Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (7): 437-441.

Prevalencia de infección por genotipos del virus del papiloma humano en mujeres con atipia de células escamosas de significado incierto

Prevalence of infection by genotypes of the PVH in women with ASCUS cytology.

Gonzalo Arturo Medina-Bueno

Resumen

OBJETIVO: Estimar la prevalencia de infección por genotipos del virus del papiloma humano en mujeres con atipia de células escamosas de significado incierto.

MATERIALES Y MÉTODO: Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo efectuado mediante el análisis de los registros de la prueba 21-PVH-Genoarray de Hybriobio en mujeres mayores de 18 años, referidas al servicio de Ginecología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín, durante el año 2018, debido a atipia de células escamosas de significado incierto. Se utilizó el sistema Genoarray-Hybribio para el genotipado. Variables de estudio: genotipos de VPH de alto riesgo, VPH de bajo riesgo y edad. Se estimaron proporciones y razón de momios con IC95%.

RESULTADOS: Se estudiaron 227 pacientes: 95 resultaron con prueba positiva para VPH (41.8%). La prevalencia de genotipos de alto riesgo fue de 33.9%. Los más frecuentes fueron: 16, 31, 52 y 53. La prevalencia fue de 4.8% para los genotipos de bajo riesgo: 81, 6, 43 y 11, y 3.1% fueron infecciones mixtas. Se registraron 38 mujeres con infección con al menos dos genotipos. Las mujeres mayores de 30 años tuvieron 3 veces más riesgo de infección por genotipos de alto riesgo. La razón de momios fue 3.32 (IC95%: 1.21-9.10) en relación con las menores de 30 años, asociación estadística significativa $p < 0.01$.

CONCLUSIONES: La prevalencia global fue: 41.8%, la infección por VPH de alto riesgo en mujeres con atipia de células escamosas de significado incierto fue 33.9%. Los genotipos más prevalentes en infecciones únicas fueron: 16, 31, 52 y 53.

PALABRAS CLAVE: Prevalencia; genotipos; mujeres; ASCUS; infecciones mixtas; infección por virus del papiloma.

Abstract

OBJECTIVE: To estimate the prevalence of infection by genotypes of the human papilloma virus in women with squamous cell atypia of unknown significance (ASCUS).

MATERIALS AND METHOD: Transversal and cross-sectional study of patients referred to the Carlos Alberto Seguín National Hospital, during 2018, for presenting ASCUS cytology, the Genoarray-Hybribio system for genotyping was reported. The study variables were: high-risk HPV genotypes, low-risk HPV, and age. Proportions and odds ratios were estimated with 95% confidence intervals.

RESULTS: 227 patients were studied, of which 95 had a positive test for HPV (41.8%). The prevalence for high-risk genotypes was 33.9%. The most frequent being 16, 31, 52 and 53. The prevalence was 4.8% for low-risk genotypes: 81, 6, 43, and 11, and 3.1% were mixed infections. 38 women had infection with less than two genotypes, women older than 30 years were 3 times more at risk of infection due to high-risk genotypes, Odss ratio 3.32 (95% CI 1.21-9.10) in relation to those younger than 30 years, statistical association significant $p < 0.01$.

CONCLUSIONS: The overall prevalence was 41.8%, the high-risk HPV infection in women with ASCUS was 33.9%, with the genotypes most prevalent in single infections being 16, 31, 52, and 53.

KEYWORDS: Prevalence; Genotypes; Women; ASCUS; Mixed Infections; Papillomavirus Infection.

Especialista en Ginecología oncológica, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, adscrito al Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo, Perú.

Recibido: abril 2020

Aceptado: mayo 2020

Correspondencia
Gonzalo Arturo Medina Bueno
gmedinab@unsa.edu.pe

Este artículo debe citarse como
Medina-Bueno GA. Prevalencia de infección por genotipos del virus del papiloma humano en mujeres con atipia de células escamosas de significado incierto. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (7): 437-441.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.4167

ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia más común en mujeres, en 2018 representó, aproximadamente, 570,000 casos nuevos y 311,000 muertes.[1] La prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) en mujeres con hallazgos citológicos normales es variable en todas las regiones del mundo. Los genotipos 16, 18, 31, 52 y 58 se encuentran entre los 10 tipos más comunes.[2]

El VPH es el principal agente causal del cáncer de cuello uterino; se encuentra en 99.7% de los casos.[3] En el Perú, el cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar en las mujeres, con incidencia de 34 casos nuevos por cada 100,000 habitantes. Por esto se puso en marcha un programa de vacunación contra el virus del papiloma humano en escolares, con el consentimiento de los padres.[4]

