



Virus del Papiloma Humano en cinco regiones de Colombia: una realidad latente

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Adelante en el tiempo

Resumen:»»

El cáncer de cuello uterino (CCU), considerado como la segunda causa de muerte por neoplasias malignas a nivel mundial, afecta principalmente a mujeres en edad fértil. Colombia no escapa a esta realidad, puesto que la incidencia anual de CCU se estima entre 32,9 y 36,4 casos en 100 mil mujeres. Para tratar de contrarrestar estas cifras, algunas investigaciones se han orientado al desarrollo de métodos complementarios a la citología a fin de detectar al Virus del Papiloma Humano, agente causante de esa enfermedad.

Investigadores colombianos han realizado estudios que apuntan hacia ese objetivo. Uno de éstos ha reclutado, hasta el momento, a 40 mil mujeres provenientes de 16 departamentos. Con los datos obtenidos, se ha logrado establecer que en nuestro país hay un gran número de mujeres infectadas por el VPH, las cuales, en su mayoría, viven en regiones con altas tasas de morbilidad mortalidad y no tienen fácil acceso a los servicios de salud.

Palabras clave:

Virus del papiloma humano, epidemiología, factores de riesgo, coinfección, cáncer de cuello uterino, diversidad cultural



En la actualidad, el cáncer afecta a casi 25 millones de personas en el mundo. Dentro de los diferentes tipos de cáncer, el de cuello uterino (CCU) constituye la segunda causa de muerte en mujeres, especialmente las que se encuentran en edad fértil. Por lo que respecta a Colombia, la incidencia anual de Cáncer de Cuello Uterino (CCU) se estima entre 32,9 y 36,4 casos en 100 mil mujeres, mientras que la mortalidad representa un grave problema de salud pública.

¿Por qué son tan alarmantes las cifras? La respuesta está en la complejidad de la enfermedad. Esta patología es causada por

el Virus del Papiloma Humano (VPH), constituido por más de 200 genotipos virales. Este virus se caracteriza por infectar células epiteliales de la piel (infecciones cutáneas) o los tejidos internos (infecciones mucosas).

En cuanto a los VPH con tropismo dirigido a mucosas, la ciencia los ha subdividido en alto, intermedio o bajo riesgo, dependiendo de su potencial oncogénico (capacidad para desarrollar lesiones cervicales y progresión a cáncer) y del tipo de lesión a la que se encuentran asociados (cutánea o mucosa).

Continúe el tema en el fascículo interactivo en:

www.urosario.edu.co/investigacion

Este artículo es un síntesis de los temas que desarrollan los grupos de investigación de la Universidad del Rosario. Este material cuenta con documentos, capítulos de libros, entrevistas, fotografías y bibliografía de apoyo, entre otros soportes o estudios, que el lector podrá consultar en la página Web www.urosario.edu.co/investigacion.

- BIBLIOGRAFÍA
- FOTOGRAFÍA
- PÁGINA WEB
- VIDEO
- PODCAST

Los Virus de Papiloma Humano de Bajo Riesgo (BR-VPH) se encuentran frecuentemente en verrugas genitales, mientras que los de Alto Riesgo (AR-VPH) son reconocidos como la causa principal de casi todos los casos de Cáncer de Cuello Uterino (CCU); de hecho, el ADN del virus de Alto Riesgo se ha detectado en aproximadamente el 99,7% de las mujeres con el cáncer cervical.

Los tipos de Alto Riesgo más comunes del Virus son el VPH -16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 y -35, causantes del 90% de los cánceres a nivel mundial, de los cuales, el VPH -16 y el -18 se encuentran en el 70% de los casos.

En la mayor parte, las infecciones genitales causadas por el virus (tipo AR-VPH o de Alto Riesgo) son transitorias y asintomáticas (su duración, en promedio, es de ocho meses). Un 80% de las mujeres con infección viral son capaces de eliminarlo mediante mecanismos inmunológicos. No obstante, el 20% restante, después de un largo periodo de latencia, sufren una infección por AR-VPH persistente, la cual, en el 20% de los casos, puede generar lesiones cervicales.

