

Infeción por el Virus de Papiloma Humano (VPH) en mujeres: Características epidemiológicas, clínicas y patológicas.

Ana María Pulido, Ana Graciela Angulo, Mayra Ávila, María Eugenia Cavazza, Lucibel Crespo, William Vásquez, Nayrin Súnico.

Laboratorio de Microbiología Molecular. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas. Caracas-Venezuela. anamariapulidoc@gmail.com

Resumen:

El carcinoma de cuello uterino constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de Venezuela. La infección persistente por ciertos tipos oncogénicos de VPH se ha demostrado como etiología de la mayoría de las neoplasias premalignas y malignas de cuello uterino, vagina y vulva. Con la finalidad de conocer las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con infección por VPH que acudieron a la consulta de patología vulvar del Instituto de Biomedicina, se revisaron los datos registrados en las historias clínicas de estas pacientes en el período comprendido entre enero 2004 y septiembre 2009. De 248 historias, se tomaron 98 (39,5%) con diagnóstico de infección por VPH, las cuales fueron el objeto de estudio. Predominó el grupo etario entre 21 y 30 años (25,5%), de ocupación oficios del hogar (45,9%), solteras (50,0%) y procedentes del Distrito Capital. El 11% de estas pacientes se encontraban embarazadas para el momento del diagnóstico y 23% en tratamiento con esteroides e inmunosupresores sistémicos. El promedio de sexarquia fue 18,8 años (rango 12 - 42 años). El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de lesión (71%), seguido de prurito (10%), evidenciándose al examen clínico pápulas verrugosas en el 47,8%, de localización predominante en labios mayores (40,7%) ($p < 0,05$). Se practicó biopsia de piel confirmatoria en el 38% de los casos y detección del VPH por Reacción en Cadena de Polimerasa (RCP) en el 61% de los casos, reportándose positiva en el 63,3%, con identificación del genotipo viral tipo 6 de bajo riesgo oncogénico en el 57,9%, seguido del 11 (23,7%) y 16 de alto riesgo oncogénico (5,3%). El tratamiento fue combinado en la mayoría de los casos (20,4%): criocirugía (17,3%) y ácido tricloroacético (16,3%). El dermatólogo cuenta con herramientas para el diagnóstico precoz de esta patología.

Palabras claves: Virus de papiloma humano, condiloma acuminado, reacción en cadena de polimerasa

Abstract:

Cervical carcinoma is the leading cause of cancer death in women in Venezuela. Persistent infection by certain oncogenic types of HPV has been shown as the etiology of the majority of premalignant and malignant neoplasms of the cervix, vagina and vulva. With the aim of knowing the clinical and epidemiological characteristics of patients with HPV infection who attended the vulvar pathology consult of the Instituto de Biomedicina, we reviewed the data registered in the medical records of these patients in the period between January 2004 and September 2009. Of 248 medical records, we took 98 (39,4%) with diagnosis of HPV infection, which were the object of study. The predominant age group was that between 21 and 30 years (25.5%), occupying offices of the household (45.9%), unmarried (50,0%) and from the Capital District. 11% of these patients were pregnant at the time of diagnosis and 23% treated with systemic steroids and immunosuppressants. The average of first sexual intercourse was 18.8 years (range 12 – 42 years). The most frequent symptom was the presence of lesion (71%), followed by pruritus (10%), clinical examination revealed the warty papules in 47,8%, of predominant location in labia majora (40,7%) ($p < 0,05$). Skin biopsy was performed and it was confirmatory in 38% of cases. HPV detection by Polymerase Chain Reaction (PCR) was done in 61% of cases, reporting 63,3% positive, with viral genotype identification of low oncogenic risk type 6 in 57,9%, followed by 11 (23,7%) and 16 high oncogenic risk (5,3%). The combined treatment was performed in most cases (20.4%), followed by cryosurgery (17.3%) and trichloroacetic acid (16.3%). The dermatologist has tools for early diagnosis of this condition.

