

# GENOTIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES CON VIDA SEXUAL ACTIVA PROCEDENTES DE UNA EPS DE BARRANQUILLA ENTRE ENERO Y DICIEMBRE DE 2011

## GENOTYPING OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN A POPULATION OF WOMEN WITH AN ACTIVE SEX LIFE FROM AN EPS IN BARRANQUILLA BETWEEN JANUARY AND DECEMBER OF 2011

*Carmen Bocanegra Amaya<sup>1</sup>, Sandra López Roldán<sup>2</sup>*

### RESUMEN

**Antecedentes:** En Colombia, el cáncer de cuello uterino es el tipo más frecuente entre la población femenina y constituye la segunda causa de muerte por cáncer. En los últimos cinco años se han registrado entre 490.000 y 500.000 nuevos casos de mujeres portadoras del Virus de Papiloma Humano, de los cuales entre 300.000 y 220.000 evolucionan a cáncer de cuello uterino y alrededor de 243.000 terminan en muerte. Numerosos trabajos han mostrado un papel fundamental del genotipo viral en la evolución del cáncer de cérvix.

**Objetivo:** Genotipificar el Virus del Papiloma Humano en una población de mujeres con vida sexual activa afiliadas a una Entidad Promotora de Salud de Barranquilla entre los meses de enero y diciembre de 2011.

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, multivariado, utilizando como fuente de información 100 muestras de tejido epitelial producto de las biopsias realizadas a pacientes con resultados de citología y colposcopia positivos para neoplasias de alto grado.

**Resultados:** Entre las 100 muestras positivas para el virus, 45 fueron de genotipo VPH 16, 28 de genotipo VPH 18, 10 de genotipo VPH 33 y menor frecuencia los VPH 6, 11, 26, 31, 35, 39, 42, 45, 54, 58, 59 y 66, que ya se registran en la región Caribe especialmente en Barranquilla.

**Conclusión:** Los genotipos encontrados con mayor frecuencia en la muestra son los VPH 16 y 18, mientras los de menor frecuencia corresponden a otros que previamente han sido reportados en la región.

**Palabras clave:** Lesión de alto riesgo, Virus de Papiloma Humano, Cáncer cervicouterino.

### ABSTRACT

**Background:** In Colombia, cervical cancer is the most common type of cancer among women and is the second leading cause death by cancer. In the last five years there have been between 490,000 and 500,000 new cases of female carriers of the Human Papilloma Virus, of which between 300,000 and 220,000 will evolve to become cervical cancer and around 243,000 will end in death. A number of studies have shown the fundamental role of viral genotype in the evolution of cervical cancer.

**Objective:** To genotype the human papillomavirus in a population of sexually active female affiliates of a health promotion entity in Barranquilla between the months of January and December of 2011.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study with multiple variables, using as a source of 100 samples of epithelial tissue product of biopsies from patients whose cytology and colposcopy results were positive for high-grade neoplasms.

**Results:** Of the 100 samples where the existence of the virus was confirmed, 45 were of genotype HPV 16, 28 of HPV genotype 18, 10 HPV genotype 33 and it was less frequently found the HPV 6, 11, 26, 31, 35, 39, 42, 45, 54, 58, 59 and 66, which are recorded in the Caribbean Region especially in Barranquilla.

**Conclusion:** The genotypes found with greater frequency in the sample are HPV 16 and 18, while the ones with lower frequency correspond to others that have previously been reported in the region.

**Keywords:** High-risk lesion, Human Papilloma Virus, Cervical cancer.

**Recibido:** Marzo 5 de 2012

**Aceptado:** Junio 5 de 2012

<sup>1</sup> Bióloga, Biotecnóloga, M.Sc. Genética, Docente Universidad Simón Bolívar. carboama@gmail.com

<sup>2</sup> Médica patóloga, Esp. en Pedagogía, M.Sc. en Ciencias Biomédicas, Docente Universidad Simón Bolívar.

## INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es uno de los representantes de la familia *Papoviridae*, que abarca más de 200 genotipos identificados actualmente, de los cuales aproximadamente 40 son transmisibles sexualmente afectando la piel del pene, la vulva, el ano y los revestimientos de la vagina, el cuello uterino o el recto. Sin embargo, también es posible encontrar infecciones en mucosas y superficies cutáneas provocadas por VPH, por lo que se pudo clasificar este virus según la homología de sus genomas y de acuerdo con el riesgo de transformación maligna en de Bajo riesgo, Riesgo intermedio y de Alto riesgo (1, 2).

