

Detección de lesiones precancerosas en cuello uterino e infección por VPH en mujeres en la región de Maniapure, Edo. Bolívar

Andrés Fuenmayor^{1*} (ORCID: 0000-000-304909353), Verónica Pérez¹, Carlos Fernández¹ (ORCID 0000-0002-6487-5178), José Coronado¹, Maira Ávila² (ORCID: 0000-000-216246633), Andreína Fernandes² (ORCID: 0000-000-305892696), Jairo Fuenmayor³.

¹Estudiante de Medicina de la Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas 1050, Venezuela.

²Laboratorio de Genética Molecular. Instituto de Oncología y Hematología, MPPS. Caracas 1050, Venezuela.

³Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas 1050, Venezuela.

*Correspondencia del autor: andresfuenma@gmail.com

RESUMEN:

El Virus de Papiloma Humano (VPH) es el agente causal del cáncer de cuello uterino (CCU), patología que constituye la segunda causa de muerte oncológica en Venezuela. La detección temprana y el tratamiento precoz de lesiones precancerosas previenen hasta 80% de los casos de CCU. En Venezuela, el difícil acceso a las pruebas de detección y despistaje de la enfermedad trae como consecuencia que el CCU sea detectado en fases avanzadas, sobre todo en poblaciones indígenas que se encuentran más vulnerables. El objetivo del trabajo fue detectar la presencia de lesiones precancerosas de cuello uterino y de la infección por VPH en 60 mujeres que asistieron a la consulta de ginecología en el ambulatorio de Maniapure, Estado Bolívar-Venezuela. Se realizó el estudio para la detección de lesiones precancerosas de cuello uterino, mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), prueba de Schiller y citología convencional (prueba de Papanicolau). La detección y tipificación de VPH se realizó mediante PCR. 58,3% de las mujeres del estudio pertenecían a la comunidad indígena Eñepa y 41,7% eran mujeres criollas. Por la prueba de Schiller se observó que en 8,33% de las pacientes se evidenciaron irregularidades en la tinción del epitelio exocervical, sugestivas de infección por VPH. 10,0% de las mujeres resultaron positivas para la IVAA. 81,67% fueron negativas para lesión intraepitelial en el reporte citopatológico. La frecuencia global de detección de VPH fue de 35,0%. La infección por VPH se detectó en 45,71% de las mujeres Eñepa y en 20,0% de las criollas. 71,43% del total tenían infección con genotipos de alto riesgo oncogénico en infecciones únicas. En las pacientes criollas el porcentaje de infección viral fue menor, en comparación con la población indígena, por lo que es necesario mejorar los programas de pesquisa de CCU en esta población.

Palabras clave: lesiones precancerosas, VPH, prueba de Schiller, inspección visual, cuello uterino.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de cuello uterino (CCU) constituye la segunda causa de neoplasia y de muerte en las mujeres a nivel mundial, precedido solamente por el cáncer de mama que ocupa la primera causa de mortalidad [1,2]. Cada año son diagnosticados 500.000 nuevos casos, de los cuales se ha estimado que el 80% se originan en los países en desarrollo y alrededor de 250.000 mujeres mueren anualmente debido a complicaciones de esta patología [3]. En Venezuela, para el año 2012, se registró una incidencia estandarizada de CCU de 27,35 y una tasa de mortalidad de 11,80, por cada 100.000 mujeres respectivamente, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana [4].

El agente causal del CCU es el Virus de Papiloma Humano (VPH), establecido como la infección viral de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial [5]. Se estima que hay en el mundo más de 290 millones de mujeres infectadas con este virus. Las estimaciones de la prevalencia de VPH varían entre el 14% a más del 90%, siendo los países en vías de desarrollo los más afectados [3,5].

VPH es un virus pequeño de ADN, perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, el cual presenta un tropismo específico por los queratinocitos [6]. Posee un genoma de aproximadamente 8.000 pares de bases, compuesto de ocho marcos abiertos de lectura de expresión temprana, dos de expresión tardía y una región de control no codificadora. Las principales oncoproteínas de alto riesgo son E6 y E7, las cuales inactivan a la proteína supresora de tumores p53 y a la proteína del Retinoblastoma (pRb), respectivamente, con lo cual aumentan la tasa de proliferación celular desarrollando neoplasias [7].

En general, muchas de las infecciones genitales causadas por este virus se asocian con tumores benignos, que por lo general desaparecen espontáneamente después de un período de meses o años; considerándose una infección viral transitoria que puede permanecer indetectable en aproximadamente el 90% de las mujeres. Solamente un pequeño número de casos de las lesiones benignas pueden progresar hacia neoplasia y cáncer [8,9]. Una infección persistente con VPH de alto riesgo oncogénico, entre ellos, los

genotipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 56, 59, 68 y 73 en aproximadamente el 5 % de los casos, conduce al desarrollo de lesiones cervicales y al CCU [3,9,10,11,12].

