

## **Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador**

Human papillomavirus infection among women from Cañar Canton in  
Ecuador

Julia Irma Carrión Ordóñez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0395-9762>

Yudira Soto Brito<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2426-9517>

Maritza Pupo Antúnez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5867-9760>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Cuenca, Departamento de Docencia e Investigación. Cuenca, Ecuador.

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), Departamento de Virología, Laboratorio de Enfermedades de Transmisión Sexual. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad de La Habana, Facultad de Biología, Departamento de Virología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [yudira@ipk.sld.cu](mailto:yudira@ipk.sld.cu); [yudira@infomed.sld.cu](mailto:yudira@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** Existen pocos estudios sobre la circulación del virus del papiloma humano en mujeres ecuatorianas, particularmente residentes en el Cantón Cañar.

**Objetivo:** Determinar la circulación del virus del papiloma humano, las alteraciones en la citología cérvico-vaginal de mujeres cañaríes y el comportamiento de algunas variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas.

**Métodos:** Estudio analítico de corte transversal desde julio 2017-septiembre 2018. Se colectaron células cervicouterinas de 100 mujeres entre 15 y 55 años de edad para determinar la infección viral y alteraciones citológicas. Se investigó la asociación entre variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas con la infección viral.

**Resultados:** El 51 % (51/100) de las mujeres examinadas resultó positivo al virus, con predominio de los genotipos oncogénicos. El genotipo 31 fue el más frecuente (56,9 %; 29/51), seguido por el genotipo 58 (43,1 %; 22/51). Las mujeres mayores de 50 años, tenían

una probabilidad menor de estar infectadas (3,9 %; 2/51). La probabilidad de infección fue mayor en mujeres solteras, con antecedentes de infecciones de transmisión sexual, que padecían procesos cervicales inflamatorios, y en las fumadoras. La infección con genotipo 66 estuvo asociada al uso de anticonceptivos hormonales (53,3 %; 8/15);  $p= 0,045$ ,  $RP= 3,08$   $IC95\%$  (1,00-9,46). Se obtuvo el 97 % de citologías negativas para malignidad; no se diagnosticaron casos con lesiones de alto grado.

**Conclusiones:** La elevada prevalencia de infección con genotipos oncogénicos en contraste con la baja frecuencia de citologías positivas, indica la necesidad de implementar programas eficientes para la detección precoz del cáncer cervicouterino en la población del Cañar y divulgar campañas de educación sexual y reproductiva.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano; citología cérvico-vaginal; El Cañar; Ecuador.

## ABSTRACT

**Introduction:** Few studies are available about the circulation of human papillomavirus among Ecuadorian women, particularly those from Cañar Canton.

**Objectives:** Determine the circulation of human papillomavirus, alterations in the cervical-vaginal cytology of women from Cañar Canton, and the behavior of some sociodemographic and clinical-epidemiological variables.

**Methods:** An analytical cross-sectional study was conducted from July 2017 to September 2018. Cervical cells were collected from 100 women aged 15-55 years to determine viral infection and cytological alterations. An analysis was performed of the relationship of sociodemographic and clinical-epidemiological variables to viral infection.

**Results:** Of the women examined, 51% (51/100) tested positive for the virus, with a predominance of oncogenic genotypes. Genotype 31 was the most common (56.9%; 29/51), followed by genotype 58 (43.1%; 22/51). Women aged over 50 years had a lesser probability of being infected (3.9%; 2/51). Infection probability was greater among single women, with a history of sexually transmitted infections, who suffered from inflammatory cervical processes, and smokers. Infection by genotype 66 was associated to the use of hormonal contraceptives (53.3%; 8/15);  $p= 0.045$ ,  $PR= 3.08$   $CI95\%$  (1.00-9.46). Of the sample cytologies, 97% were negative for malignancy; no case was diagnosed of high-grade lesions.

**Conclusions:** The high prevalence of infection by oncogenic genotypes, as opposed to the low frequency of positive cytologies, points to the need to implement efficient programs

aimed at early detection of cervical cancer in the population of Cañar Canton, as well as sexual and reproductive education campaigns.

**Keywords:** human papillomavirus; cervico-vaginal cytology; Cañar Canton; Ecuador.

Recibido: 27/09/2019

Aceptado: 16/12/2019

## Introducción

La infección con el virus del papiloma humano (VPH) es la condición necesaria para el surgimiento y desarrollo del cáncer cervicouterino (CaCu) y en general, es la principal causa de las neoplasias de la zona anogenital. Cerca de 200 genotipos de VPH se describen hasta la fecha y aproximadamente de 15 a 19 son considerados de alto riesgo (VPH-AR), de acuerdo con su potencial oncogénico.<sup>(1)</sup> El VPH tipo 16 y el VPH 18 son los genotipos oncogénicos más frecuentemente asociados a lesiones precancerosas y al cáncer cervical.<sup>(2)</sup> De acuerdo con los pocos estudios realizados en América del Sur, además del VPH 16 y el VPH 18, el VPH 58 es otro de los VPH-AR encontrados con mayor frecuencia en la región. Este último tipo se ha detectado en el centro y norte de Brasil, Argentina, Colombia y Ecuador.<sup>(3,4,5,6)</sup>

La citología cérvico-vaginal, o técnica con tinción de Papanicolaou, permite la detección de lesiones premalignas y malignas, proporciona información sobre el estado hormonal y la presencia de infecciones por microorganismos en el cuello uterino. Constituye el principal ensayo reconocido y utilizado por los programas de control y prevención del CaCu.<sup>(7)</sup>

El CaCu es la segunda neoplasia más común en mujeres de América Latina, con 68 818 casos anuales. Bolivia constituye el primer país latinoamericano con mayor tasa de mortalidad debido a esta afección, seguido de Perú y Ecuador.<sup>(8)</sup>

