

Tipos de papilomavirus humanos más frecuentes en muestras cubanas de cáncer cervical

The more frequent types of human papillomavirus in Cuban samples of cervix cancer

María de los Ángeles Ríos Hernández^I; Maité Hernández Menéndez^{II}; Francisco Orlando Aguilar Vela de Oro^{III}; Mario Silveira Pablos^{IV}; Margarita Amigó de Quesada^V; Kenia Aguilar Fabrè^{VI}

^IMáster en Ciencias en Microbiología. Mención Virología. Investigadora auxiliar. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

^{II}Máster en Ciencias en Microbiología. Mención Virología. Investigadora agregada. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Oncología. Investigador Agregado. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Oncología. Investigador Agregado. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

^VEspecialista de II Grado en Anatomía Patológica. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

RESUMEN

El cáncer del cuello uterino (CCU) es considerada una enfermedad de transmisión sexual, debido a los factores involucrados en su aparición y desarrollo, se reconoce a la infección por el papilomavirus humano (VPH) como el principal agente etiológico de esta enfermedad. En Cuba este tumor ocupa el 2^{do} lugar en incidencia y el 4^{to} en mortalidad entre las enfermedades malignas que afectan al sexo femenino. El presente estudio persigue como objetivos determinar los tipos de VPH presentes en muestras de tumores de cáncer de cérvix en mujeres cubanas, así como describir el comportamiento de diferentes factores de riesgo asociados a esta

enfermedad. Se analizaron 45 muestras de cáncer cérvico uterino y se determinó la presencia de 20 tipos de VPH mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos, se encontró en ellas un 91,1 % de positividad. El genotipo 16 fue el más prevalente, seguido por el 18, 45, 31, 39, 51, 56, 59, PAP238A. No se encontraron en ninguna de las muestras los tipos de bajo riesgo 6 y 11. La promiscuidad mostró ser el factor de mayor interés en nuestro estudio. El conocimiento de los tipos virales presentes en los tumores del cérvix uterino en nuestras pacientes es importante a la hora de plantearse el desarrollo y uso de vacunas tanto profilácticas como terapéuticas.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, papilomavirus humano, reacción en cadena de la polimerasa.

ABSTRACT

Cervix cancer (UCC) is considered a sexually transmitted disease due to factors involved in its appearance and development and this infection is recognized as the main etiological agent of this entity. In Cuba this type of tumor is placed in 2nd category in incidence and in 4th place in mortality among the malignant disease affecting the female sex. The objective of present study is to determine the types of human virus papiloma (HVP) present in samples of cervix tumors in Cuban women, as well as to describe the behavior of different risk factors associated with this disease. Forty five samples of cervix cancer were analyzed and the presence of 20 types of HVP was determined by polymerase chain reaction with specific primers founding in them a 91,1% of positivity. Genotype 16 was the more prevalent, followed by the 18, 45, 31, 39, 51, 56, 59, PAP23A. The low risk type 6 and 11 weren't founded in samples. Promiscuity was the more interesting risk factor in our study. Knowledge of the viral types present in cervix cancer in our patients is very important when we approach the development and the use of prophylactic and therapeutical vaccines.

Key words: Cervix cancer, human papilomavirus, polymerase chain reaction.

INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello uterino (CCU) representa un serio problema de salud a nivel mundial y muy especialmente en países subdesarrollados donde se comporta como la enfermedad maligna más frecuente en el sexo femenino y es una causa común de muerte en las mujeres de mediana edad. Existen tres grandes áreas geográficas consideradas de alto riesgo de padecer la enfermedad, debido a que este cáncer está ocupando los primeros lugares en incidencia y mortalidad. Estas son: África Sub-sahariana, América latina (América central, América del Sur y el Caribe) y países del sureste asiático.^{1,2} En Cuba este tumor ocupa el 2^{do} lugar en incidencia y el 4^{to} en mortalidad entre las enfermedades malignas que afectan a la mujer.³ Esta entidad maligna es considerada una enfermedad de transmisión sexual, debido a los diferentes factores asociados a su desarrollo, entre los que se encuentran la infección por VPH.⁴