Keywords: Human Papilloma virus, condylomata acuminata, polymerase chain reaction

Introducción

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes, tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial. Su prevalencia ha ido aumentando y se estima que más del 60% de la población sexualmente activa menor de 35 años tiene pruebas positivas para el VPH.^(1,2,3)

Más de 120 tipos de VPH han sido aislados y más de 40 infectan el epitelio del tracto anogenital y mucosas. En la mayoría de los individuos, las infecciones por el VPH son transitorias y asintomáticas, resolviéndose en gran parte a los 2 años.^(4,5) Aproximadamente un tercio de los tipos de VPH conocidos que infectan el tracto genital, pueden causar diferentes manifestaciones clínicas que van desde infecciones asintomáticas, infecciones latentes, condilomas acuminados hasta displasias y carcinoma invasivo de cuello uterino.⁽¹⁾

La infección por el VPH se ha establecido firmemente como la causa primaria del cáncer cervical y vulvar.⁽⁶⁾ Se estima que la infección por este virus es responsable de aproximadamente 500,000 casos de cáncer cervical y 275,000 muertes asociadas a nivel mundial, de las cuales 80% ocurre en países en vías de desarrollo.^(7,8) En Venezuela, la infección por estos virus es alta y su prevalencia va en aumento al igual que en otros países de América Latina y el Caribe.⁽⁹⁾

En nuestro país, el cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública. En la población femenina, constituye la localización topográfica más frecuente con una incidencia del 25,54%, seguida del cáncer de mama (16,42%) y cáncer de colon y recto (7,03%).⁽¹⁰⁾ Cada año se detectan 3.000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino en mujeres en edades comprendidas entre 25 y 64 años. La afección además de ser la más frecuente, es la primera causa de muerte oncológica en las mujeres venezolanas.⁽¹⁰⁾

No está totalmente aclarado porqué las infecciones por VPH se resuelven en ciertos individuos y generan neoplasias intraepiteliales cervicales en otros, pero se cree que intervienen varios factores, incluyendo susceptibilidad individual, status inmune y nutrición, hormonas endógenas y exógenas, hábito tabáquico, paridad, coinfección con otros agentes de transmisión sexual, tales como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), virus de herpes simplex tipo 2 y Chlamydia trachomatis, así como características virales como el tipo de VPH, infección concomitante con otros tipos, carga viral e integración viral.^(2,4,11,12,13)

Las partículas del VPH consisten en 8000 pares de bases (pb) de ADN circular empaquetado en una cubierta que está compuesta por 2 moléculas (L1 y L2). El genoma tiene la capacidad de codificar para estas 2 proteínas y al

menos 6 de las también llamadas proteínas tempranas (E1, E2, E4-E7) que son necesarias para la replicación del DNA viral y para ensamblar las nuevas partículas virales dentro de las células infectadas.⁽¹²⁾ El VPH se adapta perfectamente a su huésped natural, las células indiferenciadas de la piel o mucosas, explotando su maquinaria celular para sus propios propósitos.^(2,12)

Muñoz propone una nueva clasificación epidemiológica de los tipos de VPH y los divide en 3 grupos: alto riesgo establecido (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), probable alto riesgo (26, 53, 66, 68, 73, 82) y bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108).⁽¹²⁾ Los tipos de VPH de alto riesgo son detectados en el 99% de los casos de cáncer cervical y a nivel mundial, 70% son debido a los VPH 16 y 18.

Siendo la infección por el VPH de transmisión sexual, se reconocen los siguientes factores de riesgo asociados con su adquisición: edad de inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales y comportamiento sexual de la pareja.⁽¹⁴⁾

Aún cuando la infección persistente por ciertos tipos de VPH se ha considerado como prerrequisito para el cáncer cervical, no existe consenso sobre su definición. La mayoría de los investigadores lo define como la detección del mismo tipo o grupo de tipos virales en 2 visitas consecutivas en un período que abarca desde 4 meses a 5 ó 7 años.⁽¹³⁾

La mayoría de las infecciones genitales por VPH son subclínicas y pueden ser detectadas aplicando ácido acético al 5% en el área a estudiar. El epitelio blanco-acético representa focos de hiperplasia epitelial debidas a la infección por VPH. Si la infección es latente no se evidencia el epitelio blanco-acético, ya que aún no se ha iniciado la replicación viral y no hay cambios detectables en el tejido. Otro método diagnóstico es la citología, siendo la presencia de coilocitos, altamente sugestiva de infección por VPH. Los métodos de hibridización del DNA son los más usados actualmente para detectar DNA del VPH y permiten detectar los diferentes tipos. La RCP es un método exquisitamente sensible para la detección de este tipo de infecciones virales.⁽¹¹⁾

