

Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa

Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women with Negative Cytology

Tania de la C. Trujillo Perdomo,¹ Susana R. Domínguez Bauta,¹ María de los A. Ríos Hernández,^{1,2} Maite Hernández Menéndez^{1,3}

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba

RESUMEN

Introducción: la infección persistente por los subtipos oncogénicos del virus del papiloma humano es la causa principal del desarrollo del cáncer cérvico-uterino. Las mujeres que presentan citología normal pueden estar infectadas por subtipos de alto riesgo carcinogénico.

Objetivo: brindar información actualizada existente en la literatura científica internacional acerca de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano a nivel mundial y de la importancia de la detección temprana de estos virus en mujeres con citología negativa.

Método: se realizó una revisión de los estudios desarrollados a nivel global y para esto se utilizaron las bases de datos PubMed, MedLine, BioMed Central y SciELO.

Resultados: la prevalencia de la infección por los subtipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en las mujeres con citología normal fue del 10 - 12 %, con algunas diferencias entre países. El mayor pico de frecuencia de esta infección viral se localizó en jóvenes menores de 25 años y, en algunas regiones geográficas, se observó un segundo pico en mayores de 49 años. Los cinco subtipos oncogénicos más frecuentes de estos virus fueron 16, 18, 31, 52 y 58 con ciertas variaciones a nivel global.

Conclusiones: el diagnóstico precoz de la infección por el virus del papiloma humano, especialmente los genotipos de alto riesgo, es un factor importante para una mejor prevención del cáncer cérvico-uterino.

Palabras clave: virus del papiloma humano (VPH); prevalencia; diagnóstico precoz; cáncer cérvico-uterino (CCU); citología negativa; VPH de alto riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Persistent infection with the oncogenic subtypes of human papillomavirus is the leading cause of cervical cancer. Women with normal cytology may be infected with subtypes of high carcinogenic risk.

Objective: Provide updated information on the prevalence of human papillomavirus infection worldwide and the importance of their early detection in women with negative cytology.

Methods: A review of the studies developed at a global level was carried out and PubMed, MedLine, BioMed Central, and SciELO databases were used.

Results: The prevalence of infection with high - risk subtypes of human papillomavirus in women with normal cytology was 10 - 12%, with some differences between countries. The highest peak of frequency of this viral infection was located in young women under 25 years old and, in some geographic regions a second peak could be observed in those older than 49 years. The five most frequent oncogenic subtypes of these viruses were 16, 18, 31, 52 and 58 with certain variations globally.

Conclusions: Early diagnosis of human papillomavirus infection, especially high-risk genotypes, is an important factor for better prevention of cervical-uterine cancer.

Keywords: Human papillomavirus (HPV); prevalence; early diagnosis; cervical cancer; negative cytology; high-risk HPV.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es -en la actualidad- la infección de transmisión sexual más difundida a nivel mundial. Por lo general, es adquirida en edades tempranas, al comienzo de las relaciones sexuales.¹

Este virus está asociado a lesiones benignas, premalignas y malignas del tracto anogenital, orofaringe, piel y otras localizaciones. Los VPH de alto riesgo (VPH-AR) 16 y 18 son reconocidos como los principales agentes etiológicos del cáncer cérvico-uterino (CCU). Este es considerado un serio problema de salud, ya que constituye la segunda causa de muerte a nivel mundial entre las enfermedades malignas que afectan al sexo femenino. Tanto la morbilidad como la mortalidad por esta enfermedad ocurre en su mayoría (> 80 %) en países subdesarrollados.²

En Cuba, el CCU se sitúa en 4to y 5to lugar en incidencia y mortalidad respectivamente.³ Nuestro país cuenta con un Programa de diagnóstico precoz del cáncer cérvico-uterino, el cual se basa en la técnica citológica de Papanicolaou (Pap). Este programa brinda cobertura a todas las mujeres cubanas comprendidas entre los 25 y 65 años de edad.⁴