Estas lesiones progresan, pasando de ser LEI-BG (Lesión Intraepitelial Cervical - Bajo Grado) a LEI-AG (Lesión Intraepitelial Cervical - Alto Grado) hasta convertirse en cáncer cervical invasivo. Sin embargo, cuando las lesiones son detectadas a tiempo, los tratamientos existentes son muy efectivos; de ahí la importancia de asistir a los programas de tamizaje (citología).

Es importante aclarar que el Cáncer de Cuello Uterino se genera a partir de una infección previa con VPH, pero la presencia de este virus en el organismo no lleva obligatoriamente a padecer cáncer.

A pesar de su compleja biología, los estudios realizados a la génesis y el desarrollo de la infección han mostrado la facilidad con que este virus se transmite. El VPH se da principalmente por el contacto directo piel con piel; además, el riesgo de contraer una infección genital por este virus está asociado directamente con las relaciones sexuales. Existen varios factores de riesgo que también potencializan la persistencia de la infección: la edad de la mujer, el número de compañeros sexuales, la edad de inicio de las relaciones sexuales, la cantidad de partos y abortos, el consumo de cigarrillo, el uso de anticonceptivos orales, el tipo de alimentación, la carga viral y la coinfección con otras familias de virus (como el Herpesvirus) y otros tipos de VPH.

De ahí que este tipo de cáncer se presente con mayor frecuencia en mujeres de bajo nivel socioeconómico, que tienen un acceso limitado o nulo a la información sobre programas de promoción y prevención en salud y que viven en condiciones de desplazamiento forzado, lo que hace más difícil el seguimiento y el control de la enfermedad.



**Más de 110 años
de historia >>>**

La naturaleza infecciosa de este agente fue sugerida a principios de 1900, pero sólo se corroboró hasta 1930, cuando se caracterizó el primer modelo mamífero con cáncer, causado por un virus (virus de papiloma Shope). En 1960, las investigaciones avanzaron hacia la replicación del virus del papiloma humano y, en 1976, el médico Alemán Harald Zur Hausen logró formular la hipótesis que mostraba al VPH como el virus causante del Cáncer de Cuello Uterino.

Finalmente, este mismo científico, en 1983, demostró la presencia de ADN de Virus de Papiloma Humano en las lesiones precursoras del cáncer genital. Este hallazgo, uno de los más grandes de la humanidad, fue reconocido con el Premio Nobel de Medicina en el 2008.

Desde entonces, numerosas investigaciones se han orientado a entender la historia natural de la infección por VPH en el tracto genital, a identificar los diferentes tipos de virus (sus propiedades biológicas y sus perfiles epidemiológicos), a establecer métodos de detección y tamizaje, y a reconocer los factores no virales que puedan contribuir en el desarrollo de neoplasias cervicales (cáncer).

Para la identificación de este tipo de anomalías cervicales, la técnica de Papanicolaou, que se introdujo hace más de 60 años, ha demostrado ser una poderosa herramienta en la detección de lesiones precursoras de Cáncer de Cuello Uterino. Con su aplicación a grandes masas de la población, se ha producido una importante disminución en la incidencia del cáncer cervical en los países donde se han implantado programas de tamizaje, es decir, de detección.

Como prueba de tamizaje, la citología cervical es eficaz para la detección de cambios neoplásicos cervicales. Dicha prueba es utilizada por la legislación colombiana para la detección de neoplasias o tumores del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical, cuyas edades están entre los 21 y los 69 años. El objetivo es lograr una detección temprana de las lesiones precancerosas, que por persistencia del VPH llevan a desarrollar Cáncer de Cuello Uterino.

Sin embargo, a pesar de su bajo costo y su elevada especificidad, que va del 95 al 98%, este examen tiene grandes problemas: su sensibilidad es muy baja para una prueba de tamización (presenta un reporte de falsos negativos hasta del 55%); la cobertura de la citología en Colombia sólo llega a un 10% de la población femenina, razón por la cual la morbilidad y la mortalidad del CCU son altas; y, por último, la gran variabilidad, dependiendo del profesional que realiza la lectura de la prueba (es una prueba operador dependiente).

