

Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay.

Prevalence of HPV genotypes in cervical high risk intraepithelial lesions and cervical cancer in the population of Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay.

Prevalência de genótipos de HPV em lesões pré-invasivas com alto grau de malignidade e câncer de colo do útero na população do Hospital de Clínicas. Montevidéo, Uruguai.

Natalia Pérez Pérez¹, Sofía Tedesco², Fernando González³, Juan M López Jordi⁴, Grazzia Rey⁵

RESUMEN

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es un problema de Salud pública a nivel mundial. Su indiscutible asociación con el Virus del papiloma humano (HPV) hace necesario su estudio. El objetivo de este trabajo, es conocer la prevalencia de los diferentes genotipos de HPV, en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad (HSIL) y/o cáncer de cuello uterino.

Material y Métodos: Todas las Mujeres que fueron derivadas a policlínica de TGI del H Clínicas entre enero del 2011 y diciembre de 2012, por un PAP sospechoso de lesión y en las que se confirmó luego un HSIL o cáncer cervical fueron tipificadas. Se recabaron datos de edad, tipo de lesión y genotipificación. La extracción de ADN viral se realizó a partir de muestras cérvico-vaginales conservadas en medio de transporte comercial

(Sacace) mediante el kit QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN). Se buscaron 14 genotipos de alto riesgo.

Resultados: Se tipificaron 75 pacientes, 19 con CCU y 56 con HSIL. El HPV 16 fue el más prevalente en un 61,5 % para las infecciones únicas y en un casi 100 % para las múltiples y un 60% para el total de las lesiones, seguido en prevalencia por los HPV 31,33 y 45. El HPV 18 fue muy poco prevalente.

Conclusiones: En esta muestra, la prevalencia del HPV 16 está acorde con las publicaciones nacionales siendo el más frecuente. El HPV 18 tiene muy baja prevalencia siendo 2 casos en 75, siempre en infecciones múltiples.

Palabras clave: Virus del Papiloma humano (VPH), genotipo, lesiones intraepiteliales de alto grado de cuello uterino, cáncer de cuello uterino.

SUMMARY

Cervical Cancer (CC) is a public health problem worldwide. Its indisputable association with the Human Papilloma Virus (HPV) makes its study necessary. The objective of this work is to know the prevalence of the different HPV genotypes, in

pre-invasive high-grade malignant lesions (HSIL) and/or cervical cancer.

Methods: All women who were referred to Low genital tract service in the *Hospital de Clínicas*

¹ Prof. Adj de la Clínica Ginecotológica B. Responsable de la Policlínica de Tracto Genital Inferior e Histeroscopia del Hospital de Clínicas. Correo electrónico: dranataliaperezperez@gmail.com ORCID: 0000-0002-4166-3578

² Licenciada Bioquímica Clínica Sofía Tedesco Directora del departamento de análisis clínicos de ATGen. Correo electrónico: stedesco@atgen.com.uy ORCID: 0000-0002-7119-1030

³ Jefe de la Unidad de Ginecotología del Sanatorio Mautone. Correo electrónico: fergonzalez100@gmail.com ORCID: 0000-0003-0248-5024

⁴ Docente colaborador calificado de la Clínica Ginecotológica B. Correo electrónico: julopezster@gmail.com ORCID: 0000-0002-3908-9968

⁵ Prof. Agda. Clínica Ginecotológica B. Correo electrónico: grazziarey@gmail.com ORCID: 0000-0002-5970-6302

Fecha de recibido: 01/06/2020 - Fecha de aceptado: 19/10/2020

between January 2011 and December 2012, for a PAP suspected of injury and in which HSIL or cervical cancer was later confirmed were typified. Data on age, type of lesion and genotyping were collected. The viral DNA extraction was carried out from cervico-vaginal samples preserved in commercial transport medium (Sacace) using the QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN). 14 high-risk genotypes were searched.

Results: 75 patients were typified, 19 with CCU and 56 with HSIL. HPV 16 was the most prevalent in 61.5% for single infections and almost 100% for

multiple infections and 60% for all lesions, followed in prevalence by HPV 31,33 and 45. The HPV 18 was very rare.

Conclusions: In this sample, the prevalence of HPV 16 is in accordance with national publications, being the most frequent. HPV 18 has a very low prevalence, being 2 cases in 75, always in multiple infections.