Estudios internacionales moleculares han mostrado que las mujeres con citología negativa pueden estar infectadas por subtipos de alto riesgo del VPH, lo que las hace susceptibles a la aparición de lesiones asociadas a estos virus y las sitúan en un grupo de riesgo potencial para el desarrollo del CCU.⁵

Nuestro objetivo en este artículo es brindar información actualizada existente en la literatura científica internacional acerca de la prevalencia de la infección por VPH a nivel mundial. También debe tenerse en cuenta la importancia de la detección temprana de estos virus en mujeres con citología negativa, por su posible implicación en el riesgo de desarrollar lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la Familia *Papilloma viridae*, los cuales son virus pequeños, de 55 nm de diámetro, cubiertos por una cápsida que contiene una doble hebra de ADN circular cerrado y cuyo tamaño oscila alrededor de los 8000 pb. El genoma de los VPH se divide, para su estudio, en tres segmentos de tamaños diferentes. La región de control (LCR, del inglés *long control region*) la cual representa 10 % del genoma. Los genes tempranos (E, del inglés *early*) y tardíos (L, del inglés *late*) son codificados aproximadamente por 50 y 40 % del genoma, respectivamente.

Los genes L codifican para las proteínas que componen la cápsida vírica (L1 y L2) mientras que los E codifican proteínas con una variedad de funciones reguladoras. Los genes E5, E6 y E7 codifican proteínas con funciones estimuladoras del crecimiento celular, estos juegan un papel importante en la carcinogenicidad del virus por lo que se denominan oncogenes. Los VPH son virus epiteliotrópicos, pues infectan mucosas y epitelios además de ser especie específicos.^{1,6}

En la actualidad, se conocen más de 150 genotipos diferentes de VPH, de los cuales, 40 infectan el tracto anogenital de ambos sexos. La clasificación de estos virus como de alto y bajo riesgo de desarrollar cáncer se basa en la capacidad transformante de sus oncoproteínas E6 y E7. Entre los genotipos de alto riesgo se agrupan los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Los VPH 16 y 18 son los más frecuentes, responsables del 70 % de los tumores epiteliales del cérvix uterino. Ellos se relacionan también con tumores de vulva, vagina, ano, pene, cavidad oral, orofaringe, conjuntiva y piel, entre otros. Los de bajo riesgo cursan predominantemente, como una infección clínicamente visible denominada condiloma acuminado. Esta es la infección de transmisión sexual de origen viral más difundida a nivel mundial. Los más representativos de este grupo son los VPH 6 y 11, y rara vez, se encuentran asociados a lesiones neoplásicas.^{1,7}

Por lo general, las infecciones por estos virus son transientes y desaparecen espontáneamente en un período de 7 meses a 2 años en un 80 - 90 % de los casos. Solo una minoría de las mujeres infectadas por el virus desarrollará lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. La persistencia de la infección por un VPH-AR es un factor necesario para el desarrollo, mantenimiento y progresión de las lesiones precancerosas. El tiempo que transcurre entre el establecimiento de la infección y la aparición de lesiones premalignas puede ser -en muchas ocasiones- asombrosamente corto, a menudo entre 5 y 8 años, lo cual depende tanto de factores virales como del hospedero.^{5,8-12}

La infección por el VPH se puede clasificar en: latente, subclínica y clínica. La infección latente se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo, el virus está presente y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como la hibridación *in situ* o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias), detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede evidenciar mediante el uso de un colposcopio, el cual muestra cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y a una posible lesión premaligna.

Finalmente, la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles, y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa, ya que muchos casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico. Durante este tiempo se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor.^{1,13,14}

PROGRAMAS DE PESQUISAJE

El cáncer cérvico-uterino es uno de los tumores más prevenibles y tratables, ya que tarda años en desarrollarse a partir de lesiones precursoras.

Desde mediados del siglo pasado, se han establecido programas de pesquisaje bien organizados en países desarrollados, con vista a detectar lesiones premalignas del cérvix uterino, con una marcada reducción de la morbilidad y mortalidad por CCU. Por lo general, estos programas pueden diseñarse para dar cobertura a grupos seleccionados de mujeres a nivel nacional o regional. Están auspiciados por las instituciones que dirigen la Salud en esos países y son denominados como "organizados o sistemáticos".

