

PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y OTROS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER CERVICAL EN GUATEMALA.

Arroyo G, Zetina F¹, Villeda M², Guerra W³, Gravitt P⁴, Daniel R⁴, Kindilien K⁴, Shah K⁴.

¹ Departamento de Citohistología, Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), Guatemala, Centro América.

² Liga Nacional contra el Cáncer, Guatemala, Centro América.

³ Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Guatemala, Centro América

⁴ Department of Molecular Microbiology and Immunology, School of Public Health, The Johns Hopkins University, Baltimore MD, U.S.A.

RESUMEN

El cáncer cervical es la malignidad más común entre las mujeres del tercer mundo y en Guatemala, es responsable del 40% de todos los cánceres en ambos sexos y del 60% de todos los cánceres femeninos. La presencia de Virus del Papiloma Humano (VPH) se considera entre otras, como el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical.

El presente estudio fue llevado a cabo con el propósito de determinar la prevalencia de los tipos de VPH en un grupo de pacientes de Guatemala con cáncer cervical así como para evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad.

Con ese propósito se llevó a cabo un estudio de casos y controles en 112 pacientes con cáncer cervical invasivo (casos) y 102 mujeres sanas (controles). Se obtuvieron biopsias cervicales y se investigó la presencia de VPH usando dos métodos moleculares, captura de híbridos 2 (HC-2™, Digene Co.) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se utilizó un cuestionario epidemiológico para evaluar otros factores de riesgo agrupados en factores de comportamiento sexual, factores reproductivos y factores sociodemográficos. La información fue recolectada durante una entrevista personal con los sujetos de estudio.

Un total de 89% de las pacientes y un 18% de los controles fueron positivos para ADN del Virus del Papiloma Humano y los tipos detectados con mayor frecuencia fueron el VPH 16, 18 y 45.

La evaluación de factores de riesgo demostró valores de *p* de tendencia significativos (mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical) para factores como: edad temprana de inicio de relaciones sexuales, número elevado de compañeros sexuales durante toda la vida y compañeros estables, elevado número de embarazos y partos vaginales, baja escolaridad y un origen étnico categorizado como indígena, al contrario de otros como el control prenatal durante el último embarazo, el cual es un factor que reduce el riesgo.

INTRODUCCION

El cáncer cervical ocupa el séptimo lugar en frecuencia alrededor del mundo y es el tercero más común entre las mujeres, en quienes abarca el 9.8% de todos los tipos de cáncer (371.200 casos nuevos por año). Es generalmente mucho más común en los países en vías de desarrollo, en donde ocurre el 78% de casos y donde el

cáncer cervical explica por lo menos el 15% de los cánceres femeninos (1).

En Guatemala, el cáncer cervical corresponde a casi el 60% de todos los cánceres femeninos, y más del 50% de los casos nuevos son diagnosticados en etapas II y III con un pronóstico pobre para la supervivencia (2). Varios factores de riesgo para el desarrollo del cáncer cervical se

factores intrínsecos de las pruebas, no permitió detectarlo en una mayor proporción. Por otra parte, el número de controles en los que se demostró la presencia de Virus del Papiloma Humano, corresponde a la tasa esperada de infección en población sana, como ha sido reportado en otros estudios (5-7) y pueden evolucionar a lesiones preinvasivas o desaparecer espontáneamente.

Existe una diferencia fundamental entre las dos técnicas de detección de ADN del Virus del Papiloma Humano utilizadas en este estudio, y es que una se basa en la detección de cualquier genotipo en un pool de 13 tipos de VPH, fundamentando su principio en que esos tipos son los más relevantes en el desarrollo de enfermedad maligna en el humano. Por el contrario, la técnica de PCR permitió determinar específicamente el genotipo presente en las lesiones de entre 27 tipos, incluyendo de alto, medio y bajo potencial oncogénico. La información de cuál o cuáles tipos están presentes en una población, es importante para documentar el espectro epidemiológico de la infección; sin embargo, innecesaria para el manejo clínico particular de una paciente. Conocer la distribución epidemiológica de las genotipos de VPH, también ha sido información indispensable para la estrategia de inmunización y preparación de vacunas. Los genotipos encontrados tanto en el grupo de pacientes como en el grupo control, corresponden a los reportados en otras áreas geográficas, especialmente a las del área de Hispanoamérica.

Este estudio evaluó los factores de riesgo agrupados como factores de comportamiento sexual, factores reproductivos y sociodemográficos. Al considerar factores del comportamiento sexual, fue posible determinar que un número mayor de compañeros sexuales estables (más de tres meses) incrementa el riesgo de desarrollar cáncer cervical, contrario al número de compañeros sexuales esporádicos, indicando que para que ocurra la transmisión del VPH y la transformación oncogénica del cuello uterino es necesario un tiempo mayor. De igual manera, el número de compañeros sexuales durante toda la vida mostró una *p* de tendencia significativa, que posiblemente al aumentar el número de la muestra, se mostraría como un factor de riesgo significativo.