Key words: Human Papillomavirus (HPV), genotype, high-grade cervical intraepithelial lesions, cervical cancer

RESUMO

O câncer cervical é um problema de saúde pública em todo o mundo. É um câncer com uma ligação comprovada com o vírus do papiloma humano. O objetivo é conhecer a prevalência dos diferentes genótipos do HPV em mulheres que apresentam neoplasias pré-invasivas de alto grau e câncer de colo do útero, que foram tratadas e diagnosticadas no Hospital de Clínicas entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012.

Material e Métodos: o estudo foi realizado em 75 pacientes do Hospital de Clínicas, com diagnóstico histológico de Câncer Cervical e lesões intraepiteliais de alto grau para as quais foi realizado o tipagem do HPV alto risco.

Resultados: 75 pacientes foram tipificados, 19 com CCU e 56 com HSIL. O HPV 16 foi o mais prevalente em 61,5% para infecções únicas e quase 100% para infecções múltiplas e 60% para todas as lesões, seguido em prevalência pelo HPV 31,33 e 45. O HPV 18 era muito raro.

Conclusões: Nesta amostra, a prevalência do HPV 16 está de acordo com as publicações nacionais, sendo a mais frequente. O HPV 18 tem prevalência muito baixa, sendo 2 casos em 75, sempre em infecções múltiplas.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano (HPV), genótipo, lesões cervicais intraepiteliais de alto grau, câncer cervical.

INTRODUCCIÓN

A pesar de existir prevención primaria y secundaria para el Cáncer Cervico uterino (CCU), éste sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial. En 2018, más de 72.000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cérvico uterino y casi 34.000 fallecieron por esta enfermedad en la Región de las Américas. Las tasas de mortalidad son 3 veces más altas en América Latina y el Caribe que en Norteamérica, evidenciando enormes desigualdades en salud. ⁽¹⁾

La comisión honoraria de lucha contra el cáncer refiere que en nuestro país en el quinquenio 2012-2016 se diagnosticaron en promedio unos 314 casos nuevos anuales de cáncer invasor excluyendo el carcinoma in

situ y más de 130 mujeres murieron cada año por esta causa ⁽²⁾. Tanto las tasas de incidencia como de mortalidad por cáncer de cérvix de Uruguay se ubican en el tercer quintil en el contexto internacional (Globocan 2018). En 2019 según la página del MSP hubo 97 muertes por CCU sobre un total de 34807 muertes ⁽³⁾.

La infección persistente a nivel epitelial a través de uno (infecciones únicas) o más de los subtipos oncogénicos del HPV (infecciones múltiples) pueden conducir eventualmente al desarrollo de una lesión precancerosa (HSIL) y una pequeña proporción de ellas progresará al cáncer invasor en un período de 10 a 20 años ^(4, 5)

Para el desarrollo de CCU es necesaria la infección persistente por HPV ⁽⁵⁾

La infección por el HPV es considerada actualmente como la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo. Se ha estimado que hasta un 68% de las mujeres y hombres se han expuesto al menos una vez al virus durante su vida. La exposición a estos virus ocurre durante el contacto sexual (la mayor parte de las veces, aunque no es la única vía de transmisión del mismo), siendo la adolescencia el período de mayor exposición ⁽⁶⁾

Se reconocen alrededor de 40 genotipos de VPH que infectan el Tracto Genital Inferior de los cuales de 15 a 20 se asocian a HSIL y CCU siendo estos los HPV de alto riesgo (HPVAR). La prevalencia general de HPVAR en los HSIL y CCU varía de un 84,8% a 97,7 % dependiendo del País y el tipo de lesión (HSIL o CCU) ^(7, 8, 9, 10). En cuanto a la prevalencia de los diferentes genotipos en lesiones de alto grado y CCU varía según los estudios. En un meta análisis realizado en Latinoamérica la prevalencia en HSIL fue 46,5% y 8,9% para HPV 16 y 18 respectivamente, y en frecuencia le siguieron los genotipos 31, 58, 33, 54 y 52; y en CCU 53,2% y 13,2% para 16 y 18 respectivamente ⁽⁷⁾. En un estudio africano la prevalencia del HPV 16 y 18 en CCU fue de 67,7% ⁽⁹⁾ y los genotipos siguientes encontrados en frecuencia fueron 45, 35, 33, 52, 31, 58, 51 y 68 ⁽¹⁰⁾. En otro estudio realizado en Portugal ⁽⁸⁾ la prevalencia de los genotipos 16 y 18 para CCU fue de 77,4% siguiéndoles los genotipos 31, 33, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, y 73.

