

ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Dra. Liliana Briceño Daboin *

Dr. Ricardo Lacruz Lobo **

Dr. Andrés Fleury ***

Dra. Mariana Mendible ****

Resumen

La infección por virus papiloma humano es un importante factor de riesgo para el cáncer cérvico-uterino y sus precursores. Se realizó un estudio prospectivo para analizar las características epidemiológicas y cofactores de VPH, en 690 pacientes entre 15 y 50 años, que acudieron al servicio de ginecología durante agosto de 2000 y agosto de 2001, practicándoseles interrogatorio dirigido, citología y colposcopia. La frecuencia de infección por VPH fue 6,23%. La edad promedio fue 30,55 años. La sexarquia promedio fue 18,11 años. El número de parejas promedio fue 2,12 y el 30,23% tenían hábitos tabáquicos. Doce casos (27,9%) con VPH presentaron asociación con lesión intraepitelial cervical.

Palabras clave

Virus papiloma humano (VPH), factores de riesgo.

Abstract

The Human Papiloma Virus infection is an important risk factor for cervical uterine cancer. A prospected study was undertaken in 690 patients between ages 15 and 50 who assisted to the obstetric and gynecology service between August 2000 and August 2001. They underwent directed interrogatory, cytology and colposcopy. The Human Papiloma Virus infection frequency was, 6,23%. Average age was 30,55 years. Average first sexual intercourse age was 18,11 years. Average number of sexual partners was 2,12% and 30,23% had smoking habits. Twelve cases (27,9%) with Human papilorna Virus infection had an asociated intraepitelial cervical lesion

Key word

Papiloma Virus Infection (HPV), risk.

* Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Egresado de la Cátedra de Obstetricia y Ginecología. Maternidad Concepción Palacios. Facultad de Medicina UCV. Especialista I del Ambulatorio Urbano Hernández Zozaya, Municipio Chacao.

** Médico Residente del 3er año Post Grado de Obstetricia y Ginecología en el Hospital General del Oeste.

*** Médico Cirujano. Egresado de la Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina UCV. Médico General del Ambulatorio Urbano Hernández Zozaya. Municipio Chacao.

**** Médico Cirujano. Egresado de la Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina UCV. Médico General del Ambulatorio Urbano Hernández Zozaya, Municipio Chacao.

• Trabajo presentado en el XIX Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Venezuela Marzo de 2.002.

• El trabajo de investigación se realizó en el Ambulatorio Urbano Hernández Zozaya (Instituto municipal de cooperación y asistencia a la salud). La Castellana. Estado Miranda, Caracas. Venezuela.

Introducción

La infección genital por virus de papiloma humano (VPH) constituye en la actualidad una de las principales enfermedades de transmisión sexual ⁽¹⁾, con una alta incidencia y con demostrada asociación al desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas del tracto genital, especialmente del cuello uterino ⁽²⁾.

Se han identificado más de 100 genotipos de VPH, y al menos 23 subtipos afectan al cervix ⁽³⁾. Los VPH 6, 11, 42 se relacionan con el 80%-90% de las lesiones condilomatosas vulvoperineales y con el 40%-60% de lesiones cervicales de bajo grado histopatológico (Neoplasia Intraepitelial Cervical I). Los VPH 16, 18, 31, 33, 38 y 39 han sido evidenciados en lesiones cervicales preinvasoras (Neoplasia Intraepiteliales Cervicales II y Neoplasia Intraepiteliales Cervicales III) o francamente invasoras ^(4,5).

Diferentes estudios revelan que la mayor prevalencia de infección por VPH en el tracto genital femenino se presenta en el grupo de mujeres entre los 22 y 25 años de edad ⁽⁶⁾. Existen los llamados cofactores de la infección por VPH, que posiblemente se relacionen con el incremento de la enfermedad. Los distintos factores de riesgo para adquirir el virus son entre otros: mujeres sexualmente activas con una edad menor de 30 años, inicio precoz de las relaciones sexuales (especialmente menores de 16 años), múltiples compañeros sexuales, pareja de alto riesgo (aquella con múltiples parejas sexuales, historia de enfermedades de transmisión sexual o antecedente de parejas previas con displasia del tracto genital), el uso de anticonceptivos orales, multiparidad, los estados de inmunosupresión (embarazo, SIDA, uso de esteroides), enfermedades de transmisión sexual (clamydia, citomegalovirus, tricomonas, virus herpes simple), bajo nivel socioeconómico, nutrición y tabaquismo ^(1,7). La infección del cuello uterino por VPH se adquiere por contacto sexual ⁽⁸⁾. La infección por VPH en niños suele suceder por transmisión vertical u otras vías no sexuales. También se ha informado la transmisión de VPH al nacer, que incluye la detección de ADN de VPH en líquido amniótico ⁽⁹⁾. Las embarazadas con infección latente por VPH pueden transmitirla a la mucosa de la faringe del recién nacido (10,11). Otros señalan que puede transmitirse por actividad exclusivamente lesbiana, por compartir la cama o el uso de toalla, trajes y tina de baño ^(12,13).

