

La Infección por el Virus de Papiloma Humano: un problema de salud pública en Venezuela

Dra. Correnti M., Dra. Cavazza M. E., Dra. Alfonso, B. y Dra. Lozada C.

Resumen

Un estudio realizado por la Dra. María Correnti y sus colaboradores en el 2001, reportó la existencia VPH variable en las distintas zonas de Venezuela (Metropolitana, Occidental y Oriental). Un hallazgo importante de este trabajo, fue la detección del genotipo de mayor circulación en este país latinoamericano: el VPH del tipo 16, el cual es uno de los de mayor potencial oncogénico. En un análisis de la población femenina estudiada, se observó una elevada existencia de VPH de alto riesgo oncogénico (70%) y asociados a LIEbg y LIEag.

Ahora, el presente documento ofrece los resultados arrojados por una nueva investigación sobre VPH, que tomó como muestra estudiantes, cuya edad promedio era de 25 años (rango de 16 – 35 años), atendidos en el servicio de Obstetricia y Ginecología de la Organización de Bienestar Estudiantil de la Universidad Central de Venezuela.

Palabras Claves

Virus de Papiloma Humano - Cáncer de Cuello Uterino - Clasificación de Papanicolaou - Sistema de Bethesda.

Title

Virus of Human Papiloma: a problem of public health in Venezuela

Abstract

An investigation, made by Dra. Maria Correnti and her collaborators, reported variable existence HPV in the different zones from Venezuela (Metropolitan, Western and Eastern), in 2001. An important finding of this work, was the detection of the main genotype circulating in this Latin American country: HPV type 16, which is one of greater cancer potential. In an analysis of the studied female population, these investigators found a high existence of HPV of high cancer risk (70%) and associated of LIEbg and LIEag.

Currently, this document offers the results thrown by a new investigation about HPV, that had as base a group of students, whose age average was 25-years-old (rank of 16-35 years-old), patients of Obstetrics and Gynecology Service of Students Well-being Organization of Venezuelan Central University.

Key words

Human Papilloma Virus - Cervix Cancer - Papanicolaou Classification - Bethesda System

Agradecimientos

A todos nuestros pacientes por haber dado su consentimiento para participar en la pesquisa de VPH. Al Laboratorio CITOMED por su apoyo incondicional. Al Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT) S1-200000643 y Vicerrectorado Académico de la Universidad Central de Venezuela, por brindar los recursos económicos para la realización de estas investigaciones.

Descubriendo al VPH

Estas tres letras representan las siglas científicas del Virus de Papiloma Humano (VPH). Su nombre viene básicamente de las lesiones más usuales que se presentan en la piel en forma de mariposa. A veces se les dicen lesiones en forma de coliflor por su aspecto. Es un microorganismo viral cuyo material genético es de ADN (ácido desoxirribonucleico) que es capaz de invadir células de la mucosa y/o epiteliales como lo son: zonas ano - genitales, bucofaríngeas y piel en general. Esas verruguitas, cadillos ó condilomas son producidos por el VPH, usualmente estas lesiones son originadas por papillomavirus de bajo riesgo oncogénico. Sin embargo, algunos tipos de VPH son capaces de producir lesiones severas en la vulva, cuello uterino y ano de la mujer, en el pene y ano del hombre, que inclusive pueden llevar al desarrollo de cáncer en estas zonas tan delicadas. A estos tipos de VPH se les ha denominado de alto riesgo oncogénico. Existe actualmente una larga lista de más de 100 genotipos de VPH capaces de infectar al ser humano.

La infección por VPH es básicamente un problema que puede afectar a la pareja sexual, pero es factible que otras personas y niños cercanos al paciente se vean afectados. Por eso, entender su forma de transmisión contribuye a la prevención. Clásicamente, es adquirido por el contacto con una zona de piel ó mucosa ya infectada, por ello debido a la gran intimidad durante las relaciones sexuales se hace más probable el contagio con el virus. En Venezuela, el 70% de las personas infectadas con VPH han adquirido la infección por vía sexual.