Existen escasos estudios de prevalencia de los diferentes genotipos de HPV en las lesiones pre invasoras y CCU en nuestro país ^(11, 12). Uno de los estudios fue en usuarias de los servicios de salud pública provenientes del área metropolitana de Montevideo 11 y el otro de usuarias portadoras de cáncer cervical invasor tratadas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell entre 1999 and 2007) ⁽¹²⁾. Ninguno fue realizado en la población asistida en el

Hospital de Clínicas, siendo muy importante contribuir a este conocimiento por su implicancia en la prevención del CCU.

El objetivo del presente trabajo fue conocer la prevalencia de los diferentes genotipos de HPV en aquellas mujeres que presentan lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino, que fueron atendidas y diagnosticadas en el Hospital de Clínicas de Montevideo-Uruguay entre enero del 2011 y diciembre de 2012.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo.

Se extrajo una muestra cérvico-vaginal para tipificación de HPV de todas aquellas pacientes que concurrían a la policlínica de tracto genital inferior (TGI) del Hospital de Clínicas con una colpocitología oncológica que informaba una lesión de alto grado de malignidad (HSIL o ASC H) , ASC US o LSIL con colposcopia sospechosa de HSIL o más o PAP sugestivo de CCU y aquellas que presentaban lesión macroscópica compatible con cáncer por un periodo de 24 meses comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012. En esta policlínica se asisten mujeres usuarias del Hospital de Clínicas, derivadas de policlínicas periféricas del área metropolitana y derivadas del interior de todo el país para interconsultas y tratamientos. Se asisten alrededor de 1200 mujeres por año, todas de contexto de bajos recursos económicos. El Hospital está a cargo y financiado con fondos de la facultad de medicina de la Universidad de la República.

Se recabó consentimiento informado para la toma de muestra. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas previo a su inicio.

Para extraer la muestra se realizó toma cérvico-vaginal con citocepillo (esto

incluye toma del exocérvix, endocérvix y fondos de saco vaginales que es donde se encuentra el HPV). Se colocó el mismo en un medio de preservación provisto por el laboratorio actuante a 4°C. La misma se trasladó manteniendo la cadena de frío al laboratorio ATGen en donde se realiza la extracción de ADN y la tipificación del virus. Luego de este procedimiento se realizó la colposcopia según técnica habitual con las tinciones correspondientes y biopsias dirigidas de la lesión o legrado del canal endocervical en caso de que la lesión no fuera visible.

Las pacientes con HSIL y cáncer de cuello uterino confirmado por biopsia fueron las incluidas. Aquellas pacientes donde la biopsia informó menor lesión se excluyeron del estudio y se procesó la muestra para HPV igualmente, informando del resultado a la paciente y siguiendo la atención clínica correspondiente. Como criterio de exclusión tomamos aquellas pacientes que no quisieran participar del estudio que en este caso no hubo ninguna, aquellas que no tuvieran lesiones HSIL o CCU confirmadas por biopsia.

Se recabaron los siguientes datos: la edad, estatus de HIV, hábito tabáquico, paridad anticoncepción, el tipo de lesión confirmada por biopsia (CCU o HSIL), genotipo de HPV presente, infecciones únicas (la presencia de un solo genotipo de HPV) o múltiples (la presencia de dos o más genotipos de HPV).

Se procesaron los datos con el programa *IBM SPSS Statistics*. Se calcularon las medias y los intervalos de confianza (IC) para las edades de la muestra completa y discriminada por lesión para un IC 95%. Se calcularon los porcentajes de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59,65 para la muestra total y discriminada por lesión con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se discriminó el porcentaje de las infecciones únicas y múltiples con iguales IC para la proporción.

Procesamiento de la muestra

Extracción de ADN viral: La extracción de ADN viral se realizó a partir de muestras cérvico-vaginales tomadas en aquellas pacientes que ya comentamos conservadas en medio de transporte comercial (Sacace).

