Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2016 sept;84(9):556-561.

Prevalencia de serotipos de VPH de alto riesgo detectados por PCR en pacientes con citología normal del Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE

Martínez-Portilla RJ,[1] López-Velázquez JL,[2] Martínez-Rojas GC,[1] Aguilar-Villagómez MI,[1] De la Torre-Rendón FE,[3] Villafán-Bernal JR[4]

Resumen

ANTECEDENTES: conocer la prevalencia de serotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en la población local y regional es decisivo para ofrecer a las pacientes vacunas y tratamientos contra serotipos específicos según el grupo poblacional.

OBJETIVO: determinar la prevalencia de serotipos de alto riesgo de virus del papiloma humano detectados por PCR en pacientes con citología normal del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, descriptivo, prospectivo efectuado a partir de una muestra de citología cervical y prueba de PCR para virus del papiloma humano de alto riesgo en pacientes del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE atendidas entre enero de 2013 y diciembre de 2015 con citología cervical negativa. Variables de estudio: edad, resultado de la citología cervical y de la prueba de PCR para VPH de alto riesgo. Se calculó la prevalencia global de positividad para infección por VPH y los serotipos más prevalentes por grupos de edad.

RESULTADOS: se realizaron 3258 citologías cervicales, de las que 2557 fueron negativas (78.4%). La prevalencia global de infección por VPH fue de 10.2% (n=262). El 1.8% (n=45) tuvieron infección por VPH16; 0.5% (n=13) por VPH18 y 8.9% (n=227) por una mezcla viral de alto riesgo. La prevalencia de infección por serotipos del *pool* viral de alto riesgo fue de 11.5% en mujeres menores de 20 años, 12.9% entre 20-29 años y 11.2% entre 30-39 años; y fue inferior en las mayores de 40 años ($p<0.05$).

CONCLUSIONES: se encontró mayor prevalencia de infección por serotipos de VPH del *pool* viral de alto riesgo que por VPH16 y VPH18 en pacientes con citología normal, que fue significativamente mayor en mujeres menores de 40 años.

PALABRAS CLAVE: prevalencia, VPH, serotipos, alto riesgo

[1] Alumno del diplomado de Colposcopia, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE, adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica Hospital Sinaí.
[2] Ginecoobstetra, jefe del Departamento de Colposcopia, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE.
[3] Especialista en Anatomo-Patología, jefe del Departamento de Patología, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE.
[4] Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Recibido: junio 2016

Aceptado: julio 2016

Correspondencia
Dr. José Rafael Villafán Bernal
joravibe@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Este artículo debe citarse como: Martínez-Portilla RJ, López-Velázquez JL, Martínez-Rojas GC, Aguilar-Villagómez MI, De la Torre-Rendón FE, Villafán-Bernal JR. Prevalencia de serotipos de VPH de alto riesgo detectados por PCR en pacientes con citología normal del Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE. Ginecol Obstet Mex 2016 sept;84(9):556-561.

Ginecol Obstet Mex. 2016 September;84(9):556-561.

Prevalence of HPV high-risk serotypes detected by PCR in patients with normal cervical cytology at the Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE

Martínez-Portilla RJ,[1] López-Velázquez JL,[2] Martínez-Rojas GC,[1] Aguilar-Villagómez MI,[1] De la Torre-Rendón FE,[3] Villafán-Bernal JR[4]

Abstract

BACKGROUND: Is fundamental to determine the prevalence of human papiloma virus (HVP) high-risk serotypes in local and regional population in order for health providers to offer patients, vaccines and treatments against specific population-based serotypes.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of HPV High risk serotypes detected by PCR in patients with normal cytology from the ISSSTE Adolfo Lopez Mateos Regional Hospital.

METHODS: An observational, descriptive, prospective study was conducted from cervical cytologies and high risk HPV test by PCR in patients from the Regional Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE, during the period January 2013-December 2015. Cases of patients with negative cervical cytology were included. Information about age, the result of cervical cytology and high risk HPV test by PCR was obtained. The overall prevalence of HPV infection and the most prevalent serotypes by age groups were calculated.

RESULTS: A total of 3258 cervical smears were performed, of which 2557 were negative (78.4%), from this, the global prevalence of HPV infection was 10.2% (n=262). We found that 1.8% (n = 45) of negative reports had HPV16 infection, 0.5% (n=13) had HPV18 and 8.9% (n = 227) were infected by Viral Pool of other high-risk serotypes. The prevalence of infection by viral pool of high risk serotypes was 11.5% in women <20 years, 12.9% in women between 20-29 years and 22.2% in women between 30-39 years. This prevalence was lower in patients older than 40 years (p<0.05).

