

ARTICULO ORIGINAL

Características clínico-demográficas de mujeres remitidas al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) para detección de HPV de alto riesgo oncogénico por Captura Híbrida II®. Mayo 2006-2007**Demographic and clinical characteristics of women attendant at the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) for detection of High Risk HPV by HYBRID CAPTURE II®. MAYO 2006-2007****Insaurrealde A, Páez M, Mendoza L, Rodríguez I, Ruiz O, Kasamatsu E**

Departamento de Salud Pública y Epidemiología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS). Universidad Nacional de Asunción (UNA)

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la primera causa de morbilidad y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en Paraguay. La infección genital por el virus del papiloma humano (HPV), es un factor necesario para el desarrollo del CCU, junto a otros cofactores. Este estudio descriptivo transversal en muestras biológicas de cuello uterino, tiene por objetivo determinar las características clínico-demográficas de mujeres remitidas al IICS para detección de HPV de alto riesgo oncogénico por Captura Híbrida II® entre mayo de 2006-2007. De un total de 248 mujeres estudiadas el 85% procedía del área metropolitana, con un promedio de edad de 34 ± 11 años. El 41% de las muestras resultó positiva para HPV de alto riesgo (HR-HPV). Según resultados citológicos, el 27% de las citologías inflamatorias o normales fue positivo. EL 78% de las muestras analizadas para control post tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado fue negativa evidenciando la alta efectividad del tratamiento médico por medio del Test de HPV.

Palabras Claves: Epidemiología, cáncer de cuello uterino, virus del papiloma humano.**ABSTRACT**

Cervical cancer is the most common cancer in Paraguay. Human papilloma virus infection is the most frequent sexually transmitted disease, and is well established as a fact that papillomavirus (HPV) is a necessary factor for development of severe cervical dysplasia which may lead to cervical cancer. The objective of this transversal study is to determine clinical demographic characteristics of women attendant at the IICS for detection of high risk HPV (HR-HPV) by Hybrid Capture II® between May 2006-2007; of the 248 women studied, 85% of them from the urbane areas of Paraguay with an average of age of 34 ± 11 year-old, and positive samples were found in 41%. Cytological results showed 27% of the normal or inflammatory cytologies were positive for HYBRID CAPTURE II®. Post-treatment samples analyzed showed 78% infection by HR-HPV negative, showing the high effectiveness of the medical treatment by means of the Test de HPV.

Keywords: Epidemiology, cervical cancer, human papillomavirus.

***Autor Correspondiente: Bioq Ariel Insaurrealde**

Dpto de Salud Pública. Instituto de Investigaciones

en Ciencias de la Salud. Asunción-Paraguay

Teléfono: 595(21)422069

Email: saludpublica@iics.una.py

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo y el primero en países en desarrollo, en donde representa el 17% del total de casos y, afecta en forma creciente a mujeres cada vez más jóvenes. Se estima que en el año 2002 se produjeron unos 493.000 casos nuevos de CCU en las mujeres de todo el mundo (1-7).

La infección genital por el virus del papiloma humano (HPV), representa la enfermedad de transmisión sexual más común a nivel mundial, siendo la prevalencia de la infección dependiente de la edad y del método de detección aplicado (8).

Numerosos estudios epidemiológicos confirman que la infección genital por HPV es un factor necesario, pero no suficiente, para el desarrollo del CCU, pudiendo producir infecciones asintomáticas sin manifestaciones clínicas (9-11). También existen otros factores de riesgo o cofactores que pueden estar asociados al desarrollo de ese tipo de cáncer (12).

El HPV perteneciente a la familia Papillomaviridae, muestra tropismo epitelial induciendo en el tracto genital un amplio espectro de lesiones de distinto grado de severidad tales como lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) que incluyen cambios celulares debidos a infecciones por HPV y la displasia leve (CIN I); lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) que comprenden: la displasia moderada (CIN II), la displasia severa y el carcinoma in situ (CIN III); y el carcinoma epidermoide invasor. Según el Sistema Bethesda las lesiones escamosas de significado no determinado (ASCUS), y las que no pueden descartarse en HSIL (ASC-H), pueden estar relacionados con el HPV (9).