La infección por virus de papiloma humano puede generar lesiones clínicas, subclínicas o latentes ⁽⁸⁾. Para establecer el diagnóstico se han empleado tradicionalmente el examen clínico, la colposcopia y los estudios citológicos e histopatológicos ⁽¹⁴⁾. Sin embargo hoy en día se utilizan cada vez más, métodos basados en la manipulación de ácidos nucleicos para detectar y tipificar VPH con excelente sensibilidad y especificidad ^(8,15,16).

Para los efectos de poder realizar el diagnóstico, en el campo que nos preocupa, es necesaria la detección viral y/o la observación del efecto citopático inducido por el virus vivo propagado en el huésped biológico, en este caso el epitelio del cuello uterino. Es así, que en nuestra especialidad el diagnóstico de la infección por VPH, rutinariamente se

realiza a través del estudio citológico de Papanicolaou. Las lesiones características, provocadas por el virus, muestran la visión de células con un halo perinuclear, denominado coilocito y la presencia de binucleación.

En clínica, además del informe citológico del Papanicolaou, que manifiesta la presencia del virus papiloma, es sugerente de infección por VPH, la imagen colposcópica del epitelio blanco, producida por la exposición del ácido acético en la superficie del epitelio cervical, en algunas situaciones las lesiones provocadas por la infección por VPH pueden manifestarse de manera más exuberante, como verrugas, que pueden observarse a la simple visión de la especuloscopia. El estudio histológico del tejido biopsiado, seleccionado por colposcopia, con la presencia de coilocitosis y características típicas informadas en la biopsia, completan el diagnóstico clínico rutinario⁽⁶⁾.

La detección del ácido nucleico viral, tipificación viral del genotipo específico se realiza por diferentes métodos. Las técnicas más utilizadas son la hibridación in situ, Southern-Blot, reacción de la polimerasa en cadena (PCR) y la captura de híbrido (método DIGENE)⁽⁷⁾. Estas técnicas modernas de biología molecular garantizan la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infección por VPH, además de permitir la instauración de decisiones terapéuticas más precisas⁽¹⁷⁾.

El presente trabajo se diseñó con el objeto de conocer la incidencia de infección genital por VPH en un grupo de pacientes que acudieron al servicio de ginecología del Ambulatorio Urbano Fernández Zozaya, determinar los aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección por VPH y establecer la asociación con lesión intraepitelial cervical de la infección por VPH, mediante citología y examen histológico.

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal, con una muestra de 690 pacientes entre 15 y 50 años de edad, que acudieron al Servicio de Ginecología del Ambulatorio Urbano Fernández Zozaya entre el 1° de agosto de 2000 y el 31 de agosto de 2001, las cuales cumplieron con los criterios que se especifican a continuación:

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre los 15 y 50 años de edad.
- Consentimiento escrito de todas las pacientes.
- Gestantes y no gestantes.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de patología cervical diagnosticada: VPH, Lesión Intraepitelial Cervical (LIE), Cáncer de cuello.
- Antecedente de intervención quirúrgica: histerectomía total.

En una hoja de ingreso se registró nombre de la paciente, edad, fecha de ingreso, antecedentes personales, hábitos psicobiológicos, diagnóstico de ingreso.

A todas las pacientes se les realizó examen ginecológico, citología vaginal, colposcopia y biopsia dirigida en los casos requeridos y el material obtenido se envió para estudio histológico.

Se les realizó VDRL y HIV en los casos positivos para VPH.

Para el análisis estadístico se usaron cuadros de frecuencias simples y porcentuales. Se calcularon medias aritméticas y desviación estandar.

Resultados

En nuestro estudio encontramos una incidencia de infección por VPH de 6,23% (Cuadro 1).

El promedio general de edad en años fue de 30,55, con una edad comprendida entre 19 y 49 años. El número de gestas tuvo una media de 2,11 con un rango de 0-8. La edad promedio de la menarquia en años fue de 11,8 con un rango entre 10 y 13. La sexarquia tuvo una media de 18,11 con un rango entre 13 y 25 años (Cuadro 2). El 60,46% de las pacientes tuvo edad de inicio de las relaciones sexuales por debajo de los 18 años (Cuadro 3). La paridad tuvo una media de 1,65 con rango entre 0 y 7 (Cuadro 2).