En la evaluación de factores reproductivos, las variables de número de embarazos y el número de partos vaginales demostraron una *p* de tendencia significativa, de acuerdo con lo reportado por otros estudios, y el control

prenatal durante el último embarazo, demostró ser un factor protector, tomando en consideración que durante el mismo, se realiza de rutina una prueba de Papanicolaou, lo que presupone la detección temprana de lesiones pre invasivas y su tratamiento.

El cáncer cervical ha sido asociado a un nivel socioeconómico bajo y baja escolaridad, factor, éste último, que demostró una *p* de tendencia significativa. A menor escolaridad, mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical. El factor más relevante en el grupo de factores socio demográficos, resultó ser el origen étnico, en el cual pertenecer al grupo indígena resultó en un riesgo significativamente mayor que el grupo ladino (OR=6.27). Las posibles razones de este hallazgo son diversas y deben ser investigadas por futuras investigaciones y deberá evaluarse que sea un resultado asociado a niveles de pobreza y de acceso a servicios de salud.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a personal médico del Instituto de Cancerología de Guatemala (INCAN) que ayudó a obtener las muestras de biopsias de pacientes y de controles. También agradecemos a Dr. Iwona Mielzynska-Lohnas de Digene Corporation, por proporcionar los reactivos para la prueba de Captura de Híbridos 2 y Joy Mays por la ayuda en la preparación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Parkin, D. M., P. Pisani and J. Ferlay. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin* 1999, 49,33-64.
2. Registro Nacional del Cáncer de Guatemala. Informes de años 1993 y 1994. Liga Nacional Contra el Cáncer, 1997.
3. Bosch, F. X., Muñoz, N., De SanJosé, S. & Shah, K.V. What is relevant in cervical carcinogenesis other than HPV? In: Monsonego, J. ed. *Papillomavirus in Human Pathology. Challenges of Modern Medicine* 1994, pp. 173-181.
4. Bosch, F.X., De SanJosé, S., Catellsage, X. N. Muñoz. Geographical and Social Patterns of Cervical Cancer Incidence. In: *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Ed. Franco Monsonego 1997, pp. 23-33.

5. Torroella-Kouri, M., Morsberger, S., Carrillo, *et al.* HPV Prevalence among Mexican Women with Neoplastic and Normal Cervixes. *Gynecol Oncol* 1998, 70:115-120.
6. Muñoz, N., Bosch, F.X., De SanJosé, S, *et al.* Risk factor for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992, 52,750-758.
7. Herrero, R., Brinton L. A, Reeves W. C., *et al.* Factores de Riesgo de Carcinoma Invasor del Cuello Uterino en America Latina. *Bol Of Sanit Panam* 1992, 190(1),6-26.
8. Walboomers, J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M., *et al.* Human Papillomavirus is a necessary cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *J Pathol* 1999, 189:12-129.
9. Gravitt, P.E., Peyton, C.L., Apple, R.J. and Wheeler C.M. Genotyping of 27 Human Papillomavirus by Using L1 consensus PCR Product by a Single-Hybridization Reverse Line Blot Detection Method. *J Clin Microbiol* 1998, 36(10), 3020-3027.
10. Lorincz, A.T. Methods of DNA Hybridization and their Clinical Applicability to Human Papillomavirus Detection. In: *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Ed. Franco Monsonogo 1997, pp. 325-337.
11. Gravitt P.E., C.L. Peyton, T. Q. Alessi, *et al.* Improved Amplification of Genital Human Papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000, 38(1): 357-361.

Tabla 1

Prevalencia de HPV in Casos y Controles por
PCR y Captura de Híbridos 2™ (B)

Resultados HPV	Casos N=112	Controles N=100
HC2 (B)	96 (85.7%)	9 (9%)
Cualquier HPV (PCR)	90 (80.4%)*	18 (18%)
HPV de alto riesgo	66 (58.9%)	11 (11%)
16	39	8
18	16	3
31	2	0
45	9	0
HPV riesgo intermedio	25 (22.3%)	4 (4%)
33	5	0
35	2	0
39	2	0
51	0	1
52	4	1
56	4	0
58	3	2
59	5	0
HPV de bajo riesgo	6 (5.36%)	3 (3%)
26	3	0
53	1	1
54	0	1
66	0	1
MM4	1	0
MM7	1	0

Nota: Los tipos de HPV 6, 11, 40, 42, 55, 57, MM8 y MM9 no se encontraron en casos ni controles

* = Infecciones dobles fueron detectadas en siete casos.