Aproximadamente 40 tipos de HPV pueden infectar el tracto genital(11); 13 de ellos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 son considerados virus de alto riesgo oncogénico (HR-HPV), asociados a más del 95% de los casos de CCU (13-15).

En el Paraguay, los estudios sobre la infección por HPV son escasos limitándose a la tipificación viral en cáncer invasivo (16,17).

El propósito de este estudio es aportar información sobre las características clínicas y demográficas de mujeres con infección por HPV de alto riesgo, que concurren al laboratorio de HPV del IICS; a fin de contribuir a un mejor conocimiento del factor causal del cáncer de cuello uterino.

Por otro lado pretende servir de base a estudios posteriores, ya que investigaciones en muestras de mujeres con citologías normales y de lesiones pre-neoplásicas no se conocen en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos utilizados en el estudio provienen de las fichas completas de 248 mujeres que acudieron al IICS con solicitud médica para la realización del test de HPV entre mayo del 2006 y mayo de 2007 la caracterización clínica y demográfica se realizó en base a un cuestionario aplicado a las mujeres.

La información de identificación de las pacientes fue codificada de tal forma a respetar la confidencialidad, y los resultados de laboratorio se mantuvieron en una base de datos cuyo acceso estaba limitado a los investigadores.

Si bien los sujetos no recibieron un beneficio directo de este trabajo de investigación, la información obtenida contribuirá a ampliar los conocimientos de la comunidad científica sobre esta enfermedad.

Toma de muestra

Para la toma de muestra se utilizó el Kit colector®DNA colección Device Brush, luego se procedió a almacenar las muestras entre 2° a 8°C.

DETECCION VIRAL POR CAPTURA HIBRIDA II® (CH II).

Para la detección de HPV de alto riesgo se utilizó la Metodología Captura Híbrida II®, aprobada por la FDA. La Captura de Híbrido II es un método cualitativo que consiste en la hibridización del DNA viral de la muestra a estudiar con sondas de RNA específicas para 13 tipos virales de HPV de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Estos híbridos DNA: RNA son capturados sobre una superficie con anticuerpos conjugados con material quimioluminiscente que emite señales de luz al reconocer el DNA del HPV. En el proceso se utilizaron: Kits: ®Hybrid Capture II High- risk HPV DNA, Quimioluminómetro: para lectura de microplacas ®DIGENE (DML 2000). Se consideró positivo cuando la razón entre unidad relativa de luz y control positivo (RLU/PC) fuese mayor o igual a uno.

RESULTADOS

Entre mayo de 2006 y mayo de 2007 un total de 248 mujeres se realizaron el Test de HPV en el Laboratorio del Departamento de Salud Pública del IICS. El 85% de las mujeres procedían del área metropolitana y de ellas, más de la mitad, de la capital del país; el rango de edad fue de 17 a 72 años con un promedio de 34 ± 11 años. Del total de muestras procesadas 41% fueron positivas para el virus de papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) (Figura 1).

En cuanto a la ocurrencia de casos positivos de HR-HPV según edad, se nota una tendencia a elevarse antes de los 20 años (3/4), y después de los 60 años (4/4) (Figura 2).

La relación entre diagnóstico citológico y resultado del test de HPV mostró que el 27% de las citologías diagnosticadas normales e inflamatorias fueron positivas por Captura Híbrida II®.

Las indicaciones médicas de realización del test de HPV fueron por orden de frecuencia: L-SIL (32%), control post-tratamiento (30%), screening (14%), inflamación (13%), ASCUS (6%) y H-SIL (4%) (Figura 3).

Es de destacar que de 60 muestras cuya indicación médica era la de un control después de tratamiento por lesiones de SIL diagnosticadas por estudios citológicos y o biopsias, 47 muestras resultaron negativas (78%).

