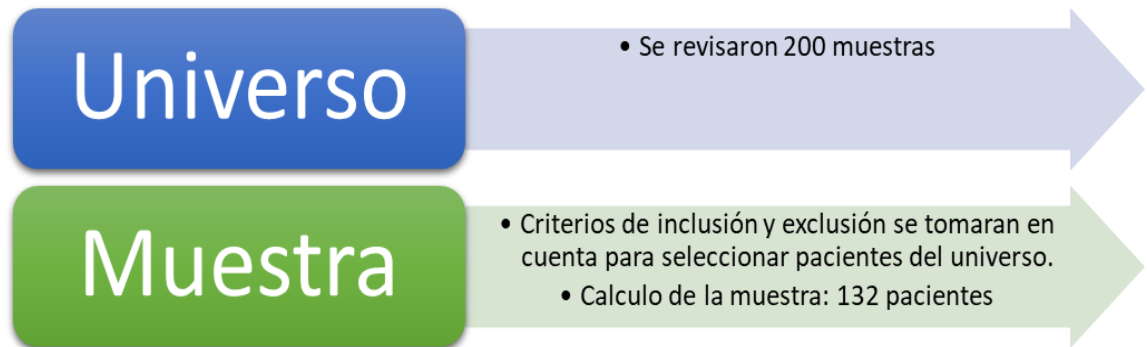
- Investigador: Nathalie Molineros
- Tutor: Dr. Gustavo Garcia
- Asesor estadístico: Dra. Estefanía Ocampo

RECURSOS FISICOS:

- Laboratorio de biología molecular de SOLCA

UNIVERSO Y MUESTRA

Estará conformada por todas las muestras recibidas para su estudio por genotipificación, en el Laboratorio de Biología Molecular de SOLCA, Matriz Guayaquil, durante el período 2018-2019.



Calcula el tamaño de la muestra

Tamaño de la población ?	Nivel de confianza (%) ?	Margen de error (%) ?
<input type="text" value="200"/>	<input type="text" value="95"/>	<input type="text" value="5"/>

Tamaño de la muestra

132

<https://es.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>

CRITERIOS DE INCLUSION DE LA MUESTRA

Muestras de lesiones orales, obtenidas por biopsia

Muestras de lesiones orales, obtenidas de tejidos parafinados

Muestras de lesiones orales, obtenidas por cepillado o hisopado.

En el caso de muestras frescas, las mismas deberán tomarse en medios para PCR.

CRITERIOS DE EXCLUSION DE LA MUESTRA:

Muestras frescas, no recolectadas en medios para PCR.

Muestras que no correspondan a cavidad oral.

Métodos. -

Se procedió a la búsqueda de artículos de los últimos 10 años, utilizando las palabras claves: VPH, virus del papiloma humano, lesiones orales. Se obtuvo información mediante buscadores de literatura biomédica como: PUBMED, COCHRANE LIBRARY, SCIENCE DIRECT.

Será una investigación de tipo transversal.

- Será una investigación Observacional, transversal, porque la condición estudiada y la exposición serán medidas al mismo tiempo.

PROCEDIMIENTOS:

1. Se realizará una carta dirigida a las autoridades del Hospital de SOLCA solicitando permiso para realizar una rotación por el Departamento de Biología Molecular del Hospital de SOLCA.
2. Se procederá a la selección de los datos a recolectarse, a partir del diagnóstico diario, de acuerdo a los parámetros de inclusión y exclusión.
3. No se requerirá de un consentimiento informado, ya que se trabajará con datos recolectados, a partir de la investigación de muestras incluidas en diagnóstico de rutina, sin incluir información alguna que vincule los pacientes con sus muestras.
4. Se anotará la información de interés en la hoja de recolección de datos
5. Se analizará el ingreso y tabulación de datos
6. Se realizarán análisis estadísticos descriptivos y de ser posible, de correlación.
7. Realización de tablas y gráficos de los resultados que nos permitirán el análisis de los datos
8. Se procederá a comparar nuestros resultados con los resultados de otros autores.
9. Se emitirán las conclusiones del trabajo

REFERENCIAS

1. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus related-cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer. 2012; 12:30.

2. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 2;103(5):368-83.
3. Franceschi S, Howell Jones R, Snijders PJF and Clifford GM. Human Papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011 Feb 15;128(4):927-35
4. Fakhry C, Sugar E, D'Souza G, et al. Two-Week versus Six Month Sampling Interval in a Short Term Natural History Study of Oral HPV Infection in an HIV positive Cohort. *Plos One* 2010; 5 (7):e11918
5. Panonne G, Santoro A, Papagerakis S, et al. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer* 2011;6:4.
6. Barroso H, de Oliveira P, Resende D, Bittencourt J, Azevedo A, Romero M, et al. Oral HPV Related Diseases: A Review and an Update, In trends in Infectious Diseases. In tech. 2014
7. García GD, García Rodríguez LK, Burgos Galarraga RI, Almeida Carpio F, Ruiz Cabezas JC. Genotypes Distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. *Rev Bras Epidemiol.* 2016 Mar;19(1):160-6.
8. Syrjänen, S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010; 21(7) 243-5.
9. Sánchez-Vargas LO, Díaz-Hernández C, Martínez-Martínez A. Detection of Human Papilloma Virus (HPV) in oral mucosa of women with cervical lesions and their relation to oral sex practices. *Infect*

Agent Cancer 2010; 4; 5(1):25.

10.Pereira CM, Melo LG, Correa MM et al. Oral HPV infection in a bone marrow transplantation patient: a case report with atypical clinical presentation and unexpected outcome. Braz J Infect Dis 2010; 14(1):89-91.

11.Cavazza M, Correnti M. Pruebas moleculares para la detección del virus papiloma humano. Dermatología Venezolana. Vol. 42, Nº 3, 2004.

CHAIREZ P. VEGA M. et al Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: Revisión y actualización de la literatura. Int. J. Odontostomat., 9(2):233-238, 2015



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Molineros Yagual Estefanía Nathalie**, con C.C: # **0918284738** autor/a del trabajo de titulación: **Distribución de genotipos de VPH, en muestras orofaríngeas de pacientes ecuatorianos, atendidos en Solca-Guayaquil 2018-2019** previo a la obtención del título de **Odontóloga** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **20 de marzo de 2019**

f. _____

Nombre: **Molineros Yagual Estefanía Nathalie**

C.C: **0918284738**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Distribución de genotipos de VPH, en muestras orofaríngeas de pacientes ecuatorianos, atendidos en Solca-Guayaquil 2018-2019		
AUTOR(ES)	Molineros Yagual Estefanía Nathalie		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	García Muentes Gustavo David		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de ciencias medicas		
CARRERA:	Odontología		
TÍTULO OBTENIDO:	Odontóloga		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	20 de marzo de 2019	No. DE PÁGINAS:	34
ÁREAS TEMÁTICAS:	Patología/Periodoncia		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	VPH oral, VPH Ecuador, muestras oro-faríngeas,		

RESUMEN/ABSTRACT **Introducción:** El Papiloma Virus Humano se considera como factor causal necesario para el desarrollo de varios tipos de cáncer, entre ellos el carcinoma oro-faríngeo. En el Ecuador se cuenta con escasa información disponible, respecto a su prevalencia en la cavidad oral. Determinar la distribución de sus genotipos contribuiría a mejorar las estrategias de prevención disponibles **Objetivo:** Determinar la distribución de 32 genotipos de VPH, en 158 muestras oro-faríngeas sometidas a genotipificación, en el laboratorio de Biología Molecular, del Instituto Oncológico Nacional, Matriz Guayaquil, durante el período 2018-2019. **Materiales y métodos:** El presente estudio de tipo transversal incluyó datos sobre 158 muestras orales (157 papilomas escamosos y una hiperplasia epitelial focas) incluidas en diagnóstico molecular de rutina, las mismas que fueron procesadas para la detección del ADN viral utilizando una técnica de hibridación reversa. Se estimó la prevalencia general de la infección, así como también la prevalencia de acuerdo al género. La distribución de los genotipos individuales se expresó como contribución relativa (total del genotipo, para el total de casos positivos) **Resultados:** La prevalencia general de la infección oral por VPH correspondió al 22.15% (35/158 casos), incluyendo a los genotipos 6, 16, 11 y 18 como los más frecuentemente identificados. Las muestras de origen masculino mostraron una mayor prevalencia (23/92 muestras versus 12/66 muestras o 0.25/0.18, PR 1,66), con una contribución mayor en el caso de los genotipos 6, 16, 11 y 51. Los genotipos 6, 71, 33 y 26 contribuyeron más entre las muestras de origen femenino. **Conclusiones:** La distribución de genotipos obtenida obliga a revisar las estrategias de prevención disponibles. La prevalencia mayor entre las muestras de origen masculino sugiere incluir a los varones en los programas de vacunación.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono:+593-995455871	E-mail: nattefy07@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Pino Larrea José Fernando	
	Teléfono: +593-993682000	
	E-mail: jose.pino@cu.ucsg.edu.ec	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	