Se necesita una respuesta inmune adecuada para responder al tratamiento de las infecciones por VPH, la terapia standard incluye: podofilina tópica, ácido tricloroacético, crioterapia, ablación quirúrgica y el inmunomodulador imiquimod.^(15,16)

La vacunación efectiva contra el VPH representa una oportunidad para el control del cáncer genital. La Food and Drug Administration (FDA) aprobó recientemente la vacuna para el VPH (Gardasil) para el control preventivo

del mismo, usando partículas virus-like (VLP) para generar anticuerpos neutralizantes contra la proteína de cápside mayor, L1. Estas vacunas profilácticas no tienen efecto terapéutico sobre infecciones por VPH preexistentes y lesiones asociadas a VPH y debido a la amplia distribución de las infecciones por VPH a nivel mundial, se piensa que tomaría décadas para que las vacunas preventivas afecten la prevalencia del cáncer cervical.^(17,18) De allí la importancia de conocer las características clínicas y epidemiológicas de nuestra población infectada con el VPH con la finalidad de realizar intervenciones que nos permitan prevenir y controlar este tipo de infecciones en espera de nuevos avances tecnológicos y desarrollo de estas estrategias inmunoterapéuticas.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue determinar las características clínicas y epidemiológicas de todos los casos de Infección por VPH diagnosticados en la consulta de patología vulvar del servicio de dermatología del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas, en el período comprendido entre enero 2004 y septiembre de 2009.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, donde se revisaron los archivos de la consulta de patología vulvar del Instituto de Biomedicina desde enero de 2004 hasta septiembre de 2009. De un total de 248 historias, se recolectaron 98 con diagnóstico de infección por VPH: condiloma acuminado. Las historias de estas pacientes fueron acuciosamente revisadas para obtener información epidemiológica, clínica y patológica. Se organizaron los datos especificándose: año del diagnóstico, edad, ocupación, estado civil, motivo de consulta, antecedentes, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, tipo y características de la lesión, distribución anatómica, diagnóstico clínico e histopatológico, pruebas de detección del VPH, genotipificación y tratamientos empleados. Se utilizó el programa computarizado Excel® y se realizaron distintos análisis para determinar la asociación o predominancia de diferentes variables (prueba estadística de Chi cuadrado con un nivel de significancia de 95% (p significativa < 0,05) y se usó el programa estadístico Tab-10. Las pruebas de detección y genotipificación del VPH se realizan en el laboratorio de microbiología molecular del Instituto de Biomedicina empleando los siguientes materiales y métodos.

A.- Material Biológico

Se analizaron 60 muestras de mujeres con lesiones en el área genital, todas presentaban infección sugestiva por el VPH. A cada una de estas pacientes se les practicó biopsia de piel para las pruebas de biología molecular de detección y tipificación del virus y a 37 de estas pacientes se les realizó diagnóstico histopatológico. El procesamiento

de estas muestras formó parte del proyecto FONACIT G-2005000408, el cual fue evaluado por el comité de ética del Instituto de Biomedicina y concedió la carta aval para realizar estos procedimientos durante la investigación.

B.- Extracción de ADN

Las biopsias se resuspendieron en 100 μ L de buffer lisis (Tris-HCL 10 mM + sarcosina 0,1%) + 100 μ L de proteinasa K (1 mg/ml) y se incubaron a 55°C por 2 horas. Se extrajo el ADN, agregando igual volumen de cloroformo: fenol: alcohol isoamílico. Posteriormente, el ADN se precipitó con 1/10 volúmenes de acetato de amonio 3M y el doble de volumen de etanol absoluto durante toda la noche a -20°C. El sedimento se lavó con etanol al 75% y se resuspendió en 50 μ L de agua destilada libre de nucleasas.

C.- Detección del virus de papiloma humano

La detección del VPH se realizó mediante la técnica de RCP. La reacción se llevó a cabo en un volumen de 50 μ L, utilizando los oligonucleótidos cebadores consenso MY09/MY11 correspondientes a una región altamente conservada del gen L1, que codifica para una proteína de la cápside viral y que permite amplificar un extenso espectro de tipos de VPH.

