



Genotipos del Virus del Papiloma Humano en citología alterada del cuello uterino

Human Papillomavirus genotypes in altered cervical cytology

Genótipos do papilomavírus humano em citologia cervical alterada

Alicia Esperanza Zhingre Suárez

azhingres@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2259-1433>

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Zoila Katherine Salazar Torres

zsalazart@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-7663-8049>

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

William Santiago Peralta Armijos

peraltaws@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6335-0305>

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Freddy Rosendo Cárdenas Heredia

fcardenash@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2582-0430>

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Artículo recibido el 27 de junio 2022 | Aceptado el 4 de agosto 2022 | Publicado el 30 de agosto 2022

RESUMEN

En Ecuador el cáncer de cuello uterino se ubica en el segundo lugar y, está relacionada a una infección genital persistente por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Objetivo general: determinar la relación entre virus del papiloma humano de alto riesgo y las lesiones intraepiteliales del cuello uterino, en mujeres de 21 a 65 años en tres cantones de la provincia de El Oro, periodo 2019. Se trata de un estudio de tipo descriptivo relacional de corte transversal. Se realizó el estudio en 109 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. Para la relación de las variables se utilizó los estadísticos del Chi cuadrado (con valor de $p < 0.05$). Los resultados observados fueron que, el 77,06% de las participantes estuvo en la edad ≥ 30 años; el 77,98% inicio su vida sexual antes de los 20 años y, la edad del parto en el 77,06% fue antes de los 25 años. La prevalencia de lesiones intraepiteliales del cuello uterino fue del 18,37%, de estas el 16,13% se debieron al virus papiloma humano de alto riesgo; sin embargo, esta relación no fue significativa ($p > 0,05$) y, la lesión más frecuente fue el de células escamosas atípicas de importancia no determinada. Se concluye que las lesiones intraepiteliales fueron más frecuentes que las reportadas en la literatura como general, y los genotipos 39, 16, 18 estuvieron presentes en las lesiones intraepiteliales de bajo grado del cuello uterino.

Palabras clave: Genotipo; Papillomavirus Humano 16; Citología

ABSTRACT

In Ecuador, cervical cancer is in second place and is related to persistent genital infection by high-risk human papillomavirus (HPV). General objective: to determine the relationship between high-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial lesions in women aged 21 to 65 years in three cantons of the province of El Oro, period 2019. This is a descriptive relational cross-sectional study. The study was conducted in 109 women who met the inclusion criteria. Chi-square statistics (with p value < 0.05) were used for the relationship of the variables. The results observed were that 77.06% of the participants were aged ≥ 30 years; 77.98% began their sexual life before the age of 20 years and the age of delivery in 77.06% was before the age of 25 years. The prevalence of intraepithelial lesions of the cervix was 18.37%, of which 16.13% were due to high-risk human papillomavirus; however, this relationship was not significant ($p > 0.05$) and the most frequent lesion was atypical squamous cell of undetermined significance. It is concluded that intraepithelial lesions were more frequent than those reported in the literature in general, and genotypes 39, 16, 18 were present in low-grade intraepithelial lesions of the cervix.

Key words: Genotype; Human Papillomavirus 16; Cytology

RESUMO

O câncer cervical é a segunda principal causa de câncer cervical no Equador e está relacionado à infecção genital persistente por papilomavírus humano de alto risco (HPV). Objetivo geral: determinar a relação entre papilomavírus humano de alto risco e lesões intra-epiteliais do colo uterino em mulheres de 21 a 65 anos de idade em três cantões da província de El Oro, período 2019. Este é um estudo descritivo, transversal e relacional. O estudo foi conduzido em 109 mulheres que preenchiam os critérios de inclusão. As estatísticas qui-quadradas (com valor $p < 0,05$) foram usadas para relacionar as variáveis. Os resultados observados foram que 77,06% das participantes tinham ≥ 30 anos de idade; 77,98% começaram sua vida sexual antes dos 20 anos de idade e 77,06% das mulheres deram à luz antes dos 25 anos de idade. A prevalência de lesões intra-epiteliais cervicais foi de 18,37%, das quais 16,13% foram devidas ao papilomavírus humano de alto risco; entretanto, esta relação não foi significativa ($p > 0,05$) e a lesão mais freqüente foi a célula escamosa atípica de importância indeterminada. Conclui-se que as lesões intra-epiteliais eram mais freqüentes do que as relatadas na literatura em geral, e os genótipos 39, 16, 18 estavam presentes em lesões intra-epiteliais de baixo grau do colo uterino.