Específicamente, en el estado Bolívar, se registró una tasa estandarizada de incidencia de 28,46 y de mortalidad por CCU de 12,90, por cada 100.000 mujeres, siendo esta la causa más frecuente de muerte por cáncer en este estado venezolano [4]. Este estado es una de las 24 entidades federales de Venezuela, ubicada al sureste del territorio y es el hogar de múltiples grupos étnicos originarios del país, representando el 4% de la población. En este estado se ubica el municipio Cedeño, donde se encuentra la región de Maniapure, representada por una superficie cercana a los 1.500 kilómetros cuadrados, entre Caicara del Orinoco y la población Pijiguaos al noroccidente del estado Bolívar [13].

Es una región rural de bajos recursos y de difícil acceso por vía terrestre, las características geográficas de la región y socioculturales de las poblaciones indígenas, dificultan el cumplimiento de los programas de salud, así como los programas de despistaje y diagnóstico de lesiones preinvasoras de cuello uterino. Se caracteriza por presentar una muy baja densidad de población, conformada por 42 caseríos o comunidades, de los cuales 34 son criollas y 8 indígenas, de la etnia Panare o también conocida como Eñepa [13].

Los Eñepa son una etnia indígena venezolana, que representa una de las poblaciones indígenas culturalmente más vigorosas del estado, por su característica resistencia a la aculturación. Se trata de una etnia muy cerrada, con creencias y costumbres sumamente arraigadas, practican la monogamia, la mujer núbil se casa generalmente a una edad temprana entre los 13 y 15 años, el hombre es siempre el jefe del hogar y en algunas ocasiones habla el español, el cual está restringido para las mujeres en la mayoría de los casos [13].

En los países desarrollados el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de las lesiones precancerosas previene hasta el 80% de los casos de CCU. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo como Venezuela, el difícil acceso a las pruebas de detección y despistaje de la enfermedad trae como consecuencia que el CCU detecte en fases más avanzadas [3].

A pesar que muchas organizaciones sanitarias tienen como objetivo mejorar la salud de poblaciones indígenas, el perfil de salud y epidemiológico de mujeres indígenas es desconocido, en parte debido a la falta de investigación y a los precarios sistemas de información que manejen la morbi-mortalidad de estos grupos [14].

En Suramérica, algunos estudios han reportado la prevalencia de VPH y de lesiones intraepiteliales cervicales (LIE) en mujeres indígenas en la selva, mientras que otros han evaluado grupos indígenas de regiones más urbanizadas del continente. En poblaciones que muestran interacción con sociedades urbanizadas, se ha reportado una prevalencia de VPH entre 14 y 60% en mujeres asintomáticas [14].

Por ser el CCU un problema de salud pública nacional y debido a la ausencia de estudios sobre el riesgo de esta patología en poblaciones indígenas y en esta región en particular, se decidió realizar esta investigación en comunidades tanto indígenas como criollas, a fin de detectar lesiones precancerosas y la presencia de VPH en cuello uterino en población femenina de Maniapure, estado Bolívar.

MÉTODOS:

El presente estudio estuvo enmarcado en una investigación de tipo descriptivo, transversal, observacional.

Población y muestra

La población estuvo constituida por todas las pacientes que asistieron a la consulta de ginecología en el ambulatorio tipo II “La Milagrosa”, de la región de Maniapure, del municipio Cedeño, Estado Bolívar-Venezuela, en el mes de agosto de 2016, durante la tercera edición del Campamento Universitario Multidisciplinario de Investigación y Servicio (CUMIS) 2016; de ellas se tomó una muestra no probabilística, de tipo no intencional de 60 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión: Mujeres que se hayan iniciado sexualmente, sin distinción de edad.

Criterios de exclusión: Mujer núbil; con menstruación en curso; que 48 horas previas al examen se hubiese realizado duchas vaginales, tenido relaciones sexuales o usado tampones, jabones, cremas vaginales, o medicamentos vía vaginal; mujeres hysterectomizadas.

Este estudio fue aprobado por el Centro Nacional de Bioética (CENABI) y para la toma de la muestra de cada una de las pacientes, se solicitó aprobar previamente el consentimiento informado por escrito. De igual forma, se les realizó una encuesta para conocer sus conocimientos sobre infecciones de transmisión sexual.

A cada una de las pacientes se les realizó pruebas de detección de lesiones precancerosas de cuello uterino propuestas por la OMS: inspección visual con ácido acético (IVAA), citología convencional prueba de Papanicolau y la detección molecular de VPH.

Procedimiento

A cada una de las pacientes que cumplieron con los criterios antes mencionados se les explicó verbalmente el propósito del estudio y se les solicitó por escrito el consentimiento informado para ingresar al mismo. Luego se les aplicó el protocolo de pesquisa de lesiones precancerosas de cuello uterino para realizar atención primaria, propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2013 [15], que incluye: citología convencional o prueba de Papanicolau, inspección visual con ácido acético (IVAA) y test de Schiller. A este grupo de estudio se agregó la detección de VPH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y tipificación de VPH mediante PCR múltiple.