Otros métodos de pesquisaje son designados "oportunistas o espontáneos" y dan servicio a mujeres que lo solicitan personalmente o por recomendación de algún profesional de la salud, de consultas de planificación familiar, servicios de asistencia prenatal, pediátricos, entre otros. Es reconocido que el pesquisaje organizado o sistemático, es más efectivo y menos costoso que el oportunista o espontáneo.^{15,16}

Por lo general, estos programas están basados en las técnicas citológicas (Papanicolaou), colposcópica y diagnóstico molecular del VPH.^{13,14} Una buena prueba de tamizaje debe ser precisa, reproducible, económica, de fácil ejecución, aceptable e inocua. Las tres pruebas en que se basan los programas de prevención del CCU, la citología (convencional (PAP) y más recientemente en fase líquida), la colposcopia con ácido acético y/o Lugol (yodo) y la detección del VPH, comparten en mayor o menor grado estas características.

La prueba de Papanicolaou (citología convencional) es la técnica más utilizada para el diagnóstico de lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino desde el siglo pasado. Este procedimiento de tamizaje se desarrolló en los años treinta y se le dio el nombre de su inventor, el Dr. George Papanicolaou y todavía en la actualidad es de amplio uso. Los programas bien organizados basados en esta técnica han contribuido a reducir la incidencia y mortalidad del cáncer del cuello uterino.^{1,13,14} Sin embargo, la técnica presenta determinadas desventajas que hace que disminuya su efectividad y confiabilidad al analizar sus resultados. Esta exhibe una sensibilidad de baja a moderada, que redonda en un número significativo de falsos negativos, por lo que debe ser repetida en intervalos cortos de tiempo. Además,

presenta una marcada especificidad para la detección de lesiones premalignas de alto grado y el cáncer. Esto significa que la prueba es positiva sólo para un porcentaje relativamente bajo de mujeres que presentan lesiones de bajo grado; el cual puede ser aún menor en mujeres posmenopáusicas, en razón de los cambios fisiológicos del cuello uterino a estas edades. Estudios realizados sobre el tema, mostraron que esta técnica tenía una sensibilidad global de 51 % y una especificidad de 98 %.^{17,18}

Cada uno de los diferentes pasos que conforman dicha técnica debe ser controlado con precisión, ya que alteraciones en cualquiera de ellos pueden conllevar a un resultado falso.^{16,17}

Aspectos a tener en cuenta:

- Problemas que pueden presentarse durante la toma de la muestra realizada por un profesional o por la propia mujer, al no colectarse células del canal endocervical o de las zonas afectadas.
- Deficiencia en la extensión y fijación de las células al portaobjeto.
- Necesidad de un sistema eficiente de transportación de las muestras al laboratorio donde serán analizadas y de los resultados obtenidos al consultorio.
- Importancia de contar con un personal especializado para el análisis de las pruebas. La citología es una prueba muy subjetiva, con pobre reproducibilidad, lo cual permite que existan discrepancias en el diagnóstico, inclusive entre profesionales especializados. Debido a la existencia de diferencias intra e inter laboratorio, es necesario la presencia de un buen sistema de calidad que minimice los errores intrínsecos de esta prueba.

Demora en la obtención de los resultados.

La citología en fase líquida es más costosa que la convencional, y requiere un personal con una formación especial, así como equipos sofisticados. Sin embargo, esta no detecta un mayor número de lesiones premalignas que el PAP regular.

Como ventajas podemos citar que las muestras obtenidas representan mejor las zonas de origen, gracias a lo cual se obtienen menos resultados falsos negativos; además, la calidad de la muestra permite la realización de técnicas moleculares para el diagnóstico viral.¹⁹

Colposcopía

La colposcopía es una técnica que complementa a la citología y es la inspección visual con el uso de ácido acético y/o yodo (Lugol), mediante el cual se puede determinar la presencia de lesiones en el cérvix uterino. Una mujer que tuvo un resultado alterado en la citología, debe realizarse una colposcopía con el fin de determinar el sitio adecuado para la toma de una biopsia y la realización de un estudio histológico.