Para la reacción, 1 μ g de ADN se incubó con 6,25 μ L de buffer 10X, 0,4 μ L de dNTP's (100 mM), 0,2 μ L de cada uno de los iniciadores (MY09 y MY11), 4 μ L de MgCl₂ (50 mM), 1,2 μ L de los iniciadores de β -globina, 0,5 μ L de Taq DNA polimerasa (5U/ μ L) y agua destilada libre de nucleasas hasta completar un volumen de 50 μ L. La reacción de amplificación, se llevó a cabo en un termociclador MJ Research PTC-150 bajo las siguientes condiciones: una etapa de desnaturalización inicial a 94°C por 15 seg e hibridación a 55°C por 30 seg, una etapa de extensión a 72°C por 7 min.

En todas las reacciones de amplificación, se incluyó como control positivo el ADN purificado de células HeLa, infectadas con VPH 18. El producto amplificado se visualizó en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio.

Interpretación de los resultados

Una muestra se consideró positiva, cuando se observaron en el gel dos bandas, una de 450 pb correspondiente al amplificado del VPH y otra de 268 pb correspondiente a la banda de β -globina.

D.- Tipificación del VPH

Para la tipificación del VPH, se utilizó el kit Multiplex RCP de Maxim Biotech, Inc., que detecta simultáneamente cinco genotipos: el tipo 6 (263 pb) y el 11 (144 pb) considerados de bajo riesgo oncogénico y los genotipos 16 (601 pb), 18 (360 pb) y 33 (413 pb) de alto riesgo oncogénico.

La reacción se llevó a cabo en un volumen de 50 μL con los siguientes reactivos: 25 μL de buffer 2X MPCR, 5 μL de Taq polimerasa (5U/ μL), 14,5 μL de agua destilada libre de nucleasas y 5 μL del ADN extraído. La amplificación, se realizó en un termociclador MJ Research PTC-150 bajo las siguientes condiciones: dos ciclos con una etapa de desnaturalización inicial de 96°C por 1 min, una etapa de hibridación de 63°C por 2 min y una etapa de extensión final por 10 min. El producto amplificado se visualizó en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio.

Resultados

Del total histórico de pacientes de la consulta de patología vulvar del Instituto de Biomedicina (248 pacientes), 98 fueron diagnosticadas con infección por VPH/condiloma acuminado (39,5%), de las cuales, el 25,5% fue en el año 2004 (Figura 1).

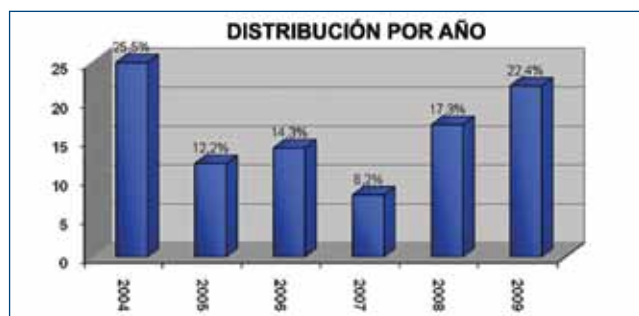


Figura 1. Distribución de las pacientes con Infección por VPH/Condiloma Acuminado, según el año del diagnóstico. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Predominó el grupo etario entre 21 y 30 años ($p=0,9$), siendo la edad promedio 36,53 años (rango 15 - 76 años) (Figura 2). El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de lesión (71%), seguido de prurito (10%).

Según el nivel de instrucción, en los casos en los cuales se reportó este dato, se observó predominio del nivel secundario (25,52%), seguido del nivel primario (18,37%) ($p=0,32$). (Tabla 1).

Según la ocupación, el mayor porcentaje se desempeñaba en los oficios del hogar (45,9%, $p=0,21$) (Figura 3) y al distribuirlas según el estado civil predominó el de estado civil soltera (50,0%, $p=0,15$) (Tabla 2)

El promedio de inicio de las relaciones sexuales fue 18,8 años (rango 12-42 años), en la mayoría de los casos no se precisó el número de parejas sexuales. 11% de las pacientes estaban embarazadas para el momento del diagnóstico, 19,38% refirió uso de anticonceptivos orales y 16,32% tenían hábitos tabáquicos.



