

# INCIDENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO EN MUJERES

## AUTORES

**Dr. Leonidas Brito Torres**

Médico Familiar del MSP | <https://orcid.org/0009-0008-3219-0343>

**Dr. Jorge Reyes Jaramillo**

Médico Salubrista

## RESUMEN

La citología es un método de prevención secundaria que ha reducido la frecuencia de cáncer cervicouterino en países con programas adecuados de detección oportuna de cáncer, pero su limitada sensibilidad hace que estas pruebas sean difíciles y costosas. Recientemente, programas basados en pruebas de biología molecular para la genotipificación del virus del papiloma humano, que son más sensibles que la citología están proponiéndose como adecuadas formas de detección en atención primaria (1)

## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus pequeño, de 55 nm de diámetro, cubierto por una cápside que contiene una doble hebra de DNA circular. El genoma está formado por diez regiones codificadoras o de transcripción

(ORF), que se designan tempranas E1-E8 y tardías L1-L2, y una no codificadora (NCR o URR). Se multiplica dentro de la célula infectada y se caracteriza por producir cambios morfológicos en el tejido epitelial, como acantosis o hiperqueratosis, así como por la capacidad de inducir el desarrollo de tumores en el tejido infectado figura 1. (2) El HPV infecta las células germinales de los epitelios, a las cuales llega a través de microlesiones o abrasiones. La infección puede ser temporal o persistente; en las persistentes, sucede que en algún momento el virus se integra al genoma celular, transformando la infección en un factor de riesgo para el desarrollo de un carcinoma, mientras que en una infección temporal (virus no integrado), incluso con genotipos de alto riesgo, no hay peligro de desarrollar una patología maligna.(3)

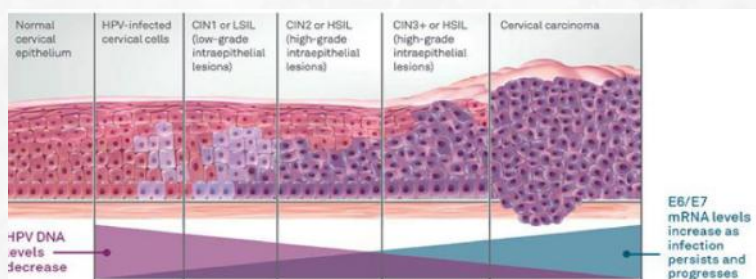


Figura 1. Progresión de la infección por HPV (2).

Según la Organización mundial de la Salud (OMS), el Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más prevalentes a nivel mundial. Se estima que alrededor del 90% de la población sexualmente activa se infectará con el virus en algún momento de su vida. Hasta la fecha se han descrito más de 200 variantes del virus y se conoce que alrededor de 40 tienen la capacidad de infectar las superficies mucosas del cuerpo.

Estas variantes, se clasifican según su potencial oncogénico en VPH de bajo y alto riesgo (VPH-BR y VPH-AR, respectivamente). Los genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) están relacionados directamente con el cáncer cervical, presentándose en el 95% de los casos, siendo los tipos 16 y 18 los más frecuentemente encontrados (4)

El carcinoma de células escamosas del cérvix surge de las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL). Dependiendo de la intensidad y espesor de estos cambios epiteliales el SIL es graduado como de baja o alta severidad. Estas subdivisiones reflejarían el potencial relativo de dichas lesiones para desarrollar un carcinoma invasor. Es conocido que el virus del papiloma humano (HPV) está fuertemente asociado con la neoplasia cervical y sus precursores y que la presencia de HPV precede y predice el desarrollo de SIL, siendo el HPV del tipo 16 el más predictivo en SIL de cualquier grado (5). La prevalencia del VPH en la mucosa cervical de mujeres con resultado normal de citología se estima en 14,9%. (6)

Diversos estudios han evaluado la citología cervical con resultados de sensibilidad y especificidad muy variables. Para la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), la citología informada como ASC-US (Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance) o lesiones premalignas de bajo grado LGSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) tiene una sensibilidad de 72% y una especificidad de 75% y para lesiones NIC II y NIC III la sensibilidad es de 68% y la especificidad aumenta hasta 82%. (7) Las pruebas de ADN se diferencian de la citología cervical, ya que pueden detectar la presencia o ausencia del VPH así como la persistencia de infección, condición necesaria para los procesos de integración genómica y transformación maligna. (6)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a todos los países, como prevención primaria de la enfermedad, la incorporación de la vacunación profiláctica contra el virus del HPV de la población objetivo primaria, que son las niñas de 9 a 13 años, y la prevención secundaria mediante el tamizaje de las mujeres para diagnosticar lesiones precancerosas, logrando una alta cobertura y seguimiento, con algunos de los tests disponibles: PAP, test de HPV o inspección visual con ácidoacético (IVAA) (8)