1.- Recolección de la muestra para la citología cervical

Las pacientes fueron evaluadas mediante el examen físico, dirigido por médicos ginecólogos especialistas. Las pacientes procedieron a colocarse en posición ginecológica sobre un campo limpio, luego se realizó una inspección de genitales externos y se introdujo un espéculo vaginal de Graves estéril para tomar una muestra del epitelio plano estratificado exocervical, con una espátula de Ayre, la cual se desplazó por el orificio

cervical, luego se introdujo un hisopo estéril en el canal cervical realizando un giro de 360° para tomar la muestra del epitelio cilíndrico endocervical. Estas muestras se distendieron en una laminilla y fueron fijadas con alcohol de 96%, para ser colocadas en portalaminas previamente identificadas con los datos de la paciente. Posteriormente fueron procesadas y teñidas por el método de Papanicolaou en el Centro Médico de Caracas. Los resultados fueron reportados según el sistema Bethesda versión 2014 [16]. Luego se recolectaron los hisopados para la detección y tipificación de VPH antes de la aplicación de ácido acético, lugol o tratamiento.

2.- Recolección de la muestra de hisopado cervical

Los hisopados se tomaron de la zona de transformación, insertando el hisopo, pasando la unión escamo columnar, para coleccionar células cervicales exfoliadas desde el canal endocervical hasta el exocérnix. Los hisopos fueron colocados en tubos estériles con medio de transporte y llevados para su procesamiento al Laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Oncología y Hematología.

3.- Realización de la IVVA y test de Schiller

La IVAA se realizó aplicando ácido acético diluido al 3-5% en el cuello uterino. La prueba se consideró positiva cuando se visualizaron áreas acetoblancas densas, nítidas, bien definidas, precisas, y negativa cuando no hubo presencia de lesiones acetoblancas.

El test de Schiller se realizó mediante la exploración cervico vaginal con espéculo de Graves, utilizando solución yodoyodurada de Lugol, aplicado sobre el epitelio exocervical. El resultado positivo se determina como áreas bien definidas sin captación de yodo, de color amarillo brillante, que tocan la unión escamoso-cilíndrica (UEC) o están cerca del orificio cervical, si la UEC no es visible.

4.- Detección de VPH mediante la PCR

El aislamiento del material genómico se realizó empleando el estuche comercial Pure Link Genomic DNA Kit de Invitrogen, siguiendo las especificaciones de la casa comercial.

Para la detección de VPH se realizó una PCR convencional, utilizando los iniciadores consenso *MY09/MY11*, que amplifican una región altamente conservada del gen *L1* de 450 pb, que codifica para una proteína de la cápside viral y que permiten amplificar un extenso espectro de genotipos de VPH. Como control interno de la reacción, se incluyeron los iniciadores *PC04/GH20*, para la amplificación del gen de la β -globina, de 268 pb.

La mezcla de la PCR se llevó a cabo en un volumen de 50 μ l y para ello 1 μ g de ADN se incubó con: 6,25 μ l de buffer 10X, 0,4 μ l de dNTP's (100mM), 0,2 μ l de cada uno de los iniciadores (*MY09* y *MY11*), 4 μ l de $MgCl_2$ (50 mM), 1,2 μ l de los iniciadores de β -globina, 0,5 μ l de Taq DNA polimerasa (5U/ μ l) y agua destilada libre de nucleasas hasta completar el volumen.

La reacción de amplificación, se llevó a cabo en un termociclador Mastercycler ep, marca Eppendorf, bajo las siguientes condiciones: una etapa de desnaturalización inicial a 94°C por 4 min, seguido de 40 ciclos de desnaturalización: 94°C por 15 seg; hibridación a 55°C por 30 seg; extensión a 72°C por 45 seg. y finalmente una etapa de extensión final a 72°C por 7 min. En todas las reacciones de amplificación, se incluyó como control positivo el ADN purificado de células HeLa, infectadas con VPH tipo 18 y como control negativo, se utilizó agua destilada libre de nucleasas. Los productos de amplificación fueron visualizados mediante electroforesis en geles de agarosa al 2%, teñidos con SYBR Safe (Invitrogen). El registro fotográfico se realizó con un fotodocumentador ChemiDoc XRS (BioRad).

Una muestra se consideró positiva cuando se observó el amplificado de 450 pb correspondiente a la región *L1* de VPH y la banda de 268 pb, que corresponde a la β -globina y negativa cuando sólo se amplificó la banda de 268 pb.