De acuerdo con los datos del Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA, 2010), en el Ecuador, el CaCu es considerado uno de los tipos de cáncer más frecuente en la población femenina y el grupo de mayor riesgo se encuentra entre los 30 y los 64 años de edad.<sup>(9)</sup> Aproximadamente, 20/100 000 mujeres padecen este tipo de cáncer en el Ecuador y se presentan 1 200 casos nuevos anualmente. Según las cifras del

Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC, 2011), de esas mujeres, 300 fallecen por esta causa.<sup>(9)</sup>

En Ecuador, según los datos publicados por la Organización Panamericana de la Salud, hasta el año 2013, la cobertura de la citología es muy baja, aproximadamente un 28 %. Además, el Ministerio de Salud no ha actualizado las guías de tamizaje del CaCu, desde el año 1999. Hasta el momento no están incluidas técnicas moleculares para la detección del VPH, ni la vacunación contra este agente y hasta la fecha, se mantiene solamente el uso de la citología convencional mediante la técnica de Papanicolaou.<sup>(9)</sup>

En Ecuador son muy escasas las investigaciones enfocadas a la detección de VPH y lesiones citológicas en grupos de poblaciones vulnerables, desde el punto de vista socioeconómico, como las comunidades alejadas de las grandes urbes. El Cantón Cañar se encuentra en la región sur del Ecuador, situado en la región andina y en la provincia del mismo nombre y es el cantón más grande de la provincia. Los índices de pobreza son elevados, la población femenina representa el 53,9 % y solo un 22,6 % del total de habitantes reside en la zona urbana. El 30 % de la población femenina es analfabeta y sufre las consecuencias de las deficiencias en la infraestructura sanitaria, difícil acceso a los servicios de salud, tradiciones socioculturales y religiosas propias de los pueblos originarios que pudieran influir en la aparición y desarrollo de diversas afecciones cervicouterinas, asociadas o no, a la infección con VPH.<sup>(8)</sup>

Por lo antes expuesto, este trabajo tiene como objetivo de determinar la circulación del virus del papiloma humano, las alteraciones en la citología cérvico-vaginal de mujeres cañaríes y el comportamiento de algunas variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas.

## **Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, entre julio de 2017 y septiembre de 2018. El universo estuvo constituido por todas las mujeres entre 15 y 55 años de edad, residentes en el área urbana del Cantón Cañar del Ecuador, que accedieron a participar en la investigación, en el periodo definido previamente y que cumplieron con los criterios de inclusión. La muestra quedó constituida por 100 mujeres de las cuales se tomaron muestras cervicouterinas para determinar la presencia de infección por VPH, de lesiones intraepiteliales y otras alteraciones cérvico-vaginales; así como las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.

Según criterio de inclusión se incluyeron mujeres con edades comprendidas entre 15 y 55 años, sexualmente activas y que dieran su consentimiento de participación en la investigación.

Como criterio de exclusión se tuvo en cuenta: embarazo en curso, haber recibido tratamientos o procedimientos ginecológicos 3 meses antes de la prueba y haber tenido relaciones sexuales 48 h antes de la prueba o tacto genital previo. También se consideró como criterio de exclusión, el uso de ciertos fármacos que podrían afectar el resultado de la prueba citológica o de la detección viral, como la colchicina, los estrógenos, la podofilina, los progestágenos y el nitrato de plata.<sup>(10)</sup>

La toma de la muestra se realizó primeramente para la citología cérvico-vaginal, mediante la técnica convencional.<sup>(11)</sup>

Las muestras clínicas para el análisis citomorfológico fueron los extendidos de células cervicouterinas, clasificados como útiles para la realización de la citología cérvico-vaginal. Las citologías satisfactorias se clasificaron, según el sistema de Bethesda 2014.<sup>(12)</sup>

Las muestras clínicas para la detección de VPH fueron colectadas inmediatamente después de realizar los extendidos de células para la realización de la citología cérvico-vaginal y consistieron en cepillados endocervicales. Una vez obtenidas las muestras, se mantuvieron en la solución comercial SurePath (Becton Dickinson, Sparks, MD, EEUU) que es destinada a la preservación, traslado y almacenamiento de muestras para citología en base líquida y para la detección del VPH.<sup>(13)</sup> Las muestras se conservaron a -20 °C hasta su procesamiento.

### **Prueba de Papanicolaou**

Los hallazgos y posteriormente la clasificación de los resultados se interpretaron utilizando la terminología del Sistema Bethesda 2014.<sup>(12)</sup> Una prueba de Papanicolaou es positiva si se observan: células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL), células escamosas de significado indeterminado en las que no se excluye una lesión de alto grado (ASC-H), lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL), carcinoma de células escamosas, células glandulares de significado indeterminado (ASG-US), células glandulares atípicas, posiblemente neoplásicas, adenocarcinoma endocervical *in situ* y adenocarcinoma.<sup>(12)</sup>

### **Extracción del ADN**

Se realizó la homogenización de las suspensiones celulares, mediante agitación vigorosa. La solución comercial SurePath, en la que se preservaron las muestras, fue utilizada para la citología en base líquida y contenía formaldehído. Por ello, se realizaron tratamientos

sucesivos con calor para facilitar la obtención y calidad del ADN, según se ha publicado previamente.<sup>(13)</sup> La extracción se llevó a cabo con el estuche comercial QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Alemania) según el protocolo para células y tejidos y las indicaciones del fabricante. El ADN obtenido se diluyó en 100 µL de tampón de elusión y se almacenó a -20 °C hasta la realización de la detección de VPH.