Palavras-chave: Genotipagem; Papilomavírus humano 16; Citologia

INTRODUCCIÓN

El cáncer en la sociedad actual se ha convertido en uno de los problemas de salud más grandes en todo el mundo, según las cifras de GLOBOCAN esta patología representa 2281.657 casos de causa de morbilidad en los Estados Unidos (1). En la República del Ecuador el cáncer logra cifras de 29.273 casos, de estos casos 16.083 son de sexo femenino, siendo las principales causas el cáncer de seno y en el segundo lugar el cáncer de cuello de útero, este último logra 1.534 casos (2). El CA de cuello de útero es, por mucho la patología más prevalente relacionada con el VPH. Se estima que alrededor del 99,8% de los casos de cáncer de cuello uterino son causados debido a una

infección genital permanente por el virus del papiloma humano de alto riesgo (3).

En la actualidad se han desarrollado diferentes estudios en todo el mundo sobre la epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y las propiedades cancerígenas que disponen los diferentes genotipos de VPH. A pesar de ello, aún existen varios países en los que aún no se ha logrado identificar la prevalencia basada en la población (4). Los países desarrollados han logrado disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello de útero en las últimas cuatro décadas. Esto debido a la gran mejoría en la implementación de programas organizados de tamizaje citológico y la vacunación adecuada. Las vacunas contra el VPH son muy seguras para prevenir infecciones precoces y enfermedades relacionadas con los genotipos específicos que contienen las vacunas específicas (5).

Actualmente, se han logrado identificar y clasificar a más de 200 tipos de VPH en 39 géneros, estos virus se localizan principalmente en el epitelio escamoso de diferenciación y están también en relación con infecciones cutáneas, que afectan a todas las partes de la piel humana y causan infecciones de las mucosas (6). El virus del papiloma humano tipo 16 y el VPH tipo 18 son los genotipos cancerígenos más frecuentes asociados a lesiones precancerosas y al desarrollo del cáncer cervical. Con los limitados estudios desarrollados en América del Sur, además del VPH 16 y el VPH 18, el VPH 58 es otro

de los genotipos encontrados con mayor prevalencia en la región. Este último tipo se ha podido encontrar en el centro y norte de Brasil, Argentina, Colombia y Ecuador (7). Favorablemente, se desarrollaron tres vacunas contra el VPH contra hasta nueve tipos de VPH, lo que muestra una fuerte inmunidad contra las infecciones cervicales causadas por estos tipos de VPH, así mismo contra los condilomas y cánceres relacionados con el VPH (8).

Por lo general, los programas nacionales implementados contra el VPH en todo el mundo solo tienen una tasa de cobertura del 30 % del objetivo mundial, con una cobertura de dosis completamente baja en muchas regiones a nivel mundial, especialmente en países de ingresos medios y bajos (9). Un meta-análisis realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) predijo que si se logra mantener una estrategia global de vacunación contra el VPH agrandada, intensiva y combinada; además del tamizaje, la incidencia del 97 % de los cánceres de cuello de útero se disminuirían para el año 2.100 (10). Es por ello, la relevancia de conocer e identificar los diferentes genotipos del VPH para así poder realizar inmunizaciones específicas para cada población según los genotipos más prevalentes que presenten.

En Ecuador el cáncer de cuello de útero representa el segundo tipo de cáncer más prevalente en mujeres, y al ser este causado por el VPH en el 99% de los casos según la literatura; es de gran relevancia conocer la prevalencia, así como los diferentes genotipos que están presentes en las mujeres ecuatorianas. A lo largo del tiempo se han realizado varios estudios similares, pero estos