El VPH es un virus epiteliotrópico asociado a lesiones benignas, pre-malignas y malignas de diferentes localizaciones del cuerpo humano. Existen más de 200 tipos conocidos, de los cuales 35 han sido aislados de lesiones anogenitales. Dependiendo de su potencial oncogénico han sido clasificados como de alto y bajo riesgo de desarrollar la enfermedad.⁵

En la actualidad se reconoce al VPH 16 y 18 como el principal agente etiológico del CCU. Diferentes estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial, muestran que el tipo 16 es el más frecuente entre los 15 genotipos de alto riesgo que afectan el tracto anogenital. Sin embargo, el resto de los VPH con capacidad oncogénica pueden estar presentes contribuyendo a la aparición de estos tumores y cuyo diagnóstico es necesario a la hora de plantearse el desarrollo y uso de vacunas tanto profilácticas como terapéuticas.⁴⁻⁶

En este estudio nos propusimos determinar los tipos de VPH presentes en muestras de tumores del cérvix uterino en mujeres cubanas, así como describir el comportamiento de diferentes factores de riesgo asociados a esta enfermedad en las pacientes estudiadas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo analítico donde se utilizaron 51 pacientes portadoras de cáncer cervical invasivo, casos secuenciales, que acudieron al Servicio de Ginecología del INOR, estuvieron de acuerdo en participar y dieron su consentimiento por escrito.

Las muestras biológicas consistieron en ponches biópsicos obtenidos de tumores en diferentes etapas de la enfermedad, desde la etapa I hasta la etapa III (Etapa I: 5 (9,8 %), Etapa II: 11 (21,6 %), Etapa III: 33 (64,7 %), No estudiadas: 2 (3,9 %). La clasificación de las biopsias fue realizada atendiendo a lo establecido por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y/o la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Una vez tomadas las muestras biológicas, fueron congeladas inmediatamente en nitrógeno líquido para su transporte al laboratorio y posteriormente conservadas a -70°C hasta su uso. Solo 45 muestras contaron con material biológico suficiente y en óptimas condiciones para el análisis viral por técnicas moleculares.

Para la detección del VPH se empleó la amplificación del ADN viral mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), se utilizaron 20 cebadores tipo específico.⁷ Se emplearon los cebadores que amplifican el gen constitutivo de la b-globina, lo cual sirve como un control interno para comprobar la calidad de cada muestra a amplificar. El control negativo consistió en un fragmento de tejido renal humano.

A todas las pacientes se les aplicó una encuesta la cual contenía preguntas sobre aspectos personales, clínicos, el comportamiento sexual, hábitos tóxicos etc.

Una base de datos fue creada para el ordenamiento de la información, tanto de los resultados experimentales como de la encuesta. Los datos fueron procesados empleándose métodos estadísticos descriptivos estándar, utilizándose el paquete estadístico SPSS versión 8.0)

RESULTADOS

De las 45 muestras analizadas, 41 presentaron infección por alguno de los 20 tipos de VPH estudiados, lo cual se corresponde con un 91,1 % de positividad total. Cuatro de las muestras resultaron negativas, para un 8,8 %. La [tabla 1](#) muestra los resultados del análisis de los 20 tipos de VPH estudiados.

En la [tabla 2](#) se muestran los resultados obtenidos después de aplicar la encuesta acerca de los factores de riesgo asociados a la enfermedad en las pacientes estudiadas.

DISCUSIÓN

El hecho de que el VPH sea el agente etiológico principal del carcinoma de cérvix uterino hace que el conocimiento y control de dichos virus sea de gran importancia para la prevención de la enfermedad. Nuestro país no cuenta con suficientes datos epidemiológicos útiles que demuestren el nivel de infección por este virus, son muy escasos los reportes sobre este tema y en su mayoría diagnosticados por métodos clínicos y anatómo-patológicos describiendo la presencia de coilocitos.

Nuestros resultados muestran una positividad del 91,1 % el cual está en el rango de lo reportado en los estudios epidemiológicos internacionales liderados por la IARC y donde se reportan porcentajes de prevalencia desde 84 hasta 99,7. Estas diferencias pueden estar influenciadas por diferencias en las técnicas diagnósticas utilizadas, presencia de tipos virales diferentes a los estudiados, así como el tamaño de la muestra.