En el Ecuador, el riesgo de desarrollar cáncer

antes de los 75 años es de aproximadamente un 20% y constituye un importante problema de salud pública, con una incidencia creciente. En el año 2015 el CCU fue la tercera causa de muerte por cáncer (8.41%) en las mujeres, luego del cáncer de estómago (12.8%) y de mama (10.41%). Durante el año 2018 se registraron 449 muertes por CCU a nivel nacional, de las cuales 336 (75%) ocurrieron en mujeres con residencia urbana y 113 (25%) en el área rural. Según la residencia de la paciente, el mayor número de muertes se ubican en la provincia del Pichincha, seguido de Guayas, Imbabura, Manabí y Azuay; siendo la mayoría procedentes de la zona urbana (9) Dalgo et al, demuestran una prevalencia del 64% en mujeres del sur del Ecuador, domiciliadas en la provincia de Loja, Zamora y El Oro (9)

Las pruebas de ADN tienen mayor sensibilidad que la citología en todos los grupos etáreos; la especificidad es menor especialmente en el grupo de mujeres menores de 35 años, pero en adelante, las diferencias en especificidad de otros métodos se tornan pequeñas. El valor predictivo positivo (VPP) de ambas pruebas ha demostrado ser alto en mujeres jóvenes, la sensibilidad del examen de VPH es de 93% (10)

El test de HPV es una metodología nueva de tamizaje que ha demostrado tener una alta sensibilidad para la captación de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, con otras ventajas adicionales, como son la posibilidad de que la mujer se tome su propia muestra (autotoma), la automatización de los procedimientos de laboratorio y la reproducibilidad de los diagnósticos. La alta sensibilidad y confiabilidad de la prueba permite extender los intervalos de tamizaje por varios años. (8)

## MATERIALES Y MÉTODOS PACIENTES

Hemos estudiado 1129 mujeres que acuden a los centros de atención primaria del MSP (Ministerio de salud Pública) del Cantón Loja (Ecuador) de edades comprendidas entre 25 y 64 años quienes fueron escogidas por edad,



no estarembrazadas nimenstruando,tener al menos 10 años de inicio de relaciones sexuales, multigestas, historias de múltiples parejas sexuales y quienes en estudios previos ( puede ser citológicos) tengan resultados anormales. En todas se buscó la presencia del DNA del VPH, y en las positivas se procedió a su tipificación.

## TOMA DE MUESTRAS

Para la toma de muestras se siguió los siguientes paso:

1. Explicar a la paciente en qué consiste la prueba molecular del VPH y el significado de un resultado positivo, y verificar que lo haya comprendido.
2. Realizar el examen ginecológico con el espéculo.
3. La muestra debe tomarse del endocérnix y la zona de transformación, utilizando la espátula y el citocepillo o el dispositivo de toma única, de forma similar a la toma de citología.
4. Colocar el cepillo o el hisopo en el tubo colector con la solución de conservante.
5. Cerrar y retirar delicadamente el espéculo de la vagina de la paciente
6. Colocar los instrumentos utilizados en una solución de descontaminación.
7. Rotular las muestras con el nombre de la paciente, su número de identificación personal, y la fecha de la toma.

La conservación de las muestras se puede hacer a temperatura ambiente (16-30 C) durante hasta por 6 meses (11)

La prueba se realiza en los mismos frascos en donde se realiza la toma de muestras, e indica diferentes resultados:

### 1.- Negativos

### 2.- Positivo a HPV 16

### 3.- Positivo a HPV 18

### 4.- Positivo a Otros grupos de papiloma virus de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82).

## MÉTODOS

En la actualidad existen más de 140 métodos para la detección de VPH, sin embargo, hasta la fecha sólo 4 de ellos cuentan con aprobación por parte de la FDA - Food and Drugs Administration - para la detección del VPH con propósitos asistenciales. Adicionalmente solo la prueba cobas®HPV (marca registrada Roche) cuenta también con la aprobación por parte de la EMA- European Medicines Agency - para el tamizaje poblacional(11)

En 2015, el estudio ATHENA para el tamizaje primario de cáncer de cuello uterino a través de la detección de VPH, evaluó la prueba VPH cobas como la prueba primaria para el tamizaje de cáncer de cuello uterino en mujeres mayores de 25 años durante 3 años, con el objetivo de comparar el rendimiento del tamizaje primario.