En la actualidad se dispone de tres vacunas autorizadas contra el VPH: Gardasil (Sanofi-Pasteur), que proporciona protección contra los serotipos 6, 11, 16 y 18, Cervarix (GlaxoSmithKline) que protege frente a los genotipos 16 y 18, y Gardasil 9, que ofrece protección para los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58.[5]

La prevención del cáncer de cuello uterino en Perú se hace con la vacuna VPH tetravalente, para disminuir su incidencia. Esta protección solo es para 4 genotipos por lo que podría ser incompleta. Por esta razón se planteó este estudio con el propósito de determinar la prevalencia de los genotipos de alto y bajo riesgo en pacientes con citología de células escamosas de significado incierto (ASCUS).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo efectuado mediante el análisis de los registros de la prueba 21-PVH-Genoarray de Hybriobio en mujeres mayores de 18 años, referidas al servicio de Ginecología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín de la Red Asistencial Arequipa de Essalud, con diagnóstico citológico de ASCUS durante el año 2018.

Variables de estudio: edad categorizada en 30 años o menos, y mayores de 30 años, genotipos de VPH de alto riesgo, y genotipos de bajo riesgo según el reporte de la prueba de identificación genómica. Todas las pacientes tuvieron citología de ASCUS (células escamosas atípicas de significado incierto) de acuerdo con clasificación de Bethesda 2001.

La muestra se tomó de la zona de transformación cervical, con un movimiento rotatorio de 360° del citocepillo después de la introducción del espéculo; enseguida, el citocepillo se colocó en el medio líquido fijador ThinPred.[6] La muestra se procesó con el equipo diagnóstico 21-HPV-Genoarray de Hybriobio, prueba cualitativa basada en PCR e hibridación con sondas específicas de VPH.

Este equipo detecta el ADN de 21 tipos de VPH, identifica los genotipos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 y 68, y los genotipos de bajo riesgo: 6, 11, 42, 43, 44 y 81. La amplificación de ADN se llevó a cabo en un termociclador durante 2 horas 30 minutos, y la hibridación de flujo continuo en una membrana Hybrimem HPV-21.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS 22. Se aplicó la prueba de χ^2 para comparar los grupos de edad, y mediante tablas de contingencia se estimó la razón de momios y sus intervalos de confianza al 95%. También se determinó la prevalencia de los genotipos de VPH, y se utilizó Excel para las gráficas. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.4167

RESULTADOS

Se realizaron 227 pruebas de Hybriobio para tipificación del virus papiloma humano en mujeres referidas al servicio de Ginecología, por citología cervical de ASCUS. Del total de pruebas, 41.8% resultaron positivas en 95 pacientes y se incluyeron en el estudio.

La edad promedio de la cohorte global fue 43.2 años, y en mujeres con VPH positivo el promedio fue 43.5 años, con límites de 22 y 66 años (**Figura 1**). La prevalencia de infección por VPH de alto riesgo fue de 33.9%, y de genotipos de bajo riesgo: 4.8%. Las infecciones mixtas (incluidos los genotipos de alto y bajo riesgo) fueron 3.1% y las únicas (un solo genotipo) ocurrieron en 24.6%. **Cuadro 1**

Se encontraron 38 pacientes con coinfecciones; la más prevalente fue la coinfección doble, del serotipo 16 con los VPH 31, 33, 39, 52, 53, 56, 66 y 68, y del serotipo 31 con los VPH 18, 53, 81, 39, 52, 66 (**Cuadro 2**). Las mujeres con 30 años o menos edad tuvieron 3 veces más riesgo de infección por cualquier virus del papiloma humano. **Cuadro 3**

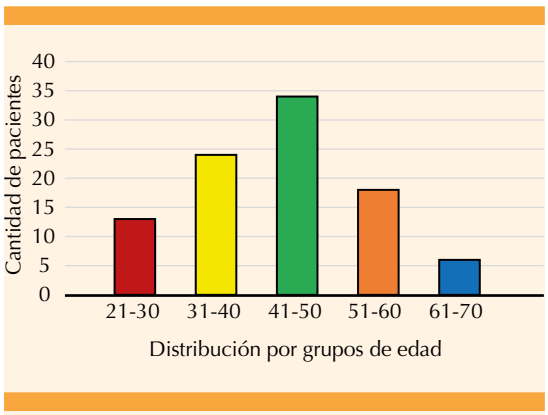


Figura 1. Distribución por edad de pacientes VPH positivos.