### **Detección y genotipado de VPH mediante microarreglos de baja densidad**

La detección y genotipado de VPH en las muestras estudiadas fue realizada utilizando el estuche comercial CLART® HPV 2 (Genómica, España), siguiendo las instrucciones del fabricante. Esta técnica detecta la presencia de los 35 genotipos de VPH con mayor importancia clínica, en muestras cervicouterinas; VPH-BR: VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 85 y 89; VPH-AR: VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, según el criterio de la Agencia Internacional de Investigaciones del Cáncer (IARC).<sup>(14)</sup>

### **Análisis de la información**

Todos los datos personales, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio de cada paciente se almacenaron en una base de datos en Excel. Para el análisis de las diferentes variables fue aplicado el paquete estadístico SPSS versión 19.0 (IBM Inc., Berkeley, CA, EE. UU.). La asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas y la infección por VPH se analizó mediante tablas de contingencia y la prueba estadística de chi cuadrado ( $X^2$ ). Se consideraron significativos los valores de razón de prevalencia (RP) > 1 y  $p < 0,05$ ; estimándose intervalos de confianza con un nivel de confiabilidad del 95 %.

### **Aspectos éticos**

Las mujeres acudieron a la convocatoria para participar en el estudio a través de la divulgación de la iglesia local del Cañar, reuniones con los dirigentes comunitarios, avisos y comunicaciones colocadas en espacios libres de la comunidad, manteniendo los aspectos éticos y legales. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de las mujeres para participar en la investigación. Se comunicó que la investigación se realizaría teniendo en cuenta todos los principios éticos de la medicina actual. Para ello se tuvieron en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki sobre la investigación clínica en humanos.<sup>(15)</sup> La investigación fue evaluada y aprobada por la comisión de ética de la Universidad de Cuenca, Ecuador.

## Resultados

La mayoría de las mujeres estudiadas estaba alrededor de los 39 años de edad y tenía un nivel de escolaridad por encima del nivel primario. El mayor porcentaje de estas mujeres estaba casada, con vínculo laboral y con hábitos alimenticios sanos. Se evidencia que casi un tercio de estas mujeres tenía adicción por el consumo de cigarrillos (tabla 1).

**Tabla 1** - Datos sociodemográficos y epidemiológicos de las mujeres estudiadas

Variable	Grupos o rangos	Totales N= 100 (n= %)
Edad en años Mediana= 39 años	<20	(1)
	20-30	(26)
	31-40	(27)
	41-50	(34)
	>50	(12)
Nivel educacional	Analfabeta	(4)
	Primaria	(36)
	Secundaria	(35)
	Universitaria	(25)
Situación ocupacional	Estudiante	(11)
	Ama de casa	(42)
	Agricultora	(9)
	Obrera	(26)
	Profesional	(12)
Estado civil	Casada	(68)
	Soltera	(9)
	Divorciada	(7)
	Unión consensual	(12)
	Viuda	(4)
Consumo habitual de cigarrillos	Sí	(32)
Consumo de alcohol	Sí	(1)
Consumo de drogas	Sí	(0)
Alimentación sana	Sí	(68)

La mayor parte de las mujeres estudiadas tuvo la menarquia antes de los 14 años de edad y comenzó las relaciones sexuales entre los 16 y 20 años. Aproximadamente el 80 % tuvo más de un embarazo y más de un parto durante su vida reproductiva. Además, el 86 % refirió una sola pareja sexual en toda su vida sexualmente activa. Solo el 44 % de estas mujeres se había realizado alguna citología cérvico-vaginal en los últimos 5 años y cerca del 90 % tenía síntomas ginecológicos, con predominio de la leucorrea. En el 52 % de los casos se

detectaron procesos inflamatorios en el estudio citológico. Con respecto al uso de anticonceptivos, el 55 % de las mujeres refirió anticoncepción hormonal y el 96 % no uso del condón (tabla 2).

**Tabla 2** - Historia sexual y datos ginecológicos de las mujeres estudiadas

Variable	Grupos o rangos	Totales N=100 (n=%)
Edad de la menarquia en años	≤ 14	(83)
	≥ 15	(17)
Edad de inicio de las relaciones sexuales en años	≤ 15	(3)
	16-20	(84)
	> 20	(13)
Número de embarazos	0-1	(20)
	2-3	(52)
	≥ 4	(28)
Número de partos	0-1	(25)
	2-3	(54)
	≥ 4	(21)
Número de abortos	0-1	(93)
	≥ 2	(7)
Número de parejas sexuales referidas en los últimos dos años	1	(86)
	2-3	(11)
	≥ 4	(3)
Citologías cérvico-vaginales alguna vez, durante su vida sexualmente activa	Sí	(73)
Citologías cérvico-vaginales en los últimos cinco años	Sí	(44)
Resultado de la citología cérvico-vaginal actual	Negativa	(97)
	ASC-US	(2)
	LSIL	(1)
	ASC-H	(0)
	HSIL	(0)
Procesos inflamatorios en la citología cérvico-vaginal	Sí	(52)
Grado de inflamación en la mucosa cérvico-vaginal	Leve	(19)
	Moderado	(22)
	Severo	(11)
Atrofia cervical	Sí	(19)
Historia previa de ITS	Sí	(35)
Uso habitual del condón	Sí	(4)
Uso de anticonceptivos hormonales	Sí	(55)
Uso de anticonceptivos hormonales en años	1	(6)
	2-4	(31)
	≥ 5	(18)
Síntomas ginecológicos*	Leucorrea	(60)
	Prurito	(12)
	Metrorragia	(20)
	Ninguno	(8)

\*Pueden aparecer varios síntomas ginecológicos en una misma paciente.

En relación con la prueba de Papanicolaou, la calidad de las muestras fue satisfactoria en el 100 % de los casos. El 97 % de las muestras fueron negativas para malignidad y en el 3 % se identificaron alteraciones citológicas; dos casos con ASC-US y uno con lesión de bajo grado (LSIL). No se detectaron lesiones de alto grado.