Los hombres infectados que no tienen manifestaciones clínicas evidentes pueden transmitir el virus a su pareja "sin conocimiento de causa". El 40% de los hombres con VPH albergan al virus en la uretra sin ninguna manifestación externa que advierta a su compañera(o) sexual la existencia del inquilino no deseado. Esto señala a la uretra y al prepucio como reservorios del VPH, lo que constituye mayor riesgo a presentarse una infección persistente en las parejas sexuales.

Otras formas de transmisión comprobada pero con bajas probabilidades de infección son:

1. Contacto íntimo con objetos usados por personas infectadas, tales como toallas húmedas, sábanas, ropa íntima, trajes de baño húmedos.
2. Transmisión de madre infectada a su hijo (a) durante el parto (si hay lesiones en el canal vaginal ó en la vulva) ó después en los cuidados diarios del bebé particularmente si las lesiones tipo verruga/cadillo están presentes en la mamá.

Este inquilino no deseado a veces no da manifestaciones evidentes de su visita, pero debemos estar pendientes cuando aparecen los siguientes síntomas:

1. Ardor ó picazón constante en las zonas genitales.
2. Aumento en la sensibilidad y aparición de dolor en los genitales durante las relaciones sexuales.
3. Flujos y hemorragias vaginales fuera del ciclo menstrual ó regla.

4. Presencia de verrugas, pequeñas malformaciones de la piel en forma de coliflor y los vulgares cadillos.

Si se presenta alguno de los síntomas anteriores, hay especialistas médicos como los ginecólogos, urólogos y dermatólogos, a los cuales se puede acudir para salir de dudas.

Si el examen clínico y las pruebas de laboratorio evidencian la presencia de VPH, ¿qué hacer? En primera instancia seguir las recomendaciones del médico, el cual podrá indicar los siguientes aspectos:

1. Comunicar a su pareja sexual la presencia del VPH en sus vidas, aconsejándole una visita médica.
2. Someterse a algunos de los tratamientos disponibles para frenar la infección. Por ejemplo:
 2. a. Tratamiento por destrucción del tejido infectado (láser, crioterapia, electrofulguración).
 2. b. Tratamiento químico (ácido tricoacético, podofilina, 5 fluorouracilo).
 2. c. Tratamiento con inmunomoduladores (interferon Alfa 2-β, Imiquimod).

Los tratamientos que se encuentran a disposición únicamente frenan la infección viral, pero no la eliminan totalmente. Actualmente se están desarrollando vacunas para prevenir en una forma contundente en el futuro la infección por papillomavirus.

Para evitar el contagio con VPH particularmente por vía sexual se recomienda:

1. Usar preservativo (condón) en forma adecuada cada vez que se inicie una relación sexual y cada vez que haya penetración, ya sea por la vagina, ano ó la boca. Si se usan juguetes sexuales, estar seguros que han sido debidamente desinfectados.
2. Reducir el número de parejas sexuales, disminuirá el riesgo de contagiarse con VPH.
3. Tomar precauciones antes de usar baños públicos
4. Mantener una adecuada higiene personal.

Situación de la infección por VPH en Venezuela

En Venezuela el cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública. En nuestra población femenina, es la localización tipográfica más frecuente con una incidencia del 25,54%, seguida de cáncer de mama (16,42%) y cáncer de colon y recto (7,03%).

Cada año se detectan 3.000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino en mujeres en edades comprendidas entre 25 y 64 años. La afección además de ser la más frecuente, es la primera causa de muerte oncológica en las mujeres venezolanas.

Estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados y en vías de desarrollo, presentan indicios de que los virus genotipo específicos de VPH están asociados a la patogénesis de lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) y al cáncer invasor cervicouterino. Igualmente, se ha demostrado que la progresión de LIE a cáncer invasivo suele estar asociada a la infección viral persistente por VPH. Algunas de las pacientes infectadas por VPH no desarrollan cáncer cervical, aún cuando se encuentran infectadas por uno ó más tipos oncogénicos, sugiriendo que se requieren eventos

adicionales para la transformación neoplásica. Se han propuesto que uno de los factores importantes que propician la progresión es la persistencia de la infección y la habilidad que posee el virus de expresar determinados genes por tiempo prolongado, independientemente de que la infección tenga manifestaciones clínicas ó subclínicas.

El método convencional para la pesquisa de cáncer cervicouterino ha sido la citología cervico-vaginal y su interpretación se realiza sobre la base de la clasificación de Papanicolaou. Una evaluación anual de manera óptima permitiría prevenir hasta un 70% de las neoplasias cervicales. Sin embargo, el método tiene limitaciones importantes, entre las cuales se encuentra el impedimento de una automatización completa de la técnica, variaciones constantes para mejorar su sensibilidad y la sobrevaloración de los hallazgos citológicos, sobre todo en las evaluaciones de los cambios morfológicos. Aunado a esto, la citología únicamente permite sugerir la presencia de una infección por VPH, pero hasta ahora no es posible hacer la detección certera del virus, indicar si hay infección mixta viral y los genotipos correspondientes. Lo anterior ha conllevado a:

1. Diagnóstico de cambios atípicos ambiguos, que no pueden ser confirmados.
2. Tratamientos excesivos por Papanicolaou dudosos
3. Manejo inadecuado de pacientes con lesiones cervicales, cuyo Papanicolaou fue negativo.

La clasificación de Papanicolaou no comunica de manera totalmente confiable la información de relevancia clínica, además que no se corresponde con los puntos de vista actuales de las lesiones preinvasoras, la distribución de VPH y las pautas vigentes del manejo clínico. Lo anterior condujo a una nueva clasificación citológica: Sistema Bethesda, en sustitución de la clasificación de Papanicolaou. Esta clasificación incluye dos subgrupos designados como Lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEbg) y lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEag) para clasificar las lesiones escamosas preinvasoras.

En base a los estudios clínico-patológicos y moleculares se conoce que la infección viral pasa por un *continuum* morfológico: LIEbg (VPH y/o NIC I), infección activa producida por algunos de los tipos de VPH, frecuentemente asociados al tracto genital femenino y LIEag (NIC II – NIC III), a genotipos restringidos de VPH, usualmente VPH 16 y VPH 18. Usualmente, las LIEbg regresan ó persisten, mientras que la mayoría de los LIEag progresan a neoplasia cervical. Por lo tanto, el sistema de Bethesda, sumado a las técnicas de biología molecular, permite un mejor análisis de los aspectos morfológicos de las lesiones preinvasoras y los conocimientos actuales de la infección por VPH, y así el clínico puede sospechar el potencial oncogénico de los mismos. La utilización de las técnicas de biología molecular, contribuye a detectar la presencia del genoma viral en material de citología y biopsias, aún si la infección es oculta ó el número de partículas virales es bajo.

Genotipificación de VPH y su relación con lesiones cervicales en población femenina venezolana

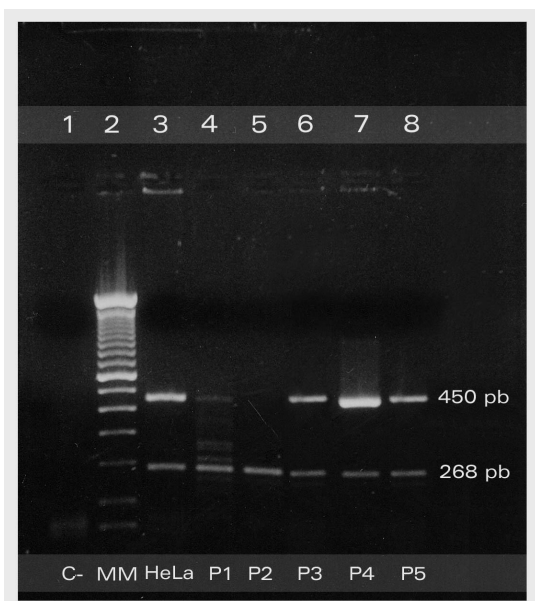
Actualmente existen en Venezuela varios grupos de investigación, servicios públicos y privados en los que es posible realizar las pruebas de biología molecular para la detección y genotipificación del virus del papiloma humano en diferentes entidades como lo son: ginecológicas, bucal y piel.