Inspección visual: Visualización con Ácido acético (IVA)

El epitelio cérvico-uterino que presenta anomalías y entra en contacto con una solución diluida de ácido acético (3 - 5 %), toma un color blanquecino denominado acetoblanco (EAB). Este posibilita al profesional conocer de inmediato si la prueba es positiva o no y poder tomar una biopsia dirigida específicamente a la lesión.

Inspección visual con Lugol (IVL)

Cuando se aplica una solución yodada (Lugol) al cuello uterino, las lesiones premalignas y malignas aparecen bien definidas, gruesas. Estas se tiñen de color amarillo mostaza, mientras que el epitelio escamoso normal se tiñe de un color carmelitoso o negro y el epitelio cilíndrico (zona de transformación) permanece con su color rosado habitual.^{13,14}

Tanto la IVA como la IVL pueden ser observadas a simple vista; sin embargo, el uso de un aumento (colposcopia) permite una mejor observación del epitelio cervical. La colposcopia presenta una sensibilidad del 93 % para predecir la presencia de una lesión acetoblanca y una especificidad entre un 67 a 74 %, ya que la mayoría de las mujeres con epitelio acetoblanco (EAB) no siempre presentan lesiones de alto grado.^{13,14}

La colposcopia es una técnica relativamente sencilla y económica. Los resultados se obtienen de inmediato. Puede realizarse por una amplia gama de profesionales tras una capacitación en la técnica. Puede combinarse con el empleo de un tratamiento inmediato realizado en una misma consulta, lo que aumenta la eficacia de este procedimiento. Se necesita poca infraestructura, por lo que son útiles en lugares de pocos recursos.

Con vista a la determinación de la lesión que pudiera estar presente en el EAB, normalmente se toma una biopsia de esta zona (biopsia dirigida), la cual es fijada en formol e incluida en parafina para la realización de un posterior análisis histológico. El estudio histológico brinda un diagnóstico más preciso del tipo de lesión existente en el cuello uterino, muy útil para el manejo clínico de las pacientes.¹⁷

TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE VPH

La detección de la infección por el virus del papiloma humano puede realizarse de forma indirecta o directa. El examen clínico de pacientes que presenten lesiones visibles, como es el caso de condilomas, papilomas, verrugas, es el primer paso en la detección de esta infección viral. Debido a que gran parte de estas infecciones son subclínicas, el diagnóstico se apoya en las 3 técnicas de mayor uso a nivel mundial (cito-histológica, colposcopia, detección viral).

La citología orienta sobre la presencia de alteraciones celulares asociadas a estos virus, la colposcopia localiza la lesión y permite la toma de una biopsia dirigida a la zona de interés y el análisis histológico determina el tipo de lesión presente. Sin embargo, el diagnóstico virológico es el que determina el agente y el genotipo infectante. De la convergencia apropiada de estos tres aspectos, resultará un

adecuado y oportuno diagnóstico de la infección; ya que lejos de excluirse, deben complementarse para obtener una información más completa.^{13,14,17}

Diferentes técnicas han sido creadas para el análisis de estos virus, como la inmunohistoquímica, los ensayos inmunoenzimáticos (EIA), y otros. Sin embargo, los métodos moleculares basados en el detección del ADN o ARN son hasta el momento, los más efectivos. Algunos de ellos están basados en el principio de complementariedad de los ácidos nucleicos (Dot, Southern y Northern blot, Hibridación *in situ*, Captura de híbrido, etc), otros como la PCR, se basan en la amplificación de dichas moléculas con cebadores genéricos y específicos. Otras técnicas se basan en la combinación de ambos principios como son los Array. Estos métodos difieren en su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y complejidad técnica. En el mercado internacional, están disponibles múltiples pruebas comerciales para detectar tanto la presencia viral en general como para la tipificación de los VHPs de alto y bajo riesgo.^{20,21}