Nuevas técnicas para mejorar la detección >>>

En los últimos años se ha trabajado en el desarrollo de métodos complementarios a la citología para detectar el VPH, los cuales están basados en técnicas de biología molecular (identificación directa de ADN viral). Hoy día, varios de estos sistemas son comercializados, como es el caso de la Captura Híbrida de Segunda Generación (HCII).

Esta técnica, que emplea sondas para detectar el ADN del Virus del Papiloma Humano de alto y/o bajo riesgo, tiene dos grandes desventajas: la imposibilidad de identificar los tipos específicos de VPH presentes en una infección (las sondas sólo identifican si la infección es por AR-VPH y/o BR-VPH) y la posibilidad de generar reacciones cruzadas entre las sondas que utiliza ('positividad' para tipos de bajo riesgo, cuando el agente infeccioso es en realidad un tipo viral de alto riesgo).





Otra técnica molecular ampliamente usada es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (por sus siglas en inglés: PCR). Este es un método de amplificación molecular, que permite identificar pequeñas cantidades del ADN objetivo en la muestra analizada. Tiene una elevada sensibilidad y es capaz de encontrar hasta un mínimo de diez copias de ADN viral entre un millón de células.

Vacunas >>>

Además de los métodos de detección viral, se han desarrollado estrategias de control, es decir, que buscan que el sistema inmune responda ante la infección. Se trata de las dos vacunas profilácticas desarrolladas por la industria farmacéutica: Gardasil de Merck® y Cervarix de GlaxoSmithKline®.

La primera es una vacuna tetravalente, diseñada a partir de los tipos VPH -6 y -11 (BR-VPH o de Bajo Riesgo) y los VPH -16 y -18 (AR-VPH o de Alto Riesgo); la segunda vacuna es bivalente y está indicada contra los tipos VPH-16 y -18. Estas vacunas son de tipo profiláctico, por lo que deben ser aplicadas antes de que el virus infecte el epitelio mucoso.

Otro grupo de vacunas han sido diseñadas con el fin de controlar el crecimiento del carcinoma, es decir, que son terapéuticas. Éstas activan la inmunidad de las personas ya infectadas por el VPH. Se basan, principalmente, en la inducción de una respuesta específica contra las proteínas E6 y E7, o sea, las proteínas virales con potencial oncogénico.

Colombia: liderando la investigación en Latinoamérica >>>

Consciente de la realidad que viven las mujeres por cuenta del VPH, la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC) desarrolla un gran proyecto de investigación, que ha sido financiado, desde su inicio, en 2007, por la Asociación de Investigación Solidaria SADAR y la Caja Navarra (Navarra, España). Durante los últimos dos años, ha contado también con el apoyo de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID).

El proyecto consiste en realizar gratuitamente a un grupo de mujeres, quienes acuden voluntariamente a los centros médicos y hospitales con los cuales se tiene convenio, la identificación de ADN de VPH (mediante el empleo de la técnica de PCR)

junto con el análisis citológico de sus muestras. Hasta el momento, se han reclutado 40 mil mujeres, procedentes de 16 departamentos del país.

El análisis de identificación viral es realizado por el Grupo Funcional de Biología Molecular-VPH de la FIDIC. Además de la identificación, la metodología que se utiliza permite identificar el tipo de virus infeccioso. Estos resultados son enviados al hospital o centro donde se toma la muestra, con lo que se le brinda a la mujer un servicio de gran impacto médico, ya que este tipo de datos no los proveen las pruebas comerciales debido a su elevado costo. Uno de los análisis más importantes se hizo con 2.010 mujeres, provenientes de cinco regiones diferentes del país. Se trabajó en colaboración con personal de Leticia, capital del Amazonas, ubicada en una zona selvática y región limítrofe con Perú y Brasil; de Chaparral, Tolima; de Bogotá, de la cual se tomó la población que asistía al hospital de Engativá; de Tumaco, Nariño, ciudad localizada en la zona costera del Pacífico; y, por último, de Girardot, municipio de Cundinamarca, que tiene una economía basada principalmente en el turismo.