Mediante el esfuerzo de los distintos grupos, se ha podido establecer en diferentes zonas del país la existencia de la infección en la población femenina. Correnti y col. (2001) estudiaron 1.046 mujeres y reportan VPH variable en la zona Oriental: 85%; zona Occidental: 40% y área metropolitana: 67%. En un análisis de la población femenina estudiada, se observó una alta presencia de VPH de alto riesgo oncogénico (70%), asociados a lesiones de LIEbg y LIEag. Un hallazgo importante fue la observación de un 45% de muestras positivas para VPH de genotipos de alto riesgo oncogénico y citología normal. El genotipo de mayor circulación en Venezuela es el VPH de tipo 16, el cual es uno de los de mayor potencial oncogénico.

El grupo de investigación ha estudiado 120 pacientes seleccionadas de servicios de salud privados, a las cuales se les pudo realizar todos los exámenes de biología molecular, colposcopia e histopatología (la edad promedio fue de 24 años), distribuidas en los siguientes grupos:

- Grupo I: pacientes con cambios morfológicos sugestivos de infección por VPH y/o pacientes sin alteraciones clínico patológicas, en quienes la presencia de lesiones en su pareja condujo al estudio de la detección y tipificación viral.
- Grupo II: pacientes con lesiones intra epiteliales escamosas de bajo grado.
- Grupo III: pacientes con lesiones intra epiteliales escamosas de alto grado.

Todas las muestras fueron analizadas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), empleando oligonucleótidos cebadores, consenso mediante los cuales se puede detectar la mayoría de los tipos de VPH. El material de amplificación tiene un peso molecular de 450 pb y puede ser visualizado en un gel de agarosa al 1%, teñido con bromuro de etidio (Foto No. 1). Además, los resultados fueron corroborados mediante la metodología de Híbrido de captura (única prueba aprobada por el FDA - USA para la genotipificación de VPH).



Carril 1 C - Control negativo
Carril 2 MM Marcador de peso molecular (lambda leader 100 pb)
Carril 3 HeLa ADN del control positivo Para VPH
Carril 4, 6, 7, 8
P1, P3, P4, P5: Pacientes positivos para VPH
Carril 3
P2: paciente negativo

 Banda de 450 pb: presencia de genoma viral
 Banda de 268 pb: amplificación del gen de la beta globina. Su presencia indica que el material genético es adecuado para las pruebas

Foto N° 1

En el grupo de pacientes estudiados se observó que el 66.6 % de los pacientes presentaron genoma viral. El análisis de tipificación viral en las muestras PCR positivos, mostró que el 45% presentaron VPH de alto riesgo oncogénico, 26.6 % con infección mixta, 5% presentaron VPH de bajo riesgo oncogénico y el 23.40% de las muestras fueron no tipificables. En la tabla I se observa que existe una menor frecuencia de VPH de alto riesgo oncogénico en las pacientes sin cambios morfológicos sugestivos De la enfermedad en la citología (23.3%), con respecto al grupo de pacientes con LIEbg y LIE ag, con 56.25% y 50% respectivamente, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.00001$).