A nivel mundial se reconoce el VPH 16 como el tipo viral más frecuente, con una contribución relativa del 50-55 % de los carcinomas invasivos del cérvix seguidos por los tipos -18, -33, -45, -31, -58, -52, -35, -59 y -51.⁴ En nuestro estudio el genotipo 16 resultó ser también el más frecuente con una contribución de 63,41 %, la cual es superior a la media mundial, seguido de los genotipos -18, -45, -31, -39, -51, -56, -59 y PAP238A. El predominio del tipo 16 fue observado tanto en los tumores epiteliales como en los adenocarcinomas analizados, a pesar de que estos últimos fueron muy poco representados en este análisis. El hecho de que el tipo 16 esté presente en más del 50 % de las enfermedades malignas del cérvix, sugiere que este tipo viral posee una ventaja biológica para su transmisión, persistencia y transformación. El mismo fenómeno, aunque a un nivel menor, es observado para los tipos 18 y 45.

Los estudios de metaanálisis realizados a nivel mundial acerca de la prevalencia del VPH en más de 14 500 mujeres en 56 países mostraron que los 10 primeros tipos encontrados en las áreas de América Latina y el Caribe a la cual pertenecemos son: el 16, 18, 31, 45, 33, 52, 58, 35, 59 y 39.^{6,8} En nuestro estudio este orden varió con respecto a algunos tipos, siendo más representados el 16, 18, 45, 31 y 39. Sin embargo no se detectó la presencia de los tipos 33, 52, 58 y 35, frecuentes en otros países del área, así como los genotipos de bajo riesgo 6 y 11. La frecuencia de aparición del VPH 39 fue mayor en América latina, el Caribe y Oceanía, no se comportó así en el resto del mundo.⁸ En nuestro estudio este tipo apareció entre los 5 más frecuentes, lo cual nos hace pensar que una posible variante más oncogénica de este tipo viral pudiera estar circulando en nuestro país, contribuyendo con más fuerza a la transformación maligna en nuestra población.

Las variantes de un determinado tipo de VPH difieren en sus propiedades biológicas y químicas así como en su poder oncogénico. Se han definido cinco variantes del

VPH 16 basado en diferencias de secuencia en los genes que codifican para las proteínas L1 y L2 así como en su región controladora (Europea, Asiática, Asiática-americana y las Africanas 1 y 2). El poder oncogénico de las variantes de VPH específicos parece variar en diferentes regiones geográficas y también con el origen étnico de la población estudiada.⁹ El conocimiento de las variantes de un mismo genotipo y su papel en el desarrollo del cáncer constituye un reto, el cual se hace mayor en determinadas áreas geográficas de alto riesgo como es el caso de la América latina y el Caribe, a la cual pertenecemos.

El análisis del comportamiento de los factores de riesgo asociados al cáncer del cérvix uterino en el grupo de pacientes estudiadas mostró que los más importantes fueron la edad de inicio de las relaciones sexuales y el número de compañeros sexuales. El primero de ellos presentó un valor intermedio entre otros países subdesarrollados (países africanos y árabes) y países desarrollados como es el caso de España.⁴ Es interesante destacar el hecho de que la mayoría de las infecciones con el VPH ocurre en las primeras relaciones sexuales, por lo que no es extraño encontrar una prevalencia mayor del virus en países subdesarrollados donde las mujeres inician su vida sexual siendo aún muy jóvenes. La infección en edades tempranas hace que el epitelio cervical, el cual en esas edades es aún inmaduro, se exponga por un tiempo mayor a la acción transformante de estos virus aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Reportes recientes de la literatura científica mundial sobre el comportamiento sexual en parejas heterosexuales han comenzado a conferir una mayor importancia al papel infectante del hombre dentro de la pareja sexual. Al estudiar parejas en América latina y el Caribe, se ha encontrado que las mujeres latinoamericanas tienden a mantener una relación sexual estable una vez casadas, no es así en el caso del hombre por lo que se plantea en la actualidad que el riesgo de las mujeres de contraer VPH depende en gran medida del comportamiento sexual de su pareja.^{10,11} Esto pudiera explicar en cierta medida que el 23 % de nuestras pacientes reporten haber tenido solo un compañero sexual en su vida. Estos dos factores (la edad de inicio de las relaciones sexuales y el número de compañeros sexuales) son aspectos muy importantes que influyen decisivamente en la aparición de la enfermedad, por lo que paralelamente a los esfuerzos que se realizan para eliminar la infección por el VPH del cérvix uterino de la mujer, es muy importante desarrollar programas educativos encaminados a promover una sexualidad sana y responsable.