## RESULTADOS

De las 1129 mujeres tamizadas 964 (85.38%) obtuvieron resultados negativos a cualquiera de los virus HPV investigados: 166 mujeres (14.87 %) resultaron positivas a otros genotipos de alto riesgo de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); 10 mujeres (0,88%) resultaron positivas para HPV 18; Por último 28 mujeres (2.48%) resultaron positivas para HPV 16. Ahora bien se debe aclarar que algunas pacientes pueden dar positivo a mas de un solo grupo de HPV.



Gráfico 2. Resultados de pruebas de HPV fuente autores.



Gráfico 3. Totalidad de pruebas positivas de HPV fuente autores.

## DISCUSIÓN

Partamos del hecho que el examen de HPV es una prueba nueva que tiene características de sensibilidad y especificidad muy buenas y que se podría usar como prueba de tamizaje en atención primaria. La finalidad de nuestro estudio es exploratorio de las ventajas de su uso y el abrir nuevos caminos de su uso en futuras investigaciones.

Tornesello et al, en un estudio sobre la distribución de genotipos del virus del papiloma humano y las variantes del VPH-16 en lesiones neoplásicas cervicales de mujeres ecuatorianas, reporta que el 43.7% de casos fueron VPH positivos, con tasas de prevalencia del 37.5%, 44.8% y 60% en pacientes con diagnósticos de cervicitis crónica, neoplasia intraepitelial cervical grado uno (NIC 1) y neoplasia intraepitelial cervical grado dos (NIC 2) y de tercer grado (NIC 3), respectivamente.

En un estudio realizado por Cagunana et al, en mujeres de nacionalidad indígena del sur del Ecuador se encontró que el 34.09% de la población estudiada, fue diagnosticada con genotipos de bajo y alto riesgo de virus del papiloma humano; mientras que Ponce et. al, encuentran una prevalencia de infección por virus del papiloma humano de alto riesgo en 365 mujeres trabajadoras de la salud del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, del 14% (IC95%)(9) Coincidiendo con nuestros resultados (14:87) En un estudio realizado en la ciudad de Azogues, por Estrada et al, se encontró que un 40.16% de mujeres tuvieron algún examen de tamizaje positivo: Papanicolaou 38.46% y solo un 1.7 % de HPV tipo 16.(9)

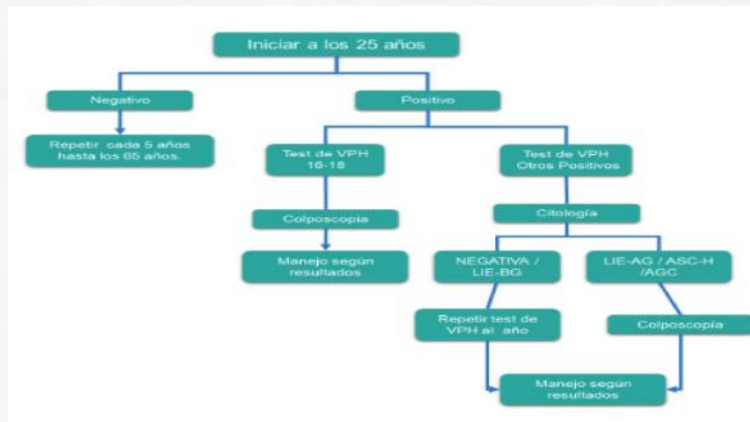
En un estudio transversal con una muestra de 500 mujeres del cantón Cuenca, utilizando PCR en tiempo real, Campoverde et al, señalan que los genotipos de alto riesgo más frecuentemente detectados incluyen: 16 (26.2%), 31 (11.5%), 51 (10.2%), 33 (9.4%). Cárdenas et al, [12] en la ciudad de Cuenca identificaron los genotipos de alto riesgo: 51 (10.3%), 16 (7.1%), 66 (5%) y 52 (3.6%). El estudio de Cabrera et al, en la provincia del Azuay, reveló una prevalencia

de 4.8% de genotipos oncogénicos de bajo riesgo y de 20.8% con genotipos oncogénicos de alto riesgo, y únicamente en mujeres entre 20 a 29 años, una prevalencia significativamente superior de los genotipos de alto riesgo 31 y 66 ( $p < 0.05$ ). Rivera et al. en un estudio con 398 mujeres: 131 de Cañar, 121 de Saraguro y 146 de Macas, demostró que la prevalencia de los genotipos de VPH de interés en las poblaciones indígenas Kichwas y Shuar, fue del 30% predominando el genotipo 39, 58, 59, 31, 42. En un reporte del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC se encontró los genotipos 16 (47.27%), 52 (0.91), 58 (10%), 31 (2.73%), 51 (8.18%), 33 (0.91), 18 (15.45%), 39 (1.82%), 56 (4.55%), 59 (8.18%) con mayor prevalencia(9).