En enero del 2009 se analizaron los datos con la finalidad de conocer si existe algún patrón entre los seis genotipos más comunes de VPH de alto riesgo. Para el análisis se tomaron los datos de 1,810 mujeres, que fueron seleccionadas por presentar una óptima calidad celular.

De estas mujeres, el 49,2% (893) resultaron con identificación positiva para VPH. Respecto a la tipificación o tipo de virus, la prevalencia que se encontró fue: VPH-AR o Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo -16 (46,2%), -18 (14,7%), -31 (15,9%), -33 (10,6%), -45 (9,4%) y -58 (5,1%) (ver gráfica).

Como antecedentes de los estudios del virus en Colombia, se encuentran los realizados por el Instituto Nacional de Cancerología, entre 1995 y 2002. En uno de ellos se reportó una prevalencia de ADN de VPH del 14,8% en la población colombiana. Sin embargo, en el estudio adelantado por la FIDIC, la prevalencia viral que se encontró fue mucho más elevada (49,2%). Este último dato se justifica sobre la base de la metodología utilizada, es decir, que el método empleado brinda mayor precisión en la identificación del virus, ya que tiene valores de sensibilidad superiores a los de capacidad de detección en las mujeres que tienen infección viral y que no han desarrollado ningún tipo de lesión preneoplásica.



De acuerdo con el análisis de los resultados, la mayoría de las mujeres presentaban difíciles condiciones de vida, como desplazamiento, hacinamiento, deficiente alimentación y acceso limitado a los servicios básicos de salud. Estos aspectos se deben tener en cuenta, pues influyen en los comportamientos sexuales de las poblaciones y en la forma cómo reacciona el organismo ante infecciones de este tipo.

En cuanto a la distribución de los tipos virales, en Girardot y Leticia se evidenciaron más prevalencias de infecciones con varios tipos virales. En la primera ciudad, el 72% de las mujeres presentaron coinfección, y en la segunda, este problema alcanzó el 90%. También se encontró que el tipo VPH -16 tuvo una frecuencia del 49% en Girardot y del 59% en Leticia, seguido por el tipo VPH -31, con una frecuencia entre el 20% y el 21%, respectivamente (ver Gráficas).

Estos hallazgos son muy importantes, pues lo que se reporta en el mundo es que el tipo VPH -18 es el segundo más prevalente, después del VPH-16.

Por lo que respecta a la etnia, se demostró que los indígenas son más propensos a contraer la infección viral, ya que están desprotegidos, viven en la pobreza, su alimentación es deficiente, su comportamiento sexual no es seguro y sus condiciones de salud resultan inadecuadas e insuficientes.

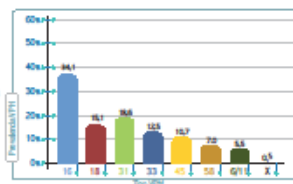
Con todos estos resultados, se logró establecer que en Colombia hay un mayor número de mujeres infectadas por el VPH, especialmente en regiones con altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al Cáncer de Cuello Uterino y en poblaciones con acceso limitado a servicios de salud y tecnología de vanguardia. Estos análisis constituyen las bases para el desarrollo científico de técnicas de diagnóstico más precisas y para la identificación de otros tipos virales con alta prevalencia en nuestro territorio (principalmente tipos virales no incluidos en las vacunas existentes), todo lo cual debe ser tenido en cuenta en el desarrollo de futuras vacunas.

Publicaciones internacionales >>>

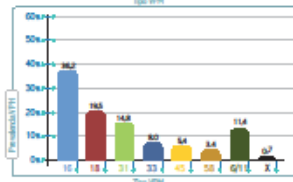
Los estudios realizados por los investigadores colombianos han sido descritos en cinco artículos científicos, uno enviado para revisión a la revista The Journal of Virological Methods se encuentra en espera de respuesta, y cuatro ya han sido publicados en revistas internacionales. En el primero de éstos, "Synthetic genes: a tool for identifying human papillomavirus genotypes by hybridization and polymerase chain reaction-based assays", publicado en la revista Diagnostic Microbiology and Infectious Disease en el 2007, se describe la construcción de genes sintéticos para que sirvan como controles positivos al comienzo del estudio.