5.- Tipificación de VPH mediante PCR múltiple

Las muestras que resultaron positivas se les realizó la tipificación viral mediante una PCR múltiple con el estuche comercial Seeplex HPV4 ACE Genotyping (Seegene, Inc.), el cual identifica dos genotipos de bajo riesgo como el 6 y 11, y dos de alto riesgo, como el 16 y 18, y una banda de genotipos de alto riesgo oncogénico, que incluye los tipos 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. Además presenta un control interno de 1000 pb. Los productos de amplificación fueron visualizados mediante electroforesis en geles de agarosa al 2%, teñidos con SYBR Safe (Invitrogen). El registro fotográfico se realizó con un fotodocumentador ChemiDoc XRS (BioRad). Posteriormente se procedió al análisis de los resultados.

Análisis estadísticos

En el caso de variables continuas se utilizaron promedios y desviaciones estándar, y en el caso de variables discretas, análisis de frecuencia y tablas de contingencia. Se realizó la prueba de Fisher y Análisis de Varianza con el programa estadístico R, versión 3.2.3. Se obtuvo un valor de $p < 0,05$, con una razón de ventajas (odds ratio) de 3,36 e intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

De las 60 mujeres que participaron en el estudio, el 100% aceptó las condiciones del consentimiento informado para la de detección de lesiones precancerosas de cuello uterino, mediante la inspección visual con ácido acético (IVAA), Test de Schiller, citología convencional (prueba de Papanicolau) y la detección molecular de infección por VPH, el 58,3% (35/60) pertenecían a la comunidad indígena Eñepa y el 41,7% (25/60) eran mujeres criollas de la región de Maniapure, estado Bolívar.

En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas de cada población evaluada. La población criolla mostró un promedio de edad ligeramente mayor que el de la población indígena, sin diferencias estadísticamente significativas. La mayoría de las mujeres tanto criollas, como indígenas son de estado civil casadas, encargadas de los

oficios del hogar. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en cuanto al uso de anticonceptivos orales (ACO), conocimiento de ITS y si sabe evitar el contagio de ITS.

Tabla 1.- Datos sociodemográficos de la población criolla y la población Eñepa, incluida en el estudio.

	POBLACIÓN CRIOLLA (N: 25)	POBLACIÓN EÑEPA (N: 35)	Valor de p*
	% (n)	% (n)	
Promedio de edad	33,00±11,29 años (Rango: 18-56)	29,97±15,43 años (Rango: 13-67)	0,409
Estado civil			0,627
Soltera	20% (5)	28,57% (10)	
Unida	4% (1)	0% (0)	
Casada	68% (17)	65,71% (23)	
Separada	8% (2)	0% (0)	
No responde	0% (0)	5,71% (2)	
Actividad			0,683
Oficios del hogar	52% (13)	45,71% (16)	
Trabaja	28% (7)	48,57% (17)	
Estudiante	12% (3)	0% (0)	
Desempleada	8% (2)	0% (0)	
No responde	0% (0)	5,71% (2)	
Nº de parejas	1,44±0,58 (Rango: 1-3)	0,74±0,44 (Rango: 1-2)	0,000
Nº de embarazos	4,28±3,95 (Rango: 1-18)	2,79±1,93 (Rango: 1-7)	0,102
Uso de ACO	28% (7)	2,85% (1)	0,002
Conoce de ITS	68% (17)	5,71% (2)	0,000
Sabe evitar las ITS	36% (9)	2,85% (1)	0,000

*p<0,05

En la figura 1 se muestran las ITS conocidas por las pacientes del estudio, según las respuestas obtenidas a partir de la encuesta realizada. Al respecto, tan solo 5,88% (1/17) de las pacientes criollas indicó conocer el VPH como ITS. La más frecuente en ambas poblaciones fue la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

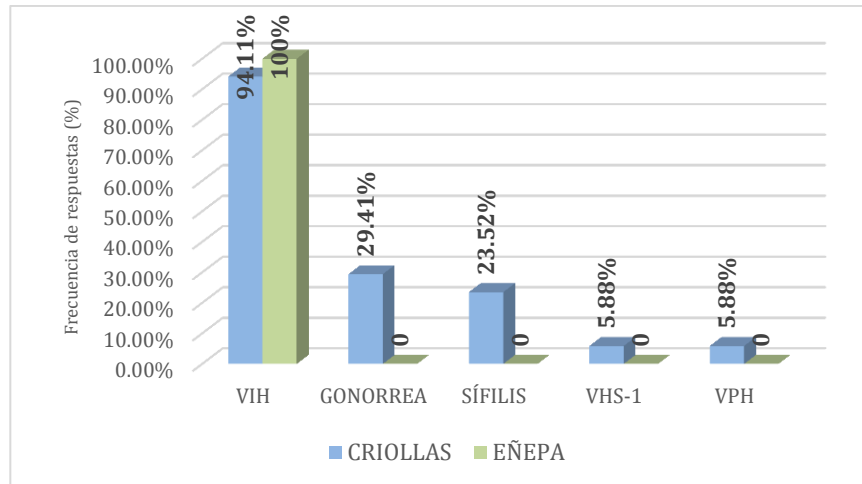


Figura 1.- Infecciones de transmisión sexual conocidas por la población de mujeres, tanto criollas, como indígenas.

