

ARTÍCULO ORIGINAL

Identificación del genotipo del virus del papiloma humano en pacientes portadoras de lesiones cérvico uterinas

Genotype identification of the Human Papilloma Virus in cervicouterine lesions carrier patients

Dr. Alexander Morales Fontaine*, Dra. Odalys Rufina Peña Pérez**, Dra. Alicia María Yabor Palomo***, Dr. Vicente de Jesús Álvarez Yabor****

*Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. **Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. ***Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. ****Especialista de Segundo Grado en Dermatología. Investigador Agregado. Profesor Consultante. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. Alicia María Yabor Palomo, correo electrónico: aliciayab@ltu.sld.cu.

Recibido: 11 de enero de 2016

Aprobado: 2 de febrero de 2016

RESUMEN

Fundamento: en los últimos años se ha observado un elevado predominio de mujeres infectadas por genotipos del virus del papiloma humano, considerados de alto riesgo por su elevada oncogenicidad.

Objetivo: identificar los genotipos del virus del papiloma humano en pacientes portadoras de éste con lesiones cervicales, cuyas biopsias fueron analizadas en el departamento de anatomía patológica, perteneciente al Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", en el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2014.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en 45 pacientes, cuyas biopsias fueron tomadas de forma aleatoria de un total de 456 casos, en los que se encontraron evidencias histopatológicas de infección por el virus del papiloma humano, en el referido período de estudio. Las biopsias fueron enviadas al Laboratorio de Biología Molecular del departamento de Virología del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", a fin de aislar e identificar los tipos de este virus, involucrados en la patogénesis de las lesiones premalignas en estudio. Se utilizaron fuentes secundarias, dadas por los resultados de la identificación del genotipo del virus aislado, enviados desde dicha institución. Los datos se procesaron según la estadística descriptiva, mediante el análisis porcentual.

Resultados: en el 88,8 % de la muestra se obtuvo infección por el virus del papiloma humano, de alto riesgo de oncogenicidad, de ellos hay una preponderancia del genotipo 16, con 26 casos (57,7 %), seguido del genotipo 31 con 12 aislamientos (26,6 %) y dos pacientes presentaron el genotipo 52, para el 4,4 %. El 6,6 % de la muestra resultó estar infectadas por el genotipo 11, el cual es considerado de bajo riesgo, y en dos casos no fue posible realizar la tipificación.

Conclusiones: existió gran predominio de pacientes afectadas por el virus de papiloma humano de alto riesgo de oncogenicidad.

Palabras clave: VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO; CÁNCER CÉRVICO UTERINO; ONCOGENICIDAD.

Descriptores: INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS; NEOPLASIAS UTERINAS; CARCINÓGENOS.

ABSTRACT

Background: during the last years there has been a high prevalence of women infected with genotypes of the human papilloma virus, considered as a high risk because of its high oncogenicity.

Citar como: Morales Fontaine A, Peña Pérez OR, Yabor Palomo AM, Alvarez Yabor Vd. Identificación del genotipo del virus del papiloma humano en pacientes portadoras de lesiones cérvico uterinas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/647>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Objective: to identify the genotypes of the human papilloma virus in cervical lesions carrier patients whose biopsies were analyzed in the pathologic anatomy department of "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" General Teaching Hospital from January 2013, to December, 2014.

Methods: a descriptive and cross-sectional study was carried out in 45 patients whose biopsies were taken at random from a total of 456 cases in which histopathological evidence of infection by the human papilloma virus was found, in the study period of time mentioned above. The biopsies were sent to the molecular biology laboratory of the virology department of "Pedro Kouri" Tropical Medicine Institute in order to isolate and identify the types of this virus involved in the pathogenesis of the premalignant lesions studied. Secondary sources, given by the results of the identification of the genotype of the isolated virus sent from that institution, were used. Data were processed according to descriptive statistics, by means of percentage analysis.

Results: in the 88,8 % of the sample, infection by the human papilloma virus was obtained, with high risk of oncogenicity, from which there was a predominance of genotype 16, with 26 cases (57,7 %), followed by 31, with 12 isolations (26,6 %), and 2 patients had genotype 52, for a 4,4 %. The 6,6 % of the sample was found to be infected with the genotype 11, which is considered to be of low risk, and in 2 cases it was not possible to type.

Conclusions: there was a great predominance of patients affected by the human papilloma virus with a high risk of oncogenicity.