CONCLUSIONS: A higher prevalence of viral pool high risk serotypes was found in patients with normal cytology, than the HPV16 and HPV-8 prevalence, which was significantly higher in women younger than 40 years.

KEY WORDS: Prevalence; HPV serotypes; high risk.

[1] Alumno del diplomado de Colposcopia, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE, adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica Hospital Sinaí.
[2] Ginecoobstetra, jefe del Departamento de Colposcopia, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE.
[3] Especialista en Anatomo-Patología, jefe del Departamento de Patología, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE.
[4] Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Correspondence
Dr. José Rafael Villafán Bernal
joravibe@hotmail.com

ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano (VPH) tiene una asociación directa con el cáncer cervicouterino.[1] La evidencia científica demuestra que el cáncer cervicouterino es una secuela de la infección persistente por virus del papiloma humano,[2] así como de otros cánceres, como los de pene,[3]

vulva[4] y vagina.[5] Específicamente, los serotipos 16 y 18 son los causantes de la mayor parte de las infecciones que evolucionan a cáncer cervicouterino invasor en la media de la población mundial.[6]

De acuerdo con la OMS, el cáncer cervicouterino es la segunda causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, donde la mayoría de casos nuevos se registra en los países en vías de industrialización.[7] En México, los indicadores muestran una población total de 125,385,833 habitantes, de los que 63,017,797 son mujeres.[8] La incidencia de cáncer cervicouterino en estas mujeres mexicanas es de 23.3 por cada 100,000 habitantes al año, y es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer mamario.[9]

La prevalencia mundial de VPH en pacientes con Papanicolaou negativo va de 1.6 a 41.9% dependiendo del país; los serotipos 16 y 18 son los más encontrados en pacientes con citología normal, incluso en 70%.[10] Un estudio mexicano de 2010, que incluyó a más de 50 mil mujeres, encontró que la prevalencia de virus de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) era de 8.6%, con disminución a mayor edad y un pequeño incremento en la incidencia después de los 55 años de edad.[11] Con la llegada a México de las nuevas tecnologías para tipificación viral, la prevalencia es de 4.1% para pacientes con citología normal, 15.3% para pacientes con lesiones de bajo grado, 37.7% para lesiones de alto grado y 63% para cáncer cervical.[12,13]

Con el propósito de continuar extendiendo las estadísticas de México respecto del virus del papiloma humano, el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de serotipos de alto riesgo de virus del papiloma humano detectados por PCR en pacientes con citología normal del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo efectuado mediante el análisis de los registros de prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para virus del papiloma humano de alto riesgo y citología cervical en pacientes mayores de 18 años, derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) que se atienden en el Hospital Regional Adolfo López Mateos, de la delegación sur de la Ciudad de México.

Variables de estudio: edad de las pacientes, resultados de la citología cervical apegada al sistema Bethesda y de la prueba de PCR para la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo.

La toma de la muestra para citología cervical se efectuó de manera simultánea con la toma de muestra para la prueba de PCR para VPH, conforme a las técnicas descritas.[14] El cepillo utilizado para la toma de la muestra se colocó, para su almacenamiento y transporte, en el líquido de preservación *ThinPrep,* que incrementa la detección de lesiones cervicales preneoplásicas y mantiene en adecuadas condiciones el tejido, hasta la realización de las pruebas de detección.[15]

El equipo utilizado para la detección del VPH en el Hospital Regional Adolfo López Mateos es el Cobas VPH (Roche), que es una prueba cualitativa *in vitro* que detecta el VPH por amplificación del ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa e hibridación de ácidos nucleicos en tiempo real, para detectar en un único análisis 14 genotipos de VPH de alto riesgo. Este equipo identifica, específicamente, los genotipos VPH 16 y VPH 18 y, al mismo tiempo, detecta genéricamente los otros genotipos de alto riesgo denominados *pool* viral (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).[16]

El análisis de la información se efectuó con el programa SPSS para Mac, versión 22, mediante pruebas estadísticas descriptivas. Se determinó la prevalencia global de positividad para infección por VPH y se determinaron los serotipos más prevalentes por grupos de edad y por hallazgo citológico. Las gráficas se trazaron en el programa *Graph Pad Prism,* versión 5 de Mac.

RESULTADOS

En el periodo 2013-2015 se efectuaron 3258 pruebas de PCR para virus del papiloma humano de alto riesgo, con toma simultánea de citología cervical en el Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE. Del total de pruebas 78.4% (n=2554) resultaron negativas y se incluyeron en el estudio. La edad promedio de las pacientes fue de 45.5 ± 12.6 años (límites18 y 92 años). La distribución por grupos de edad se muestra en la Figura 1.