presentan situaciones sociales, económicas y culturales desiguales a la realidad de Ecuador. Por lo descrito, resulta de gran importancia la realización de este estudio ya que con los resultados que se obtengan se puede determinar si las vacunas disponibles actualmente, brindarían inmunidad frente a los genotipos VPH presentes en la población ecuatoriana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de descriptivo relacional, la muestra estuvo constituida por mujeres de 21 hasta 65 años de edad que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La información de las pacientes fue obtenida por medio de una ficha de recolección de datos a partir de una línea de base existente de un macroproyecto denominado “Determinación de las lesiones cervico uterinas y epidemiología molecular del VPH en mujeres de 21 a 65 años de edad de la provincia de El Oro” que contaba con los permisos respectivos de las unidades de salud y de la firma de un consentimiento informado. Para el análisis de la información se ingresó los datos al programa SPSS versión 25 (con licencia educativa). Se presentó los resultados en tablas simples y complejas, donde las variables cualitativas se mostraron con los valores de frecuencia y porcentaje, para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central y de dispersión (media o mediana). Se aplicó pruebas de normalidad de Kolmogórov-Smirnov considerando diferencias estadísticamente significativas una $p (< 0,05)$ y dependiendo de los resultados se estableció pruebas paramétricas o no paramétricas. La

relación entre variables (tipo LIE vs citología alterada) se estableció con los valores $p < 0,05$ del ChiX2.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La investigación estuvo conformada por 109 participantes con edad entre 21 hasta 65 años residentes de 3 cantones de la provincia de El oro; se observó que, ocho de cada 10

mujeres se encontró en la edad de 30 y más años; así mismo, ocho de cada 10 inicio su vida sexual durante el periodo de la adolescencia, seis de cada 10 tuvo más de 2 compañeros sexuales en el periodo de 6 meses, la diferencia entre la paridad no fue relevante, sin embargo, la edad del parto fue mayor en la etapa de adolescencia (10 a 19 años) y durante la plena juventud (20 a 24 años) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y gineco-obstetricas de las 109 participantes del estudio, procedentes de tres cantones de la provincia de El Oro.

Variables		n	%
Edad igual \geq 30 años	Si	84	77,06
	No	25	22,94
IVSA < a 20 años	Si	85	77,98
	No	24	22,02
Compañeros sexuales \geq de 2	Si	67	61,47
	No	42	38,53
Multípara	Si	53	48,62
	No	55	50,46
Edad parto antes de los 25 años	Si	84	77,06
	No	25	22,94

En total se observaron cinco casos (16,13%) de VPH AR relacionados con la citología positiva del total de LIE reportadas en el análisis citológico que fueron del 18,37%. No

hubo casos de ASCH en los análisis citológicos (células escamosas atípicas, no se descarta una lesión de grado alto) (Tabla 2).

Tabla 2. Tipo de lesión intraepitelial detectada por análisis citológico en las 109 participantes del estudio.

Variables	n	%
Diagnóstico de Papanicolaou (citología)		
*ASC-US	10	9,17
*LIE de bajo grado	9	8,26
LIE de alto grado	1	0,92
Inflamación leve	15	13,76
Inflamación moderada	57	52,29
Inflamación severa	3	2,75
Atrofia	4	3,67
Normal	10	9,17

*ASC-US: células escamosas atípicas de importancia no determinada.

*LIE: lesión intraepitelial.

En el análisis citológico no hubo casos de ASCH (células escamosas atípicas, no se descarta una lesión de grado alto), ni de LIE de alto riesgo relacionados a los VPH AR. En cambio, si se observó dos casos de ASCUS relacionados con el VPH AR 16 y 31. Así

mismo, hubo cinco casos de LIE de bajo grado relacionados a los VPH AR 16, 18, 39. No existió una relación estadísticamente significativa entre los genotipos del VPH AR y los resultados de Papanicolaou ($p > 0,5$) (Tabla 3).

Tabla 3. Relación entre los tipos de VPH del alto riesgo y las lesiones intraepiteliales del cuello uterino en las 109 participantes del estudio.

		Diagnóstico de Papanicolaou (citología)					
		ASC-US		LIE de bajo grado		LIE de alto grado	
		n	%	n	%	n	%
G16	Positivo	1	20	1	20	0	0
	Negativo	9	8,65	8	7,69	1	0,96
G18	Positivo	0	0	1	25	0	0
	Negativo	10	9,52	8	7,62	1	0,95
G39	Positivo	0	0	3	25	0	0
	Negativo	10	10,31	6	6,19	1	1,03
G31	Positivo	1	11,11	0	0	0	0
	Negativo	9	9	9	9	1	1

*ASC-US: células escamosas atípicas de importancia no determinada.

*LIE: lesión intraepitelial.