Para la extracción del ADN viral se utilizó el kit QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) cumpliendo el protocolo recomendado por el fabricante. El mismo utiliza la tecnología de membrana de gel de sílice para el aislamiento y purificación de ADN viral procedente de muestras biológicas.

Tipificación de HPV mediante PCR en Tiempo Real: Se utilizó el Kit de diagnóstico molecular "HPV High Risk Typing Real -TM Real Time PCR (Sacace Biotechnologies), el cual detecta 12 subtipos de HPV de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59,65) mediante Reacción de la Polimerasa en Cadena en Tiempo Real (Q-PCR). Es un test IVD (*for in vitro diagnostic use*) con el sello de la CE (Comunidad Europea).

Se realizaron amplificaciones Q-PCR por muestra para la detección de los siguientes genotipos: mezcla 1 para la detección de los genotipos 16, 18 y 31; mezcla 2 para los genotipos 39, 45 y 59; mezcla 3 para los genotipos 33, 35 y 56; mezcla 4 para los genotipos 51 52 y 58.

Se monitoreó la presencia de material celular mediante la detección del gen de beta globina en cada muestra para evitar falsos negativos. Si la muestra no estaba correctamente extraída (por contener exceso de moco o insuficiente cantidad de células epiteliales) el Control Interno no era detectado y se invalidaba el resultado.

Las reacciones de PCR se llevaron a cabo en el termociclador en Tiempo Real RotorGene 3000. Las condiciones de ciclado fueron: 95°C 15 min; 5 ciclos x (95°C 5 seg, 60°C 20 seg, 72°C 15 seg); 40 ciclos x [95°C 5 seg, 60°C 20 seg (detección de fluorescencia), 72°C 15 seg].

Los resultados fueron analizados con el software Rotor-Gene Q Series Software.

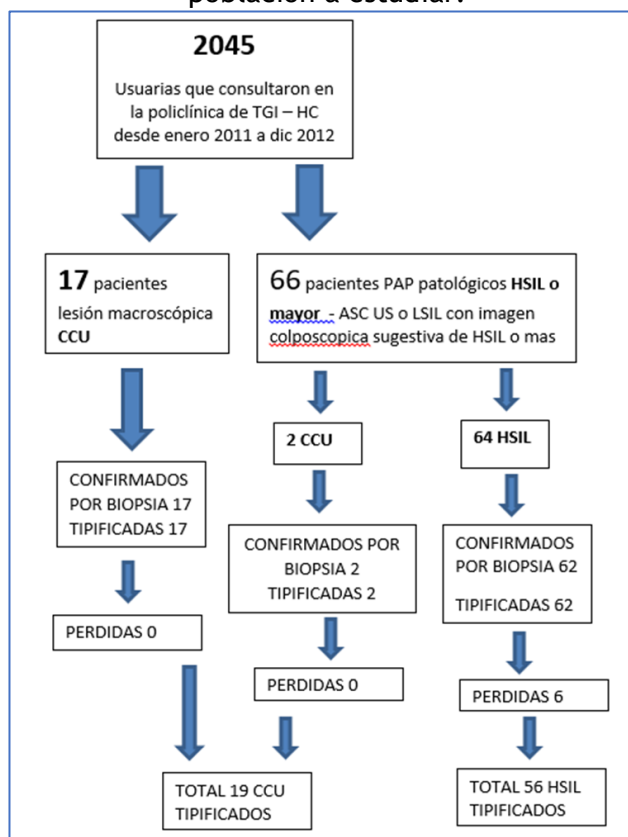
RESULTADOS

En el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012 consultaron en la policlínica de TGI del Hospital de Clínicas, 2045 pacientes de las cuales 17 tenían una lesión macroscópica sugestiva de CCU, según el PAP, 64 pacientes tenían lesión sugestiva de HSIL y 2 de CCU.

De ellas, en 81 pacientes se confirmaron mediante histología los diagnósticos colpocitológicos y colposcópicos presuntivos de HSIL (CIN 2, CIN 3 o CIS) (n=62) y de Cáncer (n=19).