Al analizar los resultados de la prueba de Schiller se observó que de las 60 mujeres que participaron en el estudio, solo en un 8,33% (5/60) se evidenciaron irregularidades en la tinción del epitelio exocervical, con zonas hipocaptantes compatibles con una alteración del mismo, sugestivas de infección por VPH. Con respecto a la inspección visual con ácido acético, se observó que el 10,0% (6/60) de las mujeres evaluadas resultaron positivas para esta prueba. Del total de la población incluida, 81,67% (49/60) fueron negativas para lesiones intraepiteliales, en el reporte citopatológico.

En la tabla 2 se muestra la distribución de las pacientes según la población a la que pertenecía, en base a los resultados del Test de Schiller, IVAA, citología y detección de VPH. En el grupo de mujeres criollas se reportó un solo caso de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), mientras que en la población Eñepa se reportaron 3 casos de LIEBG, 1 caso de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) y un reporte de ASCUS. La infección por VPH se detectó en 35,00% (21/60) de la totalidad de las mujeres del estudio. En la tabla 2 se muestran los resultados de la detección de VPH en los hisopados de cuello uterino, según la población estudiada, encontrando que la mayor frecuencia se reportó en la comunidad Eñepa, mostrándose una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 2.- Pruebas de detección de lesiones precancerosas de cuello uterino e infección por VPH en población indígena y criolla.

	POBLACIÓN CRIOLLA (N=25)	POBLACIÓN EÑEPA (N=35)	Valor de p*
	% (n)	% (n)	
Test de Schiller	8,00% (2)	11,42% (4)	0,799
IVAA	16,00% (4)	5,71% (2)	0,088
Citología	4,00% (1)	14,29% (5)	0,999
VPH	20,00% (5)	45,71% (16)	0,031*

*p<0,05; IVAA: Inspección Visual con Ácido Acético; VPH: Virus de Papiloma Humano.

Dentro de la población indígena, positiva para VPH, el promedio de edad fue de 23,31±10,10 años, en comparación con el grupo VPH negativo, con un promedio de 35,53±16,72 años (p= 0,015). Dentro de la población criolla, el grupo de mujeres VPH positivas tuvo un promedio de edad de 36,20±11,39 años, mientras que las mujeres VPH negativas el promedio de edad fue de 32,20±11,42 años (p= 0,490).

Con respecto a la evaluación de los genotipos de VPH, se observó que de las 21 mujeres que presentaron infección por VPH, el 71,43% (15/21) de las mismas tenían infección con genotipos de alto riesgo oncogénico, siendo el más frecuente el tipo HRC, que incluye los genotipos 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, con 60,0% (9/15), seguido del tipo 18 con 33,33% (5/15) y el tipo 16 con 6,67% (1/15). En un 28,57% (6/21) de los casos no se pudo identificar el genotipo mediante la metodología utilizada.

Específicamente, en la comunidad indígena la infección con genotipos de alto riesgo oncogénico se detectó en el 28,57% (10/35) de la población estudiada, mientras que en la comunidad criolla se detectó en el 20,0% (5/25). En la figura 2 se muestra la distribución de los genotipos encontrados, tanto en la comunidad indígena, como en la comunidad criolla.

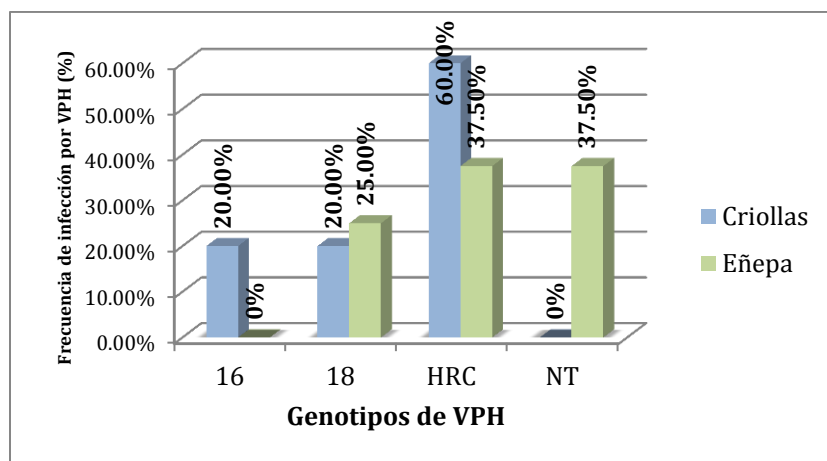


Figura 2.- Frecuencia de los genotipos de VPH presentes en las comunidades del estudio. HRC: Genotipos de alto riesgo; NT: no tipificable.