Figura 2. Distribución de las pacientes con Infección por VPH/Condiloma Acuminado, según edad. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Tabla 1. Distribución de las pacientes con Infección por VPH/Condiloma Acuminado, según nivel de instrucción. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Nivel de instrucción	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	2	2,04%
Primaria	18	18,37%
Secundaria	25	25,52%
Técnico Medio	5	5,10%
Técnico Superior	7	7,14%
Técnico Superior Universitario	1	1,02%
Universitario	5	5,10%
No Reportado	35	35,71%
Total	98	100,0%

$p=0,32$

Tabla 2. Distribución de las pacientes con Infección por VPH/Condiloma Acuminado, según el estado civil. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Edo. Civil	Frecuencia	Porcentaje
Casada	30	30,6%
Soltera	49	50,0%
Viuda	2	2,0%
Divorciada	6	6,1%
Concubinato	7	7,1%
No reportada	4	4,1%
Total	98	100,0%

$p=0,15$



Figura 3. Distribución de las pacientes con Infección por VPH/Condiloma Acuminado, según la ocupación. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Al examen clínico se observó que las pacientes tenían más de una lesión en más de un lugar anatómico, sin embargo, al hacer la distribución según la localización más afectada, se evidenció que predominaron las lesiones de los labios mayores (40,7%) seguido de los labios menores (16,7%) y la región perianal (12,3%) ($p < 0,05$) (Figura 4)

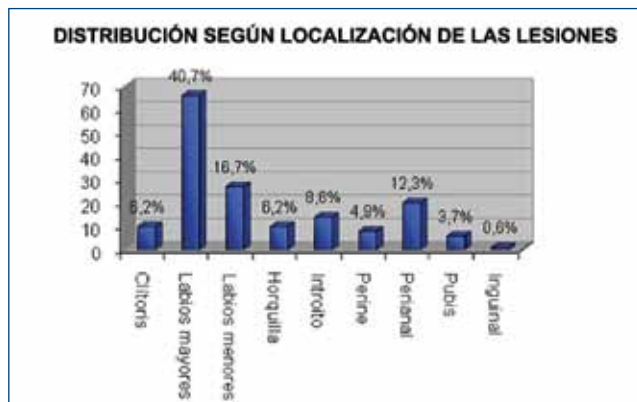


Figura 4. Distribución según la localización de las lesiones. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Las lesiones más frecuentes fueron las pápulas verrugosas en el 47,8%, seguido de placas (26,5%) ($p < 0,005$), sin embargo se observó la coexistencia de varios tipos de lesiones en una misma paciente, así como su asociación con otras patologías vulvares como liquen simple crónico, dermatitis por contacto y candidiasis, entre otras. No se reportaron formas subclínicas. (Figura 5).

En 63% de los casos de condilomas acuminados analizados por RCP se detectó el VPH (Figura 6).



Figura 5. Distribución según el tipo de lesión reportada. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

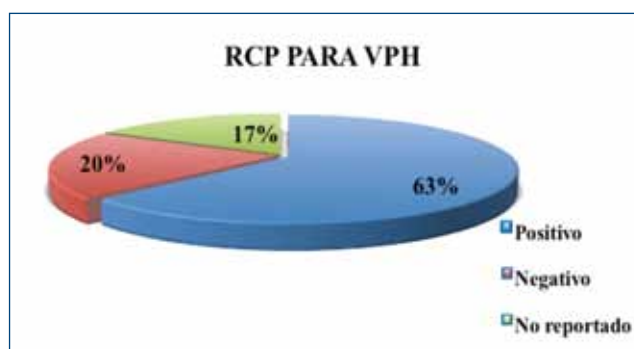


Figura 6. Resultados de la prueba RCP para detección del VPH en biopsias de piel. Laboratorio de Microbiología Molecular. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

La infección por el VPH se evidencia por la presencia de una banda de 450 pb correspondiente a la amplificación de la región L1 del genoma viral, además de la presencia de una banda de 268 pb correspondiente al control interno de los genes de β -globina, para corroborar la calidad del ADN y de la reacción de amplificación.

A las muestras que resultan positivas, se les realiza la tipificación utilizando el estuche de Multiplex de RCP para VPH, el cual detecta simultáneamente cinco genotipos: el tipo 6 (263 pb) y el 11 (144 pb) considerados de bajo riesgo oncogénico y los genotipos 16 (601 pb), 18 (360 pb) y 33 (413 pb) de alto riesgo oncogénico.

En nuestra población, al realizar la tipificación del VPH, se observó que 33,67% (33/98) presentaban infección con tipos de bajo riesgo, en 4,08% (4/98) se observó infección por tipos de alto riesgo y en 3,06% (3/98) de las muestras no se pudo verificar el tipo de virus infectante.

