

ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil del área de salud No. 1 de Azogues, Ecuador

Diagnosis of human papillomavirus in women of childbearing age in health area No. 1 of Azogues, Ecuador

Johanna Paulina Estrada Cherres, Adriana Ulloa Castro

Universidad Católica de Cuenca. Sede Azogues. Ecuador

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, analítico y transversal con el objetivo de identificar la presencia del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil que asisten al centro de salud No. 1 de Azogues, Ecuador, durante el período enero 2015 – febrero 2016. La muestra quedó conformada por las 117 mujeres a las cuales se les realizó la prueba de *Papanicolaou* para posterior genotipificación del virus. Se determinó el número de parejas sexuales, uso del preservativo, lugar de residencia y nivel de escolaridad. Existió mayor número de mujeres con la prueba de *Papanicolaou* positivo que HPV positivo. La técnica de PCR constituye un beneficio para la población ecuatoriana.

Palabras clave: *Papanicolaou*, virus del papiloma humano, PCR-multiplex, cáncer cervicouterino, diagnóstico

ABSTRACT

A prospective, analytical and cross-sectional study was conducted with the objective of identifying the presence of the human papillomavirus in women of childbearing age whom were attended at the health center No. 1 of Azogues, Ecuador, from January 2015 to February 2016. The

sample was formed for the 117 women who underwent the Papanicolaou test for subsequent genotyping of the virus. The number of sexual partners, condom use, place of residence and level of education were determined. There were more women with a positive Pap test than positive HPV. The PCR technique constitutes a benefit for the Ecuadorian population.

Keywords: *Papanicolaou*; Human Papilloma Virus; PCR-multiplex; cervical cancer; diagnosis

INTRODUCCIÓN

Los Virus del Papiloma Humano (VPH o HPV del inglés *human papiloma virus*) son un grupo de microorganismos constituidos básicamente por ADN de doble banda que pertenecen a la familia *Papovaviridae* y representa una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes.¹ En la actualidad, se conocen más de 100 tipos, con diversa relación con procesos oncogénicos, de alto, medio o bajo riesgo. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) considera como tipos de alto riesgo oncológico a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 de HVP.¹

La infección genital por VPH ocurre a la edad donde los individuos comienzan a tener relaciones sexuales, que cada vez son más tempranas y la gran mayoría nunca causan síntomas observables sino que pasan desapercibidas durante mucho tiempo y cuando se hace evidente el proceso oncogénico, pueden producir cáncer cervical, de vulva, vagina y ano en mujeres, y cáncer de pene y ano en hombres.²

Este tipo de virus se transmite por contacto directo, pero los considerados de alto riesgo son de transmisión sexual, producen lesiones precancerosas y evolucionan a cáncer invasivo de cuello de útero, en un tiempo no determinado, por lo que es necesaria la detección oportuna de las lesiones en etapas precancerosas, que al ser erradicadas tienen una alta tasa de curación.³

Para brindar una imagen de la problemática en el mundo, baste decir que, alrededor de 79 millones de estadounidenses están infectados actualmente por el virus de HPV y cerca de 14 millones de personas al año contraen la infección por primera vez. Los problemas de salud relacionados incluyen el ya mencionado cáncer y las verrugas genitales. Cerca de 360 000 personas en los Estados Unidos tienen verrugas

genitales cada año y más de 10 000 mujeres en ese país contraen cáncer de cuello uterino.⁴

En el año 2009, la Organización Mundial de la salud (OMS) reportó una alta incidencia de HPV, causante de cáncer cervical en la frontera norte de Ecuador⁵ y en el 2012, habían fallecido 664 mujeres por esta causa, con proyecciones de que quizá setengan nuevos casos en alrededor de dos mil mujeres.⁶

En marzo de 2003, la organización estadounidense Administración Federal de Medicinas y Alimentos (FDA) afirmó sobre una prueba de una captura híbrida, comercializada por DIGENE, como un método de captura primario para la detección de infecciones por HPV de alto riesgo que pueden llevar al cáncer cervicouterino. Esta prueba fue aprobada también para usarla en conjunto con la prueba *Papanicolaou* y debería ser realizada de manera rutinaria en una revisión ginecológica.⁷

Los primeros resultados publicados indicaron que estos marcadores son altamente sensibles y específicos, y permiten identificar las células en proceso de transformación cancerosa, lo que significa un gran avance desde el punto de vista clínico y preventivo, en una de las principales causas de muerte de mujeres jóvenes.⁷

Todo lo anteriormente planteado justifica que, la Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues en convenio con el centro de salud No. 1 de la ciudad de Azogues, provincia del Cañar, accedan a la posibilidad de realizar la presente investigación con el objetivo de identificar la presencia del HPV en mujeres en edad fértil que asisten a este centro de salud y demostrar la existencia y disponibilidad de una nueva oportunidad con la que cuenta la población ecuatoriana, la técnica de PCR para la genotipificación del HPV.

MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, tipo analítico y transversal de identificación de la prevalencia de HPV y su tipificación con el empleo de técnicas de biología molecular, gracias al equipamiento que para el efecto dispone la Universidad Católica de Cuenca, sede Azogues, Ecuador.

El universo estuvo conformado por todas las mujeres en edad fértil atendidas en el área de salud No 1 de esta ciudad durante el período durante los meses enero 2015 – febrero 2016.

La muestra quedó conformada por 117 mujeres a las cuales se les realizó la prueba de *Papanicolaou* para posterior genotipificación del virus.

Técnica

El ginecólogo realizó la anamnesis para corroborar la existencia de sangrado después de haber tenido relaciones sexuales y el examen físico para detectar la presencia de verrugas genitales. Posterior a ello, introdujo de forma delicada un espéculo en la vagina y un citocepillo para tomar muestras de las paredes del cérvix, las cuales fueron puestas en un portaobjetos de vidrio para su fijación y posterior remisión al laboratorio patológico de la unidad, en donde fue observada por el médico patólogo para poder emitir el resultado.

Las muestras se analizaron en la Universidad Católica de Cuenca, sede Azogues. Se consideró "Papanicolaou alterado" toda muestra con resultado "células escamosas atípicas de significado indeterminado" (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US*), lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-BG) y lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG).

A las pacientes con *Papanicolaou* alterado se les realizó la técnica de PCR-Multiplex con el objetivo de confirmar la presencia del virus del HPV y su posterior genotipificación, para ello se tomó una muestra con cepillo especial en el cérvix y posterior aplicación del Protocolo Seegene-Kit Qiagen.⁸

Plan de tabulación de datos

Los datos obtenidos fueron compilados en una ficha matriz, y tabulados con el programa Microsoft Excel con el fin de presentarlos en números y porcentajes que faciliten la interpretación de los resultados.

El estudio se efectuó conforme a las reglamentaciones y principios éticos existentes para la investigación en humanos y los estudios clínicos.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes objeto de estudio fue de 39 años, donde la menor edad fue de 19 años cumplidos y la mayor, de 59.

A pesar de no haberse determinado la edad promedio en que iniciaron su vida sexual, se pudo precisar que un 8.55 % habían tenido hasta cinco parejas sexuales, 28 % habían tenido hasta cuatro y un 31.6 % hasta tres parejas sexuales. Del total de pacientes, solo un 17.98 % manifestó usar preservativos durante el acto sexual.

El 82.05 % vivía en zona rural y un 86.32 % solo había alcanzado el nivel de educación primaria y el resto había logrado alcanzar el nivel de secundaria.

Luego de la valoración de los hallazgos citológicos de las pacientes, se encontró un 13.7 % presentaban ASC-US, un 7.7 % LIE-AG y un 6.8 % LIE-BG.

En total, un 40.16 % de mujeres tuvieron algún examen de tamizaje positivo: *Papanicolaou* 38.46% y solo un 1.7 % de HPV tipo 16, con 0 % de coincidencias, es decir, las pacientes diagnosticadas con HPV a través de la técnica de PCR, presentaron un *Papanicolaou* negativo.

DISCUSIÓN

La intención fundamental de la presente investigación fue demostrar una nueva oportunidad con la que cuenta la población ecuatoriana, la técnica de PCR para la genotipificación del HPV, la cual tuvo muy buena aceptación por parte de la muestra objeto de estudio.

A pesar del bajo porcentaje de pacientes con presencia del virus, la mayoría manifestó el temor, no a que se le pudiera diagnosticar algún tipo de lesión, sino, el cómo comunicarle a su pareja que había adquirido la enfermedad.

En este aspecto, los resultados obtenidos fueron coincidentes con los de Terrazas y colaboradores en su estudio sobre determinación de HPV en el 2015 en Chile, donde más del 90 % de las mujeres aceptaron formar parte de un nuevo examen de tamizaje para la prevención de cáncer cervicouterino, sin embargo, aquellas diagnosticadas con HPV, manifestaron su temor a comunicárselo a su pareja.⁹ A pesar de ello, los resultados fueron diferentes en cuanto a las características sociodemográficas de la muestra de estudio.

En cuanto a la determinación de la existencia de relaciones estadísticamente significativas entre la zona de residencia, el nivel de escolaridad y el no uso del preservativo con aquellas mujeres con

exámenes positivos, no se pudo afirmar que estos fueran los motivos, debido al alto porcentaje de mujeres con estas características, por lo tanto, podría asumirse como una coincidencia.