Al relacionar los resultados de la citología cervical, la prueba de Schiller y el IVAA, con la detección de la infección por VPH mediante PCR, se observó que solo una paciente (2,85%) perteneciente a una comunidad indígena presentaba un LIEAG, con una prueba de Schiller hipocaptante compatible con infección de VPH y en la cual se detectó VPH de alto riesgo oncogénico (HRC). Así mismo, 3 pacientes presentaron LIEBG, de las cuales 2 resultaron negativas para las otras pruebas y 1 de las pacientes presentó infección con VPH no tipificable, con prueba de ácido acético y Schiller positivas. En el caso de las criollas, solo 1 paciente presentó un LIEBG, con prueba de IVAA y Schiller negativas, pero con presencia de VPH tipo 18, de alto riesgo oncogénico.

DISCUSIÓN

Dentro de la población femenina incluida en el estudio, 58,3% pertenecía a la etnia Eñepa, mientras que 41,7% correspondía a población criolla de Maniapure, con un promedio de edad de de 29,97 y 33,00 años, respectivamente. La etnia Eñepa mostró más alteraciones a nivel del cuello uterino, en comparación con las mujeres criollas, según la triple detección.

Son pocos los estudios que hacen referencia a la prevalencia de lesiones premalignas en cuello uterino y a la detección de VPH en comunidades indígenas, ubicadas en lugares de difícil acceso, sin embargo, se ha reportado una frecuencia de

infección viral entre 19 y 38% entre comunidades indígenas de varios países [17]. En el presente estudio la frecuencia global de detección de VPH fue de 36,67%, con una alta frecuencia de genotipos de alto riesgo oncogénico en infecciones únicas. En las pacientes criollas el porcentaje de infección viral fue menor, en comparación con la población indígena.

Nicita y col. [18], reportan la presencia de VPH con una frecuencia de 35% en mujeres indígenas del municipio Alto Orinoco, del estado Amazonas - Venezuela, siendo los genotipos más comunes el 6 y 11 de bajo riesgo oncogénico. Por su parte, Rodrigues y col., reportan una frecuencia de VPH de 28,6% en mujeres indígenas de la etnia Panará, en Brasil, con 41,6% de genotipos de alto riesgo oncogénico 16, 18 o 45. De igual forma indican que 10,7% de la población estudiada presentó atipias celulares en el estudio citopatológico, reportando un 22,2% para LIEBG y LIEAG, respectivamente [17]. Fonseca y col. [14], reportan 34,1% de positividad para VPH de alto riesgo 16, 31 y 18 en población Yanomami del Amazonas Brasileiro, con 5,1% de anomalías celulares según reporte citopatológico, mientras que Mongelos y col. [19], indican la presencia de VPH en 16% de población indígena paraguaya, siendo el tipo 16 el más frecuente, seguido del tipo 58 de alto riesgo oncogénico.

Las diferencias observadas en la frecuencia de detección pueden deberse al patrón de distribución de la infección por VPH registrado a nivel mundial, el cual depende de factores como las diferencias geográficas, étnicas y raciales [20]. A su vez, se pueden asociar con la variación en la sensibilidad y especificidad de las técnicas utilizadas para la detección de VPH, incluso en la selección de los iniciadores que flanquean regiones específicas del genoma viral [21].

En cuanto al grupo etario, las pacientes del grupo indígena mostraron una relación estadísticamente significativa entre la presencia de VPH en cuello uterino y el promedio de edad. En un estudio transversal donde se evaluó la prevalencia de VPH en 13 países, se estimó que entre 1,4% y 25,6% de las mujeres con citología normal presentaban la infección viral, con marcadas diferencias según el rango de edad y la región geográfica, siendo la prevalencia global de 10,4%. Estos autores concluyen que la prevalencia fue

mayor en países menos desarrollados, en comparación con países desarrollados (15,5% vs 10,0%) y que fue más alta en mujeres jóvenes [22], lo que podría explicar la mayor frecuencia de VPH en el grupo de Eñepa, en el cual el promedio de edad fue de 29,97 años.

Carcopino y col. [23], indican que 28,64% de las pacientes menores de 30 años mostraron positividad para el virus, con altas cargas virales, sugiriendo una relación con la reciente infección, sin necesidad de tener un significado clínico. En general, la curva de infección por VPH es consistente en todas las regiones del mundo. Muestra un pico de prevalencia después del inicio de las relaciones sexuales y hasta los 30 años, que puede alcanzar cifras del 80% en determinadas poblaciones. Este incremento es debido a las infecciones transitorias que son rápidamente eliminadas. Posteriormente disminuye y se estabiliza progresivamente a partir de la mediana edad [24].

Para comprender estos resultados debemos analizarlos desde el punto de vista socio-cultural que predominan en estos grupos étnicos. La interacción entre criollos e indígenas en estas comunidades se pone de manifiesto en todos los aspectos de la vida social de los habitantes, como pueden ser la alimentación o aspectos psicosociobiológicos, incluyendo la conducta sexual.