Veinte pacientes (46,51%) usaban anticonceptivos orales. sólo 3 mujeres se encontraban embarazadas, lo cual representó un 6,97% (señalado como estado de inmunosupresión). Se observaron 5 casos (11,62%) de enfermedad de transmisión sexual causada por *Trichomona vaginalis* y entre las infecciones genitales asociadas a VPH se presentó candidiasis en 8 (18,6%) y gardnerella en 8 (18,6%) de las pacientes. Trece pacientes (30,23%) tenían hábitos tabáquicos (Cuadro 4).

El cuadro 5, muestra que el mayor número de pacientes tuvieron más de dos parejas sexuales.

Se observó LIE asociada con VPH en 12 pacientes (27,9%), de las cuales 9 (75%) constituyen lesión intraepitelial cervical de bajo grado (LIEbg) y 3 (25%) lesión intraepitelial cervical de alto grado (LIEag) (Cuadro 6).

Cuadro 1

Distribución de pacientes con diagnóstico de infección por virus de papiloma humano.

Infección por VPH	Nº de casos	Frecuencia %
SI	43	(6,23)
NO	647	(93,76)
Total	690	

Cuadro 2

Distribución de pacientes según sus antecedentes.

Características	Media	DE*
Edad (años)	30,55	7,7
Gestas (número)	2,11	1,69
Menarquia (años)	11,80	0,57
Sexarquia (años)	18,11	3,18
Paridad (número)	1,65	1,25

* Desviación Estándar

Cuadro 3

Edad de inicio de las relaciones sexuales.

Edad	Nº de casos	Frecuencia %
13 - 16	19	(44,18)
17 - 20	15	(34,88)
21 - 24	6	(13,95)
25 - 28	3	(6,97)
Total	43	

Cuadro 4

Distribución de pacientes según los cofactores de la infección por virus de papiloma humano.

Factores de riesgo	Nº de casos	Frecuencia %
Anticonceptivos orales	20	(46,51)
Estados de inmunosupresión	3	(6,97)
Enfermedad de transmisión sexual	5	(11,62)
Tabaquismo	13	(30,23)

Cuadro 5

Número de parejas sexuales.

Nº de parejas	Nº de casos	Frecuencia %
1	11	(25,58)
2	19	(44,18)
3	9	(20,93)
4	4	(9,30)

Cuadro 6

Lesión intraepitelial cervical asociada con infección por virus de papiloma humano.

LIE cervical	Nº de casos	Frecuencia %
NIC I	9	(21,42)
NIC II	2	(16,66)
NIC III	1	(8,33)
Total	12	

Discusión

Estudios epidemiológicos indican que uno de los factores de mayor riesgo en el desarrollo de lesiones preinvasoras o invasoras de cervix es la infección por virus de papiloma humano independientemente de otros factores de riesgo conocidos ⁽¹⁸⁾. El diagnóstico de infección genital por VPH se basa en criterios colposcópicos, histológicos y de biología molecular. La pesquisa de las mujeres susceptibles de contagio se fundamenta en la realización de una citología cervical según la técnica de Papanicolaou. Se describe una especificidad del 90% con una baja sensibilidad, porque sólo un 15% a 50% de los enfermos son detectados ⁽¹⁾. La tasa de detección de infección por VPH a través de esta técnica en mujeres sexualmente activas oscila entre un 6% a 8% ^(19,20). Otras series reportan una incidencia del 24% en un grupo de adolescentes norteamericanas ciudadanas ⁽²¹⁾. La frecuencia de infección por VPH en nuestro estudio fue de 6,23%.

Diferentes estudios, revelan que el "peak" de prevalencia de infección por VPH, en el tracto genital femenino, se presenta en el grupo de mujeres entre los 22 y 25 años de edad ⁽⁶⁾. Otros señalan un "peak" de prevalencia en mujeres en su tercera década de vida ⁽²²⁾. La edad promedio en nuestra serie fue de 30,55 años.

Se ha visto que los factores de riesgo de infección por VPH son similares a los de neoplasia cervico-uterina, entre los cuales se cuentan: el uso de contraceptivos hormonales, uso de tabaco, número de hijos, edad de inicio de las primeras relaciones sexuales, infecciones de transmisión sexual asociadas, como clamydias, herpes, HIV y otros factores en estudio ⁽⁶⁾.