Entre las citologías negativas para malignidad, el 50,5 % (49/97) tuvo algún patrón inflamatorio y un 26 % (19/97) presentó atrofia cervical. El 33 % (32/97) de los casos no mostró ningún tipo de alteración. Los casos con atrofia fueron detectados solamente en las mujeres mayores de 40 años, debido a los cambios en el estado hormonal del útero.

La presencia de inflamación leve se observó en el 19 %, mientras que los procesos inflamatorios moderados o severos, se detectaron en un 22 % y 11 %, respectivamente, del total de mujeres estudiadas; independientemente del grupo etario.

De las 100 mujeres examinadas, el 51 % (51/100) resultó positiva a uno o más genotipos de VPH.

En general, fueron identificados 26 genotipos diferentes, con un predominio casi absoluto de los genotipos oncogénicos, pues en todos los casos positivos se detectó, al menos, un genotipo de alto riesgo. El VPH 31 fue el genotipo más frecuente, identificado en el 56,9 % (29/51) de los casos positivos, seguido por el VPH 58 en el 43,1 % (22/51) (Fig. 1).

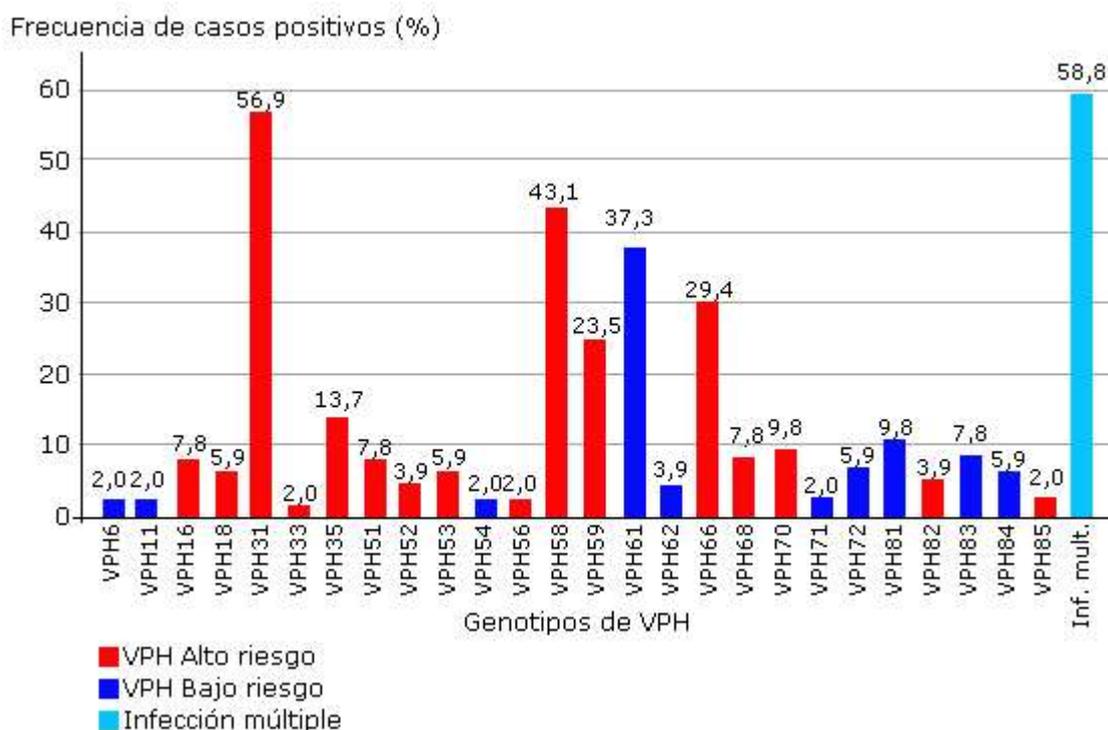


Fig. 1 - Frecuencia de genotipos de VPH detectados en mujeres estudiadas.

Los tipos de VPH-AR 66 y 59 se detectaron en el 29,4 % (15/51) y 23,5 % (12/51), de los casos positivos, respectivamente. Los genotipos VPH-BR se identificaron en menor proporción, en el 41,2 % (21/51) de los casos positivos, siempre coinfectando con genotipos de alto riesgo oncogénico.

Las infecciones con más de un genotipo de VPH se identificaron en el 58,8 % de los casos (30/51) y fueron mayoritariamente (73,3 %; 22/30) coinfecciones con más de tres tipos virales. El resto de las coinfecciones fueron con dos genotipos (Fig. 1).

El análisis evidenció que las mujeres mayores de 50 años de edad, tenían una menor probabilidad de estar infectadas (3,9 %; 2/51) con respecto al resto de las mujeres estudiadas. No se observaron diferencias entre el resto de los grupos etarios. Asimismo, las amas de casa mostraron una probabilidad menor de padecer infección con VPH (31,4 %; 16/51), al ser comparadas con el resto de las mujeres que formaron parte del estudio y que se dedicaban a diferentes labores fuera del hogar (tabla 3).

La frecuencia de infección fue significativamente mayor en las mujeres solteras (15,7 %; 8/51), en aquellas que tuvieron la menarquia a los 14 años o antes (98 %; 50/51) y en las que refirieron el consumo habitual de cigarrillos (47,1 %, 24/51). La historia de infecciones de transmisión sexual en etapas previas a la investigación (47,1 %, 24/51), también constituyó una variable asociada a la infección con VPH (tabla 3).

Se observó que las mujeres a las que se les diagnosticó la presencia de procesos inflamatorios en la mucosa cérvico-vaginal tuvieron una mayor probabilidad de estar infectadas con VPH (68,6 %; 35/51). Específicamente, las que mostraron un patrón inflamatorio severo tenían una probabilidad cinco veces mayor de presentar la infección viral (17,6 %; 9/51). El síntoma ginecológico más frecuente en las mujeres estudiadas fue la leucorrea, que además estuvo asociado de manera altamente significativa a la infección viral (80,4 %; 41/51) (tabla 3).