Key words: HUMAN PAPILOMA VIRUS; CERVICOUTERINE CANCER; ONCOGENICITY.

Descriptors: PAPILOMAVIRUS INFECTIONS; UTERINE NEOPLASMS; CARCINOGENS.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la lesión maligna del aparato genital femenino más frecuente en América Latina y el Caribe. Se calcula que cada año se presentan alrededor de 68 mil nuevos casos de este cáncer; solo en la región de Las Américas la gran mayoría son diagnosticados en la etapa reproductiva. En algunos países en desarrollo, que tienen datos sobre la incidencia y/o mortalidad, han registrado una tendencia estable o descendente en la incidencia de cáncer cérvico uterino, más debido a los cambios socio-demográficos que a los esfuerzos de detección temprana o prevención. (1)

La historia natural del cáncer cérvico uterino implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales cervicales o intracervicales NICI, NICII, NICIII y carcinoma in situ, conocido por su sigla CIS) y carcinoma invasor en sus diferentes etapas. (2)

Para comprender la patogenia del cáncer de cuello uterino es importante conocer los elementos que intervienen en su desarrollo. Los estudios epidemiológicos, basados en los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino, contemplan a un agente vírico de transmisión sexual, el Virus del Papiloma Humano (HPV), además de otros factores de riesgo, como la edad temprana del primer coito, las parejas sexuales numerosas y una pareja masculina con muchas parejas sexuales previas (en todos los casos, con subyacencia del sexo desprotegido).

Respecto a los agentes de transmisión sexual, actualmente se considera al HPV como un factor importante en la oncogénesis de cuello uterino. Este virus es el agente causal de los condilomas acuminados de la vulva, que se transmiten por contacto sexual y ha sido aislado en los carcinomas epidermoides vulvares y vaginales, además se sospecha que es un agente carcinógeno en otros

tumores epidermoides y en lesiones proliferativas de la piel y las mucosas. (3)

Han sido aislados, secuenciados y clonados al menos 100 tipos y, de ellos, 50 están asociados con el tracto genital femenino. Este virus ha sido clasificado según el grado de transformación maligna, que ocasiona en la célula infectada en HPV de alto riesgo y/o de bajo riesgo. Se subdividen en dos grupos con diferente categoría de riesgo de desarrollo de displasias y cáncer: los HPV de bajo riesgo, entre los que se incluyen los tipos 6, 11, 42, 43 y 44, comúnmente presentes en lesiones benignas con bajo potencial de progresión y los HPV de alto riesgo, que abarcan los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, los cuales, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir a la transformación neoplásica. Estos virus son considerados carcinógenos de clase I, según lo sugerido por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC 2009). El HPV-16 es el tipo que aparece fundamentalmente en los tumores invasivos y en los de alto grado de malignidad; el HPV-18 se relaciona con el carcinoma pobremente diferenciado y con un mayor compromiso de los ganglios linfáticos. Tanto el genoma del HPV-18, como el del HPV-16, pueden encontrarse como viriones, integrados en el ADN celular o de forma episomal. (4, 5)

Estudios epidemiológicos indican que la infección por el HPV es transmitida principalmente por contacto sexual con pareja infectada, tanto en cérvix, vagina, vulva, pene, epitelio anal, etc. La verruga genital, considerada la enfermedad venérea más difundida a nivel mundial, es producida por este virus. Diversos reportes de la literatura muestran que en mujeres jóvenes se observa una tendencia positiva entre el número creciente de compañeros sexuales y el incremento de la prevalencia de la infección genital por el HPV.

La infección por este virus parece ser la "causa fundamental" en la génesis del cáncer de cérvix. Esta hipótesis es muy aceptada por la comunidad científica mundial y se apoya en numerosas evidencias morfológicas, como la coexistencia de HPV con la NIC y la Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) y los datos que nos brinda la biología molecular, como el elevado porcentaje de infección por el HPV en pacientes con carcinomas invasores del cuello uterino, de NIC, de NIV y carcinomas invasores de la vulva y del pene. (6) En el 90-100 % de los casos diagnosticados con cáncer cérvico uterino se ha identificado el ADN transcrito y los productos proteicos de este virus, con una prevalencia del 5-20 %. (4)