Nuestros datos reportan una sexarquia promedio a los 18,11 años. La adolescente es una mujer de riesgo, la razón probable es que se está produciendo metaplasia activa, puesto que hay proliferación activa de transformación celular de epitelio columnar en metaplásico y de éste en escamoide, el potencial de interacción entre el carcinógeno y el cuello uterino se incrementa ⁽²³⁾.

La paridad como factor de riesgo de neoplasia intracervical (NIC) e infección por VPH ha sido motivo de reportes repetidos ^(2,24). En nuestro estudio la paridad media fue de 1,6. Según algunos autores la frecuencia de estas lesiones aumenta al incrementarse el número de partos, probablemente debido a la acción traumática determinada de los mismos ⁽²⁵⁾.

La interacción entre contraceptivos orales y carcinoma cervical es un argumento ampliamente estudiado, bien sea desde el punto biológico como clínico. En efecto, el tejido cervical posee receptores hormonales y la administración de asociaciones de estroprogestégenos puede determinar alteraciones de tipo histológico ⁽²⁶⁾. Estudios previos han encontrado que el uso a largo plazo de contraceptivos orales combinados coexistió con cáncer de cervix y hubo hallazgos similares después del ajuste para infección por

VPH en otros estudios ^(6,23,24). Nuestros datos señalan que el 46,51% de las pacientes usaban contraceptivos orales.

Por otra parte, algunos autores sugieren que la inmunosupresión o bien los cambios hormonales producidos en la gestación pueden aumentar la susceptibilidad a la infección por la capacidad oncogénica del virus ^(1,25).

Se ha señalado el papel causal de varias infecciones de transmisión sexual en la aparición del carcinoma cérvico uterino y la infección por VPH que incluyen al virus del herpes simple (HSV) tipo 2, HIV positivo, Clamidia trachomatis, Tricomona vaginalis, citomegalovirus, Neisseria gonorrhoeae y Treponema pallidum, Candida albicans, verrugas genitales, enfermedad inflamatoria pélvica y diversos agentes ⁽²⁴⁾. En nuestro estudio las infecciones genitales asociadas fueron tricomonas vaginalis, candida albicans y gardnerella.

El 30,23% de nuestras pacientes tenían hábitos tabáquicos. Actualmente se señala al tabaquismo como factor de riesgo de LIEag, además de la infección por VPH. Los tres posibles mecanismos por los cuales el humo del cigarrillo podría aumentar el riesgo de carcinoma uterino son: 1. un efecto carcinógeno directo. 2. un efecto cocarcinógeno; los constituyentes del humo del cigarrillo se concentran en el epitelio del cuello uterino y pueden ser convertidos en nitrosaminas carcinógenas en presencia de infecciones bacterianas específicas. 3. un efecto inmunosupresor local; el humo de cigarrillo está asociado con una franca depleción numérica de las células de Langerhans en el epitelio cervical normal, en el afectado por infecciones por VPH y por NIC asociado con infección por VPH. Se ha demostrado daño molecular en el ADN de tejido cérvico-uterino y células exfoliadas de mujeres que fuman ⁽²³⁾.

El riesgo de infección por VPH es más alto en mujeres con múltiples compañeros sexuales, aquellas cuyos compañeros son más promiscuos y las que tuvieron su primer coito a edad temprana. Cada vez hay más datos que sugieren que una mujer puede correr más riesgo debido a su compañero sexual ^(1,7,23,25) (ver cuadro 5).

Por otra parte, estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados apoyan la hipótesis que tipos específicos de VPH, están asociados a la patogénesis de LIE y al cáncer invasor cérvico-uterino. Igualmente se ha demostrado que la progresión de LIE a cáncer invasor suele estar asociada a infección viral persistente por VPH ⁽¹⁸⁾. Nosotros observamos 12 casos de LIE.

En conclusión, la incidencia de infección por VPH fue de 6,23% y la asociación con LIE fue de 27,9%. Si bien la infección genital por VPH posee un rol importante en la oncogénesis, la sola infección no puede ser la causa de la transformación neoplásica. Esto sugiere que hay varios factores que pueden influir en la adquisición de infección y el desarrollo de cambios neoplásicos. Esos factores que representan riesgo de cáncer son importantes no sólo en cuanto a medidas preventivas sino también para la creación de estrategias de muestreo y tratamiento.

Sugerimos insistir en una educación de los adolescentes, destacando la fuerte relación de la infección por VPH como una enfermedad de transmisión sexual. Recomendamos campañas donde se haga hincapié en la buena educación sexual, estimulando la vida en pareja. Igualmente la evaluación del tracto genital inferior de forma regular a través de la citología, colposcopia y la toma de biopsias dirigidas por colposcopia.