La prevalencia global de infección por virus del papiloma humano de alto riesgo en pacientes con citología negativa fue de 10.2% (n=262). La prevalencia de infección, específicamente por VPH16, fue de 1.8% (n=45), de infección por VPH18 de 0.5% (n=13) y de infección por otros serotipos de alto riesgo 8.9% (n=227). Hubo 20 casos (0.76%) de coinfecciones entre dos o más serotipos virales (Cuadro 1).

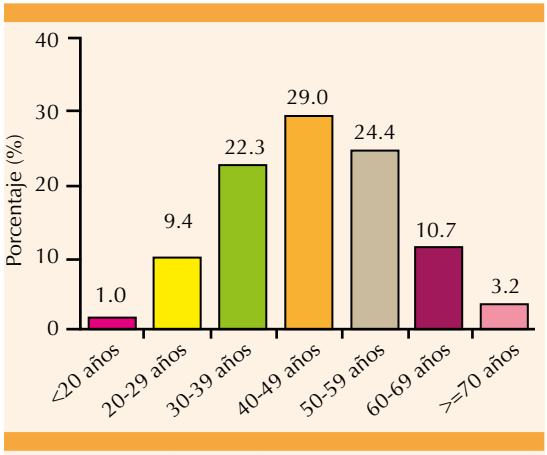

Figura 1. Distribución de pacientes por grupos de edad.

Por grupos de edad, la prevalencia de serotipos de VPH distintos al 16 y 18 fue mayor en las pacientes menores de 40 años que en las de 40 años o más (p=0.027; Figura 2). La prevalencia de infección por VPH por serotipos 16 y 18 no mostró diferencias significativas por grupos de edad (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

La prevalencia global de infección por VPH en pacientes con citología normal encontrada en este estudio está dentro de los límites internacionales reportados.[10] Aunque con menor prevalencia de los serotipos 16 y 18 *versus* lo reportado en otros estudios.[10,17]

Cuadro 1. Prevalencia global de infección por VPH y serotipos de alto riesgo

Tipo de prevalencia	n	Prevalencia
Prevalencia global	262	10.2%
Prevalencia de serotipo 16	45	1.8%
Prevalencia de serotipo 18	13	0.5%
Prevalencia de otros serotipos de alto riesgo	227	8.9%
Coinfección de VPH16 y VPH18	1	0.04%
Coinfección VPH16 y otros serotipos	16	0.6%
Coinfección VPH18 y otros serotipos	3	0.12%

Cuadro 2. Prevalencia de serotipos de VPH 16 y 18 por grupos de edad

Grupo de edad	Serotipo 16 (%)	Serotipo 18 (%)
<20 años	3.8	3.8
20-29 años	2.5	0.8
30-39 años	2.3	0.5
40-49 años	1.5	0.5
50-59 años	1.1	0.2
60-69 años	1.5	0.7
>=70 años	3.6	0

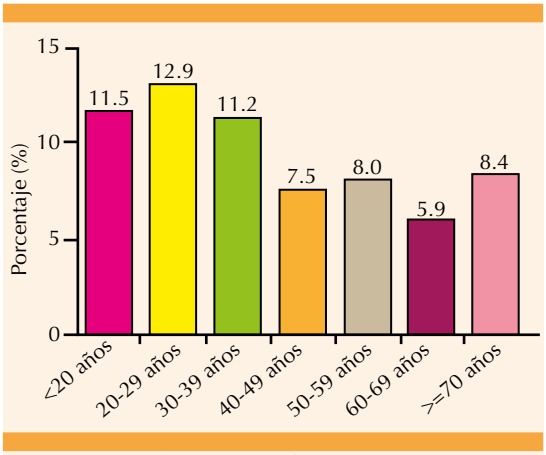

Figura 2. Prevalencia de infección por serotipos de VPH no 16 ni 18 (p=0.027, X^2).
* X^2 p= 0.432; ** X^2 p= 0.208

En su estudio de 2956 muestras de mujeres mexicanas con citología normal, Salcedo y su grupo encontraron una prevalencia de infección cervical por VPH de 33.8%, es decir tres veces superior a la encontrada en nuestro estudio.[17] Según estos mismos autores, el subtipo más prevalente en mujeres con citología normal fue el VPH16 (6.2%), mientras que el subtipo 18 fue poco prevalente (2.6%) y los serotipos 59 y 31 tuvieron una prevalencia de 5.4 y 1.8%, respectivamente.[17] En nuestro estudio se encontró un perfil epidemiológico distinto, fue más frecuente la infección por serotipos asociados al *pool* viral de alto riesgo. En virtud de que el tipo de prueba utilizada no permite distinguir serotipos distintos al 16 y 18, pero es capaz de determinar de forma inespecífica los serotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, podría ser de utilidad determinar, en futuros estudios, cuáles son los serotipos de alto riesgo más frecuentes de este grupo de virus en pacientes del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE.