Algunas investigaciones ya hacen referencia a la baja sensibilidad del *Papanicolaou*, lo que ha generado la necesidad de buscar nuevas estrategias de prevención del cáncer cérvico-uterino¹⁰, esta es la razón por la que el test de HPV aparece como recomendación para ser incorporado en los programas basados en citología.¹¹ La detección mediante PCR de VPH presenta una sensibilidad aproximada del 90 %, con un intervalo más compacto (84.9-100 %) y no varía con la edad. Mientras que, en los análisis citológicos, la especificidad se incrementa con la edad y resulta más baja.¹²

Al respecto, en un estudio realizado por Arteaga Núñez y colaboradores en 20 pacientes con *Papanicolaou* negativo, encontraron una alta frecuencia de oncogenes de HPV 16, detectándose en 15 de los perfiles electroforéticos de los 20 casos (75 %) y en 2 de los 20, se detectaron oncogenes de HPV 18 (10 %) lo que revela una frecuencia relativamente baja de tales oncogenes.¹³ Resultados que coinciden con los presentados en la presente investigación, donde las pacientes con HPV 16 positivo presentaron *Papanicolaou* negativo.

Melo y colaboradores, también reportaron que el 81.6 % de casos evaluados mediante la Reacción de Polimerasa en Cadena anidada dirigida al gen L1 (RPCL1) presentaron HPV 16 siendo el más frecuente de 44 biopsias de adenocarcinoma cervical.¹⁴

Ya está escrita la relación que existe entre la infección por HPV y el cáncer cervical, y es lo que justifica el que se hayan desarrollado pruebas de detección del ADN del HPV de alto riesgo para mejorar la eficiencia, precisión y efectividad de la detección oportuna de cáncer, como estrategia de prevención secundaria; de hecho, muchos países desarrollados utilizan actualmente esta estrategia de prevención con programas poblacionales de detección primaria de lesiones precursoras de cáncer.

En nuestro estudio, la prevalencia de esta infección detectada en la muestra investigada, fue muy inferior a la publicada por otros autores en América Latina, donde se plantea que va desde el 26.8 % en la población de 14 a 59 años, hasta el 44.8 % en el grupo de 20 a 24 años de edad; lo cual podría explicarse por la diferente cultura referente a la sexualidad, entre ambas poblaciones. Otra de las posibles razones que podrían justificar la baja incidencia de HPV sería que este virus, al ser

transitorio, ya podría haber sido eliminado de las pacientes con el test negativo.

La literatura hace referencia a que, la prueba del virus del papiloma humano de alto grado (VPH-ar) ofrece alta sensibilidad para la detección de NIC-2, pero la especificidad es limitada porque la mayoría de las infecciones por HPV son transitorias y solo una baja proporción de infecciones por HPV persiste y progresa a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.¹⁵

El estudio de Terrazas y colaboradores en Chile muestra una prevalencia de infección por VPH un tanto superior a la reportada en el presente estudio (9.6 %)⁸, y un porcentaje más alto (14.9 %) obtuvieron de la Fuente y colaboradores en México.¹⁶

Es importante resaltar que las estadísticas en Ecuador no están del todo claras, pues aunque se plantea por parte de la Organización Mundial de Salud, que en el 2014 hubo más de 1000 fallecidas por cáncer cervicouterino, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) solo reportó 300.¹⁷ Hasta la fecha, no ha sido posible determinar las cifras de pacientes que padecen HPV en el país, sino que solo se hace referencia al cáncer de cuello uterino cuando se conoce que este virus no es la única razón para padecerlo.

Aun cuando los resultados obtenidos en la presente investigación no se corresponden con los esperados y van en contra de casi todas las estadísticas descritas en la literatura, sí se pudo comprobar que la exploración ginecológica normal no descarta la presencia de HPV; igualmente, una citología normal o con cambios inflamatorios inespecíficos, tampoco permite concluir la ausencia del virus.

Por otra parte, los autores consideran que el mismo tuvo un impacto psicosocial importante, lo cual sí es coincidente con lo encontrado en otras investigaciones^{9,18,19} por lo tanto, se hace necesario realizar actividades de divulgación a la comunidad, relacionadas con el HPV, formas de evitarlo y métodos con los que se cuenta hoy en día para su detección temprana, tal y como se expresa en la literatura.²⁰

CONCLUSIONES

A pesar del bajo porcentaje de HPV detectado en la muestra de estudio, la particularidad radica en que, dichas pacientes tuvieron un *Papanicolaou* negativo.