Siendo estos últimos (destacando los genotipos 16 y 18) los más comunes en lesiones preneoplásicas, de hecho actualmente son empleados como sondas para el diagnóstico molecular del Cáncer del Cuello Uterino (CCU) producido por este virus (2, 3).

El cáncer de cuello uterino o CCU, es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, principalmente en países en pleno desarrollo (3), siendo los genotipos de alto riesgo los causantes de este nuevo mal que es uno de los más prevalentes en cuanto a Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) en el mundo (4). Sin embargo, tanto los pacientes infectados con genotipos de alto riesgo como los infectados con genotipos de bajo riesgo comparten una característica natural, y es que más del 50% de pacientes con lesiones de bajo grado reinciden, mientras que las pacientes que presentan lesiones de alto grado y cáncer tienen una baja probabilidad de reincidir o regresar, sin embargo, esto no está definido totalmente, porque unas reinciden y otras no (5). Esta es una de las razones por lo que es importante desarrollar modelos y estrate-

gias que conduzcan al desarrollo de conocimientos en el aspecto cito-histológico y genético del VPH para evaluar y hacerle seguimiento a pacientes con diferentes genotipos del VPH, su reincidencia, su progresión y su evolución a lesiones de alto riesgo.

En este trabajo se logró la identificación genotípica de los virus más comúnmente encontrados en mujeres de vida sexual activa en una población de Barranquilla, pacientes ya confirmadas con diagnóstico de citología con resultados de lesiones intraepiteliales escamosas, según el sistema Bethesda. Con el fin de evaluar la presencia de ADN viral se empleó la técnica PCR, un ensayo que se basa en la hibridación a gran escala para identificar los genotipos presentes de VPH por paciente, esto complementado con una PCR GP5+/GP6+ (6).

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** Estudio descriptivo de corte transversal, multivariado.

**Población:** La población de estudio comprende un grupo de pacientes adscritas a una EPS de Barranquilla, que cumplen con los criterios de inclusión, es decir, mujeres mayores de 18 años, con reportes de citología, ASCUS, reseñadas en la EPS y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio mediante su firma en formato de consentimiento informado.

**Muestra:** Se incluyeron en el estudio 100 muestras de pacientes con citología anormal y colposcopia positiva para VPH.

**Criterios de exclusión:** Colposcopia positiva, colposcopia insatisfactoria, y negativa de la paciente a participar en forma libre y voluntaria en el estudio, previo conocimiento de efectos adversos y posibles complicaciones del procedimiento a realizar.

**Definición de términos:** Se define como citología anormal aquella reportada como ASC, AGC, LIE de bajo grado (infección por VPH, NIC I, displasia leve), LIE de alto grado (NIC II, NIC III y carcinoma *in situ*) y carcinoma invasor. Se define como colposcopia satisfactoria aquella donde se logra la visualización completa de la Unión Escamo-Columnar y colposcopia insatisfactoria si no se visualizó totalmente, a criterio del especialista examinador; colposcopia positiva si hay evidencia de alguna lesión cervical sospechosa y negativa si no hay evidencia de lesión cervical sospechosa.

**Análisis:** Para efectuar el análisis de esta investigación se elaboró una base de datos en formato Excel. El procesamiento de la información se realizó mediante un análisis descriptivo, multivariado partiendo de la construcción de tablas y gráficas de las variables discriminadas para la investigación.

**Consideraciones éticas:** Se cumplieron los requisitos éticos establecidos por la Resolución 008430 de 1993 (Título II, Capítulo 1, Artículo 11) del Ministerio de Protección Social de Colombia y que fue avalada por el Comité de Ética de la Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Atlántico, Colombia).

## RESULTADOS

Los resultados de la prueba de PCR mostraron que el 95% de la población presentó infección por VPH, siendo los genotipos 16, 18 y 33 los de mayor frecuencia con 45%, 28% y 10% respectivamente, los demás genotipos sumaron el 17% restante, entre estos se encontraron los genotipos 6, 11, 26, 31, 35, 39, 42, 45, 54, 58, 59 y 66 con frecuencias del 1% para los siete primeros y del 2% para los cinco restantes (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Distribución de genotipos de VPH encontrados**

Genotipo VPH	Frecuencia %
GENOTIPO 6	1
GENOTIPO 11	1
GENOTIPO 16	45
GENOTIPO 18	28
GENOTIPO 26	1
GENOTIPO 31	1
GENOTIPO 33	10
GENOTIPO 35	1
GENOTIPO 39	1
GENOTIPO 42	1
GENOTIPO 45	2
GENOTIPO 54	2
GENOTIPO 58	2
GENOTIPO 59	2
GENOTIPO 66	2