Una de las ventajas de las pruebas de detección del ADN del VPH, es el alto valor predictivo negativo. Algunos estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3), después de tener una prueba de VPH negativa, es prácticamente cero a los 6 años de su realización y hasta 10 años después del tratamiento.^{1,8,10,11}

PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VPH

Prevalencia en mujeres con citología negativa

La literatura internacional muestra que la prevalencia global de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa se estima entre 10 y 12 %.^{5,22-24}

Diversos estudios epidemiológicos sobre esta temática, los cuales abarcan extensas áreas geográficas, reportan la existencia de diferencias, tanto entre los valores de prevalencia de estos virus, como en los genotipos de VPH presentes en cada región del mundo.^{5,22,23}

La Agencia Internacional de investigación sobre cáncer (IARC del inglés *International Agency of Research on Cancer*), líder en el estudio de factores implicados en la aparición y desarrollo de las enfermedades malignas, tiene al VPH como uno de los principales agentes etiológicos de tumores anogenitales, piel, cabeza y cuello, entre otros. El CCU es la principal localización donde estos virus realizan su actividad transformante con mayor efectividad. Esto conlleva a graves implicaciones en la salud de las féminas debido a sus altas tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en países en vía de desarrollo.^{5,6}

Una de las características del trabajo de esta agencia es organizar estudios epidemiológicos internacionales multicéntricos que den respuestas a importantes preguntas en el campo de la Oncología; así como el monitoreo de los diferentes reportes que sobre el tema aparece en la literatura científica mundial.^{1,5,6}

En Cuba existe muy poca información sobre la prevalencia de la infección por VPH, obtenida por técnicas moleculares. Soto y otros (2013) en un estudio con mujeres cubanas muestra una prevalencia de 94,3 % en mujeres con citologías positivas y un 41,4 % en aquellas que tuvieron citología negativa.²⁵ Los genotipos más

frecuentes encontrados en muestras cubanas fueron los VPH 16,18, 31, 58, 33, 45, 39 y fue el VPH 16 el tipo con los mayores valores de frecuencia.^{25,26}

Prevalencia del VPH por edades

La prevalencia de la infección por el VPH a nivel mundial presenta su mayor incidencia en mujeres menores de 25 años, seguida de una marcada disminución a medida que aumenta la edad y posterior presencia de un segundo pico, a partir de los 45 años y más, en diferentes países, mientras que en otros no se observa la existencia de este segundo pico. La prevalencia de estos virus en mujeres con citología negativa presenta un comportamiento similar.^{5,22}

El reporte de la literatura muestra que por lo general, los valores de prevalencia de la infección por VPH en mujeres sin alteraciones citológicas en diferentes países y regiones geográficas van desde 1,7 (1,1 - 2,5) en países del occidente asiático hasta 33,6 (30,2 - 37,1) en África del este y 35,4 (29,0 - 42,2) en el Caribe.²³

Prevalencia del VPH por regiones geográficas

Existe una marcada diferencia en la prevalencia de la infección por VPH en mujeres con citología normal en las distintas áreas geográficas. El valor de la tasa ajustada de la infección en países en vías de desarrollo, puede llegar a ser más del doble de la mostrada por los países desarrollados y dos veces la del mundo.^{5,22-24}

Estudios internacionales multicéntricos muestran que, a nivel global, África lidera las áreas geográficas que poseen las mayores frecuencias de infección por estos virus 21,1 (20,2-22,0). Dentro de este mismo continente existen diferencias significativas entre las tasas ajustadas de los diferentes países que lo integran. A excepción de África del norte 9,2 (7,3-11,3), el resto del continente presenta países con elevadas tasas de prevalencia del VPH, África subsahariana: 24,0 (23,1-25,0), África del este: 33,6 (30,2-37,1), África del sur: 17,4 (15,9-18,9), África del oeste: 19,6 (18,5-20,8).^{22,23}