## CONCLUSIONES

El aporte de la prueba de VPH en la atención primaria radica esencialmente en contar con una prueba de fácil acceso y manejo ( incluso en una variante de la prueba se puede realizar la autotoma ) lo cual permite tener resultados fiables en poco tiempo (15 días). Las pacientes negativas se volverían a repetir el examen a los 5 años. Las mujeres positivas a VPH 18 o 18 directamente van a colposcopia y el 3er grupo de pacientes con VPH positivo a otros virus de alto riesgo se realiza citología de base líquida, dependiendo de los resultados de esta las pacientes negativas se repiten la prueba cada año y las pacientes positivas se realizan colposcopia en el 2do nivel de atención. Gráfico 4 Las pruebas de ADN se diferencian de la citología cervical, ya que pueden detectar la presencia o ausencia del VPH así como la persistencia de infección.(6)

Las conclusiones del estudio ATHENAS indicaron que el cribado primario del VPH en mujeres mayores de 25 años es tan efectivo como una estrategia de cribado híbrido que utiliza la citología si la paciente tiene entre 25 y 29 años y en combinación con otra prueba si tiene > 30 años. Adicionalmente, la detección primaria de VPH permite una reducción en las pruebas de tamizaje(12)



**Gráfico 4.** Algoritmo diagnóstico en el uso de pruebas VPH. Fuente módulo de manejo de pruebas COBAS Roche.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas Hernandez Victor Manuel. Rendimiento de la citología cervicouterina en la erade la biología molecular. Revista de Enfermedades del tracto genital inferior. 2011;
2. Martinez Hernández O. Fundamentación de la biología molecular Biología Molecular en acción: Oportunidades de diagnóstico molecular para el cáncer [Internet]. 2020. Available from: [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/rt/printerFriendly/184/522](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/rt/printerFriendly/184/522)
3. Deluca GD, Alonso JM, Lucero H. Frecuencia de Virus Papiloma Humano (HPV) de alto y bajo riesgo entre mujeres jóvenes de Resistencia y Corrientes.
4. Martínez Jaramillo C, Raigosa Bedoya M, Montoya Rodriguez D, Gómez Bahamon LM. Verificación clínica de REALQUALITY RQ-HPV HR Multiplex de acuerdo a guías internacionales para la detección del virus del papiloma humano. UNACIENCIA. 2023 Aug 17;16(30):20–7.
5. Lacruz Pelea Cesar. Incidencia de los diferentes tiposde papiloma virus humano (HPV)en las lesiones escamosas del cérvixuterino. Revista española de Patología. 2003;36.
6. Izaza Mario. EXACTITUD DEL TEST ADN-HPV PARA LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD CERVICAL DE ALTO GRADO (NIC 2+) EN MUJERES CON ANORMALIDADES CITOLÓGICAS (ASC-US Y LSIL), AFILIADAS A LA SEGURIDAD SOCIAL EN BOGOTÁ (COLOMBIA). Rev Colomb Obstet Ginecol. 2009;
7. Curiel Valdez Jose. Detección Citologica de virus de papiloma humano y su correlación con PCR. Revista Mexicana de Patología Clínica. 1999;
8. Rodriguez Guillermo. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. REVISTA MEDICA DEL URUGUAY. 2019 Nov 11;35(4).
9. Vega Crespo BJ, Neira Molina VA, Flores Salinas MA, Guerra Astudillo GM, Mora Bravo LV, Ortiz Segarra JI. Minireview: Situación actual del cáncer de cuello uterino en Ecuador, 2019. Revista Médica del Hospital José Carrasco Arteaga. 2020 Nov 30;12(3):205–11.
10. Terrazas S, Ibáñez C, Lagos M, Poggi H, Brañes J, Barriga MI, et al. Human papillomavirus testing in cervical cancer screening at a public health service of Santiago, Chile.
11. Roche. TOMA DE MUESTRA DE VPH MODULO 3\_FINAL. Material de estudio. 2023;
12. Roche. DETECCION DEL VPH MODULO 2. material de estudio. 2023; pruebas de tamizaje(12)