Tabla 2

Correlación de Resultados entre PCR y HC2 (B) para la
Detección de HPV en Biopsias Cervicales

	PCR/Captura de híbridos 2 (B)				Kappa	C.I.
	+/+	+/-	-/+	-/-		
Cualquier HPV*	87	20	18	87	0.642	0.54-0.75
HPV Carcinogénicos †	83	15	22	92	0.651	0.55-0.75

* = HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, MM4, MM7, MM9, 6, 11, 40, 42, 53, 54, 57, 66, MM8

† = HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

Tabla 3. Cocientes de probabilidad para el desarrollo de Cáncer Cervical según Características de Comportamiento Sexual

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR ^a	OR ^b	IC 95%
1. Edad de inicio de las relaciones sexuales					
>19	22	25	1.0	1.0	
18-19	20	33	0.79	0.47	0.15-1.46
16-17	37	21	2.23	2.11	0.72-6.20
<15	33	21	2.09	1.00	0.31-3.17
P de tendencia			0.011		
2. Número de compañeros sexuales durante toda la vida					
1	55	66	1.0	1.0	
2-3	48	30	2.03	2.12	0.96-4.68
>4	9	4	4.27	6.28	0.98-40.26
P de tendencia			0.004		
3. Número de compañeros sexuales estables (≥3 meses)					
0-1	69	73	1.0	1.0	
>2	43	27	1.78	0.74	0.18-3.00
4. Número de compañeros sexuales esporádicos (<3 meses)					
0	94	91	1.0	1.0	
1-2	12	7	1.73	0.84	0.19-3.61
3 or +	6	2	3.59	1.72	0.03-91.46
P de tendencia			0.068		
5. Historia de infidelidad del compañero sexual					
NO	54	62	1.0	1.0	
SI	58	38	1.68	1.38	0.65-2.91

^a = OR ajustado para edad

^b = OR ajustado para edad, edad al inicio de las relaciones sexuales, número de compañeros sexuales duante toda la vida, número de embarazos y presencia de ADN/HPV oncogénico.

Tabla 4. Cocientes de probabilidad para el desarrollo de Cáncer Cervical según Factores Reproductivos

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR ^a	OR ^b	IC 95%
1. Número de embarazos					
0-3	14	32	1.0	1.0	
4-5	24	27	2.05	2.05	0.69-6.07
6-7	26	19	3.38	2.34	0.70-7.74
8-9	19	10	4.77	3.01	0.72-12.50
>10	29	12	5.92	5.30	1.47-19.05
P de tendencia			<0.0001		
2. Número de partos vaginales					
0-3	22	41	1.0	1.0	
4-5	28	29	1.75	2.34	0.50-10.95
6-7	23	17	2.74	1.96	0.30-12.54
8-9	16	6	5.40	3.50	0.32-37.29
>10	23	7	6.17	6.71	0.46-98.06
P de tendencia			<0.0001		
3. Número de abortos					
0	63	62	1.0	1.0	
1	29	18	1.62	1.43	0.53-3.85
2	12	10	1.13	0.44	0.10-1.82
3 or +	8	10	0.84	0.24	0.05-1.02
P de tendencia			0.90		
5. Número de cesareas					
0	103	92	1.0	1.0	
1 or +	9	8	1.15	1.05	0.26-4.34
6. Control Prenatal en su último embarazo					
NO	66	34	1.0	1.0	
SI	46	65	0.35	0.33	0.14-0.77
P de tendencia			<0.0001		

^a = OR ajustado para edad

^b = OR ajustado para edad, edad al inicio de las relaciones sexuales, número de compañeros sexuales durante toda la vida, número de embarazos y presencia de AND/HPV oncogénico

Tabla 5. Cocientes de probabilidad para el desarrollo de Cáncer Cervical según factores Socio-demográficos

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR ^a	OR ^b	IC 95%
1. Años de escolaridad					
>7	4	13	1.0	1.0	
6 = Primaria completa	13	20	1.95	2.98	0.57-15.65
1-5 = Primaria incompleta	37	39	2.94	1.91	0.42-8.75
0= analfabeta	58	28	6.17	3.26	0.71-14.93
P de tendencia			<0.0001		
2. Origen étnico*					
Mestiza/ladina	93	97	1.0	1.0	
Indígena	19	3	6.27	6.38	1.29-31.71
3. Estado civil					
Casada	26	22	1.0	1.0	
Soltera	44	61	0.64	0.72	0.25-2.04
Unida	26	10	2.63	4.18	1.1-15.79
Viuda/divorciada	16	7	1.97	2.25	0.53-9.54

^a = OR ajustado para edad

^b = OR ajustado para edad, edad al inicio de las relaciones sexuales, número de compañeros sexuales durante toda la vida, número de embarazos y presencia de ADN/HPV oncogénico.