Del total de muestras reportadas positivas (38) se observó con mayor frecuencia la presencia del virus tipo 6 (57,9%). El virus tipo 11 se detectó en el 23,7% de los casos, seguido de los genotipos oncogénicos 16 (5,3%), 18 (2,6%) y 45 (2,6%). No se detectó coinfección viral en ningún caso. (Tabla 3)

Tabla 3. Genotipos virales detectados en biopsias de piel mediante RCP. Laboratorio de Microbiología Molecular. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Genotipo Viral	Frecuencia	Porcentaje
6	22	57,9%
11	9	23,7%
16	2	5,3%
18	1	2,6%
45	1	2,6%
No tipificable	3	7,9%
Total	38	100,0%

$p=0,022$

En el 45,91% de las pacientes se realizó citología y 31,63% se practicó serologías para VIH y VDRL, las cuales fueron reportadas como negativas y no reactivas en su totalidad.

La terapéutica empleada en la mayoría de los casos fue combinada (20,4%), Criocirugía (17,3%) y Ácido Tricloroacético (16,3%). En el 28,6% de los casos este dato no fue registrado ($p=0,5$).

No se observó asociación entre el motivo de consulta dermatológica y el genotipo viral detectado ($p=0,66$). Tabla 4.

Tabla 4. Genotipos detectados y motivo de consulta dermatológica. Laboratorio de Microbiología Molecular. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Motivo de consulta	6	11	16	18	45	No tipificable	Total
Prurito	3	1	0	0	1	0	5
Vulvodinia	0	0	0	0	0	0	0
Lesión	21	9	1	1	1	2	35

$p=0,66$

Al relacionar la localización de la lesión y el tipo de VPH detectado no se observó asociación ($p=0,96$). Tabla 5.

Tabla 5. Genotipos detectados por RCP y su distribución anatómica. Laboratorio de Microbiología Molecular. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Localización	6	11	16	18	45	No tipificable	Total
Labios mayores	19	11	2	1	1	1	32
Labios menores	5	4	1	0	0	2	12
Horquilla	3	1	0	0	0	0	4
Introito	4	1	0	0	0	0	5
Perianal	3	1	1	1	1	2	9
Periné	2	2	0	0	1	0	5
Pubis	1	1	0	0	0	0	2
Inguinal	1	0	0	0	0	0	1

$p=0,96$

Al relacionar la lesión clínica observada y el tipo de VPH detectado no se observó asociación ($p=0,31$). Tabla 6.

Tabla 6. Genotipos detectados por RCP y el tipo de lesión clínica. Laboratorio de Microbiología Molecular. Consulta de Patología Vulvar. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, 2004-2009.

Tipo de lesión	6	11	16	18	45	No tipificable	Total
Pápula	15	5	2	1	0	3	26
Placa	8	3	1	0	1	0	13
Eritema	2	0	0	0	1	0	3
Mácula	0	1	0	0	0	0	1
Fisura	0	0	0	0	1	0	1
Úlcera	0	1	0	0	0	0	1
Liquenificación	0	1	0	0	0	0	1

$p=0,31$

Al relacionar condiciones clínicas como embarazo y estados de inmunosupresión asociados al uso de corticosteroides sistémicos y otras drogas inmunosupresoras como metotrexate, diaminodimetil sulfona (DDS), antimaláricos por collagenopatías (23% de las pacientes) y el tipo de VPH detectado no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,27$).

Discusión

La infección por el VPH continúa siendo la patología vulvar más frecuente en las consultas de dermatología y ginecología de nuestra institución. Ya en 1985, Hernández y col. reportaron una incidencia de 64 pacientes (32%), con

condilomas acuminados para un total de 200 examinadas en un lapso de un año, siendo la afección más frecuente observada en la consulta de patología vulvar del Instituto de Biomedicina, tendencia que se ha mantenido hasta la actualidad.⁽¹⁹⁾

En nuestro estudio detectamos infección por el VPH en el 63% de las muestras vulvares, encontrando predominio del grupo etario entre 21 y 30 años, en probable relación con el inicio de la actividad sexual.