No se encontró asociación entre la infección por VPH y el resultado de la citología cérvico-vaginal o prueba de Papanicolaou, pues solo se diagnosticaron tres casos con algún tipo de lesión.

**Tabla 3** - Variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas asociadas a la infección con el virus del papiloma humano de las mujeres estudiadas.

Variable	Grupos o rangos	Totales N= 100 (n= %)	Positivo a VPH N=51 n %		Valor de p	RP (IC95%)
Edad en años	<20	1	1	2	0,510	0,55 (0,42-0,61)
	20-30	26	13	25,5	0,543	0,95 (0,39-2,32)
	31-40	27	17	33,3	0,109	1,95 (0,79-4,83)
	41-50	34	18	35,3	0,473	1,13 (0,49-2,58)
	> 50	12	2	3,9	0,011	0,16 (0,03-0,77)
Situación ocupacional	Estudiante	11	7	13,7	0,286	1,79 (0,49-6,55)
	Ama de casa	42	16	31,4	0,023	0,40 (0,18-0,91)
	Agricultora	9	5	9,8	0,526	1,22 (0,31-4,85)
	Obrera	26	14	27,5	0,457	1,17 (0,48-2,86)
	Profesional	12	9	17,6	0,070	3,29 (0,83-12,96)
Estado civil	Casada	68	33	64,7	0,307	0,73 (0,32-1,71)
	Soltera	9	8	15,7	0,018	8,93 (1,07-74,34)
	Divorciada	7	3	5,9	0,477	0,70 (0,15-3,32)
	Unión consensual	12	6	11,8	0,591	0,96 (0,27-3,19)
	Viuda	4	1	2,0	0,294	0,31 (0,03-3,05)
Edad de la menarquia en años	≤ 14	83	50	98	0,000	24,24 (3,07-191,65)
	≥ 15	17	1	2	0,000	0,04 (0,01-0,33)
Historia previa de ITS referida por la paciente	Sí	55	24	47,1	0,009	3,07 (1,29-7,31)
Hábito de fumar	Sí	32	24	47,1	0,001	4,56 (1,79-11,62)
Procesos inflamatorios en la citología cérvico-vaginal	Sí	40	35	68,6	0,001	4,12 (1,79-9,48)
Grado de inflamación en la mucosa cérvico-vaginal	Leve	17	11	21,6	0,341	1,41 (0,51-3,87)
	Moderado	18	15	29,4	0,056	2,5 (0,92-6,81)
	Severo	9	9	17,6	0,030	5,03 (1,03-24,64)
Síntomas ginecológicos	Leucorrea	60	41	80,4	0,000	6,47 (2,64-15,91)
Uso de anticonceptivos hormonales	Sí	55	33	64,7	0,037	2,25 (1,01-5,03)

## Discusión

El presente estudio se realizó en mujeres de la provincia del Cañar, las cuales residen en la zona más urbanizada de esta región. La mediana de la edad de las mujeres analizadas fue de 39 años, por lo que la mayoría estaba entre los 35 y 50 años. Es conocido que en edades mayores a los 35 años comienzan a detectarse una serie de alteraciones cervicouterinas asociadas a la presencia de infecciones persistentes con el VPH.<sup>(16)</sup>

Los resultados del estudio citológico mostraron la presencia de algún patrón inflamatorio leve, moderado o severo en las células cervicales del 52 % de las mujeres analizadas; mientras que la atrofia cervical se evidenció en el 19 %, y solo en las mayores de 40 años. Es decir, que las muestras que se informaron con atrofia se correspondían a las mujeres de mayor edad, que pudieran estar en la etapa premenopáusica, o utilizando terapias

hormonales. Estos factores pueden provocar una transformación del epitelio cervical, lo cual pudiera aumentar la susceptibilidad de la unión escamo-columnar para el desarrollo de los procesos neoplásicos asociados a la infección por VPH oncogénicos y otros procesos de transformación dependientes de hormonas. Estos hallazgos se han informado por otros autores que han demostrado incluso, que el efecto del tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas pudiera conllevar a cambios citológicos importantes en el epitelio cervical, coincidentes con lesiones escamosas y atipias celulares de significado indeterminado.<sup>(17)</sup>

En esta pesquisa, la mayor parte de las mujeres estudiadas (86 %) refirió una sola pareja sexual durante toda su vida sexualmente activa. Estudios similares en de América Latina han informado que más de un 50 % de las mujeres, con una edad promedio de 30 años, refieren una pareja sexual. Este resultado pudiera estar relacionado con las características socioculturales de esta población, la cual, a pesar de residir en el área más urbanizada del Cantón Cañar, obedece a rígidos preceptos en cuanto a la moral, la sexualidad y la familia.<sup>(18)</sup>

Con respecto a los síntomas ginecológicos más frecuentes identificados en la población estudiada, la leucorrea o flujo vaginal y la metrorragia se detectaron en el 80% de los casos. Muchas de estas mujeres son casadas y no acuden al ginecólogo por las razones socioculturales antes mencionadas.<sup>(18)</sup> En otros estudios realizados en poblaciones ecuatorianas se ha podido evidenciar que el síntoma ginecológico referido también con más frecuencia es el flujo vaginal.<sup>(19)</sup> Además, se ha encontrado relación entre las conductas promiscuas, fundamentalmente en los hombres. El hecho de tener varias parejas sexuales constituye uno de los principales factores de riesgo para la infección con agentes como el VPH, relacionado con una alta incidencia de cáncer cervical.<sup>(19)</sup>