Fuente: Base de datos del proyecto

La frecuencia de infecciones por un solo genotipo viral fue de 40% (40 mujeres detectadas con un solo genotipo), siendo el más común el 16 VPH con una frecuencia del 45% y el 18 VPH con el 28%. Los genotipos de mayor asiduidad dentro del grupo de bajo riesgo fue el VPH 33 con un 10%. Los otros genotipos aunque se encontraron muy poco no dejan de ser un alarmante futuro, debido a que ya se detectan en la ciudad genotipos ajenos a los más frecuentes en nuestra cultura. Estos datos se compilan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Prevalencia de infección única y múltiple en la población de mujeres estudiadas**

Cantidad	Frecuencia	Porcentaje
1 GENOTIPO	40	0,40
2 GENOTIPOS	39	0,39
3 GENOTIPOS	15	0,15
4 O MÁS GENOTIPOS	6	0,06

Fuente: Base de datos del proyecto

Por grupos de edad, la prevalencia específica fue más alta entre las mujeres por encima de los 25 años, específicamente entre los 36 y 45 años, y la más baja estuvo registrada entre la población de

mujeres entre los 56 y 65 años. Las asociaciones de mayor frecuencia fueron: VPH 16 y 18 (29%); VPH 16, 18 y 45 (15%); VPH 33 y 45 (10%); VPH 31, 33, 45 y 58 (6%).

## DISCUSIÓN

Actualmente ha ido aumentando la divulgación de investigaciones relacionadas con la prevalencia del cáncer de cuello uterino, esto gracias al aumento significativo en la población femenina a nivel mundial, sin embargo en Colombia, especialmente en la región costera aún es insuficiente esta información, sobre todo en el aspecto molecular que permita identificar y caracterizar las causas de este cáncer tan agresivo que se ha convertido en la primera causa de mortalidad en la población femenina.

La prevalencia de VPH obtenida en este estudio fue del 95%, siendo mayor que la reportada por otros autores en otros países (7), y es comparable con los resultados actuales (8) distinguiéndose la población de VPH de alto riesgo; esto puede asociarse con las condiciones sociodemográficas y de los factores de riesgo que fueron evaluados en cada una de las muestras.

Dentro de estos factores se destacan dos picos altos en cuanto a la prevalencia del VPH, uno en la población de mujeres con edades comprendidas entre los 25 y 35 años y otro entre la población de mujeres con edades entre los 36 y 55 años. Este evento puede explicarse gracias a la reactivación de una infección latente o por la reinfección de otras cepas de VPH (9). En otros países la prevalencia del VPH disminuye con la edad (10), sin embargo, estudios realizados en Taiwan y Costa Rica (11) obtuvieron resultados similares a los de esta investigación, en ambos casos los autores postularon como posi-

bles razones para esta tendencia a la reactivación de infecciones previas, la adquisición de nuevas infecciones en un momento tardío y a otros factores que no fueron detallados.

En la presente investigación se identificaron 15 genotipos de VPH, siendo los de mayor prevalencia el genotipo 16, con una frecuencia del 45% y el VPH 18 con una frecuencia del 28%, este resultado no es ajeno al reportado por otros estudios (12). Sin embargo, hay que destacar que fueron evidentes los genotipos virales de mayor frecuencia en países como Argentina y Mozambique (13) (VPH 35) y otros, destacando la prevalencia del genotipo VPH 33 que está siendo reportado con mayor frecuencia en la población femenina de México y el suroccidente de Europa (14), esto evidencia la gran variabilidad demográfica y geográfica del virus.

Es de suma importancia conocer e identificar los genotipos virales de mayor prevalencia en nuestra población, debido a que esto proporciona información completa y detallada del o los genotipos circulantes, que permitan desarrollar con un alto grado de especificidad las vacunas para los programas de prevención.

En cuanto a la frecuencia de múltiples genotipos por muestra, en este estudio se evidenció que el 40% de la población presentó un solo genotipo, sin embargo este resultado no fue muy distante de la población con dos genotipos, siendo los de mayor prevalencia las parejas VPH16-VPH18, VPH16-VPH33 y VPH18-VPH33, principalmente en la población que registró más de un compañero sexual y cuyas edades estaban entre los 36 y 55 años. Este resultado es acorde con lo reportado por Halfon et al. (15), quien en su investigación registró 39% de mujeres portadoras de múltiples genotipos virales.