Es importante recalcar la necesidad de programas de educación en salud dirigidos a estas comunidades [25,26], ya que encontramos que poco más de la mitad de las pacientes de este estudio desconocían la existencia de infecciones transmitidas mediante la actividad sexual. De las mujeres que afirmaron conocerlas, solo una mencionó la infección por VPH. De igual forma, llama la atención que tan solo 10 pacientes refirieron conocer la forma de evitar estas ITS. Por su parte, casi la mitad de las pacientes afirmaron conocer los métodos anticonceptivos, lo que nos lleva a pensar que en estas poblaciones en general, existe un desconocimiento en cuanto a diferenciar el correcto uso de los métodos anticonceptivos, con respecto a los métodos preventivos para ITS.

Los resultados obtenidos denotan la necesidad de trasladar las políticas de salud pública (educación, prevención y despistaje de infecciones de transmisión sexual) a las comunidades de difícil acceso, superando para ello las barreras culturales que poseen

estas comunidades. La combinación de medidas gubernamentales, profesionales comprometidos y habitantes capacitados, se corresponden con una importante estrategia para controlar estas patologías, desarrollando programas a largo plazo que aseguren evolución y tratamiento adecuado a las pacientes.

Según las últimas guías americanas, el cribado de cáncer de cuello uterino debe realizarse en toda paciente a partir de los 21 años, con una citología convencional o en fase líquida, cada 3 años. A partir de los 30 años se debe añadir la determinación de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico mediante biología molecular, en conjunto con la citología, pudiendo alargar los períodos de evaluación a cada 5 años, en caso de resultar negativo. Luego de los 65 años de edad no está indicado el despistaje, si la paciente ha llevado un buen control y no tiene factores de riesgo para el desarrollo de la infección, por ejemplo, una nueva pareja sexual [27,28]. Sin embargo, en países como Venezuela, Colombia y Brasil, la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino se mantiene alta y estable, debido a que el despistaje es oportunista [20].

Otra de las medidas importantes a tomar en cuenta para la prevención eficaz de esta patología es la vacuna contra el VPH, que en nuestro país no está disponible en el sistema público. Existen tres vacunas disponibles a nivel mundial, las cuales protegen contra los genotipos 16 y 18, de alto riesgo oncogénico, principales responsables del desarrollo de CCU. La aplicación ideal de la misma es en niñas entre 9 y 12 años de edad, y que no sean sexualmente activas, sin embargo este criterio no es limitante para su administración. Si se aplican sus tres dosis en el periodo de 6 meses como es estipulado, su eficacia se ha reportado hasta en un 99% [29].

Una de las limitaciones del estudio fue el método para seleccionar la muestra. Es bien sabido que el muestreo no probabilístico es bastante frecuente en estudios descriptivos [30], aunque este no asegure la total representación de la población, ya que no todos los sujetos tienen la misma probabilidad de ser seleccionados [31]. Sin embargo, el estudio iba dirigido a una población específica, ubicada en una zona de difícil acceso, aunado al hecho de que se contaba solo con un mes para realizar la recolección de las muestras, por lo que se planteó el muestreo no probabilístico. Debido a las creencias y

costumbres de la población Eñepa, se informó al centro de salud y se coordinó un primer contacto con el Cacique para explicar los objetivos del estudio y obtener la aprobación de la participación del grupo de mujeres presentes. Seguidamente, se informó a las candidatas las condiciones y el diseño del protocolo, además de los posibles beneficios, siendo invitadas a participar.

CONCLUSIONES:

En esta serie el grupo de mujeres indígenas presentó mayor proporción de genotipos de alto riesgo oncogénico, asociados a cambios citológicos del cuello uterino, en comparación con la población criolla. Con base en estos hallazgos, recomendamos crear campañas de detección temprana de lesiones precancerosas en poblaciones vulnerables y de difícil acceso, y que incluyan la tipificación de VPH. Además de diseñar programas para la formación de promotores de salud que puedan difundir la información adecuada sobre la prevención de infecciones de transmisión sexual, siempre respetando las costumbres y tradiciones de las poblaciones indígenas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado por el proyecto FONACIT 2011000413.

REFERENCIAS

1. Galceran J, Marcos- Graguera R, Izquierdo A y Borrás J (2006) **Carcinoma Invasor y Lesiones Premalignas del Cuello Uterino en los Registros Poblacionales: Utilidad y Limitaciones** en: Virus del papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y prevención, Ed: de San José S, García A. (Madrid: Sociedad Española de Epidemiología) 15-29 (4ª Monografía).