Se tipificaron 81 pacientes; en 75 se obtuvo una muestra satisfactoria dado que en seis pacientes la muestra no pudo ser procesada: en tres por errores logísticos de tiempo (almacenamiento mayor al establecido) y en tres por exceso de moco o sangre. (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de selección de la población a estudiar.



CCU - cáncer de cuello uterino

HSIL- lesión intraepitelial de alto grado

Pérdidas- muestras en las que no se logró obtener resultados por la calidad de la muestra o no se lograron procesar.

De las 75 pacientes con muestras cervicovaginales procesadas, el rango etario total fue 20 a 77 años, con una media de 40,6 años (IC95%: 40,3: 43,7). La media de edad para las pacientes con CCU fue de 51 años (IC95%: 42,3:58,6) rango 29 a 77 años y para las portadoras de HSIL fue de 20 a 77 años con una media de 37 años (IC 95%=33,3-41) (Tabla 1). En cuanto a las características de la población se resumen en la Tabla 2.

Tabla 1- Rango etario y tipo de lesión.

Rango etario	HSIL (%)	CCU (%)
20 a 29	19 (34)	1 (5)
30 a 39	19 (34)	6 (31,5)
40 a 49	9 (9)	2 (10,5)
50 a 59	2 (2)	5 (26,4)
60 a 69	4 (4)	1 (5%)
70 a 79	3 (3)	4 (21,5)

Tabla 2. Características de la población

Datos recabados de la población	Número absoluto sobre el N total de la muestra
ESTATUS HIV	POSITIVAS 3/75 NEGATIVAS 72/75
FUMADORAS	>10 cigarrillos/día 15/75 <10 cigarrillos/día 20/75 NO FUMADORAS 40/75
METODO ANTICONCEPTIVO	PRESERVATIVO 20/75 ACO 12/75 LIGADURA TUBARIA 15/75 DIU 9/75 NO GUARDA 19/75
PARIDAD	NULIGESTA 28/75 <3 GESTAS 22/75 ≥3 GESTAS 25/75

ACO: anticonceptivos orales (incluye los anticonceptivos hormonales de depósito).

DIU: dispositivo intrauterino.

Con respecto al tipo de lesión encontrada, el 25% (19/75) de las lesiones correspondieron a cáncer invasor y el 75% (56/75) a HSIL.

La búsqueda de genotipos de HPV de alto riesgo mostró la presencia de infecciones únicas (IU) en 52%, infecciones múltiples (IM) en 29% y de negativos en un 19%. Los

negativos son aquellas muestras donde no se ha detectado ADN viral.

El HPV 16 estaba presente en 60% (45/79) del total de las muestras incluyendo las IU y las IM (IC95%: 49%-71%). El HPV 18, fue encontrado en 4% (3/75) de las muestras y siempre en IM no encontrándose en las IU (IC95%: 1%-9%). El HPV 31, 33, y 45 ocuparon un 12% (9/75), 10,6% (8/75) y 5,3% (4/75) respectivamente en el total de las muestras (IC 95%:5%-21%; 4%-18%; 0%-11%).

Análisis de la prevalencia de los diferentes genotipos de HPV según el tipo de lesión.

En las pacientes con CCU la prevalencia del HPV 16 fue 84% (IC95%: 66-120), seguido de HPV 31 y 33 con iguales porcentajes 5,5 %, cuarto en frecuencia el HPV 18, 35, 52,56 y 58 con un 1% y ausencia de los genotipos 45,51 y 65.

En las portadoras de HSIL la prevalencia de los genotipos de HPV ordenados de mayor a menor, fueron: HPV 16: 52 % (IC 95%: 38-65); HPV31: 14% (IC 95%: 5-24); HPV 33: 11 % (IC95% 2-19); HPV 35 y 45: 7% (IC 95%: 7 -18) cada uno; el 9% restante está compuesto por HPV 18, 51, 52, 56, 58 y 65.

Análisis de las infecciones únicas y múltiples, por tipo de lesión.

Las pacientes con HSIL presentaron 51,8 % de IU, 39,2% de IM con 9% de negativos.

En el grupo de CCU el porcentaje para IU fue 53 %, 37% para IM y 10% de negativos.

