Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 abril;85(4):217-223.

Detección del VPH en mujeres con y sin alteraciones citológicas del cérvix en Castilla y León: estudio poblacional

García S, Domínguez-Gil M, Gayete J, Blanco M, Eiros JM, de Frutos M, López-Urrutia L, Viñuela L, Ramos C, Jiménez JM

Resumen

OBJETIVO: estimar la prevalencia de cambios y alteraciones cervicales en mujeres pertenecientes al Programa de Prevención y Detección Precoz de Cáncer de Cuello del Útero de Castilla y León, e identificar la coexistencia y genotipo más frecuente del VPH.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, efectuado en mujeres de 25 a 64 años de edad que participaron en las pruebas de cribado de 2012 a 2014. Los resultados de la citología cervical convencional se interpretaron de acuerdo con la clasificación *Bethesda* 2001. La detección y genotipificación del VPH se realizó con PCR. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías, con IC95% . Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS: se analizaron 190,203 muestras de frotis de cuello uterino. El 66.4% de las muestras citológicas no mostró lesiones ni alteraciones morfológicas. De las muestras citológicas con alteraciones se identificaron 7,083 con metaplasia, 2,844 con células escamosas atípicas (1.5%), 855 con lesiones de bajo grado (0.4%), 255 con lesiones de alto grado (0.13%) y 198 con lesiones cancerosas (0.1%). Las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, además de los carcinomas, fueron más frecuentes en las muestras positivas a VPH ($p<0.001$). En relación con la atrofia vaginal de mujeres perimenopáusicas, los genotipos más frecuentes fueron el VPH-53 (0.7%), VPH-31 (0.6%) y VPH-58 (0.5%). En pacientes con lesiones intraepiteliales el genotipo más frecuente fue el VPH-16.

CONCLUSIONES: la prevalencia del VPH suele ser más alta conforme aumenta la severidad de la lesión citológica detectada. El genotipo aislado con mayor frecuencia en lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado es el VPH-16.

PALABRAS CLAVE: cérvix, cuello uterino, citología, virus del papiloma humano, lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Recibido: octubre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia
Dra. Sara García
sagarvi87@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
García S, Domínguez-Gil M, Gayete J, Blanco M, Eiros JM, de Frutos M, López-Urrutia L, Viñuela L, Ramos C, Jiménez JM. Detección del VPH en mujeres con y sin alteraciones citológicas de cérvix en Castilla y León: estudio poblacional. Ginecol Obstet Mex. 2017 abril;85(4):217-223.

Ginecol Obstet Mex. 2017 April;85(4):217-223.

Detection of HPV in women with no cellular alterations detected in uterine cytology in Castilla y León, population study

García S, Domínguez-Gil M, Gayete J, Blanco M, Eiros JM, de Frutos M, López-Urrutia L, Viñuela L, Ramos C, Jiménez JM

Abstract

OBJECTIVE: To estimate the prevalence of cervical changes and alterations in women belonging to the Program for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer of Castilla y León, and to identify the most frequent presence and genotype of Human Papilloma Virus (HVP).

MATERIAL AND METHODS: A quantitative, observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study of women aged 25-64 years who participated in screening tests during 2012 and 2014. The results of conventional cervical cytology were interpreted according with the Bethesda 2001 classification. The detection and genotyping of HPV was performed across PCR. Qualitative variables are described by absolute and relative frequencies (percentages) of their categories, with a 95% confidence interval (CI 95%). To study the association between qualitative variables, the χ^2 test was used. The value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: 190,203 samples of cervical smears were analyzed during the period. 66.4% of the cytological samples showed no lesions or morphological alterations. Of the cytological samples with alterations we identified 7,083 with metaplasia, 2,844 with atypical squamous cells (1.5%), 855 with low grade lesions (0.4%), 255 with high grade lesions (0.13%) and 198 with cancerous lesions%). Low- and high-grade intraepithelial lesions, in addition to carcinomas, were more frequent in HPV positive samples ($p < 0.001$). To the vaginal atrophy of perimenopausal women we detected HPV-53 (0.7%), HPV-31 (0.6%) and HPV-58 (0.5%) genotypes. In patients with intraepithelial lesions the most frequent genotype was HPV-16.

CONCLUSIONS: the prevalence of HPV is usually higher according to the severity of the cytological lesion detected. The most frequently isolated genotype in high-grade low-grade intraepithelial lesions is HPV-16.