Dentro de los hallazgos citológicos de acuerdo con la clasificación de Bethesda, se detectaron tres muestras con alteraciones; dos con ASC-US y una con LSIL. Algunas investigaciones realizadas, tanto en Ecuador como en otros países de Latinoamérica, indican que el porcentaje de ASC-US varía entre 0,6 % y 10,4 %; mientras que se informa LSIL entre 1,8 % y 4,5 %.<sup>(18,19)</sup> Se debe destacar que un alto porcentaje de las mujeres encuestadas no se habían realizado un estudio citológico anteriormente. La falta de mensajes sobre educación sexual en los medios de comunicación limita en gran medida sus conocimientos y percepción de riesgo para su salud sexual y reproductiva, la cual comúnmente está sujeta a la decisión del jefe del hogar, según preceptos machistas y patriarcales.<sup>(18,19)</sup> Por otra parte,

la citología es una prueba subjetiva y pobremente reproducible con sensibilidad limitada que requiere repeticiones para lograr la eficacia deseada.<sup>(20)</sup>

En esta investigación la frecuencia de infección por VPH fue superior al 50 %. Este valor es superior a lo que se ha reportado en mujeres sin patologías de cuello uterino. De acuerdo con un meta-análisis realizado en el 2010, que incluyó un millón de mujeres con citología normal, procedentes de 59 países y cinco continentes, la prevalencia de la infección cervical se mantiene en un rango de 1,6 % a 25 %, con una prevalencia global estimada de 11,7 %, aunque fue diferente según las regiones geográficas. La prevalencia del VPH se estimó en el 24 % en África Sub-Sahariana, en el este de Europa el 21,4 % y en Latinoamérica el 16,1 %. Los menores valores de prevalencia se encontraron en América del Norte (4,7 %) y el Oeste Asiático (17 %).<sup>(21)</sup>

Otro meta-análisis realizado por autores mexicanos incluyó 1425 muestras de mujeres con citología normal provenientes de México, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Suecia, Tanzania, Sudáfrica, Tailandia, Arabia Saudita y Australia; detectando una prevalencia de infección por VPH de 12,4 %.<sup>(22)</sup> El presente estudio muestra resultados diferentes a los obtenidos en Latinoamérica para mujeres con citología normal, pues la frecuencia de infección por VPH superior al 50 % es considerablemente elevada, con respecto a la mayoría de los estudios publicados. Incluso, análisis realizados en mujeres indígenas ecuatorianas informaron porcentajes de infección por VPH hasta del 30 %.<sup>(19)</sup> Además, en otros estudios realizados en mujeres indígenas de Argentina se observan cifras elevadas de infección por VPH, cercanas al 40 %, pues la prevalencia varía drásticamente dentro de las regiones de un mismo país y se han descrito diferencias significativas entre provincias o asentamientos.<sup>(23)</sup> Dichas cifras se ven modificadas por aspectos sociales, demográficos, culturales y epidemiológicos.

De la misma forma, la distribución de genotipos puede variar entre países o entre regiones de un mismo país. En esta investigación se pudo comprobar el predominio absoluto de los genotipos oncogénicos; sin embargo, los resultados muestran que el genotipo más frecuente fue el VPH 31 y no el 16, que se detectó en un bajo porcentaje. En estudios realizados en diferentes países latinoamericanos y a escala global, se ha demostrado que el genotipo más frecuente es el VPH 16, en todos los grupos etarios, tanto en mujeres con citología negativa como en las que presentan lesiones cervicales de diferente grado o CaCu.<sup>(24)</sup>

Los genotipos que se han detectado más frecuentemente después del VPH 16, han sido diferentes en cada área geográfica y en cada grupo etario. En esta investigación, los genotipos oncogénicos más frecuentes, después del 31, fueron el VPH 58, 66 y 59, mientras

que el VPH de bajo riesgo más común fue el genotipo 61. Los patrones de circulación pueden variar, por ejemplo, en estudios realizados en Brasil, los genotipos 56 y 39, siguen en frecuencia al 16.<sup>(24)</sup> En México, según los estudios más recientes, los genotipos más frecuentes son VPH 58, 31, 18, 70 y 35, después del 16.<sup>(25)</sup> Estos resultados y otros en todo el mundo, demuestran la particularidad en la circulación del VPH, por países o regiones geográficas. El hecho de que en las mujeres cañaríes estudiadas, predominaran los genotipos oncogénicos y en frecuencias tan elevadas, por encima de los datos publicados en la región, constituye una alarma para las autoridades de salud del Ecuador. Dichos hallazgos conducen a prestar particular atención a este grupo de mujeres, las que además, no asisten habitualmente a la realización de la prueba citológica y no cuentan con programas adecuados para la prevención y control del CaCu y de las ITS.

Con respecto a las variables sociodemográficas asociadas a la infección por VPH, en el presente estudio se observó que las mujeres mayores de 50 años de edad, tenían una menor probabilidad de estar infectadas con VPH. Sin embargo, la frecuencia de infección debe ir declinando con la edad,<sup>(26)</sup> aspecto que no se observa en las mujeres incluidas en el presente estudio, pues no se encontraron diferencias entre las mujeres de los restantes grupos etarios. Ya se ha descrito este comportamiento de la infección por VPH en otros realizados en mujeres ecuatorianas, en las que la infección incluso aumenta discretamente en mujeres entre 40 y 50 años.<sup>(27)</sup> Esto pudiera explicarse por la reinfección con nuevos genotipos o por posibles infecciones persistentes. Estas últimas solo se pudieran demostrar si se tuviera evidencias de pruebas anteriores positivas a los mismos genotipos de VPH identificados en el momento del presente estudio.

La frecuencia de infección por VPH fue significativamente mayor en las mujeres solteras y en aquellas que tuvieron la menarquia a los 14 años o antes. La historia de ITS en etapas previas a la investigación, también constituyó un factor de riesgo para la infección con VPH. La presencia de ITS se ha visto como algo frecuente en adolescentes y jóvenes.<sup>(28)</sup> Sin embargo, es frecuente también en mujeres mayores de 25 años y en edades más avanzadas, sobre todo en el caso de mujeres solteras, y en aquellas que practican cambio frecuente de pareja acompañado de otras conductas de riesgo como la práctica de relaciones sexuales desprotegidas. Es por ello el uso de la vacunación no es la única forma de prevención, es necesario incrementar la difusión de mensajes educativos para promover la práctica de sexo seguro desde el inicio de las relaciones sexuales y durante toda la vida sexual activa.