De la prevalencia de los genotipos de HPV en las IU, sin discriminar por tipo de lesión, el HPV 16 se encontró en un 61,5 % seguido del HPV 31 en un 13%, luego el HPV 33 en un 7,7 % y el HPV 45 y 65 en un 5,3% cada uno. El porcentaje restante lo forman los HPV 51, 52, 65 con un 2,4 % para cada genotipo.

Se discriminan los genotipos de HPV de IU por tipo de lesión en la Tabla 3.

Tabla 3. Distribución de los Genotipos de HPV por tipo de lesión (Infecciones Únicas)

HPV	CCU n: 10 (%)	HSIL n: 29(%)
HPV 16	9 (90)	15 (51,8)
HPV 31	0	5 (17,2)
HPV 33	0	3
HPV 45	0	2
HPV 56	1 (10)	1
OTROS	0	3

Nota- Los porcentajes corresponden al total de las IU, cualquiera sea la lesión, por lo que tomamos 100% el total de las IU en los CCU (10 casos) y el total de las IU en las HSIL (29 casos)

En las infecciones múltiples se hallaron varias combinaciones de diferentes genotipos que se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de las diferentes combinaciones de genotipos de HPV según tipo de lesión cervical en las IM.

Genotipos de HPV	HSIL (N casos)	CCU (N casos)	Totales
16 -18	0	1	1
16 - 31	2	1	3
16 - 33	1	1	2
16 - 35	2	1	3
16 - 51	1	0	1
16 - 52	2	1	3
16 - 56	2	0	2
16 - 58	0	1	1
33 - 45	1	0	1
16 -18 - 35	1	0	1
16 -31 - 18	1	0	1
16 - 33- 45	1	0	1
16 - 35- 58	1	0	1
16 -31 -33	0	1	1
TOTALES	15	7	22

DISCUSIÓN

Según la *American Cancer Society* (ACS), la edad promedio del diagnóstico del cáncer cervical a nivel mundial es alrededor de los 50 años, ⁽¹³⁾ un 20% de los cánceres de cuello uterino se diagnostican luego de los 65 años y es raro que este cáncer se presente antes de los 20 años. En nuestro estudio, la edad promedio de diagnóstico fue también cercana a los 50 años, un 26,5% de los CCU se presentó en mayores de 60 años con un límite inferior de 29 años, concordando con los datos reportados por la ACS.

En nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes (68 %) con HSIL tenía entre 20 y 29 años con una media de 37,4 años lo que concuerda con las estadísticas internacionales y nacionales ^(7, 11, 14).

Dentro de los 18 genotipos de HPV considerados de alto riesgo, los más frecuentes a nivel de las series mundiales en HSIL Y CCU son el HPV 16 y el HPV 18 ^(7, 15, 16, 17), asociándose este último a lesiones de tipo glandular. En esta muestra, el HPV 16, fue el de mayor prevalencia concordando con todas las series nacionales e internacionales ^(7,15,18,19). La prevalencia de HPV 16 en las HSIL fue de 61,5 % acorde a uno de los estudios realizados en el país, que encontraron HPV 16 en 56,4% (IC 95%: 39,6 a 72,1) ⁽¹¹⁾, pero en discordancia con el estudio de Berois donde el HPV 18 es el segundo en frecuencia.

De las IM observamos un 36,7% para CCU y 26,7% para HSIL. Estos porcentajes superan los reportados tanto a nivel nacional como internacional ^(7, 12, 15), los que comparamos en la Tabla 5. Sería algo a valorar posteriormente ya que las IM tienen peor pronóstico que las IU¹⁵.

En cuanto al genotipo HPV 18, segundo en frecuencia en las series mundiales, en esta muestra se observa solo asociado al HPV 16 en las infecciones múltiples en un porcentaje muy bajo (2/22) que no es el de otras series mencionadas ^(7, 15, 17, 18). En el estudio realizado por Berois en nuestro

país el HPV 18 se encontró en un 8,5% de los CCU siendo el segundo en prevalencia. ⁽¹²⁾

Tabla 5. Comparación de las IU e IM según la región geográfica estudiada

Autor	Región geográfica	Tipo de lesión	IM (%)
Rodriguez et al ¹¹	Uruguay - CHPR	HSIL	12,8
Berois et al ¹²	Uruguay-CHPR	CCU	1,7
Sohja et al ¹⁵	Oeste mediterráneo	HSIL CCU	13,5 12,5
Pérez et al	Uruguay - HC	CCU HSIL	37,7 26,7

IU- Infecciones únicas; IM- Infecciones múltiples

En el estudio de Stoler H ⁽²⁰⁾ el HPV 18 tuvo una prevalencia menor que el HPV 31 (para CIN 2 más) quedando en tercer lugar en prevalencia, concordando parcialmente con la muestra que analizamos, donde el HPV 16 y 31 son los primeros; sin embargo, el HPV 18 prevalece en los últimos lugares.