La presencia de múltiples genotipos es el resultado de muchas variables socioeconómicas y culturales de la población (16). Sin embargo, hay estudios que intentaron justificar el rol de la múltiple infección y persistencia del VPH (17), como resultado de estos estudios se obtuvo que la infección por múltiples genotipos virales se asocia con la persistencia del virus.

En este estudio todas las muestras con múltiple infección presentaron un genotipo de alto riesgo, destacando el genotipo VPH16, el VPH18 y VPH33. Aparte se concluye que esta multiplicidad puede también asociarse con una tasa incrementada de Neoplasias Intraepiteliales Cervicales (NIC) (18), así mismo una infección más severa y persistente de VPH. El tamizaje se realizó usando el kit Tellgenplex™ HPV DNA, este método es efectivo en la medida que muestra con precisión y rapidez una gama de 14 genotipos virales de VPH, sin embargo, esta gama se queda corta si se quiere evaluar o identificar todos los genotipos de alto riesgo causales de cáncer cervicouterino. Otros estudios han reportado este tamizaje empleando la técnica Amplicore® complementándola con una Reverse Line Blot (19), ambas técnicas son descritas como altamente sensibles, sin embargo, también son susceptibles a una elevada tasa de contaminación por fuentes ajenas a las propias del trabajo de investigación debido a su alta sensibilidad, y esto en muchas ocasiones produce resultados erróneos.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Financiación:** Esta investigación fue avalada por la Universidad Simón Bolívar y con recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACC, Asociación Colombiana de Cáncer. org. [página web en Internet]. Colombia: Estudios relacionados con cáncer cerviuterino, 2010 (actualizado 4 de enero 2012; citado 12 de enero de 2012). Disponible: <http://www.ligacancercolombia.org/>
2. IARC, Screening Group. Cervical Cancer Screening Activities Directory [libro en Internet]. France: IARC; 2008 [citado 10 febrero 2012]. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/activ/activityintroduction.php>
3. Piñeros M, Ferlay J. Incidencia estimada de Cáncer en Colombia a nivel departamental y nacional. Salud Pública. 2006; 6:1-20.
4. Murillo R, Quintero A, Piñeros M, Bravo MM, Cendales R, Wiesner C, *et al.* Modelo para el control del cáncer en Colombia. Serie documentos técnicos INC. 2006; 1(1):1-20.
5. Van Regenmortel MHV. Virus taxonomy: seventh report of the international committee on Taxonomy of virus. California: Academic Press; 1999.
6. Campos R, Melo V, Del Castilho D, Castro P. Prevalência do papilomavirus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2005; 5:248-56.
7. Fausch SC, Da Silva DM, Rudolf MP, Kast WM. Human papillomavirus virus-like particles do not activate langerhans cells: a possible immune escape mechanism used The Journal of Immunology. 2002; 169:32424-9.
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Res Cancer. 2002; 2(5):342-50.
9. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavi-

- rus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005b; 14:1157-64.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-527.
  11. Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004; 324:17-27.
  12. Münger K, Baldwind KM, Hayakawa H, Nguyen C, Owens M, Grace M, *et al.* Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *Journal of Virology.* 2004:11451-11460.
  13. Peck Sabater A, Kiviat NB. Detección y clasificación de la neoplasia cervical en la era del VPH. 2010.
  14. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005; 32(Suppl1):S7-S15.
  15. Halfon P, Trepo E, Antoniotti G, Bernot C, Cart-Lamy P, Khiri H *et al.* Prospective Evaluations of the Hybrid Capture 2 and AMPLICOR Human Papillomavirus (HPV) Test for detection of 13 High-Risk HPV Genotypes in atypical squamous cells of uncertain significance. *J. Clin Microbiol.* 2007; 45:313-316.
  16. Levi G, Feldman J, Holman S, Salarieh A, Strickler H, Alter S *et al.* Relationship between HIV viral load and Langerhans cells of the cervical epithelium. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2005; 178-184.
  17. McMurray HR, Nguyen TF, Westbrook D, McCance J. Biology of Human papillomaviruses. *International Journal of Experimental Pathology.* 2001; 82:15-33.
  18. McLaughlin-Drubin ME, Huh KW, Münger K. The Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncoprotein Associates with E2F6. *Journal of Virology.* 2008; 82 (17):8695-8705.
  19. Steben M, Duarte-Franco E. Human Papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic Oncology.* 2007; 107:S2-S5.