Cuadro 1. Resultados de la genotipificación del VPH

Resultado	Pacientes n = 227	%
Resultado VPH		
Negativo	132	58.2
Positivo	95	41.8
Genotipos VPH-alto riesgo	77	33.9
1 genotipo	46	20.3
>1 genotipo	31	13.6
Genotipos VPH-bajo riesgo	11	4.8
1 genotipo	10	4.4
>1 genotipo	01	0.4
Mixto (alto y bajo riesgo)	07	3.1
Infección única	56	24.6
Coinfección VPH	38	16.7
* 2-VPH	24	10.5
** 3-VPH	11	04.8
+ 4-VPH	01	00.4
++5-VPH	02	00.9

* 2-genotipos: 16-81, 16-53, 16-31, 16-58, 16-31, 16-33, 16-52, 16-66, 18-81, 18-31, 18-53, 31-66, 31-51, 31-81, 31-53, 39-6, 39-45, 39-81, 45-59, 51-52, 51-56, 53-52, 53-58, 6-81.
** 3-genotipos: 39-52-58, 31-52-68, 31-39-52, 16-56-66, 16-39-52, 53-58-43, 16-56-68, 31-39-52, 39-51-66, 43-45-56, 31-59-81
+ 4-genotipos: 16-45-66-81
++ 5-genotipos: 16-31-52-53-58, 18-31-52-58-66

DISCUSIÓN

La prevalencia global de 41.8% de infección por VPH en este estudio, semejante al de Srodon,[7] que reportó 44.9% de VPH positivo en mujeres con ASCUS, es mayor que la descrita por Martínez[8] de 10.2% en pacientes con citologías normales y Heredia[9] que informó 9%. Esto explica que a mayor severidad de la lesión citológica, la prevalencia de VPH suele ser más alta.

Las infecciones por VPH de alto riesgo en nuestro trabajo fueron mayores que las de bajo riesgo, igual que las infecciones únicas (n = 56) mayores que las mixtas (n = 38), semejante a lo reportado por Liang,[10] quien encontró 77% de infecciones por un solo serotipo y 22% de infecciones mixtas. Manrique-Hinojosa[11] reportó 43% de infecciones VPH de alto riesgo y en ellas 80% de infecciones mixtas.

Cuadro 2. * Prevalencia de genotipos de VPH en pacientes con ASCUS

Genotipos	Pacientes n = 227	Prevalencia %
Alto riesgo		
VPH16	28	12.3
VPH18	05	2.2
VPH31	21	9.3
VPH33	04	1.8
VPH35	00	00
VPH39	08	3.5
VPH45	09	3.9
VPH51	06	2.6
VPH52	16	7.0
VPH53	10	4.4
VPH56	06	2.6
VPH58	07	3.0
VPH59	04	1.8
VPH66	06	2.6
VPH68	03	1.3
Bajo riesgo		
VPH6	06	2.6
VPH11	01	0.4
VPH42	00	00
VPH43	02	0.8
VPH44	00	00
VPH81	10	4.4

* Se identificaron 152 genotipos en 95 pacientes, 133 de alto riesgo.

Cuadro 3. Asociación entre el riesgo de infección con VPH y edad de las mujeres

Edad	VPH postivo	VPH negativo	OR	IC95%
Más menos menores de 30 años	13	06	3.3	1.2-9.1
Mayores de 30 años	82	126		

^{c2} $p < 0.01$

Los genotipos más prevalentes fueron: 16, 31, 52 y 53, lo que difiere de lo señalado por García,[12] quien reportó 4.8% para VPH16 y 3.8% para los genotipos 31 y 53 en pacientes con ASCUS. De la misma manera, Salcedo[13] encontró 6.2% para VPH16, y 5.9% para VPH59, y Paz Zulueta[14] informó una prevalencia de VPH16 de 2.7%, seguido por los serotipos 51 y 58. Existen, por tanto, diferencias regionales importantes.