Una de las razones podría ser que se encontró solamente 1 caso de adenocarcinoma invasor y no se encontraron adenocarcinomas in situ, destacando que el HPV 18 es más frecuente en lesiones glandulares. Sin embargo, concuerda con el trabajo realizado en Uruguay de Rodríguez et al, ⁽¹¹⁾ quien analizó los diferentes genotipos de HPV en tacos de anatomía patológica con HSIL / CIN 3 y carcinoma in situ, donde tampoco hallaron el HPV 18 ⁽¹¹⁾. En otro estudio realizado en nuestro país en muestras de citología se observa el HPV 16 como el más prevalente en las HSIL, seguido del HPV 58 (13%), HPV 68 (10.9%) y HPV 51 (8.7%). No observándose el HPV 18 para HSIL ni CCU, igual que sucede en esta muestra ⁽¹⁵⁾. Otra hipótesis puede ser que el HPV 45 haya tomado el lugar del HPV 18 por ser de la misma línea filogenética, pero en esta muestra el HPV 45 tiene un 5,3% para las infecciones únicas y en las múltiples ocupa un lugar poco significativo encontrándose en dos

pacientes junto al HPV 16. De todos modos, el número limitado de muestras analizadas no nos permite realizar una conclusión categórica al respecto.

Analizando los casos negativos, observamos que para el CCU el HPV se encontró en un 89% de los casos (17/19) estando acorde con la literatura mundial (7, 16).

La prevalencia de HPV en las HSIL fue de un 78%, estando por debajo de lo que cita la literatura mundial con una prevalencia de 84,6% (17). Esto puede deberse a varios factores: calidad de la muestra, de la conservación o del transporte, siendo algo fundamental de resaltar la no utilización del p16 para catalogar los CIN 2 en los años en que se realizó la recolección de muestras. Desde el proyecto LAST (21), se realiza el marcador P16 como técnica de inmuno-histoquímica, para catalogar las neoplasias intraepiteliales tipo 2 como HSIL. Puede ser posible que algunos de los CIN 2 detectados hubieran sido P16 negativos y por ende no tener ADN viral de alto riesgo. Igualmente, en el estudio de Rodríguez et al poseen igual número de negativos para los HSIL, lo cual llama la atención dado que el tipo de muestra utilizada en ese estudio fue de tacos de anatomía patológica y aquí se realizó la toma de muestra en fresco lo que aumentaría la posibilidad de hallar ADN viral (11).

En cuanto a las fortalezas del estudio, es el tercer estudio realizado en el país de prevalencia de HPV en las HSIL y CCU. Fue realizado en una muestra nunca antes estudiada, dado que fue en una población del Hospital de Clínicas. Un aspecto muy importante es la toma de la muestra; ésta fue realizada mediante toma de muestra a la paciente portadora de la lesión sin estar ésta previamente biopsiada (muestras cérvico-vaginales), siendo el primer estudio de esta característica en el país aumentando la fidelidad de la muestra.

En cuanto a las debilidades la principal es el N de la muestra, los pocos casos de adenocarcinoma y la cantidad de HPV negativos en las muestras no acorde con las estadísticas generales.

CONCLUSIONES

En este estudio, el análisis de la presencia de HPV en muestras de lesiones de alto grado o cáncer mostró una alta frecuencia del HPV 16, sólo o acompañado de otros genotipos de HPV. La frecuencia hallada es mayor que la reportada anteriormente para HPV 16 para CCU, mientras que la frecuencia detectada para HPV 18 fue menos prevalente, 2/75 siempre en IM.

En este estudio encontramos que le siguen en frecuencia los genotipos 31, 33 y 45.

En este contexto, los genotipos vacunales (16 y 18) cubren el genotipo más prevalente en las HSIL y CCU en esta población del Hospital de Clínicas de Montevideo Uruguay. Pero no cubren los otros genotipos que le siguen en frecuencia.