En las Américas, el área del Caribe presenta la mayor prevalencia (35,4 (29,0-42,2)) entre los países de este continente y a la vez el mayor valor a nivel mundial. América del norte (EU y Canadá, Groenlandia) muestran los valores más bajos (4,7 (4,6-4,7)), en comparación con los países de Suramérica (15,3 (14,7-15,8)) y Centroamérica (13,0 (12,6-13,5)).^{22,23}

En Asia, sólo algunos países del sureste (14,0 (13,0-15,0)) presentan tasas significativas de infección por estos virus.²³

El continente europeo muestra altas tasas de prevalencia en países del este (21,4 (20,1-22,7)); mientras que en las otras regiones, los valores son bajos. Norte: 10,0 (9,8-10,2), Sur: 8,8 (8,5-9,0), Oeste: 9,0 (8,8-9,2).^{5,22,23}

Prevalencia del VPH por genotipos

Los VPHs clasificados como oncocáncerígenos en humanos por la IARC (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), mostraron ser los tipos virales más comunes en la población femenina a nivel mundial. Ellos conformaron 70 % de la infección por estos virus en mujeres con citología negativa. En general, los cinco tipos más comunes fueron VPH 16 (3,2 %), 18 (1,4 %), 52 (0,9 %), 31 (0,8 %) y 58 (0,7 %).²³

El VPH 16 fue el tipo más común en todas las regiones geográficas, el cual mostró los valores más altos de prevalencia, tanto en infecciones simples como múltiples. Sin embargo, pueden ser observadas ligeras variaciones entre regiones geográficas y países de una misma región: América del norte y Europa, a pesar de ser áreas geográficas con baja prevalencia de estos virus, la frecuencia de VPH 16 fue alta. Los países de Europa del este, con respecto al resto del continente, presentaron las mayores frecuencias de infección por estos virus en general y específicamente por el tipo 16.

El VPH 18 mostró ser el segundo tipo más frecuente a nivel mundial. No obstante, pueden observarse algunas diferencias como es el caso de Europa, donde el segundo lugar lo ocupó el VPH 31. En América Latina y el Caribe presentaron frecuencias similares los tipos 18 y 31. El genotipo 52 resultó ser el tercero más frecuente a nivel global; sin embargo, en los países del este africano, Japón y Taiwán, ocupa el primer lugar entre las infecciones por estos virus. El VPH de bajo riesgo más representativo fue el tipo 6, el cual fue muy frecuente en los continentes americanos y europeos.^{22,23} La figura 1 muestra la distribución de los cinco genotipos de VPH oncogénicos más frecuentes en diferentes áreas geográficas.

La determinación de los diferentes tipos de VPH dependió en gran medida de la técnica utilizada en los estudios. La PCR realizada con los cebadores MY9/11 y SPF detectó mayor frecuencia del virus que con los cebadores GP5+/6+.^{23,27,28}

Un metaanálisis realizado por *Kemunto R* y otros (2015) con 71 estudios en 23 países africanos, mostró la prevalencia del VPH tipo específico y la distribución según área geográfica. Estos valores fueron estimados a partir del análisis de 17,273 mujeres con citología normal, 1,019 con células escamosas atípicas con significación no determinada (ASCUS del inglés); 1,444 con lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL del inglés); 1,571 con lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL del inglés) y 4,067 de carcinomas cervicales invasivos (ICC del inglés). La prevalencia en general de los tipos 16 y 18 fue de: 4,4 % y 2,8 % en mujeres con citología normal, en el grupo de ASCUS fue de 12,0 % y 4,4 %, con LSIL fue de 14,5 % y 10,0 %, en las HSIL fue de 31,2 % y 13,9 %, mientras que en el ICC fue de 49,7 % y 18,0 %, respectivamente.²⁴

Vieira y otros (2015) en un estudio epidemiológico sobre la infección por VPH, analizaron 265 estudiantes universitarias del Norte de Brasil, región donde el CCU ocupa el primer lugar entre las enfermedades malignas en mujeres. A cada una de ellas le realizaron una citología y un diagnóstico viral por medio de la PCR con los cebadores MY09/MY11. Del total de pacientes, 85,7 % no presentaron alteraciones citológicas; mientras que el 11,4 % de las muestras estudiadas mostraron la presencia de VPH. Los tipos más frecuentes encontrados fueron el VPH-61 (5,3 %), seguidas por los tipos 82, 16, 59 y 6, lo cual difiere del resto de América.²⁹