Tabla I

Pruebas de Biología Molecular	GRUPOS DE PACIENTES		
	Sin cambios morfológicos sugestivos de VPH	LIE de bajo grado (NIC I)	LIE de alto grado (NIC II)
PCR + AR +	7 (23.3 %)	45 (56. 25 %)	5 (50.0 %)
PCR + BR +	1 (3.3 %)	3 (3.75 %)	0 (0.0 %)
PCR + AB -	4 (13.3 %)	12 (15 %)	3 (30 %)
PCR -	18 (60.0 %)	20 (25 %)	2 (20 %)
TOTAL = 120	N = 18	N = 80	N = 10

Estudio de VPH en población estudiantil venezolana

En un esfuerzo conjunto, realizado entre la Organización de Bienestar Estudiantil (OBE) y el Vicerrectorado Académico de la Universidad Central de Venezuela (UCV), así como el Instituto de Oncología y Hematología del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS), el Instituto de Biomedicina (Caracas-Venezuela) y el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT), se ha

establecido desde 1996, un programa de atención a los estudiantes de UCV, en el área de ginecología y urología para la detección de VPH y su asociación con lesiones intraepiteliales del tracto genital femenino y masculino. En este servicio se han atendido aproximadamente 2.259 estudiantes en el servicio de Obstetricia y Ginecología de la Organización de Bienestar Estudiantil (OBE – UCV) y de esta población se seleccionaron 107 pacientes que presentaron un diagnóstico clínico e histopatológico de lesiones sugestivas de VPH y/o NIC I, II, III. La edad promedio fue de 25 años (rango de 16 – 35 años).

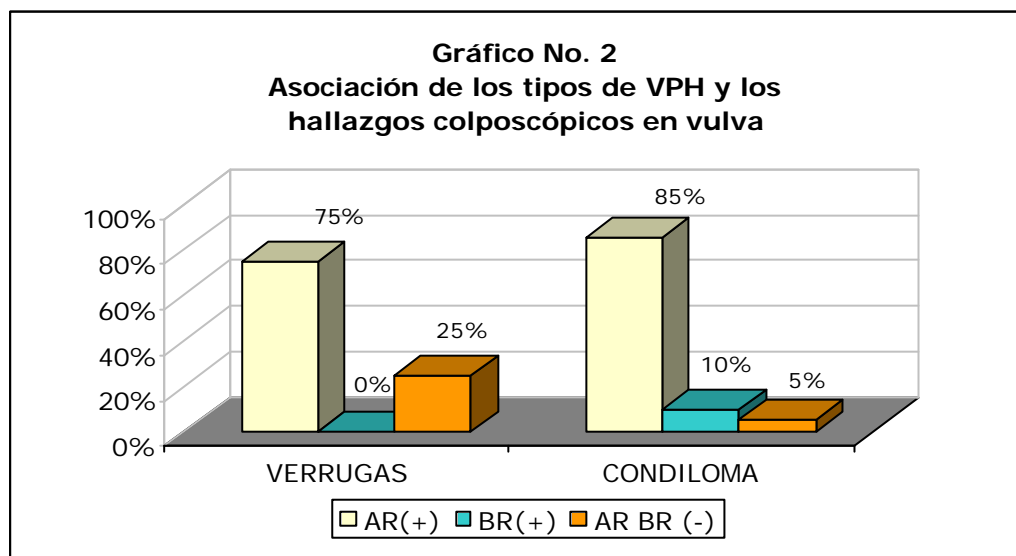
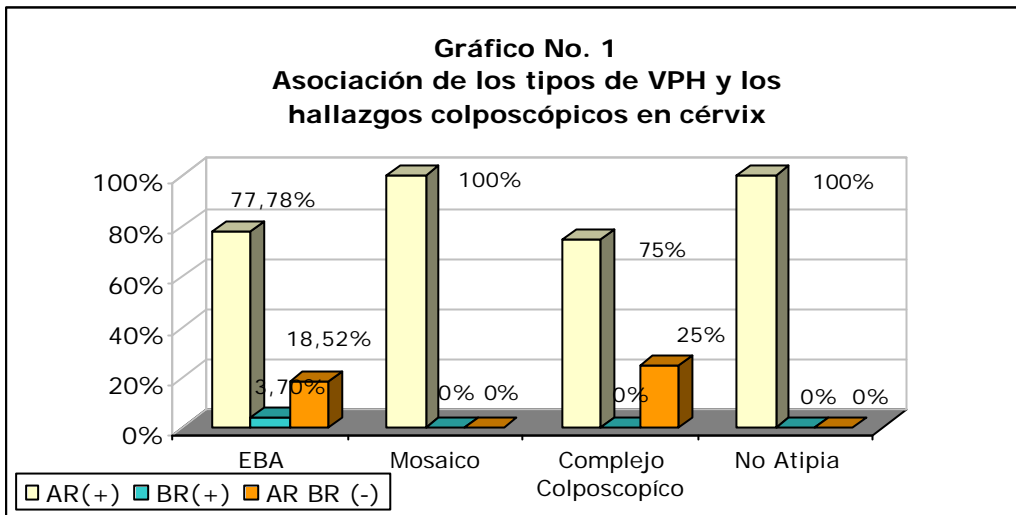
En la población estudiada, se observó que el 60,75% de las pacientes (65/107) presentó el genoma viral. La infección viral se detectó en el 59% (41/70) de las muestras cervicales y 65% (24/37) de las muestras vulvares; la diferencia no fueron estadísticamente significativa.