KEY WORDS: Uterus; Cytology; Human papilloma virus; Squamous intraepithelial lesions of the cervix

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Correspondence
Dra. Sara García
sagarvi87@hotmail.com

ANTECEDENTES

El cáncer del cuello uterino es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, pues representa la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda entre los 15 y 44 años de edad.[1]

La incidencia de alteraciones en el cuello uterino es más alta que en otras localizaciones, donde también ocurren infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), hecho que se justifica por la zona de transformación en la periferia de la unión escamocolumnar.

La carcinogénesis mediada por VPH comprende un proceso de etapas bien definidas. Según la nomenclatura utilizada se subdividen en función de su manifestación morfológica en displasia leve, moderada o grave. Los estudios histopatológicos las clasifican en tres categorías de neoplasias intraepiteliales cervicales: NIC I, II o III; los estudios citopatológicos clasifican las lesiones escamosas intraepiteliales (*Squamous Intraepithelial Lesion*) en alto grado y bajo grado, según las recomendaciones o criterios de Bethesda.[2]

La infección por VPH es un factor predisponente, pero no suficiente, de cáncer de cérvix. Existen factores exógenos y endógenos que conjuntamente con el VPH influyen en el riesgo de progresión de la infección cervical a cáncer de cérvix.[3] El genotipo viral se considera el factor de riesgo más importante (además del número de parejas sexuales, edad de inicio de las relaciones sexuales, antecedente de embarazo antes de los 17 años de edad y zona de transformación amplia e inmadura). Según el tipo de VPH la persistencia viral y posible evolución hacia lesión cervical varían de algunos subtipos a otros. Los genotipos 16 y 18 tienen mayor riesgo de evolución de la enfermedad.[4]

El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de cambios y alteraciones cervicales en mujeres pertenecientes al programa de prevención y detección precoz del cáncer de cuello uterino de Castilla y León, e identificar el virus y genotipo más frecuente de VPH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, efectuado en mujeres de 25 a 64 años de edad, pertenecientes al Servicio Regional de Salud de Castilla y León, incluidas en el Programa de prevención de cáncer de cérvix de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, España, del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión: mujeres residentes de Castilla y León, de entre 25 y 64 años de edad, con vida sexual activa y sin manifestaciones de alteraciones ginecológicas.

Criterios de exclusión: pacientes con histerectomía total, sin relaciones sexuales o que consultaran por síntomas ginecológicos.

Los intervalos y pruebas de cribado se realizaron a:

- Mujeres de 25 a 34 años de edad: citología cervical convencional cada 3 años (las dos primeras citologías con intervalo de 12 meses).
- Mujeres de 35 a 64 años de edad: citología cervical convencional y detección de VPH cada 5 años.

Los resultados de la citología cervical convencional se interpretaron de acuerdo con la clasificación *Bethesda* 2001.[5]

La detección y genotipificación del VPH se realizaron mediante la técnica de reacción en

cadena de la polimerasa (PCR multiplex) y posterior visualización en arreglos de baja densidad con el dispositivo *Clart® HPV2*, que detecta 35 genotipos "de alto riesgo": 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68B; "de alto riesgo probable": 26, 53, 73 y 82 y "de bajo riesgo": 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85 y 89.

La detección se lleva a cabo mediante la amplificación de un fragmento de 450 pb dentro de la región L1 del VPH. Se incorporan tres controles de ADN genómico para verificar el control de calidad de la muestra y tres controles internos de amplificación para evitar falsos negativos.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa Excel. Los datos fueron revisados por el Programa de Cáncer de Cérvix. Después de su depuración se utilizó el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006).

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías, con IC95%. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0.05$.

Los datos fueron facilitados por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, quien abriendo una vía administrativa procedió a la cesión de los datos procedentes del "*Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas*", pertenecientes al Servicio de Promoción de la Salud de la Junta de Castilla y León, España.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 190,203 muestras de frotis de cuello uterino. En el estudio citológico, 93.1% de las muestras procesadas en el programa no reportaron ninguna lesión (n=177.213). De éstas, 16.4% (n=31.229) mostraron datos de inflamación y cambios fisiológicos, como atrofia (10%) y metaplasia (3.7%), en 19,706 y 7,083 muestras, respectivamente.

De las muestras citológicas con alteraciones se identificaron 7,083 con metaplasia, 2,844 con células escamosas atípicas (1.5%), 855 con lesiones de bajo grado (0.4%), 255 con lesiones de alto grado (0.13%) y 198 con lesiones cancerosas (0.1%). La Figura 1 muestra las determinaciones de las muestras con cambios y alteraciones morfológicas.