Un estudio más reciente, desarrollado por *Assoumou SZ* y otros (2016), donde se realizó una citología a 200 mujeres gabonesas que presentaban algunas alteraciones ginecológicas como dolor pélvico, secreción vaginal o prurito, mostró que 87 % de las pacientes no presentaron alteraciones citológicas. Paralelamente, se les efectuó el diagnóstico del VPH por medio de una PCR. La infección por VPH se detectó en 57,5 % de las mujeres con citología negativa, y de estas, 83,3 % pertenecía a tipos de alto riesgo. El VPH 16 fue el genotipo más común encontrado.³⁰

Conocer los tipos de VPH circulantes en las diferentes regiones geográficas es indispensable a la hora de plantearse nuevas técnicas para el diagnóstico de estos virus, así como para el diseño de nuevas vacunas.

El incremento alcanzado en el conocimiento sobre la prevalencia de los VPH hasta nuestros días, refuerza el criterio sobre la necesidad de poder contar con diagnósticos (virales, cito/histológicos) cada vez más confiables, que contribuyan a brindar una atención médica que sea altamente efectiva.

El cáncer del cuello uterino se sitúa entre las enfermedades malignas con mayor morbilidad y mortalidad en el sexo femenino a nivel global. Es de destacar que nuestro país, a pesar de contar con un Programa de diagnóstico precoz del CCU, se sitúa entre las cinco primeras localizaciones de cáncer que afectan a las mujeres. Sin embargo, un aspecto de gran importancia es el hecho de que esta tumoración ocupe el primer lugar en incidencia en las mujeres cubanas, comprendidas entre 15 y 44 años de edad, y a su vez, sea la causa principal de años potenciales de vida perdidos por cáncer.³

La prevención es el arma más prometedora con que contamos para disminuir la aparición del CCU y evitar que una parte de nuestras mujeres se vean afectadas por dicha enfermedad.

Velar por el estricto cumplimiento de lo establecido en el Programa de diagnóstico precoz del CCU e incluir el diagnóstico molecular de la infección por VPH a todas las mujeres entre los 25 y 65 años de edad, son factores importantes con el propósito de disminuir la incidencia de esta enfermedad en nuestro país.

El alto valor predictivo negativo que brindan las pruebas de detección de ADN del VPH, ofrece una gran ventaja al asegurar que aquellas mujeres a las que no se les detecta infección por estos virus, presentan un riesgo prácticamente nulo de desarrollar una lesión de alto grado casi hasta una década después del análisis. Esta característica de la prueba del VPH, podría permitir alargar el intervalo en el pesquisaje a 5 años, cuando lo comparamos con la citología, propuesta cada 3 años.

El diagnóstico del VPH como el primer paso en el programa de pesquisaje, ayudaría a clasificar a las mujeres en grupos de mayor o menor riesgo y así poder brindarles una mejor atención médica. De esta forma, también pudiera conocerse precozmente aquellas mujeres infectadas con VPH de alto riesgo; aún no muestran alteraciones citológicas y así poderle ofrecer una atención clínica especializada, con vista a prevenir la aparición de lesiones premalignas y malignas. Cada mujer que desarrolle un cáncer del cuello uterino y/o fallezca por esta enfermedad es una batalla perdida para nuestro sistema de salud.