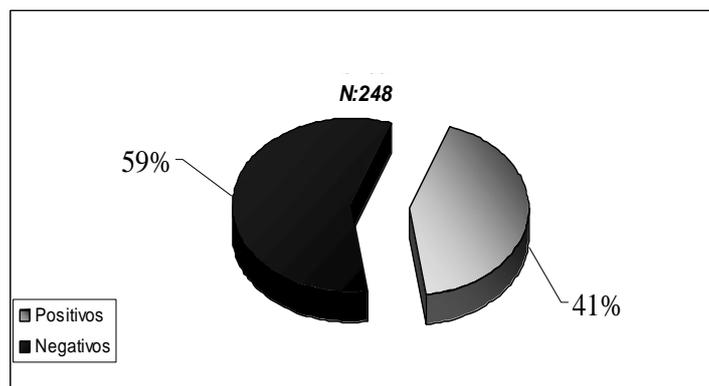


Figura 1. Frecuencia de HPV de alto riesgo (HR-HPV) por Captura Híbrida II.

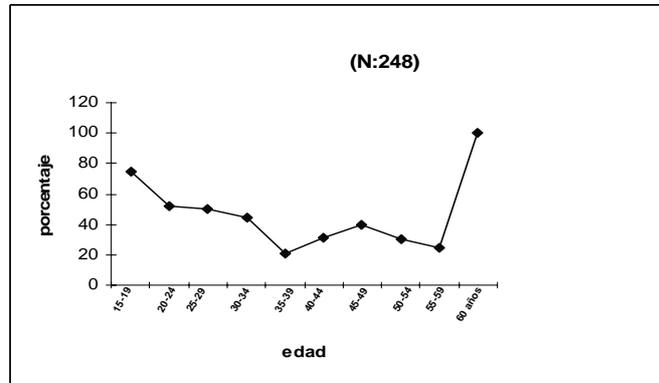


Figura 2. Frecuencia HPV de alto riesgo según edad

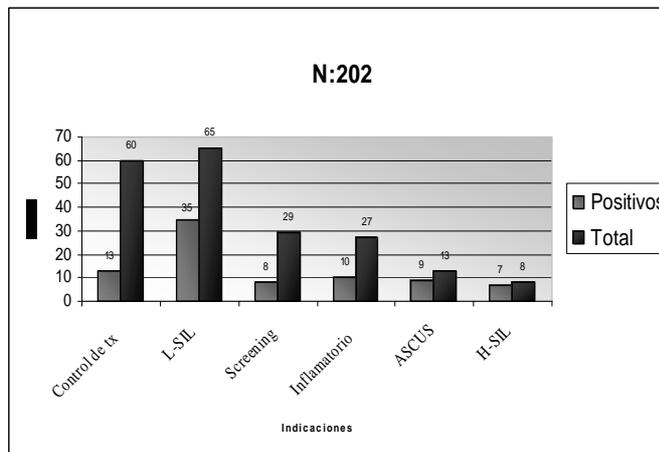


Figura 3. Indicaciones para el test de HPV

Tabla 1. Diagnóstico citológico vs Test de HPV

Citología	Test de HPV		Total
	Positivo	Negativo	
Normal/Inflamatorio	33 (27%)	90(73%)	123
ASCUS	13(65%)	7(35%)	20
L-SIL	37(60%)	25(40%)	62
H-SIL	8(88%)	1(12%)	9
	90	124	214

ASCUS: lesiones escamosas de significado no determinado.

L-SIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado

H-SIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.

DISCUSIÓN

En la población estudiada se encontró que el mayor porcentaje de mujeres remitidas al IICS, provenían del área metropolitana siendo la edad 34 ± 11 años.

Las indicaciones médicas más frecuentes para la realización del test de HPV fueron: casos de SIL de bajo grado (LSIL) y control post- tratamiento.

En cuanto a la frecuencia de infección por HR-HPV, hallamos una elevada proporción de casos positivos (41%). La elevada proporción de casos positivos de HR-HPV, coincide con la literatura internacional en trabajos con similar población de estudio(18), presentando en la curva de ocurrencia por edad una tendencia de dos picos, uno en menores de 20 y otro en mayores de 60 años, si bien el número de casos es pequeño dicho resultado es semejante a los encontrados en estudios realizados en Chile y Holanda (18,19).