En relación con el estudio morfológico por año, se observó un incremento de las muestras sin alteraciones de 7.4% desde el 2012 al 2013. Las muestras de células escamosas atípicas, ya sea de significado incierto (ASC-US) o de las que no puede excluirse el alto grado (ASC-H), disminuyeron 0.2%, cuyo porcentaje total fue muy pequeño: de 1.6% en el 2012 a 1.4% en el 2014. La lesiones de bajo grado disminuyeron a la mitad durante el periodo de estudio (de 0.6 a 0.3%) y las de alto grado se mantuvieron estables (0.1%), al igual que las lesiones malignas (0.1%). Cuadro 1

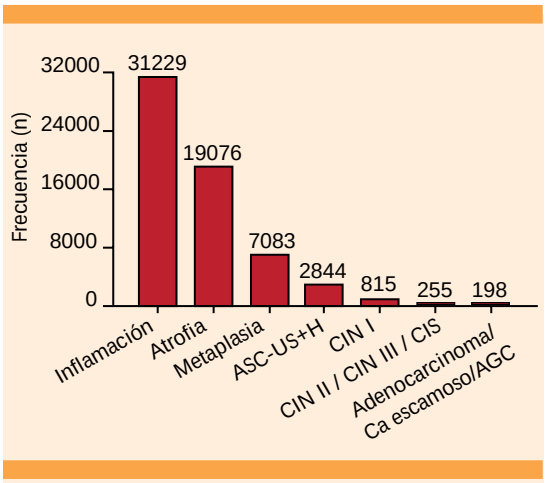


Figura 1. Determinación de pruebas con alteraciones morfológicas.

Las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, además de los carcinomas, fueron más frecuentes en las muestras positivas a VPH (p<0.001). Figura 2

De acuerdo con los resultados del estudio morfológico sin lesión, se comprobó que entre las muestras positivas, el genotipo más frecuente fue el VPH-53 (0.7%), seguido del VPH-58 (0.6%).

En relación con la atrofia vaginal de mujeres perimenopáusicas, los genotipos más frecuentes fueron el VPH-53 (0.7%), VPH-31 (0.6%) y VPH-58 (0.5%).

En pacientes con lesiones intraepiteliales el genotipo más frecuente fue el VPH-16.

- Genotipos de VPH en muestras de células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US): VPH-16 (4.8%), VPH-53 (3.5%), VPH-31 (3.5%).
- Genotipos de VPH en muestras de células escamosas atípicas de las que no puede excluirse el alto grado (ASC-H): VPH 16 (16.6%), VPH 52 (6.4%), VPH 68 (6.4%).
- NIC I: VPH 16 (7.8%), VPH 53 (7.1%), VPH 51 (5.2%).
- NIC II: VPH 16 (18.2%), VPH 51 (6.2%), VPH 68 (6.2%).
- NIC III: VPH 16 (36.7%), VPH 58 (10.1%), VPH 31 (8.8%).

Cuadro 1. Evolución anual de las lesiones morfológicas en el Programa de Castilla y León.

	2012	2013	2014
Sin lesión n (%)	63,697 88.6%	52,667 94.8%	60,219 96%
Metaplasia n (%)	4,019 5.6%	1,778 3.2%	1,286 2.0%
ASC-US/ASC-H n (%)	1,163 1.6%	789 1.4%	892 1.4%
NIC-I	402 0.6%	201 0.4%	212 0.3%
NIC-II/NIC-III/carcinoma in situ n (%)	120 0.1%	64 -	71 0.1%
Adenocarcinoma/carcinoma escamoso/células glandulares atípicas n (%)	76 0.1%	43 0.1%	79 0.1%
p<0.001			

ASC-US: células escamosas atípicas de significancia indeterminada; ASC-H: células escamosas atípicas de las que no puede excluirse el alto grado; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

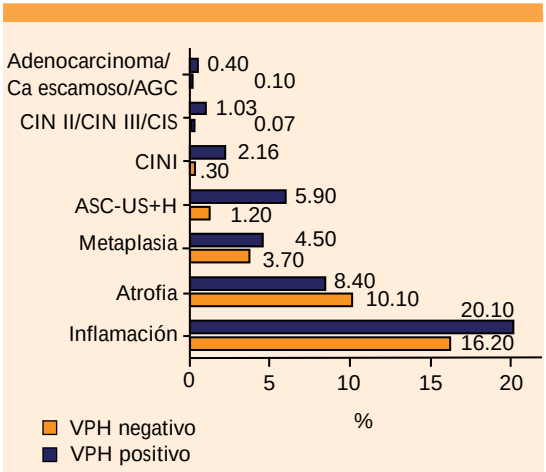


Figura 2. Resultados del estudio morfológico. ASC-US: células escamosas atípicas de significación indeterminada; ASC-H: células escamosas atípicas de las que no puede excluirse el alto grado; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

En cuanto al resultado de muestras con cáncer escamoso se detectó como principal genotipo el VPH-16.