En las muestras de cérvix positivos para VPH, el 80,5% (33/41) fueron VPH- AR; el 2,5% (1/41) correspondió a VPH- BR; y el 17% (7/41) no fue tipificable. En vulva, el 75% (18/24) se relacionó a VPH-AR; mientras que en el 8,33% (2/24) se evidenció VPH- BR; en el 16,67% (4/24) no se identificó el tipo viral.

En relación al estudio Histopatológico se observó: en cérvix, el 64,28% (45/70) de las pacientes presentaron cambios sugestivos por VPH; 28,57% (20/70) NIC I; 5,72% (4/70) NICII; 1,43% (1/70) NICIII. En vulva se evidenció en el 89,19% (33/37) infección por VPH; mientras que el 10,81% (4/37) correspondió a NIV I

Se observó que las pacientes con diagnóstico de cambios sugestivos por VPH presentaron virus de alto riesgo en un 81% (17/21) en las muestras cervicales y 77% (17/22) en las muestras de vulva. En las lesiones de NIC II y NIC III, la tipificación correspondió en su totalidad a la presencia de virus de papiloma de alto riesgo oncogénico.

En relación a los hallazgos colposcópicos, se encontró que el Epitelio Blanco al Acético (EBA) fue la atipia más frecuente, representando el 67,14% (47/70) y detectándose el genoma viral en el 57,44% (27/47) de estas pacientes. En vulva, el condiloma fue la lesión colposcópica más relevante (83,7%;31/37), demostrándose la infección viral en el 64,51% (20/31). (Gráficos 1 y 2).



En este mismo estudio se han analizado 42 parejas sexuales mediante la toma de citologías uretrales y de pene en los jóvenes masculinos; y 42 muestras cervicales de las jóvenes. La presencia de genoma viral fue detectada en el 62% de las muestras femeninas y 58% en las muestras masculinas ($p > 0.001$, n.s.). En el análisis de las parejas sexuales se encontró VPH en el 58% de las muestras estudiadas. Fue detectado VPH-AR en el 81% de las muestras de las jóvenes; mientras que un 75% fue apreciado en los varones. En todos los casos analizados el tipo de VPH era el mismo en la pareja sexual.

Los resultados anteriores señalan la importancia del estudio de la infección, y deja bien claro que esta enfermedad no discrimina entre hombre y mujer. A demás, es importante destacar que usualmente en el sexo masculino no se presentan síntomas y lesiones visibles, pero esto no quiere decir que no sean portadores del virus de papiloma humano.