Un hallazgo relevante en la presente investigación es que la infección por VPH estuvo asociada al consumo de cigarrillos y al uso de anticonceptivos hormonales. Aunque las

mujeres estudiadas no residían en la capital del país, ni en una de las ciudades más prosperas desde el punto de vista cultural o económico, se evidenció el consumo habitual de cigarrillos y el uso de métodos anticonceptivos hormonales.

El consumo de cigarrillos se ha relacionado con valores elevados de la carga viral del VPH-AR, y se considera que los carcinógenos del humo actúan en sinergia con la infección viral y aumentan el riesgo de progresión al cáncer cervicouterino. El humo contiene carcinógenos importantes como el benzopireno, que se detecta en el moco cervical y también puede interactuar con el VPH y se considera que el benzopireno puede modular el ciclo de vida del VPH y potenciar la persistencia viral, la carcinogénesis y la permisividad para la progresión del cáncer.<sup>(29)</sup>

Por otra parte, se han publicado meta-análisis que demuestran un riesgo mayor para adquirir la infección y desarrollar infecciones persistentes por genotipos oncogénicos del VPH, en las mujeres que consumen anticonceptivos orales por períodos prolongados de tiempo. Dichos resultados apoyan varias teorías relacionadas con los efectos carcinogénicos directos del estrógeno y la progesterona, por ejercer una regulación positiva sobre la expresión de los oncogenes virales y la capacidad de los estrógenos para promover el crecimiento del tumor y la persistencia viral.<sup>(30)</sup>

El Ecuador es un país multicultural y multiétnico, integrado por diversos grupos culturales, para los que la sexualidad es un tema que constituye un verdadero tabú. Esos elementos, acompañados del analfabetismo, la pobreza, la falta de hábitos higiénicos, así como las pocas facilidades de acceso a los servicios de salud y a los programas de atención primaria, como es el caso del examen citológico periódico, son factores que están relacionados con una mayor incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino. Este aspecto constituye un indicador de subdesarrollo económico y social.<sup>(18,19)</sup>

La elevada prevalencia de infección por VPH, particularmente de alto riesgo oncogénico, en contraste con la baja frecuencia de lesiones intraepiteliales cervicales detectada en este estudio, indica la necesidad de implementar programas eficientes para la detección precoz del cáncer cervicouterino en la población del Cañar y promover campañas para prevenir las ITS y para la educación sexual y reproductiva.

## Referencias bibliográficas

1. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* [Internet]. 2013 [acceso 20/09/2019];445(1-2):2-10. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0042682213002456.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0042682213002456.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
2. Rader JS, Tsaih SW, Fullin D, Murray MW, Iden M, Zimmermann MT, et al. Genetic variations in human papillomavirus and cervical cancer outcomes. *Int J Cancer* [Internet]. 2019 mayo [acceso 20/09/2019];144(9):2206-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.32038>
3. Basto DL, Vidal JP, Pontes VB, Felix SP, Pinto LC, Soares BM, et al. Genetic diversity of human papillomavirus types 35, 45 and 58 in cervical cancer in Brazil. *Arch Virol* [Internet]. 2017 septiembre [acceso 20/09/2019];162(9):2855-60. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00705-017-3439-5.pdf>
4. Marin HM, Torres C, Deluca GD, Mbayed VA. Human papillomavirus detection in Corrientes, Argentina: High prevalence of type 58 and its phylodynamics. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2015 octubre-diciembre [acceso 20/09/2019];47(4):302-11. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0325754115001194.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0325754115001194.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
5. Sanchez GI, Bravo LE, Hernandez-Suarez G, Tous S, Alemany L, de Sanjose S, et al. Secular trends of HPV genotypes in invasive cervical cancer in Cali, Colombia 1950-1999. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016 febrero [acceso 21/09/2019];40:173-8. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1877782115002866.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1877782115002866.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
6. Bedoya-Pilozo CH, Medina Maguez LG, Espinosa-Garcia M, Sanchez M, Parrales Valdiviezo JV, Molina D, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2018 abril-junio [acceso 21/09/2019];50(2):136-46. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0325754117301372.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0325754117301372.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
7. Rendle KA, Schiffman M, Cheung LC, Kinney WK, Fetterman B, Poitras NE, et al. Adherence patterns to extended cervical screening intervals in women undergoing human papillomavirus (HPV) and cytology cotesting. *Prev Med* [Internet]. 2018 abril

- [acceso 21/09/2019];109:44-50. Disponible en:  
[https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S009174351730511X.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S009174351730511X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
8. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 octubre [acceso 21/09/2019];49(15):3262-73. Disponible en:  
[https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0959804913003584.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0959804913003584.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
9. Mancilla JC. Public expenditure in health in Ecuador. *Rev Med. FCM-UCSG* [Internet]. 2012 [acceso 21/09/2019];18(1):53-60. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/340569350\\_Gasto\\_publico\\_en\\_salud\\_en\\_el\\_Ecuador](https://www.researchgate.net/publication/340569350_Gasto_publico_en_salud_en_el_Ecuador)
10. Asotic A, Taric S, Asotic J. Correlation of cervical smear and pathohistological findings. *Med Arch* [Internet]. 2014 abril [acceso 21/09/2019];68(2):106-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4272497/pdf/MA-68-106.pdf>
11. Noller KL. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vulva): etiology, screening, diagnostic techniques, management In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, editors. *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pe: Mosby Elsevier; 2007.
12. Ritu N, Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* [monografía en Internet]. 3rd ed. Chicago, IL. USA: Springer; 2014 [acceso 22/09/2019]. Disponible en:  
<http://fosp.saude.sp.gov.br:443/docs/The+Bethesda+System+for+Reporting+Cervic.pdf>
13. Tardif KD, Pyne MT, Malmberg E, Lunt TC, Schlaberg R. Cervical Cytology Specimen Stability in Surepath Preservative and Analytical Sensitivity for HPV Testing with the cobas and Hybrid Capture 2 Tests. *PLoS One* [Internet]. 2016 febrero [acceso 22/09/2019];11(2):e0149611. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4764333/pdf/ponet0149611.pdf>
14. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 abril [acceso 22/09/2019];10(4):321-2. Disponible en:  
[https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1470204509700968.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1470204509700968.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

15. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA [Internet]. 2018 julio [acceso 22/09/2019];310(20):2191-4. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
16. Banister CE, Messersmith AR, Chakraborty H, Wang Y, Spiryda LB, Glover SH, et al. HPV prevalence at enrollment and baseline results from the Carolina Women's Care Study, a longitudinal study of HPV persistence in women of college age. Int J Womens Health [Internet]. 2013 julio [acceso 21/09/2019];5:379-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=HPV+prevalence+at+enrollment+and+baseline+results+from+the+Carolina+Women%27s+Care+Study%2C+a+longitudinal+study+of+HPV+persistence+in+women+of+college+age.+Int+J+Womens+Health>
17. McHugh KE, Reynolds JP, Suarez AA. Postmenopausal Squamous Atypia: Cytologic Features, Hybrid Capture 2 Tests and Contribution to the ASCUS Pool. Acta Cytol [Internet]. 2018 [acceso 23/09/2019];62(5-6):418-22. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/490691>
18. Nugus P, Desalliers J, Morales J, Graves L, Evans A, Macaulay AC. Localizing Global Medicine: Challenges and Opportunities in Cervical Screening in an Indigenous Community in Ecuador. Qual Health Res [Internet]. 2018 [acceso 23/09/2019];28(5):800-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Challenges+and+Opportunities+in+Cervical+Screening+in+an+Indigenous+Community+in+Ecuador>
19. Lee CH, Peng CY, Li RN, Chen YC, Tsai HT, Hung YH, et al. Risk evaluation for the development of cervical intraepithelial neoplasia: Development and validation of risk-scoring schemes. Int J Cancer [Internet]. 2015 [acceso 23/09/2019];136(2):340-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841989>
20. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. Vaccine [Internet]. 2006 [acceso 23/09/2019];24(Suppl 3):S3/63-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950019>
21. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis [Internet]. 2010 [acceso 23/09/2019];202(12):1789-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067372>

22. Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortes-Gutierrez EI, Salgado-Bernabe ME, Ramos-Gonzalez NP, Ortega-Cervantes L, et al. Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: type-specific prevalence and HPV coinfections. *J Med Virol* [Internet]. 2015 mayo [acceso 24/09/2019];87(5):871-84. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.24099>
23. Badano I, Pedrozo RW, Ruiz Diaz LS, Galuppo JA, Picconi MA, Campos RH, et al. Detección del virus papiloma humano (HPV) y citología de Papanicolaou en mujeres de bajos recursos de la ciudad de Posadas, Misiones, Argentina. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2011 julios-septiembre [acceso 24 de septiembre de 2019];43(4):263-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v68n3/0034-7434-rcog-68-03-00202.pdf>
24. Bruno A, Serravalle K, Travassos AG, Lima BG. Genotype distribution of human papillomavirus in women from the state of Bahia, Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2014 septiembre [acceso 24/09/2019];36(9):416-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25272363>
25. Ortega-Cervantes L, Aguilar-Lemarroy A, Rojas-Garcia AE, Barron-Vivanco BS, Vallejo-Ruiz V, Leon DC, et al. Human papilloma virus genotypes in women from Nayarit, Mexico, with squamous intraepithelial lesions and cervical cancer. *Intern J Health Sci* [Internet]. 2016 julio-septiembre [acceso 21/09/2019];10(3):327-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003576/pdf/ijhs-10-3-327.pdf>
26. de Sanjose S, Wheeler CM, Quint WG, Hunt WC, Joste NE, Alemany L, et al. Age-specific occurrence of HPV16-and HPV18-related cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Jul;22(7):1313-8.
27. Brown CR, Leon ML, Munoz K, Fagioni A, Amador LG, Frain B, et al. Human papillomavirus infection and its association with cervical dysplasia in Ecuadorian women attending a private cancer screening clinic. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2009 julio [acceso 24/09/2019];42(7):629-36. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjmr/v42n7/7514.pdf>
28. Puerto D, Reyes V, Lozano C, Buitrago L, Garcia D, Murillo RH, et al. Detection and Genotyping of HPV DNA in a Group of Unvaccinated Young Women from Colombia: Baseline Measures Prior to Future Monitoring Program. *Cancer Prev Res*

(Phila) [Internet]. 2018 septiembre [acceso 24/09/2019];11(9):581-92. Disponible en: <https://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/11/9/581.full-text.pdf>

29. Wei L, Griego AM, Chu M, Ozbun MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. Carcinogenesis [Internet]. 2014 octubre [acceso 24/09/2019];35(10):2373-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178472/pdf/bgu156.pdf>

30. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2012 marzo [acceso 24/09/2019];285(3):771-7. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00404-011-2155-8.pdf>

### **Conflicto de intereses**

No se declara conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

Julia Irma Carrión Ordóñez: Diseño de la investigación, colecta y procesamiento de muestras clínicas, análisis de los resultados, escritura del documento.

Yudira Soto Brito: Diseño de la investigación, análisis de los resultados, escritura y edición crítica del documento.

Maritza Pupo Antúnez: Diseño de la investigación, análisis de los resultados, escritura del documento.