DISCUSIÓN

La prevalencia de VPH en mujeres aumenta en proporción directa con la severidad de la lesión citológica detectada, incluso de 90% en las pacientes con NIC-III y cáncer cervical invasivo.[6]

Los resultados obtenidos señalan que las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, así como los carcinomas, son más frecuentes en las muestras VPH positivas, teniendo porcentajes mínimos en las muestras VPH negativas (p<0.001).

En las lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado se ha observado que el genotipo más frecuente es el VPH-16 en todo el mundo, lo que coincide con los datos obtenidos en este estudio.[7-9]

El estudio de Bosh y su grupo señala que las mujeres VPH positivas con genotipo 16 tienen lesiones más graves,[8] dato similar al encontrado en nuestro estudio, en el que las muestras con lesiones intraepiteliales de alto grado fueron positivas para el genotipo VPH-16, con diferencia estadísticamente significativa.

Una investigación realizada en la Comunidad Autónoma de Galicia (España), también afirma que el genotipo VPH-16 aparece en la mayor parte de las lesiones intraepiteliales de alto grado, que en el resto de las muestras con alteraciones.[10] Guan y su grupo (2012) coinciden con esta observación.[11]

En las lesiones intraepiteliales de bajo grado, el estudio de De Sanjosé y sus colaboradores expone que los genotipos más comunes de VPH son el 16, 31, 51 y 53; por su parte, los genotipos más comunes en lesiones de alto grado coinciden con los resultados obtenidos en este ensayo en las muestras con NIC III (VPH-16, 58 y 31).[7]

El reporte del *HPV Information Center* de lesiones de bajo grado sugiere que los genotipos más comunes son el 16, 53, 66, 52, 51 y 31. Aunque en este estudio los genotipos no coinciden en orden descendente, son los más frecuentes en las muestras con lesiones de bajo grado. Del mismo modo acontece en las lesiones de alto grado, en las que señalan como genotipos más frecuentes el 16, 52, 33, 31 y 51.[12]

CONCLUSIONES

Las mujeres sin alteraciones cervicales tienen mayor porcentaje de determinaciones negativas para VPH. La prevalencia de VPH suele ser más alta conforme aumenta la severidad de la lesión citológica detectada. El genotipo aislado con mayor frecuencia en lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado suele ser el VPH-16.

Agradecimientos

Al Servicio de Promoción de la Salud de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, por la autorización y acceso a los datos, en especial a los doctores Pedro Ángel Redondo Cerdeña y María Mercedes Sánchez Jacob, quienes facilitaron todo el proceso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses, ni haber recibido financiamiento.

REFERENCIAS

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015. Dirección URL: <http://www.hpvcentre.net/summaryreport.php> [Consulta 06/10/2016].
2. Xue J, Vesper BJ, Radosevich JA. The life cycle of human papillomavirus. En: Radosevich JA. HPV and cancer. London: Springer 2012; 49-74.
3. Moscicki A, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006; 24(Suppl. 3):S42-S51.
4. Wang S.S, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. J Nat Canr Inst Monographs 2003; 31: 35-40.
5. Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino. Dirección _URL: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-prevencion-deteccion-precoz-cancer-cuello-utero-ca [Fecha de consulta: 01/10/2016].
6. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human

papillomavirus infections and related diseases. Vaccine 2013;31(S5):F1-F31.

7. De Sanjosé S, Bosch F.X, Castellsagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. Institut Català d'Oncologia. Barcelona; Semergen 2007;33(Suppl 2):9-2.
8. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine 2013;31(S5):F1-F31.
9. HPV related statistics: Women with normal cervical cytology, HPV type distribution. HPV information center. Disponible en: http://www.hpvcentre.net/dataquery.php. [Fecha de consulta: 06/10/2016].
10. Trigo-Daporta M, García-Campello M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Fernández-Rodríguez E, Guinarte G, et al. High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness. Scand J Infect Dis 2014; 46:737-44.
11. 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.
12. HPV related statistics: Women with normal cervical cytology, HPV type distribution. HPV information center. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/dataquery.php>. [Consulta: 06/10/2016].

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.