Otros factores de riesgo analizados durante nuestro estudio no arrojaron resultados concluyentes acerca de su papel en el desarrollo del cáncer de cérvix uterino. Estos fueron: la paridad, el número de hijos, el hábito de fumar, la historia de enfermedades venéreas y el uso de anticonceptivos orales. Para validar en nuestras condiciones, la implicación de estos factores, es importante desarrollar otras investigaciones epidemiológicas con un mayor número de casos.

El conocimiento de los genotipos de VPH presentes en nuestra población femenina es importante para establecer estrategias de prevención de cáncer cérvico uterino, que incluyan tanto el diagnóstico molecular del virus, como la aplicación de vacunas y programas educativos encaminados a mejorar la conducta sexual en la población. Otro aspecto interesante sería determinar las variantes del VPH 16 presentes tanto en cáncer como en población abierta, con el fin de determinar la contribución de estas al potencial oncogénico de este genotipo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Whelan SLFJ, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents, Volume VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Castellsague X, de Sanjose S, Aguado T, Louie KS, Bruni L, Muñoz J, et al. HPV and Cervical Cancer in the World, 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Center). Vaccine 2007;25(Suppl3).
3. Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional del Cáncer. La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2009.
4. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine. 2008;26 Suppl10:K1-16.
5. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008;110(3 Suppl 2):S4-7.
6. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer. 2007;121(3):621-32.
7. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.
8. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003;88:63-73.
9. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16:1-17.
10. Weillings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. Lancet. 2006;368(9548):1706-28.
11. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, García PJ, Pérez G. Risk factors for Human Papillomavirus exposure and co-factors for Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean. Vaccine. 2008;(26S):L16-L36.

Agradecimientos

El trabajo experimental de este estudio fue auspiciado por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), Lyon, Francia, como parte de un proyecto sobre VPH y Cáncer del Cérnix Uterino liderado por la Dra. Nubia Muñoz.

Recibido: 3 de febrero de 2010.

Aprobado: 18 de febrero de 2010.

MsC. *María de los Ángeles Ríos Hernández*. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Calle 29 y E. Vedado. CP 10400. La Habana, Cuba. Correo electrónico: marios@infomed.sld.cu

Tabla 1. Frecuencia y porcentajes de los diferentes tipos de VPHs detectados por RCP en 41 muestras cubanas de cáncer de cérvix

Tipos	6/11	16	18	26	31	33	35	39	45	51
Frecuencia	0	26	3	0	2	0	0	2	3	1
Porcentaje	0,00	63,41	7,32	0,00	4,88	0,00	0,00	4,88	7,32	2,44
Tipos	52	55	56	58	59	68	PAP 291	PAP 238A	W13 B	Otros tipos
Frecuencia	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
Porcentaje	0,00	0,00	2,44	0,00	2,44	0,00	0,00	2,44	0,00	2,44

Tabla 2. Comportamiento de los factores de riesgo en las 51 pacientes con cáncer de cérvix uterino

Factores de riesgo	Media, porcentaje y total de mujeres ()*,	Desviación estándar o rango,
Edad de las pacientes	51,5	14,9
Edad de las primeras relaciones sexuales	17,9 años	4,8
Número de compañeros sexuales		
1	12 (23,5 %)	
2-5	34 (66,7 %)	
Más de 6	3 (5,9 %)	
Desconocido	2 (3,9 %)	
Paridad	47 (92,2 %)	
Número de hijos	3,7 hijos	2,7
Hábito de fumar	24 (47,1%)	-
Historia de enfermedades venéreas	1 (2%)	
Uso de anticonceptivos orales	5,9 % (3 mujeres)	1-13 años

Nota: El número total de pacientes fue de 51 mujeres.