La prevalencia de infección por VPH de este estudio es similar a la reportada por Aguilar-Lemarroy y colaboradores en 822 mujeres de Nuevo León, quienes encontraron una prevalencia de infección por VPH en pacientes con citología normal de 12.4%. Los serotipos más prevalentes fueron el 16 y 62 (3.1% cada uno), 51 y 84 (2% cada uno) y el 18 resultó poco prevalente (1.7%).[18]

Por lo tanto, existen importantes diferencias entre la epidemiología de la infección por VPH en México respecto de lo reportado en la bibliografía internacional;[19] incluso, parecen existir importantes diferencias en los serotipos más prevalentes en las distintas regiones de la República Mexicana.[17,18]

Los hallazgos de este estudio ponen de relieve la importancia de llevar a cabo estudios de epidemiología molecular de infección por virus del papiloma humano por países y regiones, con la finalidad de diseñar vacunas anti-VPH específicamente dirigidas en contra de los serotipos de alto riesgo más prevalentes en cada grupo poblacional.[20]

CONCLUSIONES

Los serotipos de VPH 16 y 18 resultaron poco prevalentes en pacientes con citología cervical normal del Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE. Sin embargo, la prevalencia de infecciones por VPH del *pool* viral de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) fue elevada y significativamente mayor en mujeres menores de 40 años que en las mayores de esa edad. Ante las diferencias encontradas en relación con los estudios de otras regiones es recomendable contar con estudios de epidemiología molecular por regiones.

REFERENCIAS

1. Muñoz N. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case control study in Colombia and Spain. Int J Cancer. 1992;52:743-9.

2. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Déry M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis. 1999;180(5):1415-23.
3. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, 2001: Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am. J. Pathol. 159 (4) 1211–8
4. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, 2002: A population–based study of squamous cell vaginal cancer; HPV and cofactors. Gynecol.oncol. 84(2): 263–70
5. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, 1996: Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. Obstet Gynecol. 87 (1): 59- 64
6. World Health Statistics 2015. Geneva, World Health Organization, 2013. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/ [Accessed April 2016]
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents, vol VII. International Agency for Research on Cancer. Scientific Publications No. 143. Lyon; IARC, 1997.
8. INEGI. Página del Instituto Nacional de Estadística y Geografía "Sistema de cuentas nacionales 2013". Recuperado el 8 de Abril del 2016, de http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx]
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC
10. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010; 202(12):1789-99.
11. Lazcano-Ponce E, Lörincz A, Salmerón J, Fernández I, Cruz A, Hernández P, Mejia I, Hernández-Ávila M: A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. Cancer Causes Control. 2010; 21(10): 1693-1700.
12. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in [Continent]. Summary Report 2015-12-23. Recuperado en Abril de 2016 de: http://www.hpvcentre.net/summaryreport.php
13. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Muñoz N, Bosch X. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNS in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7:453-59.
14. Shambayati B. Cytopathology. Oxford University Press. London: 2011. pp.145-150.
15. Alameda F, Fusté P, Albert S, Romero E, Gimferrer E, Soler I, Conangla M, Carreras R, Serrano S. Citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test). Un año de experiencia. Prog Obstet Ginecol. 2007; 50(4): 73173-4.
16. Roche. Cobas® HPV Test. Roche. 2016. Obtenido de: http://molecular.roche.com/assays/ Pages/cobasHPVTest.aspx
17. Salcedo M, Pina-Sanchez, Vallejo Ruiz V, et al. Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican Institute for Social Security. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(23):10061-6.
18. Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortés-Gutiérrez EI, Salgado-Bernabé ME, Ramos-González NP, Ortega-Cervantes L, et al. Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: type-specific prevalence and HPV coinfections. J Med Virol. 2015; 87(5):871-84.
19. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. Salud Publica Mex 2010;52:544-559.
20. Illades-Aguiar B, Alarcón-Romero Ldel C, Antonio-Véjar V, Zamudio-López N, Sales-Linares N, Flores-Alfaro E, Fernández-Tilapa G, Vences-Velázquez A, Muñoz-Valle JF, Leyva-Vázquez MA. Prevalence and distribution of human papillomavirus types in cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, and with no intraepithelial lesions in women from Southern Mexico. Gynecol Oncol. 2010; 117(2):291-6.