El segundo, "Prevalence of infection with high-risk human papillomavirus in women in Colombia", fue publicado en la revista Clinical Microbiology and Infection, en Enero del 2009. El tercero, publicado en Febrero del 2011 en PLoS one se titula "Distribution patterns of infection with multiple types of human papillomaviruses and their association with risk factors" y por último el artículo titulado "Frequency of human papillomavirus infection, coinfection and association with different risk factors in Colombia", publicado en Marzo del 2011 en la revista Annals of Epidemiology. Estos últimos artículos incluyen los hallazgos mencionados en el texto.

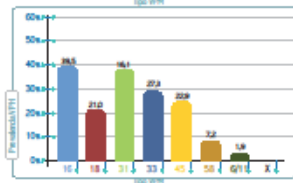
Prevalencia Tipo específica de VPH en mujeres Colombianas >>>



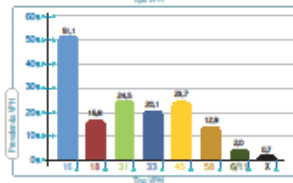
Chaparral (Tolima) >>>



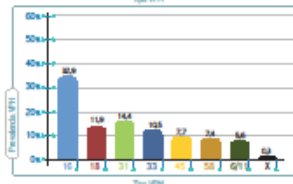
Girardot (Cundinamarca) >>>



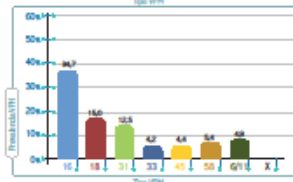
Leticia (Amazonas) >>>



Engativá (Bogotá) >>>



Tumaco (Nariño) >>>



Distribución de los tipos virales identificados para 1.810 mujeres en cinco regiones del país.



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Conoce más acerca del programa en:

www.urosario.edu.co

Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC) - Grupo Funcional de Biología Molecular

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN: Se destacan dos líneas de Investigación la primera dirigida hacia la identificación de genes relevantes para el desarrollo de vacunas contra agentes patógenos parasitarios, enmarcada en los proyectos de identificación de nuevos antígenos en *Plasmodium vivax*, evaluación de la variabilidad genética de candidatos a vacunas, antigenicidad e inmunogenicidad de candidatos a vacuna de *Plasmodium vivax* en el modelo *Aotus* spp. e inmunogenética de este modelo animal. La segunda línea, dirigida hacia la epidemiología molecular del Virus del Papiloma Humano.

Decano: Leonardo Palacios S. **Director General FIDIC:** Prof. Manuel Elkin Patarroyo M.; MD **Director del Grupo de Investigación:** Manuel Alfonso Patarroyo G., MD, DrSc

Investigadores: Ricardo Sánchez Pedraza MD, MSc., Sara Cecilia Soto De León, Sandra Milena Camargo Pinzón. **Correos:** rsanchezpe@unal.edu.co; sara_soto@fidic.org.co; mlena_camargo@fidic.org.co

Para profundizar en estos temas consulte la página web:



<http://www.urosario.edu.co/Investigacion>

Esperemos el próximo fascículo

Mayo 10 de 2011



Rector: Hans Peter Knudsen **Q. Vicerector:** Alejandro Venegas F. **Síndicos:** Carlos Alberto Dossman M. **Secretario General:** Luis Enrique Nieto A. **Garante Comercial y de Mercados:** Irma Lucia Ruiz. **Director del Programa de Divulgación Científica y Director del Centro de Gestión del Conocimiento:** Luis Fernando Chaparro O. **Jefe de Mercados:** Margarita Rivera V. **Jefe de Comunicaciones:** Luis Eduardo Mateus P. **Garante del Programa de Divulgación Científica:** Msc. Ximena Hernández O. **Asistente del Programa de Divulgación Científica:** Felipe Zarama S. **Periodista Científica:** Paola Martínez O. **Diseño y Diagramación:** oinzo@nizo.com.co **Corrección de Estilo:** Diego Riaño **Impresión:** OP Gráficas **Pre-prensa y circulación:** El Tiempo.

ISSN 1909-0501