En este estudio encontramos un 78 % de negativización de la infección por HR-HPV en pacientes con control post tratamiento, hecho que es de gran importancia, ya que se demuestra, por medio del Test de HPV, la efectividad del tratamiento médico establecido, al igual que lo observado en otros trabajos (20).

En cuanto a la relación existente entre diagnóstico citológico y resultado del Test de HPV, el 27% de las citologías diagnosticadas de esta población como normales e inflamatorias fueron positivas por Captura Híbrida II® (21) y el 65% de las diagnosticadas como ASCUS resultaron positivas para el HPV de alto riesgo (Tabla 1), hecho que se sustenta en la mayor sensibilidad de las técnicas moleculares, como la Captura de Híbrida II®, que es capaz de detectar la presencia de cantidades mínimas de DNA viral y aumentan la sensibilidad de los métodos de cribado clásicos, al poner de manifiesto la presencia de infecciones no detectadas con la citología(14).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC. Cancer Base N° 5. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-41.
3. Hompling ER. Cáncer Invasor. En Piver MS, ed. Diagnóstico y Tratamiento en Oncología Ginecológica. 2º ed. Madrid: Marban, 2000; 111-40.
4. Rose GP. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer. *Eur Jour Cáncer* 2002; 38:270-78.
5. Disaia PJ, Creasman TW. Pre invasive disease of the cervix. En DisaiaPJ, Creasman TW, eds. *Clinical gynecologic oncology*. 6th ed. St. Louis: Mosby, 2002:1-33.
6. Dirección General de estadística. Secretaría de salud (DGE-SSa). Registro histopatológico de neoplasias 2000. México: DGE-SSa, 2000; 7-8, 11-13.
7. Albuja PF. Situación de la prevención secundaria del Cáncer de cuello uterino y mama en Trujillo. *Acta Médica Peruana* 2003; 20(1):6-8.
8. Sijvarger CC, González JV, Prieto A, Messmer A G, Mallimaci M C, Alonio V L, et al. Cervical infection epidemiology of human papillomavirus in Ushuaia, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2006 Jan-Mar; 38(1):19-24.
9. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
10. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
11. Walboomers JM, 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.
12. Albring L, Brentano JE, Andrade Vargas VR. The cervical cancer, the Human Papillomavirus and its risk factors and the Guarani indigenous women: a review. *RBAC* 2006; 38(2): 87-90
13. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003 Jul 7; 89(1):101-5.
14. Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31):80-8.
15. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002 Nov; 89(2):183-90.
16. Kasamatsu E, Ascurra M, Hulin C, Nakajima T, Shozawa T. Detection and typing of human papillomavirus DNA in invasive squamous cell carcinoma of the cervix by polymerase chain reaction and its correlation with histopathological findings. *An. Fac. Cienc. Med. (Asuncion)* 1996; 29(1-2):317-33.
17. Rolón PA, Smith JS, Muñoz N, Klug SJ, Herrero R, Bosch X, et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer* 2000; 85: 486-91.

18. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, et al. Human Papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Inf. Dis. Obstet. Gynecol* 1999; 7:237-43.
19. Ferreccio C, Prado R, Luzoro A. Prevalencia poblacional y distribución por edad del virus papiloma humano entre mujeres en Santiago, Chile. Pontificia Universidad Católica de Chile. *Boletín Escuela de Medicina* 2005. 30 (1): 34-9.
20. Kjaer SK, Van Den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325 (7364): 572
21. Díaz Arina P, Borda Rodríguez M, Almudevar Tercero E, Echegoyen Silanéset A, Díaz de Rada E, Urbiola Marcilla E, et al. Seguimiento de la infección por HPV durante un periodo de cinco años en la Comunidad Foral de Navarra. En: 7º. Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; Navarra: 2005: 1-8.
22. Jacobs MV, Walboomers JMM, Snijders PJF, Voorjorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotrophic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: The age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; 87: 221–27.