En el estudio realizado por Correnti y col., en el año 2001, que tomó como muestra una población de estudiantes jóvenes atendidos en el servicio de obstetricia y ginecología de la Organización de Bienestar Estudiantil (OBE) de la UCV, se observó que el 60,75% de las pacientes presentó el genoma viral. La infección viral se detectó en el 59% de las muestras cervicales y 65% de las muestras vulvares, siendo la edad promedio 25 años (rango 16 – 35 años).⁽¹⁰⁾

Datos epidemiológicos del U.S. National Health and Nutrition Foundation Survey (2003-2004) demuestran que la prevalencia de la infección por VPH en una muestra representativa de mujeres fue de 26,8%, siendo mayor en aquellas de edades comprendidas entre 20 y 24 años (44,8%), seguida por mujeres entre 30 y 39 años (27,5%) y de 25 a 29 años (27,4%).^(5,20)

El cáncer cervical está asociado con un nivel de educación bajo, sin embargo, no está clara esta asociación con la infección por VPH. En nuestro estudio, observamos predominio de mujeres con un nivel de instrucción secundaria, seguido de escolaridad incompleta (primaria), lo cual no fue estadísticamente significativo. Franceschi y col., no observaron asociación entre el nivel de educación y la infección por VPH, concluyendo que son eventos tempranos en la vida sexual activa de la mujer (inicio de la actividad sexual, paridad, tabaquismo), los que modifican el rol potencial del VPH como causante de cáncer.⁽²¹⁾

La mayor afectación vulvar se evidenció a nivel de los labios mayores, con predominio de lesiones papulares verrugosas típicas, lo cual fue estadísticamente significativo y se correlaciona con las manifestaciones clínicas descritas para los tipos virales 6 y 11.⁽¹¹⁾

En el presente trabajo, la detección del VPH, se realizó mediante RCP, que constituye hasta el presente el método de detección más sensible y específico para determinar enfermedad subclínica y la única forma de evidenciar la infección latente, ya que permite detectar entre 10 y 200 copias de genoma viral por muestra. Coincidiendo con estudios previos,^(1,6) nuestros resultados indican que existe un predominio de los tipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11 en los condilomas acuminados, estableciendo una clara vinculación entre el desarrollo de estos y la infección con los tipos de bajo riesgo.

La seroprevalencia de los genotipos de VPH en mujeres de Estados Unidos según el National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004 fue de 17,0% para el tipo 6, 7, del 1% para el tipo 11, del 15,6% para el tipo 16 y 6,5% para el tipo 18. Para cualquiera de los tipos de la vacuna fue de 32,5%, prevalencia que se incrementa con la edad, alcanzando un 42,0% en mujeres entre 30 y 39 años.⁽²⁰⁾

El VPH tipo 6 se encontró marcadamente asociado a lesiones localizadas en vulva y sólo 3 pacientes lo presentaron en la región perianal. Sin embargo, no se encontró asociación entre la localización de la lesiones y el genotipo de VPH identificado.

Destaca la detección de VPH 16, 18 y 45 considerados de alto riesgo oncogénico en la población en estudio (4,08%), con predominio del genotipo 16, y particularmente nos llamó la atención su presencia en una de las pacientes, portadora de lupus eritematoso sistémico y en tratamiento con corticosteroides sistémicos. Es el genotipo más frecuentemente observado en asociación con colagenopatías, describiéndose su progresión hasta la aparición de carcinoma de células escamosas vulvar, lo que permite enfatizar la importancia de realizar biopsias de condilomas persistentes o resistentes al tratamiento, particularmente en pacientes inmunosuprimidas.⁽²²⁾

Es de hacer notar la presentación de la infección por VPH en mujeres embarazadas debido al riesgo de transmisión vertical. Los estudios de infección por VPH en este grupo hasta ahora arrojan resultados inconsistentes. Nosotros observamos predominio de virus tipo 6 en nuestras pacientes embarazadas. El estudio de Castlesagué identifica infección por VPH en el 6,5%, siendo el genotipo 16 el más frecuente, con un bajo riesgo de transmisión perinatal.⁽²³⁾

Conclusiones

En este estudio se pudo observar un predominio de los VPH de bajo riesgo tipo 6 y 11, siendo el tipo 6 el que se encontró con más frecuencia en las diferentes muestras de condiloma acuminado.

Es importante realizar un adecuado examen clínico de las pacientes que acuden a la consulta de patología vulvar, el cual debe incluir examen ginecológico con colocación de espéculo, toma de muestra para examen en fresco y coloraciones especiales y prueba del ácido acético para poner en evidencia aquellas lesiones subclínicas que en ocasiones pueden pasar desapercibidas, tanto en la primera evaluación como en los controles post-tratamiento.