AGRADECIMIENTOS

Laboratorio ATGen, Natalia Caballero Lic. en Estadística.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Declaramos no tener ningún conflicto de interés. Este trabajo fue financiado por el Laboratorio ATGen donde se realizó la tipificación de HPV.

NOTA DEL EDITOR

El editor responsable es el Dr. Francisco Cópola.

REFERENCIAS

1. Organización panamericana de la salud. Programa de Cáncer. Cáncer Cervicouterino. [En línea] Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es (Consultado 30 Mar 2020).

2. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. SITUACION EPIDEMIOLOGICA DEL URUGUAY EN RELACION AL CANCER. Incidencia del cáncer en el quinquenio 2012-2016 Tendencia de la mortalidad por cáncer hasta 2017. [En línea] Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Cancer-de-CUELLO-UTERINO-uc80>
3. http://colo1.msp.gub.uy/redbin/RpWebEngine.exe/Portal?BASE=VITAL_DEF1&lang=esp
4. Zur Hausen H. The role of Herpes Virus and Papilloma Viruses in Human Tumors. *Munich Med Wochenschr.* 1979;15: 811,813.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human Papillomavirus is necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(15):12-15.
6. Torné Bladé. Historia Natural de la Oncogénesis. Prevención primaria del Cáncer de Cervix. En: Torne Blade A. Pahisa Frabregas J. Cursos Clínic de formación continuada en Ginecología Oncológica y Obstetricia. A. 1st Ed Madrid: Ergón; 2014. Pg. 1-13.
7. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D. Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2011;6(10):1-15.
8. Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, Cunha MJ; CLEOPATRE Portugal Study Group a. Human papillomavirus type distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and cervical cancer in Portugal: a CLEOPATRE II Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(3):500-6.
9. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS-M, Bain PA, Maranda L, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes among African Women with Normal Cervical Cytology and Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0122488. doi:10.1371/journal.pone.0122488
10. Denny L, Adewole I, Anorlu R et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in invasive cervical cancer in sub-Saharan Africa. *Int. J. Cancer* 2014;134:1389-1398
11. Rodríguez G, Fernández F, Barrios E. Detección de los tipos virales 16, 18, 31 y 33 de papillomavirus humano en displasias severas y carcinoma in situ de cuello uterino. *Revista Médica del Uruguay.* 2009;25:2005-2011.
12. American Cancer Society- Cervical Cancer- Key Statistics for Cervical Cancer. [En línea] Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>
13. Berois N, De Cremoux P, Mazal D et al. Prevalence and Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Invasive Carcinoma of the Uterine Cervix in Uruguay. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:527 - 532
14. Rodríguez G, Barrios E, Vassallo J. Características epidemiológicas de una población que accedió al programa de prevención de cáncer de cuello uterino en Uruguay. *Revista Médica del Uruguay.* 2005;21:200-206.
15. Shoja Z, Farahmand M, Hosseini N, Jalilvand S: A Meta-Analysis on Human Papillomavirus Type Distribution among Women with Cervical Neoplasia in the WHO Eastern Mediterranean Region. *Intervirol.* 2019;62:101-111.
16. Bernad E, Port- Salort M, Fabre M, Heard I. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infectious Diseases,* 2013;1(11):373-378.
17. Beca F, Pinheiro J, Rios E. Genotypes and prevalence of HPV Single and Multiple current infection in woman with HSIL. *Diagnostic Cytopathology.* 2014;42(11): 919-923.
18. Monsonego J, Cox T, Behrens C. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesion in a large U:S screening population. *Gynecology Oncology.* 2015;137:47-54.
19. Ramas V, Santiago M, Bonilla S. Human Papillomavirus Genotypes Distribution in Cervical Samples From Uruguayan Women. *J Med Virol.* 2013;85(5):845-51. doi: 10.1002/jmv.23479.
20. Stoler M, Wright T, Parvu V, Vaughan L, Yanson K, Eckert K, et al. The Onclarity Human Papillomavirus Trial: Design, methods, and baseline results. *Gynecologic Oncology.* 2018;149:498-505
21. Darragh T, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Low Genital Tract Dis.* 2012;16:205-242.