El genotipado permitiría establecer mejores prácticas de triaje,[15] detectar el riesgo de recidivas en pacientes con VPH de alto riesgo positivo postcono[16] y, también, determinar la utilidad de la vacuna tetravalente para prevenir la aparición de verrugas.[17] Con los hallazgos de este estudio, que muestran diferente distribución de los genotipos (**Figura 2**), quizá la vacuna tetravalente tendría una repercusión menor.[18]

CONCLUSIONES

Los genotipos 16, 31, 52 y 53 fueron los más prevalentes en las mujeres con citología ASCUS; las menores de 30 años tuvieron 3 veces más riesgo de infección por VPH. Este grupo de edad incluyó 13 pacientes y faltó homogeneizar los grupos de edad. Por lo tanto, en mujeres menores de 30 años las pruebas de ADN tienen limitaciones de interpretación y, por supuesto, en este grupo etario siempre es más frecuente la infección por VPH. Estos cambios regionales en

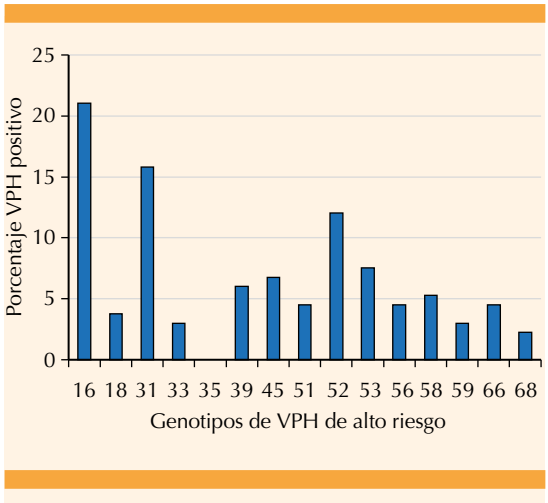


Figura 2. VPH de alto riesgo.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.4167

la distribución del genotipo justifican estudiar la trascendencia de la vacuna tetravalente para prevenir el VPH.

REFERENCIAS

1. Arbyn M, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb 8 (2): e191-e203. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6
2. Bruni L, et al. 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. https://doi.org/10.1086/657321
3. Walboomers J, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189 (1): 12-9. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
4. Piñeros M, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspectivel. The Lancet Oncology 2017; 18 (10): PE573-E586. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30377-7
5. Robles C, et al. Alternative HPV vaccination schedules in Latin America. Salud Pública Mex. 2018; 60 (6): 693-702. https://doi.org/10.21149/9810
6. Alameda F, et al. Citología en medio líquido (ThinPrep PapTest). Un año de experiencia. Prog Obstet Ginecol. 2007; 50 (4): 197-202. https://doi.org/10.1016/S0304-5013(07)73173-4
7. Srodon M, et al. Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: Diagnostic Performance, Human Papillomavirus Testing, and Follow-Up Results. Cancer 2006; 108 (1): 32-38. https://doi.org/10.1002/cncr.21388
8. Martínez-Portilla RJ, et al. 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; 84 (9): 556-61.
9. Heredia-Caballero A, et al. Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. Ginecol Obstet Mex. 2017; 85 (12): 809-18. https://doi.org/10.24245/gom.v85i12.1537
10. Liang M, et al. Characteristics of women infected with human papillomavirus in a tertiary Hospital in Beijing China, 2014-2018. BMC Infect Dis. 2019; 19(1). https://doi.org/10.1186/s12879-019-4313-8
11. Manrique-Hinojosa J, et al. Detección del virus del papiloma humano en muestras obtenidas mediante técnica de autotoma en un grupo de universitarias peruanas. Rev. perú. med. exp. salud publica 2018; 35 (4). https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.354.3450
12. García S, et al. Detección del VPH en mujeres con y sin alteraciones citológicas del cérvix en Castilla y León: estudio poblacional. Ginecol Obstet Mex. 2017; 85 (4): 217-23.
13. Salcedo M, 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. https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.23.10061
14. Paz-Zulueta M, et al. Prevalencia de genotipos no vacunados de alto riesgo del virus del papiloma humano en el programa de detección precoz del cáncer de cuello uterino en Cantabria. Aten Primaria. 2016; 48 (6): 347-55. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.07.006
15. Torres-Ibarra L, et al. Triage strategies in cervical cancer detection in Mexico: Methods of the FRIDA Study. Salud Publica Mex. 2016; 58 (2): 197-210. https://doi.org/10.21149/spm.v58i2.7789
16. Fernández-Montolí ME, et al. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2-3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. BJOG. 2020; 127 (3): 377-87. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15996
17. Tejada R, et al. Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: Systematic review and meta-analysis. Salud Publica Mex. 2017; 59 (1): 84-94. https://doi.org/10.21149/7824
18. Egli-Gany D, et al. Human Papillomavirus Genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre-cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination-programme: The CIN3+ Plus Study. BMC Cancer. 2019; 19 (1): 111. https://doi.org/10.1186/s12885-018-5248-y