La detección temprana del cáncer cérvico uterino en Cuba se hace por la prueba de Papanicolaou, como parte de una exploración ginecológica, que se realiza principalmente en los consultorios del médico de la familia, lo que permite detectar células anormales en el epitelio cervical antes de que puedan convertirse en células pre cancerosas o cáncer, esta prueba permite, además, la identificación de evidencias histopatológicas (cambio citopático coliocítico) lo que se traduce en una infección por HPV. (7)

A pesar de estar instituido el screening antes descrito, sigue siendo el cérvix la principal localización de asiento de la neoplasia ginecológica maligna, constituyendo resultados avalados por el Anuario Estadístico de Cuba, donde se reporta en el año 2014 una mortalidad de 1127 mujeres. (8) En el Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" no se realiza el aislamiento, ni la tipificación del HPV, para realizarlo es necesario enviar las muestras al Laboratorio de Biología Molecular del departamento de Virología del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", es por ello que, motivados por incrementar las aristas de la investigación sobre el tema en cuestión para tener percepción real del riesgo sobre esta afección y teniendo en cuenta la no disponibilidad de estudios que avalen esto, es que se realiza el presente trabajo, que tiene como objetivo identificar los genotipos del HPV en pacientes portadoras de éste con lesiones cervicales, en el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 45 pacientes, cuyas biopsias fueron tomadas de forma aleatoria de un total de 456 casos, en los que se encontraron evidencias histopatológicas (cambio citopático coliocítico) de infección por HPV; en el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2014. Estas biopsias fueron enviadas al Laboratorio de Biología Molecular del departamento de Virología del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", a fin de aislar e identificar los tipos de HPV, involucrados en la patogénesis de las lesiones premalignas en estudio. Se obtuvo la aprobación del

consejo científico de la institución, así como del comité de ética para la investigación. Los datos fueron tomados con discreción y procesados utilizando literatura científica actualizada. Se utilizaron fuentes secundarias, dadas por los resultados de la identificación del genotipo del virus aislado, enviados desde dicha institución. Se utilizó la estadística descriptiva a través del análisis porcentual para procesar la información, lo que permitió comparar con la literatura nacional e internacional y así arribar a conclusiones.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

TABLA 1. Distribución de los pacientes con biopsias positivas de lesiones cervicales, según genotipo de HPV aislado

Genotipo vírico de HPV	Nº	%
16	26	57,7
31	12	26,6
11	3	6,6
52	2	4,4
Positivo no tipificable	2	4,4
Total	45	100

Fuente: informe de aislamiento y genotipaje de virus. Laboratorio de Biología Molecular del departamento de Virología del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

Como se observa en la **tabla 1**, en dos casos no fue posible el genotipaje por causas no reportadas en el informe enviado, tres pacientes (6,6 %) resultaron estar infectadas por el genotipo 11, el cual es considerado de bajo riesgo. Los genotipos detectados en las muestras restantes están contemplados dentro de los que se consideran de alto riesgo de oncogenicidad; de ellos, hay una preponderancia del genotipo 16, con 26 casos (57,7 %), seguido del 31 con 12 aislamientos (26,6 %) y en dos casos se aisló el genotípico vírico 52, lo que constituye el 4,4 %.

Esta distribución es consistente con la encontrada en gran parte de la literatura revisada, así, en estudios epidemiológicos como el de Picconi (Buenos Aires, 2013), se encontró que en América Latina y el Caribe el 52 % de los aislamientos correspondió al genotipo 16, seguido por el genotipo 18 (13 %) y el genotipo 31 (5,9 %). (9)

Las evidencias científicas que relacionan a este virus con el cáncer en general, y con el cáncer del cuello uterino en especial, están basadas en estudios que muestran su ADN, detectado mediante técnicas de hibridación, en aproximadamente el 85 % de los cánceres de cuello uterino y en alrededor del 90 % de las lesiones precancerosas y de los condilomas