Referencias bibliográficas

1. Caripidis J, Cadena LF, González M, Jiménez E, Suárez F. Punteado inverso en cuello uterino. Su relación con la infección por el virus de papiloma humano. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 60 (4): 255-60. 2000.
2. Socías M, González J, Figueroa J, Fernández F. Perfil epidemiológico y clínico de la tipificación del VPH captura híbrida, método DIGENE. *Rev Chil Obstet Ginecol*; 62(1):167-73. 1997
3. Miyamoto T, Sasaoka R, Hagari Y, Mikara M. Association of cutaneous verrucous carcinoma with human papillomavirus type 16. *Br J Dermatol*;140:168. 1999.
4. Redolfi Livio A, Zaffagnini S, Verdi F, Cattani P, Diani F. Intezioni genitalli da human papillomavirus e ruolo del'alfa interferone nella terapia delle lesioni vulvari. *Giorn It Ostet Ginecol*; 8(3)169-175. 1996.
5. Verdi F, Cattani P, Redolfi Livio A, Zaffagnini S, Diani F. Il Ruolo dell'Herpes Simplex. Virus e delle inferzioni associate nella carcinogenesis cervicale. *Giorn It Ostet Ginecol*;18(3):161-168. 1996.
6. Cabrera J. infección por virus papiloma humano (VPH) en ginecología. *Rev Chil Obstet Ginecol*; 69(1)69-73. 1999.
7. Marcela G, Goodman Ann e Kathryn. Management of the abnormal papanicoalou smear. *Postgraduate Obstet Gynecol*; 21(4):1-8. 2001.
8. Lörinez AT. Molecular methods for the detection of human papilloma virus infection. *Obstet Gynecol Clin N AM*; 23:707-30. 1996.
9. Sedlacek YV, Lindheim S, Eder C, et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol*;161:55-9. 1.989.
10. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmisión of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol*; 93:475-79. 1999
11. Puranen MH, Yiskoski MH, Saarikoski SV, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol*;176:1039-45. 1997
12. O'Hanlan KA, Crum CP. Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia following lesbian sex. *Obstet Gynecol*; 88:702-3. 1996.
13. Bacheco BP, Di Paola G, Ribas JMM, Vighis S, Rueda NG. Vulvar infection caused by human papillomavirus in children and adolescents without sexual contact. *Adolesc Pediatr Gynecol*; 4:136-42. 1991.
14. Schneider V. Microscopic diagnosis of HPV infection. *Clin Obstet Gynecol*; 32:148-56. 1989.
15. Coggin JR, zur Hausen H. Work shop on papillomaviruses and cancer. *Cancer Res*; 39:545-51. 1979.
16. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P. et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet*; 345:1533-36. 1995.
17. Mendoza JA, Muñoz M, Vielma S, Moguera ME, López M, Toro M. infección cervical por el virus del papiloma humano: diagnóstico por citología y por captura de híbridos del ADN viral. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 60(2): 103-7. 2000.
18. Correnti M, Uribe M, Cavaza ME, Bajares M, Bello J, Cerruti R, et al. Detección de virus papiloma humano (VPH) mediante biología molecular y su asociación con neoplasia cervical uterina. *Rev Venez Oncology*; 9:76-83. 1997.
19. Reid R, Greenberg MD, Lorinez A. Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxy rebonucleic acid detection?. *Am J Obstet Gynecol*; 164:1461-71. 1991
20. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, Jordan SW. Cervical papillomavirus infection and cervical dysplasia in Hispanic, Native American and non Hispanic white women in New México. *Am J Public Health*; 81:582-86. 1991.
21. Syrjänen K, Syrjänen S. Epidemiology of human papilloma virus infections and genital neoplasia. *Scand J Infect Dis*; 69:7-17. 1990.
22. Alvarez AA. Advances in cervical screening modalitie and management of squamous epithelial lesions. *Postgraduate Obstet Gynecol*; 21(12):1-8. 2001.
23. Solano P, Alarcón L. Neoplasia intraepithelial cervical. *Rev Ecuatoriana Ginecol Obstet*; 6(2):194-201. 1999.
24. Choouki N, Bosch FX, Muñoz N, et al. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer*; 75:546-54. 1998.
25. Scuceces M, Panecasio A. Lesión intraepithelial cervical asociada a virus papiloma humano. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 61(2):101-7. 2001.
26. Ragonesi FP, Capi C, Marlino A, Maglioni I, Lomasstro F. Contraciazione orale e neoplasia intraepitheliale cervicale: la nostra speranza. *Giorn It Ostet Ginecol*; 19(6): 336-38. 1997.