Discusión

El diagnóstico de infección por VPH se efectúa sobre la base de criterios citológicos, colposcópicos e histopatológicos. Sin embargo, éste virus para ser detectado de manera específica y poder ser tipificado se requiere de los ensayos de biología molecular. En nuestra población evaluada, la presencia del genoma viral de VPH puede variar entre 60,75% a un 85% dependiendo de la zona geográfica y de los grupos poblacionales estudiados. Por otra parte, una situación importante e independiente a la presencia del genoma viral en las zonas geográficas analizadas, tiene que ver con un 80% de la población femenina infectada por VPH oncogénico de alto riesgo.

La presencia de tipos de virus de alto riesgo fue elevada en las muestras cervicales de pacientes con lesiones de bajo grado. Resultados similares se observaron en vulva con histopatología diagnóstica de infección por VPH. En las lesiones intraepiteliales de alto grado, la tipificación correspondió a los tipos de VPHAR oncogénico en todas las muestras analizadas.

Es importante indicar que en el estudio realizado, todos los grupos, las poblaciones, corresponden a pacientes jóvenes con una edad promedio de 25 años, a diferencia de la mayoría de los trabajos realizados en países desarrollados, en los cuales se encuentra una alta presencia de infección por VPH en una edad promedio entre los 38 – 45 años. Estos resultados señalan que en nuestra población femenina la presencia de lesiones premalignas, asociadas a virus de alto riesgo oncogénico, se presenta en edades tempranas y en etapa reproductiva.

Estos resultados nos deben alertar, en vista de que se tratan de pacientes jóvenes, en su mayoría con lesiones de bajo grado, que tienen alta posibilidad de evolucionar a lesiones de alto grado, por lo cual la observación y seguimiento colposcópico y citológico debe ser más estricto y llamar la atención en nuestros servicios de salud, en los que se debe de instrumentar programas de educación sexual acordes con la realidad del país. Asimismo, es necesario señalar que la detección del VPH por técnicas de Biología Molecular es un método muy sensible para evidenciar lesiones latentes o subclínicas, e identificar pacientes con tipos de VPH con potencial oncogénico y, por lo tanto, un alto riesgo de desarrollar cáncer cervical.

Bibliografía

1. **Bosch,FX.** The viral etiology of cervical cáncer: the epidemiologic evidence. 19th International Papilomavirus Conference. 2001, September 1-7 Florianópolis, Brasil.
2. **Correnti M, Uribe M, Cavazza ME, Bajares M, Bello J, Cerruti R, Acosta H, Salma N, Herrera O, Suárez NR.** Detección de virus papiloma humano (VPH) mediante biología molecular y su asociación con neoplasia cervical uterina. Revista Venezolana de Oncología. 1997. 9:76-83.
3. **Correnti, M; Cavazza,M.E.; Araujo,M.; Porco, L.; Callejas,D., Moreno,M.; María Romero,M.; Duran , Z., Arias, E.** HPV prevalence surveys in general female population from different counties of Venezuela. 19th International Papillomavirus Conference. 2001, September 1-7 Florianópolis, Brasil.
4. **Koutsky L.** Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. American Journal of Medicine, 1.997; 102: 3-8.
5. **Lörincz A.** Molecular methods for the detection human papillomavirus infection.In: Obstetrics and Gynecology clinics of North America.Human Papillomavirus I. Ed. W.B. Saunders Company.Philadelphia, Pennsylvania. (1999). 707-730.
6. **Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM.** The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomavirus .Cancer Cells. 7; 1989. 209-214.
7. **Raymond H. Kaufman, et al.** Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol.1.997. 176: 87-92
8. **Wolfgang M.J. Schoell,MD et al..** Epidemiology and Biology of Cervical Cáncer. Senars in Surgical Oncology. 1.999. 16:203-211.