El empleo de técnicas altamente sensibles como la RCP representa un aporte importante en la prevención y en el control de pacientes, en particular de aquellas lesiones asociadas con VPH de alto riesgo oncogénico o aquellas

persistentes que pueden modular la progresión de lesiones benignas a premalignas y cáncer.

Resulta imprescindible, tener una base de evidencias sólidas para tomar decisiones en relación a la prioridad que se le debe dar a dos de los componentes principales del programa de control del cáncer como son: prevención primaria del cáncer cervical y vulvar mediante la introducción de la vacuna del VPH, y prevención secundaria mediante la introducción u optimización de los programas de despistaje existentes.⁽²⁴⁾

Agradecimientos

Las pruebas de RCP son financiadas por FONACIT G-2005000408 y el Ministerio del Poder Popular para la Salud.

Referencias Bibliográficas

- 1) Ávila M, Cavazza M, Vásquez W, Ortega J, López Y, Correnti M. Genotipificación del virus de papiloma humano en pacientes con condilomas acuminados. *Rev Soc Venez Microbiol* 2008;28:127-133.
- 2) Goodman A. Screening for human papillomavirus infections of the lower genital tract. *Rev Gynaecol Practice* 2002;2:99-101.
- 3) Shikary T, Bernstein D, Jin Y, Zimet G, Rosenthal S, Kahn J. Epidemiology and risk factors for human papillomavirus infection in a diverse sample of low-income young women. *J Clin Virol* 2009;46:107-111.
- 4) Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007;107:S2-S5.
- 5) Dunne EF, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-819.
- 6) Roberts C, Liaw K, Skjeldestad F, Jansen K, Bryan J. Importance of specimen type in detecting human papillomavirus DNA from the female genital tract. *J Med Virol* 2009;81:1620-1626.
- 7) Insigna RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009;(9):119.
- 8) Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S4-S7.
- 9) Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado M, Piñeros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean Region. *Vaccine* 2008;26S:L1-L15.
- 10) Correnti M, Cavazza M, Alfonso B, Lozada C. La infección por el Virus de Papiloma Humano: un problema de salud pública en Venezuela. *VITAE* 2001.
- 11) Ball E. Virus papiloma humano. *Biología molecular, genética y mecanismo oncogénico. Parte I. Dermatol Venez* 1998;36(4):136-41.
- 12) Muñoz N, Castellsagué X, Berrington A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S3/1-S3/10.
- 13) Muñoz 2 N, et al., Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. *B J Cancer* 2009;100:1184-1190.
- 14) Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, García P, 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.
- 15) <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/genital-warts.htm>. Center for Disease Control and Prevention. Treatment Guidelines 2006.
- 16) Sterling J. Skin disorders affecting the vulva. *Obst Gynecol Reprod Med* 2008;18(3):53-59.
- 17) Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wa TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(4):421-39.
- 18) Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol* 2009;10(10):975-80.
- 19) Hernández R, Weiss E, Pérez-Alfonzo R, Piquero J, Acosta H. Casuística de la consulta de vulva. *Dermatol Venez* 1986;24(3-4):27-29.
- 20) Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of Human Papillomavirus Types 6,11, 16 and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009.
- 21) Franceschi S, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infections by education level. *Br J Cancer* 2009;101(5):865-70.
- 22) Naith R, et al. High risk of human type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):619-25.
- 23) Castellsagué X, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009;9:74.
- 24) Muñoz 3 N, et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and Caribbean. *Vaccine* 2008;26S:L96-L107.



E-UCV te invita a formar parte de nuestra Asociación

Si eres egresado de la Universidad Central de Venezuela (UCV) o estás interesado en estrechar o mantener vínculos con esta casa de estudios, puedes formar parte de la Asociación de Egresados y Amigos de la UCV.

Con tu afiliación, apoyarás proyectos y programas que estimulen la excelencia académica y la igualdad de oportunidades, además de contribuir con iniciativas que realcen la condición de ciudad universitaria como patrimonio cultural.

Adicionalmente disfrutarás de beneficios como tarjeta de crédito, adquisición de equipos de computación a precios competitivos, telefonía móvil con tarifas especiales y descuentos en tintorerías, entre otros.

Para mayor información, consulta www.egresadosucv.org o llama por los teléfonos: 58 212 7930884, 7939642