Debido a la alta morbilidad de la infección por HPV se requiere de su detección temprana a través de métodos moleculares de diagnóstico, que con los métodos tradicionales no es posible, por lo que, la técnica de PCR constituye un beneficio para la población ecuatoriana.

La técnica de PCR constituye un nuevo enfoque para la detección sensible y específica de los genotipos de HPV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 Sep [citado 2 mar 2017];110(3 Suppl 2):S4-7 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760711>
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (CDC). Enfermedades de transmisión Sexual (ETS). [Internet]. [citado 2 mar 2017];. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-vaccine-young-women-s.htm>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Papilomavirus humanos (VPH) y cáncer cervicouterino. Nota descriptiva No.380. [Internet] marzo 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>
4. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Infección genital por VPH: hoja informativa [Internet]. [citado 9 may 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm>
5. UNHCR ACNUR. La agencia de la ONU para los Refugiados. Ecuador: OIM reporta alta incidencia de virus del papiloma humano en frontera norte. [Internet] . [citado 9 may 2017]. Disponible en: <http://www.acnur.org/noticias/noticia/ecuador-oim-reporta-alta-incidencia-de-virus-del-papiloma-humano-en-frontera-norte/>
6. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. La vacunación contra el papiloma contempla más de un millón de dosis. [Internet]. [citado 9 may 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=1203:mayo-7-2014&Itemid=356
7. Cies. Red Nacional de Servicios de Salud. Captura híbrida. 2015 [Internet]. [citado 9 may 2017]. Disponible en: <http://www.cies.org.bo/captura.htm>
8. Qiagen, 2010. QIAamp® DNA Mini and Blood Mini Handbook.
9. Terrazas S, Ibáñez C, Lagos M, Poggi H, Brañes J, Barriga MI, et al. Examen de detección de virus papiloma humano en el tamizaje de

- cáncer cervicouterino en un Servicio de Salud de Santiago, Chile. Rev Méd Chile [Internet]. 2015 Ene [citado 2017 Jul 27]; 143(1):56-62. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000100007&lng=es
10. Safaeian M, Sherman ME. From papanicolaou to papillomaviruses: evolving challenges in cervical cancer screening in the era of human papillomavirus vaccination. J Natl Cancer Inst. 2013; 105 (20): 1524-6.
 11. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012; 156 (12): 880-91, W312.
 12. Cox T, Cuzick J. "HPV DNA testing in cervical cancer screening: From evidence to policies". Gynecol Oncol 2006; 103:8-11.
 13. Arteaga-Núñez J, Rodríguez-Delfín L, Pesantes-Vera M, Villanueva-Baltuano M. Detección molecular de regiones oncogénicas E6 y E7 de virus del papiloma humano mediante PCR en pacientes Papanicolaou negativo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de La Libertad. SCIÉENDO [Internet] 2014. [citado 2017 ago 1]; 17(2): 7-21. Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/SCIENDO/article/view/1046/974>
 14. Melo A, García P, Capurro I, Guzmán P, Brebi P, Ili C, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres con adenocarcinoma cervical de la Región de La Araucanía-Chile. Rev Chil Infect. 2010; 27(4):297-301.
 15. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar Rodríguez JM. Primary cervical cancer screening. Cir Ciruj. 2015; 83(5): 448-453.
 16. De la Fuente Villarreal D, Guzmán López S, Gómez Sánchez A, Fernández Rodarte B, Martínez Fernández DA, Cortez González PT. Epidemiología de la infección y detección de tipos oncogénicos del VPH por captura de híbridos en mujeres sin factores de riesgo aparentes. RFS [Internet] 2013 [Citado 2017 jul 27]; 5 (2):34-40. Disponible en: <https://www.journalusco.edu.co/index.php/rfs/article/view/140/248>
 17. Redacción Médica. Cifras de cáncer cervical se contradicen en Ecuador. [Internet] 2016 [citado 2017 jul 27] Disponible en: <http://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/datos-de-cancer-cervical-en-ecuador-se-contradicen-88276>
 18. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. Sex Transm Infect 2006; 82 (2): 169-74.

19. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004; 328 (7451): 1293.
20. Papa D, Moore Simas TA, Reynolds M, Melnitsky H. Assessing the role of education in women's knowledge and acceptance of adjunct high-risk human Papillomavirus testing for cervical cancer screening. *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13 (2): 66-71.

Recibido: 8 de octubre de 2017

Aprobado: 15 de diciembre de 2017

Lic. Johanna Paulina Estrada Cherres. Química Farmacéutica. Máster en Farmacia Clínica y Hospitalaria. Docente investigador. Universidad Católica de Cuenca. Sede Azogues. Ecuador. **Email:** jpestradac@ucacue.edu.ec