Discusión

En el estudio se observó que el 77,06% de las participantes se encontraban con edad \geq a 30 años; de igual manera, el inicio de su vida sexual fue en la mayoría durante el periodo de adolescencia (77,98%; el 50,46% de las pacientes fue secundípara y, el parto fue antes de los 25 años (77,06%); Datos que se comparan con en el estudio realizado por Bergqvist et al., (11) la edad varió entre 19 y 75 años con una edad media de 36,9 años \pm 10,5. El 26,6% menos de 30 años, 50,5% entre 30 y 44 años y 22,9% 45 años o más. La recomendación del inicio del tamizaje es a partir de los 21 años y, de la genotipificación a partir de los 30 años de edad, más por la persistencia de la infección del VPH – AR a partir de ese período; es por ello, que en muchos estudios tendrán correlación entre las edades y la práctica de los tamizajes.

Asimismo, se evidenció una prevalencia de VPH AR del 16,13% en pacientes con citología positiva; resultados que difieren de la reportada por Liu et al.,(12) quienes presentaron una prevalencia de 39,49% de pacientes con infección por VPH más citología cervical alterada. En cambio, Wang et al., (13) estimó una prevalencia más alta del VPH-AR (53,26%), y el grupo de edad más representativo fueron las mujeres entre 31 y 35 años (62,50%). Por otro lado, Park, et al.,[14] presentó resultados que de 4.081 pacientes VPH positivas, donde 3.242 mujeres presentaron citología positiva. De forma similar, Wang, et al., (15) publicó en el 2020 una prevalencia de VPH 16 de 34%, seguida

de VPH 31 (27,50%), VPH 33 (25,58%); todos estos resultados en pacientes con citología positiva. La diferencia en relación entre los estudios, puede estar relacionada más con el número de participantes que constituyeron la muestra y como se recopiló la información, en este estudio se hicieron las citologías y luego se identificó solo al VPH AR.

También, se reportó una tasa del 18,37% de lesiones intraepiteliales, con una prevalencia de ASC-US del 9,17%, LIE-bajo grado 8,26% y LIE-alto grado 0,92%. No hubo casos de ASCH en los análisis citológicos. En comparación, con el trabajo presentado por Ouh et al., (16) donde se reportaron que el 97,51% de los análisis citológicos fueron normales, donde 1,25% fueron ASCUS, el 0,83% LIE de bajo grado y el 0,27% LIE de alto grado/ASC-H y, el 12,5 % de estas citologías alteradas se relacionó con el VPH AR; las infecciones únicas fueron más comunes que las infecciones múltiples, tanto, en el grupo de cualquier genotipo de VPH como en el grupo de VPH de alto riesgo; estos resultados difieren con la presente investigación. De igual modo, difieren con datos obtenidos por Bertoli et al., (17) quienes reportaron citología cervical normal en el 94,2 % de pacientes; las LIE más observadas fueron: el 4,1% tuvo ASC-US y LIE de bajo grado y, el 1,8% LIE de alto grado. Estos dos estudios tuvieron valores más bajos de prevalencia y de LIE bajo grado que los datos encontrados en esta investigación. En cambio, Park, et al., [14] determinaron frecuencias mayores en relación a las LIE, con diagnósticos citológicos negativos del 72,2%,

con reportes de LIE de bajo grado 14,2%, seguido de ASCUS en el 6,4%, LIE de alto grado 5,9%, y ASC-H en el 0,5 %. El tipo de VPH más común fue el VPH 16 con un 8,7%, seguido del VPH 58 con el 7,8%, el VPH 68 7,6% y el VPH 56 6,9%. Las diferencias entre los valores, pueden corresponder al número de participantes y, a las regiones donde sus programas de Detección Oportuna del Cáncer son adecuados.

Como se describió anteriormente no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los genotipos del VPH AR y los resultados de Papanicolaou ($p > 0,5$). Esto difiere del estudio realizado por Ma y Yang,(18) en el que en una muestra 100 pacientes con LIE de bajo grado 12 casos fueron positivos para VPH AR, con una tasa de positividad de VPH de alto riesgo del 12 %. Entre 100 pacientes con LIE de alto grado, 42 casos fueron positivos para VPH de alto riesgo, con una tasa de positividad de VPH de alto riesgo del 42 %. Además, se observó una diferencia estadística en la tasa de positividad de VPH de alto riesgo entre diferentes tipos de lesión cervical ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES

En este estudio, se observaron cinco casos de LIE bajo grado. Cabe destacar que en el análisis citológico no existió casos de ASCH, ni de LIE de alto; en cambio, si se observaron dos casos de ASCUS donde se identificó el VPH AR 16 y 31. Del mismo modo, hubo cinco casos de LIE de bajo grado con presencia del VPH AR

16, 18, 39. Sin embargo, en esta investigación no hubo una relación estadísticamente significativa entre los VPH – AR y las lesiones intraepiteliales del cuello uterino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Cancer Observatory. Tasas estimadas de incidencia estandarizadas por edad (Mundial) en 2020, en todo el mundo, mujeres, todas las edades. Cancer Today 2022
2. Global Cancer Observatory. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (Ecuador) en 2020, cuello uterino, mujeres, todas las edades. Cancer Today 2022
3. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open* 2017;7:e015867. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015867>
4. Rees CP, Brhlikova P, Pollock AM. Will HPV vaccination prevent cervical cancer? *J R Soc Med* 2020;113:64–78. <https://doi.org/10.1177/0141076819899308>
5. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines* 2020;8:391. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030391>
6. Cassani B, Soldano G, Finocchiaro D, Conti S, Bulfamante A, Lemorini G, et al. Detection and genotyping of HPV-DNA through different types of diagnostic platforms in liquid-based cervical-cytology samples. *Pathologica* 2018;110:294–301
7. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination—Review of Current Perspectives. *J Oncol* 2019;2019:1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>

- 8.** Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2020;40:602–8. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
- 9.** Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Front Microbiol* 2018;9:2896–2896. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02896>
- 10.** Sallam M, Al-Mahzoum K, Eid H, Assaf AM, Abdaljaleel M, Al-Abbadi M, et al. Attitude towards HPV Vaccination and the Intention to Get Vaccinated among Female University Students in Health Schools in Jordan. *Vaccines* 2021;9:1432. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121432>
- 11.** Bergqvist L, Kalliala I, Aro K, Auvinen E, Jakobsson M, Kiviharju M, et al. Distribution of HPV Genotypes Differs Depending on Behavioural Factors among Young Women. *Microorganisms* 2021;9:750. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040750>
- 12.** Liu F, Chang L, Bai T, Liu X, Hu J. Association of human papillomavirus genotype distribution and cervical cytology: a cross-sectional study. *Epidemiol Infect* 2021;149:e95. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000741>
- 13.** Wang J, Tang D, Wang J, Zhang Z, Chen Y, Wang K, et al. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities in Xinjiang, China. *Hum Vaccines Immunother* 2019;15:1889–96. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578598>
- 14.** Park E, Kim J-Y, Choi S, Kim DS, Oh YL. Carcinogenic risk of human papillomavirus (HPV) genotypes and potential effects of HPV vaccines in Korea. *Sci Rep* 2019;9:12556. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49060-w>
- 15.** Wang Z, Liu T, Wang Y, Gu Y, Wang H, Liu J, et al. Risk of cervical lesions in high-risk HPV positive women with normal cytology: a retrospective single-center study in China. *Infect Agent Cancer* 2020;15:34. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00291-x>
- 16.** Ouh YT, Min KJ, Cho HW, Ki M, Oh JK, Shin SY, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014–2016. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e14–e14. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e14>
- 17.** Bertoli HK, Thomsen LT, Iftner T, Dehlendorff C, Kjær SK. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2020;157:456–62. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.030>
- 18.** Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer. *Am J Transl Res* 2021;13:10830–6

Conflicto de Intereses. Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

Financiamiento. Los autores declaran si recibieron financiamiento

Agradecimiento. Los autores reflejan el esfuerzo y el aporte que las personas aportaron al desarrollo del presente artículo científico.

ACERCA DE LOS AUTORES

Alicia Esperanza Zhingre Suárez. Licenciada en Laboratorio Clínico, Universidad de Cuenca. Magister en Biotecnología Molecular, Universidad de Guayaquil. Docente en la UCACUE y UCUENCA. Participante en eventos nacionales e internacionales, la línea de investigación microbiología molecular, Ecuador.

William Santiago Peralta Armijos. Médico General, Universidad Católica de Cuenca. Internado Rotativo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Ecuador.

Zoila Katherine Salazar Torres. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Magister en Investigación de la Salud. Docente Titular de la Universidad Católica de Cuenca. Departamento de Investigación de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Freddy Rosendo Cárdenas Heredia. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Chile, Docente de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.