2. Bosch F (2008) **Epidemiología de las infecciones por papilomavirus y lesiones asociadas** en: Colposcopia y patología del tracto genital inferior. En la era de la vacunación, Ed: Tatti S. (Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana) 57-63.
3. Graterol I, Finol H y Correnti M (2006) **Virus del papiloma humano en lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de cuello uterino. Tipificación y Ultraestructura.** *Rev Soc Ven Microbiol* **26**(2):89-94.
4. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección General de Epidemiología. Anuario de Mortalidad 2012. República Bolivariana de Venezuela [www.mpps.gob.ve]. Fecha de acceso: 20/08/2017.
5. Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer de cuello uterino. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>]. Fecha de acceso: 01/11/2017.
6. Egawa N, Egawa K, Griffin H and Doorbar J (2015) **Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia.** *Viruses* **7**(7): 3863-3890.
7. Scheurer M, Tortolero-Luna G and Adler-Storthz K (2005) **Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention.** *Int J Gynecol Cancer* **15**:727–746.
8. Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S and Tommasino M (2015) **Role of human papillomaviruses in carcinogenesis.** *ecancer* **9**:526.
9. Brown C, Kowalczyk A, Taylor E, Morgan I and Gaston K (2008) **p53 represses human papillomavirus type 16 DNA replication via the viral E2 protein.** *Virology* **5**:5.
10. Alba A, Cararach M and Rodríguez-Cerdeira C (2009) **The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology: Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques.** *Open Dermatol J* **3**:90-102.
11. Cai Q, Liang L, Shao Q, Li X and Dian A (2014) **Human papillomavirus early proteins and apoptosis.** *Arch Gynecol Obstet* **287**:541-548.
12. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo I, Stoler M, Broker T, et al (2012) **The biology and life-cycle of Human Papillomaviruses.** *Vaccine* **30**:55-70.

13. Fundación Proyecto Maniapure online [<http://www.maniapure.org>]. Fecha de acceso: 20/08/2017.
14. Fonseca A, Taeko D, Chaves T, Amorim L, Murari R, Miranda A, et al (2015) **HPV Infection and Cervical Screening in Socially Isolated Indigenous Women Inhabitants of the Amazonian Rainforest.** *PLoS ONE* **10**(7):e0133635.
15. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino.
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/105132/9789275318331_spa.pdf;jsessionid=124D7F65952C836E70E946D03A633B13?sequence=1]. Fecha de acceso: 25/07/2018.
16. Nayar R and Wilbur D (2015) **The Pap Test and Bethesda 2014.** *Acta Cytol* **59**(2):121-32.
17. Rodrigues D, Pereira E, Oliveira L and Speck S (2014) **Prevalence of cytological atypia and high-risk human papillomavirus infection in Panará indigenous women in Central Brazil.** *Cad Saude Publica* **30**(12):2587-2593.
18. Nicita G, Reigosa A, Torres J, Vázquez C, Fernández Y, Álvarez M, y col (2010) **Infección por virus del papiloma humano (VPH) en una población indígena del Amazonas venezolano.** *Salus* **14**(1):31-34.
19. Mongelos P, Mendoza L, Rodríguez-Riveros I, Castro A, Gimenez G, Araujo P, et al (2015) **Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous.** *Int J Infect Dis* **39**:44–49.
20. Correnti M, Medina F, Cavazza M, Rennola A, Ávila M, Fernandes A (2011) Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol.* **121**: 527 – 531.

21. Khan N, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekitas Y, Ohi Y, et al (2008) Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *British J Cancer*. **99**: 408 – 414.
22. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al (2007) **Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis**. *Lancet Infect Dis* **7**:453-459.
23. Carcopino X, Bolger N, Henry M, Mancini J, Boubli L, Olive D, et al (2011) **Evaluation of type-specific HPV persistence and high-risk HPV viral load quantitation in HPV positive women under 30 with normal cervical cytology**. *J Med Virol* **83**:637–643.
24. e-Oncología; 2014. [<http://www.aulaoncologia.org>]. Fecha de acceso: 20/09/2017.
25. Alterio G, Gianfranco H y Pérez H (2004) **Necesidades sentidas de conocimiento sobre el virus del papiloma humano (VPH) en las pacientes que acuden a la consulta de ginecología: propuesta de un programa educativo: Sociedad Anticancerosa del estado Lara Barquisimeto octubre-noviembre 2002**. *Bol Méd Postgrado* **20**(1):21-27.
26. Wurtak G (Ed) (2010) **International Centre for Infectious Diseases. Enhancing HPV Prevention among Indigenous Populations: International Perspectives on Health**. A Symposium of the 26th International Papillomavirus Conference, 5 July 2002, Canada.
27. National Cancer Institute. Cervical Cancer Screening (PDQ® Screening and Prevention Editorial Board) [<https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq>]. Fecha de acceso: 15/10/2017.
28. Jin X, Lipold L, McKenzie M and Sikon A (2013) **Cervical cancer screening: What's new and what's coming?** *Cleve Clin J Med* **80**(3):153-160.
29. McNamara M, Batur P, Walsh J and Johnson K (2016) **HPV Update: Vaccination, screening and associated disease**. *J Gen Intern Med* **31**(11):1360-1366.

30. Martín M, Salamanca A (2007) El muestreo en la investigación cualitativa. Nure Investigación. **27**:
31. Muestreo No Probabilístico. Metodología de la Investigación, Pontificia Universidad Católica de Chile. [] . Fecha de acceso: 03/10/2018.