cervicales. Se ha confirmado, además, que determinados serotipos del HPV se asocian al cáncer de cuello uterino (los de alto riesgo), mientras que otros se asocian a condilomas (los de bajo riesgo); estudios *in vitro* indican que los serotipos de alto riesgo del HPV poseen la capacidad de producir la transformación maligna en cultivos celulares y esta capacidad está vinculada a ciertos oncogenes virales (los genes E6 y E7), que difieren en sus secuencias entre los serotipos del HPV de alto y bajo riesgo. La incorporación de estos ácidos nucleicos a un cultivo de queratinocitos produce alteraciones morfológicas citopáticas, casi idénticas a las de los cambios precancerosos y en determinadas circunstancias, estas células pueden dar lugar a tumores epidermoides, si se inyectan a ratones. También se ha comprobado que el estado físico del virus es distinto en los cánceres, estando unido de forma covalente (integrado) al ADN del genoma del huésped. Esto está en abierto contraste con el ADN viral (episómico) que se encuentra en estado libre en los condilomas y en la mayoría de las lesiones premalignas, la oncoproteína E6, que se encuentra en los serotipos de alto riesgo del HPV (pero no en los de bajo riesgo) se une al gen supresor tumoral p53 y acelera su degradación proteolítica; la

oncoproteína E7 se une al gen del retinoblastoma (RB) y desplaza a los factores de transcripción, normalmente secuestrados por el RB. Ambas propiedades influyen en la regulación del ciclo celular. (4, 10)

La infección por HPV es inicialmente asintomática y la transmisión puede ocurrir antes de que la expresión del virus se manifieste, (3) es por ello que debe prestarse importancia en la atención primaria para promover campañas de divulgación, con vistas a elevar el nivel de conocimiento y la percepción del riesgo en la población sobre esta afección, ya que está científicamente probada la relación entre su infectación y el alto riesgo de presentar cáncer cérvico uterino. Estos resultados son una alerta a la comunidad científica y en especial al personal de salud y las autoridades sanitarias en Las Tunas, ya que estos virus son considerados carcinógenos de clase I y, como pudo observarse, existe gran predominio de este tipo en la muestra analizada.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes resultó infectada por el Virus del Papiloma Humano de alta oncogenicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fernández R, López L, Barrios M, Kopecky D, Hong A, Esaa H. Pesquisa de Cáncer de Cuello Uterino en el Hospital Materno Infantil del Este, Caracas. Informe Médico [revista en internet]. 2008, Ago [citado 9 de febrero 2016]; 10(8/9): 487-493. Disponible en: MedicLatina.
2. Dávila Gómez H, García Valdés A, Álvarez Castillo F, Castillo Blanco Y, Imengana Fonte L, Matos Rodríguez Z. Neoplasia intraepitelial de cuello uterino en un área de salud de la Isla de la Juventud, Cuba: 1999-2008. Revista Chilena De Obstetricia Y Ginecología [revista en internet]. 2011, Ago [citado 9 de febrero 2016]; 76(4): 236-243. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262011000400005&script=sci_arttext&lng=pt.
3. Vázquez Márquez A, González Aguilera JC, de la Cruz Chávez F, Almirall Chávez AM, Valdés Martínez R. Factores de riesgo del cáncer de cérvix uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en internet]. 2008 [citado 9 de febrero 2016]; 34(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000200007&lng=es.
4. E. R. V. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Informe Médico [revista en internet]. 2011, Sep [citado 9 de febrero 2016]; 13(9): 397-398. Disponible en: MedicLatina.
5. Muñoz N, Reina J, Sánchez G. La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. Colombia Médica [revista en internet]. 2008, Abril [citado 9 de febrero 2016]; 39(2): 126-204. Disponible en: <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/handle/10893/4237>.
6. Gallo D. Cáncer del cuerpo uterino. Ginecología Y Obstetricia De Mexico [revista en internet]. 2012, May [citado 9 de febrero 2016]; 80(5): 378-387. Disponible en: MedicLatina.
7. Santana Serrano C, Chávez Roque M, Viñas Sifontes LN, Hernández López E, Cruz Pérez J. Diagnóstico precoz del cáncer cérvicouterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en internet]. 2011, Ago [citado 9 de febrero 2016]; 37(2): 213-222. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200011.
8. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de Salud. 2014
9. Picconi MA. Detección de virus papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino. Medicina [revista en internet]. 2013, Dic [citado 9 de febrero 2016]; 73(6): 585-596. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802013000800017&script=sci_arttext&lng=en.
10. Aragón-Franco F, López-Macías C, Estrada-García I, Astudillo-de la Vega H. El papel de los Toll Like Receptors (TLRs) en la respuesta inmune innata contra el cáncer cérvico-uterino. Revista de Sanidad

Militar [revista en internet]. 2010, Nov [citado 9 de febrero 2016]; 64(6): 287-288. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=40161>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.