CONCLUSIONES

En mujeres con citología negativa podemos observar que a nivel mundial 10-12 % de ellas presentan infección por VPH de alto riesgo. Los estimados de la prevalencia en estas pacientes varían por regiones geográficas y edad. La distribución de la infección por VPH según la edad mostró una curva bimodal en la mitad de las regiones geográficas, con el mayor pico en mujeres menores de 25 años y un segundo pico en mujeres mayores de 45 años. Los VPH de alto riesgo, clasificados como carcinogénicos (grupo 1, IARC), constituyeron 70 % de las infecciones por

estos virus en este grupo. Los tipos 16 y 18 fueron los más frecuentes a nivel mundial. El diagnóstico molecular de la infección por VPH en estas mujeres es de gran importancia con vista a poder brindarle cuidados médicos que prevengan la aparición de lesiones premalignas y malignas.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2013;31(8):11-31.
2. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. [citado 23 de abril de 16]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. Dirección de registros médicos y estadística de Salud. La Habana: MINSAP[citado 23 de abril de 16];2016. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
4. Colectivo de autores. Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2001.
5. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-98.
6. IARC. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007; 90: 636.
7. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131:2349-59.
8. Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001;35(7):1831-36.
9. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):52-61.
10. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions after Initial Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191:731-8.

11. Ciapponi A, Bardach A, Glujsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Uno*. 2011; 6 (10) (citado 10 de Noviembre del 2016) Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186785>
12. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*. 2011;19(1):33-9.
13. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. *Colposcopy Principles and Practice: An Integrated Textbook and Atlas*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008.
14. Apgar BS, Kaufman AJ, Bettcher C, Parker-Featherstone E. *Gynecologic Procedures: Colposcopy, Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Endometrial Assessment*. American Family Physician. 2013;87(12):836-843.
15. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). *Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs: A Manual for Managers*. Seattle: ACCP; 2004.
16. Organización Panamericana de la Salud. *Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cérvico uterino*. OPS 2002; 3^a ed. (Internet) Washington (citado 3 de Noviembre del 2016). Disponible en:
https://screening.IARC.fr/doc/0-Spanish-planning_guide.pdf
17. Pathology and Genetics of tumours of the Breast and Female Genital Organs. International Agency for Research on Cancer (IARC). Edited by Fattaneh A. Tavassoli and Peter Devilee. Lyon: IARC Press; 2003.
18. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10. *Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARC Press 2004.
19. Lorincz A, Castanon A, Lim AW, Sasieni P. New Strategies for HPV-based Cervical Screening. *Womens Health (Lond)*. 2013;9(5):443-52.
20. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer J Int du Cancer*. 2006;119(5):1095-101.
21. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2014;135(1):166-77.
22. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jul; 7(7):453-9.
23. 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. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010; 202(12):1789-99.

24. Ogembo, R. K., Gona, P. N., Seymour, A. J., Park, H. S. M., Bain, P. A., Maranda, L., et al. Prevalence of human Papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 2015; 10(4), (citado 3/9/2016). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122488>
25. Soto Y, Torres G, Kouri V, Limia CM, Goicolea A, Capó V. Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus Infections in Cervical Samples From Cuban Women Older Than 30 Years. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(3):210-7.
26. Ríos MA, Hernández M, Aguilar FO, Silveira M, Amigo M, Aguilar K. Types of human papillomavirus more frequently detected in cervical cancer samples from Cuban women. *Cuban J Gynecol Obstet*. 2010;36:104-11.
27. Mendoza LP, Arbiza JII, Páez M, Kasamatsu E, Castro A, Giménez G. Características clínico-demográficas y tipificación del virus de papiloma humano en mujeres paraguayas con citologías negativas para lesión escamosa intraepitelial. *Mem Inst*
Investig Cienc Salud. 2012;10(1):46-55.
28. Melo A, Vásquez AM, Andana A, Matamala M, Pino MT, Guzmán P, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(5):542-8.
29. Vieira RC, Valente JS, Primo E, Mendonça MR, Yamamoto M, Yassui EA, et al. Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. *Infectious Agents and Cancer*. 2015; 10:21.
30. Assoumou SZ, Mbiguino AN, Mabika BM, Ogoula SN, Mzibri M, Khattabi A, et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infectious Agents and Cancer* 2016; 11(2).

Recibido: 23 agosto de 2016.

Aprobado: 24 de septiembre de 2016.

Tania de la C. Trujillo Perdomo. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: tania@inor.sld.cu